

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Kerdagh Amina

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

Effet de l'hypovitaminose D sur l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients hémodialysés dans la localité de Mostaganem.

Soutenue publiquement le 07/07/2021

DEVANT LE JURY

Président	M. Benabdelmoumen Dj	MCA	U. Mostaganem
Encadreur	M. Dahmouni S	MAA	U. Mostaganem
Examineur	Mme Bengharbi Z	MCB	U. Mostaganem

Année universitaire : 2020 /2021

Remerciements

Nos remerciements s'adressent avant tout à l'éternel Dieu. Tout-puissant, maître des temps et des circonstances. Qui dans son amour, nous fait vivre et nous rend vainqueurs. A lui gloire et louange éternellement.

*Ma plus grande gratitude s'adresse à mon encadreur Monsieur **Dahmouni Saïd** qui n'a pas cessé de m'orienter au long de ce travail, je vous remercie monsieur énormément pour votre disponibilité, vos orientations et vos judicieux conseils.*

*Je tiens à remercier chaleureusement Mme **Bengharbi Z** de m'avoir honoré en acceptant d'en être examinateur du jury.*

*Mes sincères reconnaissances à Monsieur **Benabdelmoumen Dj** notre président de jury qui n'a pas cessé de m'orienter au long de ce travail et pour avoir accepté de participer à l'évaluation de ce mémoire Qu'il trouve ici l'expression de mon profond respect.*

Nous adressons nos remerciements à Dr Italhi, Dr Chaibdera et leurs équipes qui nous ont accompagnés durant notre stage. Merci de m'avoir laissé l'opportunité d'aller au bout de nos recherches au sein de leurs laboratoires

Nous remercions nos ami(es) de la promotion «biologie 2017-2021».

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont aidé à mener ce travail à bout, recevez mes remerciements et mes gratitudes les plus sincères.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma famille, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui

Particulièrement à mon chère Dadi, à l'effort qu'il a suscité au moins, de par sa rigueur.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, mon adorable mère.

A vous mes précieuses sœurs (Dhiba, fatima zohra et Kheira) qui m'ont toujours soutenu et encourager durant ces années d'études, ainsi que (kamila kaoutar et Nadim) les enfants de notre famille.

A toi mon grand-père Abderahmene, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce mémoire soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir sans oublier ma grande-mère Zohra.

A la mémoire de notre chère regrettés grand-père et grande-mère paternels.

A Aissaoui Bilel ainsi tous les membres de la famille Aissaoui, à mes très chers oncles Rabah et sa petite famille ainsi Ellhadi, merci pour votre encouragement, je prie Dieu, le tout-puissant, de vous protéger et vous procurer santé, bonheur et longue vie.

Liste des abréviations

AMPc : Adénosine mono-phosphate cyclique.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

ATP : Adénosine tri-phosphate

CaSR : Receptor Sensible au calcium.

CC : Canal Collecteur.

CLIA : Chemiluminescent Immunoassay.

CYP: Cytochrome.

D2 : Vitamine D2.

D3 : Vitamine D3.

EDTA : Ethyléediamintétraacétique.

FGF 23 : Fibroblast Growth Factor 23.

GMPc : Guanosine Monophosphate Cyclique

HNF4 α : Facteur Nucléaire alpha 4.

HPST : Hyperparathyroïdie Secondaire.

IGF-1 : Insuline-like Groth Factor.

IL-1 : Interleukine 1.

Il-6 : Interleukine 6.

IL-12 : Interleukine 12.

IRCT : Insuffisance Rénal Chronique Terminale.

LB : Lymphocyte Bone marrow.

LEC : Liquide Extra-cellulaire.

LT : lymphocyte Thymus.

MBG : Membrane Basale Glomérulaire.

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide.

OH D : Hydroxyvitamine D.

PPAR : Récepteur Activé Par Les Peroxysomes.

PTH : Parathormone.

PTHr1 : Récepteur PTH Du Type 1.

PTHrP : PTH Related Protein.

RAS-PKC zeta: Proteine kinase C d'isoforme zeta.

RLU : Unités Relatives de Lumière.

RXR : Retinoid X receptor.

TCD : Tube Contournée Distal.

TCP : Tube Contournée Proximal.

TNF- α : Facteur de nécrose tumoral α .

TRPV6: Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 6.

UVB : Ultra-violet B.

VDBP : Vitamin D Bending Protein.

VDR : Vitamin D Receptor.

VDRE : vitamin D response element.

ViD T : Vitamine D Total.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D	7
Tableau 2 : Sources alimentaires de la vitamine D	8
Tableau 3 : Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D	8
Tableau 4 : Principaux sites de stockage de la vitamine D	10
Tableau 5 : Classification de l'insuffisance rénale	28

Liste des figures

Figure 1 : Structure moléculaire de la vitamine D2 et la vitamine D3	4
Figure 2 : Illustration schématique du métabolisme de la vitamine D dans la peau humaine	5
Figure 3 : Structure moléculaire de la biosynthèse cutanée de la vitamine D2 et D3.....	6
Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D	10
Figure 5 : Régulation du métabolisme de la vitamine D3	12
Figure 6 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D	13
Figure 7 : actions biologiques de la vitamine D : effets direct et indirect	15
Figure 8 : anatomies et vascularisations des glandes parathyroïdiennes.....	16
Figure 09 : Histologie de la parathyroïde A gauche : parathyroïde normale intra-thyroïdienne. A droite : cellules oxyphiles et cellules principales	17
Figure 10 : structures de la parathormone	18
Figure 11 : La biosynthèse de la parathormone	19
Figure 12 : Schéma de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate.....	21
Figure 13 : Représentation schématique de la régulation de la calcémie et de la phosphatémie par la parathormone	23
Figure 14 : Coupe longitudinale du rein et son unité fonctionnelle	27
Figure 15 : principe du déroulement d'hémodialyse.....	30
Figure 16 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'HPT II de l'insuffisance rénale chronique à une carence en calcitriol.....	32
Figure 17 : Valeurs moyennes de la vitamine D selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	39
Figure 18 : Valeurs moyennes de la Parathormonémie selon les tranches d'âges en hyperparathyroïdie secondaire chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	40
Figure 19 : Valeurs moyennes de la calcémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	41
Figure 20 : Valeurs moyennes de la phosphorémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	41
Figure 21 : Valeurs moyennes de la créatinémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	42
Figure 22 : Valeurs moyennes de l'urémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	43
Figure 23 : Hypovitaminose D (<i>ng/ml</i>) et valeurs moyennes du phosphore (<i>mg/l</i>) et du calcium (<i>mg/l</i>) chez les hommes hémodialysés	44

Figure 24 : Hypovitaminose D (<i>ng/ml</i>) et valeurs moyennes du phosphore (<i>mg/l</i>) et du calcium (<i>mg/l</i>) chez les femmes hémodialysées	45
Figure 25 : Hypovitaminose D (<i>ng/ml</i>) et valeurs moyennes de la parathormone (<i>pg/ml</i>) pendant une hyperparathyroïdie secondaire chez les hommes hémodialysés	46
Figure 26 : Hypovitaminose D (<i>ng/ml</i>) et valeurs moyennes de la parathormone (<i>pg/ml</i>) pendant une hyperparathyroïdie secondaire chez les femmes hémodialysées	46
Figure 27 : Hypovitaminose D (<i>ng/ml</i>) et valeurs moyennes de la créatinémie (<i>mg/l</i>) et d'urémie (<i>g/l</i> valeur×10 ⁻¹) chez les hommes hémodialysés.....	48
Figure 28 : Hypovitaminose D (<i>ng/ml</i>) et valeurs moyennes de la créatinémie (<i>mg/l</i>) et d'urémie (<i>g/l</i> valeur×10 ⁻¹) chez les femmes hémodialysées.....	48

Résumé

Historiquement, de nombreuses études scientifiques ont convergé vers un même résultat ; c'est que la vitamine D est la principale hormone stéroïdienne d'où sa présence est indispensable pour la régulation de nombreux métabolismes. Actuellement, diverses recherches récentes ont révélé que le champ d'action de la prohormone D pour ce qu'est effet, dépasse la prévention du rachitisme et ostéomalacie. L'hyperparathyroïdie secondaire a une carence en vitamine D est très fréquente chez les hémodialysés.

La présente étude vise à évaluer l'hypovitaminose D et l'hypersécrétion de la parathormone de la glande parathyroïde pendant l'insuffisance rénale chronique terminale à partir des données cliniques et des dosages de la 25-OH D, la parathormone, le bilan rénal et les paramètres phosphocalciques. Chez 22 patients hémodialysés âgés de 31 à 61 ans. Dans notre étude une hypovitaminose D a été observée chez (81.81%) des patients hémodialysés accompagnée d'une hyperparathyroïdie secondaire. Nos résultats enregistrent globalement l'absence de bilan phosphocalcique perturbé à cause des suppléments en calcium pour le bilan calcique, et la prise du traitement et le respect de certain régime pour le bilan phosphatique.

Enfin, l'étude avait montré que, comparativement aux seuils admis chez les dialysés, (4.45%) des hémodialysés était dans la cible recommandé.

Mots clés : Hypovitaminose D- Hyperparathyroïdie secondaire-PTH- Calcémie- Phosphorémie- Hémodialysée.

Summary

Historically, many scientific studies have converged on the same result; it's that vitamin D is the main steroid hormone from which its presence is essential for the regulation of many metabolisms. Currently, various recent research has revealed that the action of prohormone D, exceeds the prevention of rickets and osteomalacia. Secondary hyperparathyroidism to vitamin D deficiency is very common in hemodialysis.

The purpose of this study is to assess hypovitaminosis D and hypersecretion of parathormone of the parathyroid gland during chronic end-stage renal failure from clinical data and assays of 25-OH D, parathormone, renal balance and phosphocalcic parameters. In 22 hemodialysis patients aged 31 to 61 years. In our study hypovitaminosis D was observed in (81.81%) hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Our results show over all the absence of a disturbed phosphocalcic balance due to calcium supplementation for the calcium balance, and it's also due to the right consuming of the treatments and of course following a certain diet for phosphatic balance.

Finally, the study showed that, compared to the thresholds admitted in dialysis, (4.45%) hemodialysis was in the recommended target.

Keywords: Hypovitaminosis D-Secondary Hyperparathyroidism-PTH-Calcemia, Phosphoraemia-Hemodialysis.

Sommaire

Liste des abréviations

Résumé

Summary

Introduction générale.....	1
I. La vitamine D.....	3
1. Historique	3
2. Généralités	3
3. Structure chimique et nomenclature	3
4. L'origine de la vitamine D.....	4
4.1 Origine endogène	5
a. La biosynthèse cutanée	5
b. Facteurs influençant la biosynthèse cutanée de la vitamine D.....	6
4.2 Origine exogène	7
a. Apport alimentaire	7
b. Apports alimentaires conseillés	8
5. Acheminement de la vitamine D dans notre organisme.....	9
5.1 Absorption de la vitamine D.....	9
5.2 Transport de la vitamine D.....	9
6 Métabolisme de la vitamine D	9
6.1 Biosynthèse de la vitamine D	9
6.2 Catabolisme de la 1,25 OH D.....	11
7 Régulation du métabolisme de la vitamine D de	11
7.1 Régulation de la biosynthèse	11
7.2 Régulation du catabolisme	11
8 Rôles biologiques de la vitamine D.....	13
8.1 Effets osseux de la vitamine D et son Rôles dans le métabolisme phosphocalcique	13
8.2 Effets non osseux de la vitamine D	13
8.2.1 vitamine D et cancers	13
8.2.2 Effet immun-modulateur de la vitamine D	14
8.2.2.1 Scléroses en plaque	14

8.2.2.2	Diabète de type deux	14
8.2.2.3	Les maladies inflammatoires et les infections	14
8.2.3	Vitamine D et risque cardiovasculaire.....	14
8.2.4	Vitamine D et fonction musculaire.....	14
9	Hypervitaminose D :	15
II.	Hyperparathyroïdie secondaire et régulation phosphocalcique.....	16
1.	Généralité.....	16
2.	Anatomie de la parathyroïde	16
3.	Vascularisation de la parathyroïde.....	16
4.	Histologie de la parathyroïde	17
5.	Physiologie de la parathyroïde	17
5.1	La Parathormone (PTH)	18
5.2	La biosynthèse de la parathormone.....	18
5.3	Le stockage de la parathormone	19
5.4	Transport de la parathormone.....	19
5.5	Le mode d'action de la parathormone.....	20
6.	Régulation phosphocalcique	20
6.1	L'Absorption intestinale du calcium	20
6.2	L'Absorption intestinale du phosphate	21
7.	Effets biologiques de la parathormone	22
7.1	Effets sur l'os	22
7.2	Effets sur le rein.....	22
8.	Régulation de la calcémie et de la phosphatémie par la parathormone	22
8.1	Régulation de la calcémie.....	22
8.2	Régulation de la phosphatémie.....	23
9.	L'hyperparathyroïdie	23
III.	L'insuffisance rénale chronique terminal et hémodialyse	25
1.	Les reins.....	25
1.1	Anatomie et vascularisation rénale.....	25
1.2	Le néphron.....	25
1.2.1	Fonctionnement d'un néphron	26
	27
2.	L'insuffisance rénale.....	27

2.1	L'insuffisance rénale chronique	27
2.2	Classifications des IRC	28
3.	L'hémodialyse.....	29
IV.	Développement de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale à carence en vitamine D	31
	Matériel et méthodes.....	33
1.	Population étudiée	33
2.	Lieu d'étude.....	33
3.	Objectifs.....	33
4.	Matériel	33
5.	Échantillonnage	33
6.	Méthodologie de dosages des paramètres biologiques	34
6.1	Dosage de la 25-(OH) D	34
6.2	Dosage de PTH.....	35
6.3	Dosage du calcium.....	36
6.4	Dosage du phosphore.....	36
6.5	Dosage de la créatinine	37
6.6	Dosage de l'urée.....	38
6.7	Études statistiques	38
	Résultats et discussions.....	39
1.	Valeurs moyennes de la vitamine D selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	39
2.	Valeurs moyennes de la Parathormonémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	39
3.	Valeurs moyennes de la calcémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	40
4.	Valeurs moyennes de la phosphorémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	41
5.	Valeurs moyennes de la créatinémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	42
6.	Valeurs moyennes de l'urémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés.....	42
7.	Hypovitaminose D et paramètres biologiques.....	44
7.1	Hypovitaminose D et valeurs moyennes du phosphore et du calcium chez les hommes et les femmes hémodialysés	44

7.2	Hypovitaminose D et valeurs moyennes de la parathormone pendant une hyperparathyroïdie secondaire chez les hommes et les femmes hémodialysés.....	46
7.3	Hypovitaminose D et valeurs moyennes de la créatinémie et d'urémie chez les hommes et les femmes hémodialysés.	47
	Discussions générale	50
	Conclusion	51
	Recommandation	52
	Référence bibliographique :	53

Introduction générale

Historiquement de nombreuses études scientifiques ont convergées vers un même résultat ; c'est que la vitamine D est la principale hormone stéroïdienne d'où sa présence est indispensable pour la régulation de nombreux métabolisme a cet effet elle est donc nécessaire pour un bon équilibre de l'organisme.

Actuellement, de nombreuses recherches récentes ont révélé que le champ d'action de la prohormone D pour ce qu'est effet, dépasse la prévention du rachitisme et ostéomalacie. 75% des femmes algériennes présentent une carence en vitamine D, alors que 63 % des hommes présentent un déficit en vitamine D [1].ce manque est associe à des nombreux problèmes de santé donc une carence ou une insuffisance c'est ce quand veuille absolument éviter.

Les glandes parathyroïdiennes gèrent et administrent le taux du calcium dans notre sang et nos osseux en sécrétant une hormone appelée la parathormone, chaque glande contrôle le taux sanguin du calcium et répand en sécrétant plus ou moins de la parathormone.

L'hyperparathyroïdie est un dysfonctionnement des glandes parathyroïdiennes liées à une régulation défailante du calcium, dans le cas de l'hyperparathyroïdie secondaire, la sécrétion de cette hormone est excessive aux normes. Cela après une détection d'une hypocalcémie ou normocalcémie.

L'insuffisance rénale chronique est définie par une perte progressive et irréversible des fonctions endocrines et exocrines des reins depuis plus de trois mois en relation avec une réduction néphrotique, le déséquilibre de l'homéostasie phosphocalcique, conséquence inévitable de la perte de fonction rénale. L'étude de la maladie rénale chronique terminale, pour ces dernières années est en augmentation entraînant des diverses complications cliniques, causant des mortalités.

A la lumière de toutes ces informations, il nous a paru opportun de voir l'objectif d'évaluer l'hypovitaminose D et l'hypersécrétion de la parathormone de la glande parathyroïde pendant L'insuffisance rénale chronique terminale à partir des données cliniques et des dosages de la de la 25-OH D, la parathormone, le bilan rénal et les paramètres phosphocalciques.

Ce travail s'articule autour de deux grandes parties :

La première partie, théorique, est composée de quatre chapitres. Le premier s'intéresse à la vitamine D et son métabolisme et ses rôles osseux et extra osseux. Le deuxième est consacré à la physiologie et le fonctionnement de la glande parathyroïdienne en discutant l'anatomie, l'histologie, la physiologie et la biosynthèse de la parathormone et ses effets physiopathologiques sur l'homéostasie phosphocalcique. Le troisième chapitre expose l'insuffisance rénale comme maladie chronique chez les hémodialysés, le quatrième chapitre traite l'interrelation entre les trois précédant chapitre.

La deuxième partie, pratique, traite l'étude expérimentale des dosages, matériels et méthodologies adaptées utilisées, ainsi que les traitements et l'analyse des résultats obtenus et leurs discussions.

Enfin dans la discussion générale et les conclusions de notre mémoire, nous mettrons en exergue les données essentielles de ce travail et nos recommandations.

I. La vitamine D

1. Historique

Au 18^{ème} siècle lors de la révolution industrielle en Europe du Nord, le professeur anglais Francis Glisson observe des malformations des os chez les enfants qui pourraient être associés au rachitisme [2].

Après cela en 1822 le médecin polonais Sniadecki était le premier qui a remarqué que cette maladie est associée à un manque d'exposition au soleil, ensuite Bretonneau a administré de l'huile de foie de morue à un enfant de 15 mois atteint de rachitisme aigu et a noté un établissement rapide du patient [3].

Plus tard, Trousseau, l'étudiant de Bretonneau, a utilisé des huiles de foie provenant de l'avarie de poisson et des animaux marins comme des propriétés curatives contre le rachitisme [3].

Puis à travers Windaus l'isolation de la molécule est assurée (la vitamine D2 en 1932 et la vitamine D3 en 1936), la molécule est synthétisée par Woodward en 1952. Leur métabolite actif a ensuite été identifié par De Luca et Kodicek [4], [5].

2. Généralités

La vitamine D ou calciférol est un système hormonal qui régule plus de 800 gènes [6]. Elle appartient au groupe des vitamines liposolubles, considérée comme une authentique hormone, elle possède de multiples effets physiologiques [7].

La vitamine D est une molécule lipophile apportée par L'alimentation à hauteur de 20 %, et synthétisée à 80 % dans la peau sous l'effet des rayons ultraviolets B [8], [9].

Contrairement aux autres vitamines, la vitamine D est synthétisable dans notre organisme et agit en se fixant sur un récepteur spécifique [8], [10].

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie depuis longtemps, mais en raison d'un grand nombre de publications sur son rôle dans diverses et multiples pathologies, leur attribution actuellement est en train de se régénérer.

3. Structure chimique et nomenclature

La vitamine D, vitamine liposoluble. Elle est plutôt considérée comme une pro hormone. Cette considération provient de sa structure ayant un noyau commun avec les hormones stéroïdes [8].

La vitamine D existe sous deux formes :

➤ **La vitamine D3** ou cholécalciférol (**figure.01**), synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol. Elle est également présente dans les aliments d'origine animale, principalement les huiles des poisson [11].

➤ **La vitamine D2** ou ergocalciférol dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol, également présent dans la levure et les champignons (**figure.01**). Cette forme ne diffère de la vitamine D3 que par la présence d'un groupement méthyle en c24 et une double liaison supplémentaire dans la chaîne latérale [11].

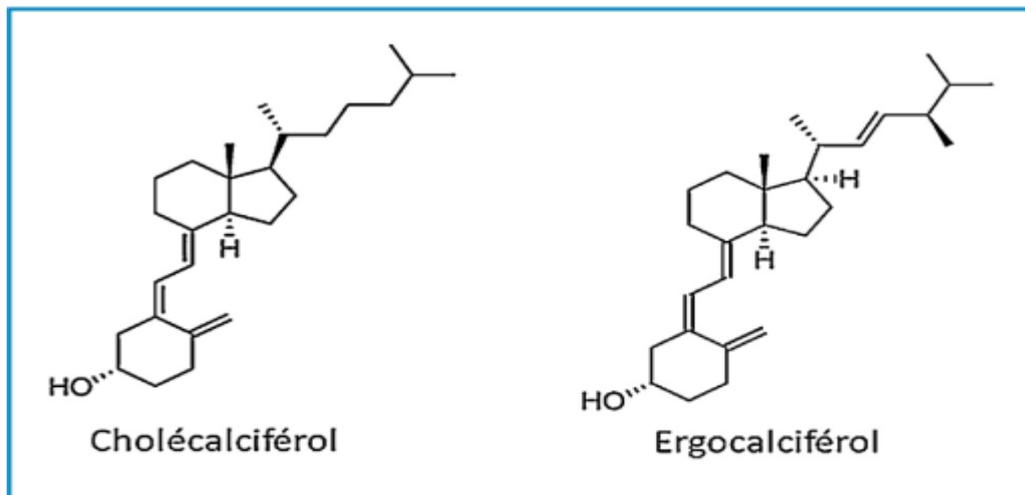


Figure 1 : Structure moléculaire de la vitamine D2 et la vitamine D3 [12].

4. L'origine de la vitamine D

Contrairement aux autres vitamines qui sont uniquement apportées à l'organisme par apport nutritif, la vitamine D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais aussi endogène, résultant d'une biosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme [8].

4.1 Origine endogène :

a. La biosynthèse cutanée

La vitamine D₃ ou cholécalciférol d'origine animale, provient de l'irradiation du des 7-déhydrocholestérol obtenus à partir de lanoline dérivé du cholestérol habituellement présent dans notre organisme [11].

Cette biosynthèse (**Figure.02**) est initiée principalement au niveau de l'épiderme sous l'influence des rayons ultra-violetés d'une longueur d'onde basse, (des UVB de 290 à 315 nm) [11].

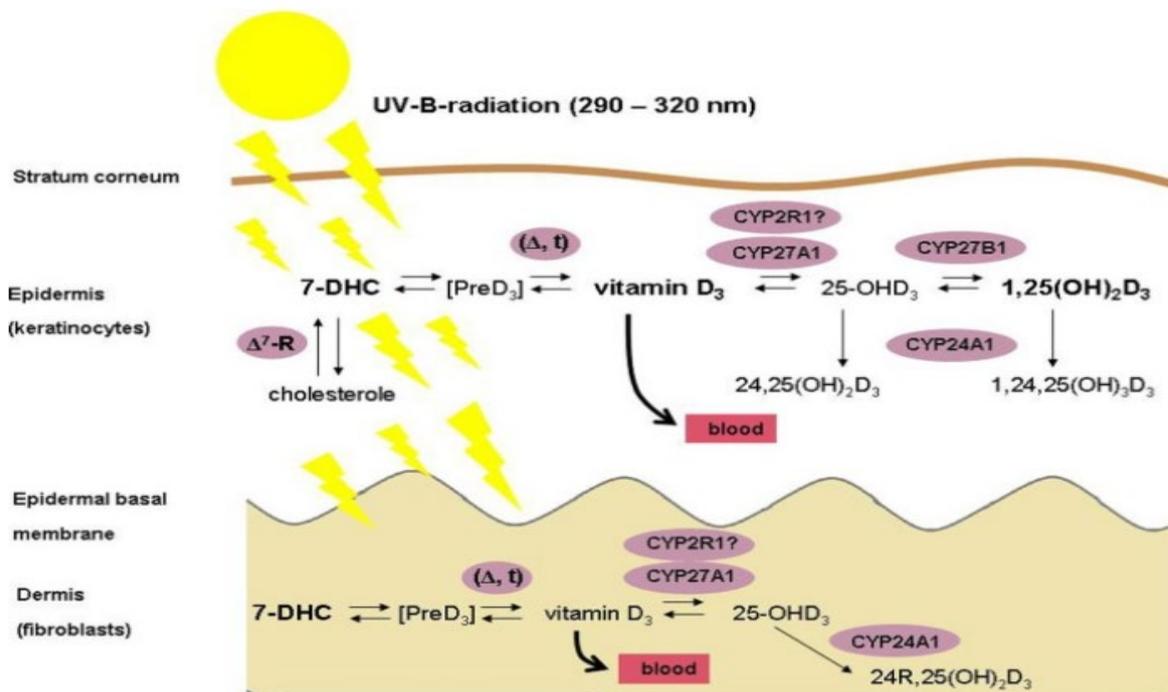


Figure 2 : Illustration schématique du métabolisme de la vitamine D dans la peau humaine

[13].

Grâce à l'action des UVB, un des cycles carbonés du 7-déhydrocholestérol est cassé(**Figure.03**). La molécule s'isomérise spontanément en cholécalférol inactif [14].

La vitamine D2 (**Figure.03**) ou ergocalciférol est également produite grâce à l'irradiation de l'ergostérol présent dans les levures. On peut la retrouver dans le corps humain par le biais de l'alimentation ou d'une supplémentation médicamenteuse [8], [15].

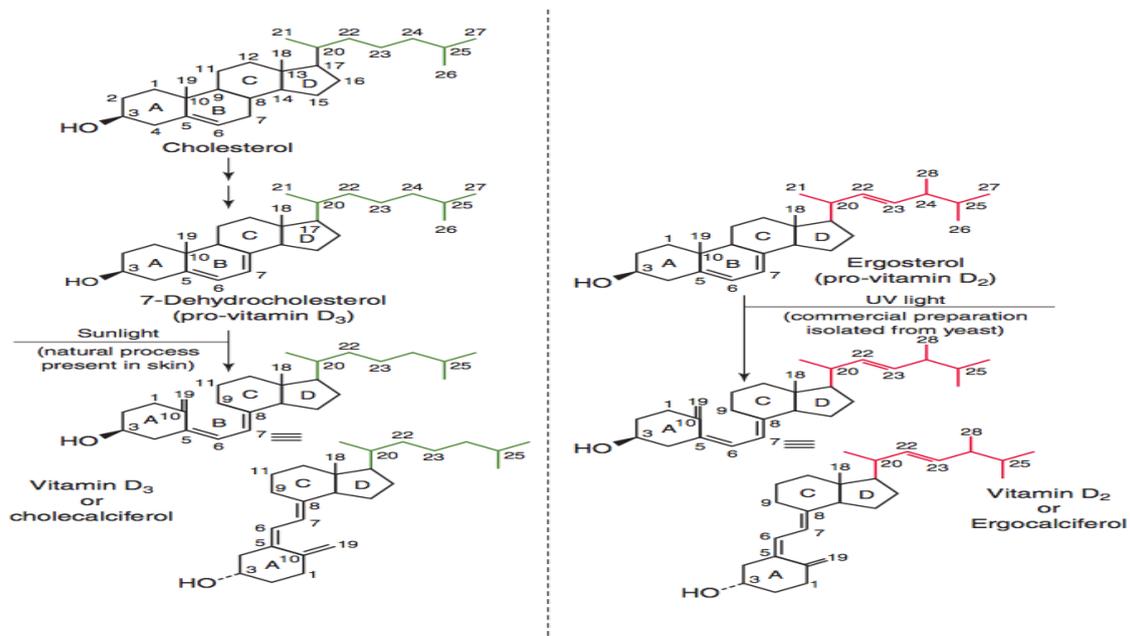


Figure 3 : Structure moléculaire de la biosynthèse cutanée de la vitamine D2 et D3 [16].

b. Facteurs influençant la biosynthèse cutanée de la vitamine D

La biosynthèse cutanée de vitamine D est influencée par la saison, l'heure d'exposition au soleil et latitude [17].

Autres paramètres anthropomorphiques peuvent influencer la photosynthèse de la vitamine D telle que l'âge, la pigmentation d'épiderme (mélanine), l'obésité ou le surpoids tendent à rétrécir la biosynthèse [18].

En effet, la concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme se réduit avec l'âge ; une personne âgée de 75 ans produit 4 fois moins de vitamines D qu'un sujet adolescent.

Tableau 1(modifié) : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D [19].

<i>la concentration sérique en 25-(OH) D</i>		
<i>Age</i>	<i>les sujets âgés ↓↓</i>	<i>les sujets jeunes ↑↑</i>
<i>Pigmentation</i>	<i>les sujets à la peau foncée ↓↓</i>	<i>les sujets à la peau claire↑↑</i>
<i>Sexe</i>	<i>les femmes ↓↓</i>	<i>Les hommes ↑↑</i>
<i>Masse grasse</i>	<i>les sujets en surpoids ↓↓</i>	<i>Les sujets maigres↑↑</i>
<i>Habitudes vestimentaires</i>	<i>les sujets qui portent des vêtements couvrants ↓↓</i>	<i>les sujets qui ne portent pas des vêtements couvrants ↑↑</i>
<i>Temp passé en exposition solaire</i>	<i>Peu de Temps passé en extérieurs ↓↓</i>	<i>Temps passé en extérieurs↑↑</i>
<i>Saison</i>	<i>Hiver ↓↓</i>	<i>Eté ↑↑</i>
<i>Latitude</i>	<i>les pays situés loin de l'Equateur ↓↓</i>	<i>les pays situés près de l'Equateur↑↑</i>

4.2 Origine exogène :

a. Apport alimentaire :

Notre apport alimentaire en vitamine D peuvent couvrir les deux formes ; la D2 étant d'origine végétale alors que la D3 est celle d'origine animale [20].

➤ La vitamine D3, apportée par l'alimentation, ne couvre qu'une petite partie des besoins quotidiens.

La D3 est isolée initialement à partir d'huile des poissons [21]. Les poissons de mer sont les principaux pourvoyeurs de vitamine D3 tels que : le saumon, les sardines, le thon, le flétan, la truite arc-en-ciel, les huîtres et l'anguille, également, le beurre et la margarine où les concentrations en vitamine D sont de 10 à 20µg/100g [11], [22].

➤ La vitamine D2, est présente dans l'alimentation d'origine végétale (céréales mais également champignons, levures).

Tableau 2 : Sources alimentaires de la vitamine D
(1 unité international = 25ng = 0,025µg) [23].

<i>Aliments</i>	<i>Portion</i>	<i>Vitamine D (UI)</i>
<i>Saumon sauvage</i>	100g	600-1000
<i>Saumon d'élevage</i>	100g	100-250
<i>Sardine en conserve</i>	100g	300-600
<i>Maquereaux en conserve</i>	100g	250
<i>Thon en conserve</i>	100g	236
<i>Huile de foie de morue</i>	1 cuillère à soupe	400-1000
<i>Champignons shiitake frais</i>	100g	100
<i>Champignon shiitake séchés</i>	Par jaune	1600
<i>Jaune d'œuf</i>	100g	20
<i>Champignons frais</i>	100g	76
<i>Beurre</i>	100g	52
<i>Fromage Emmental</i>	100g	44

b. Apports alimentaires conseillés

L'apport nutritionnel journalier en vitamine D pour maintenir un bon état de santé

Tableau 3 : Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D [24].

<i>Tranches d'âge</i>	<i>ANC (ug/jour)</i>	<i>ANC (UI/jour)</i>
<i>Nourrisson</i>	800-1000	20-25
<i>De 1 à 3 ans</i>	400	10
<i>De 4 à 12 ans</i>	200	5
<i>De 13 à 19 ans</i>	200	5
<i>De 20 à 75 ans (Homme, Femme)</i>	200	5
<i>Femme enceinte, allaitant</i>	400	10
<i>>75 ans</i>	400-600	10-15

5. Acheminement de la vitamine D dans notre organisme

5.1 Absorption de la vitamine D

La vitamine D apporté par l'alimentation est intégrée dans les micelles mixtes et absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Ce processus a été considéré comme essentiellement passif, jusqu'à l'implication de transporteurs du cholestérol. Ainsi, CD36, NPC1L1 et SR-B1 participent également à l'absorption [25]. Elle est absorbée en moyenne 3 jours dans l'intestin grêle [26].

5.2 Transport de la vitamine D

La vitamine D d'origine cutanée néo synthétisée est transportée dans le sang par une protéine porteuse la VDBP (*vitamin D Binding Protéin*) ; et la vitamine D d'origine alimentaire est absorbée par l'intestin grêle avec les chylomicrons puis transportés par la VDBP.

La VDBP est une 2-globuline synthétisée au niveau hépatique [27].

6 Métabolisme de la vitamine D

Chez l'homme, le métabolisme de la vitamine D2 et D3 appartenant sensiblement aux mêmes complexes enzymatiques [28].

6.1 Biosynthèse de la vitamine D

Après transport grâce au VDBP dans la circulation sanguine (**Figure.04**), la vitamine D est captée au niveau hépatique ou elle subit une première hydroxylation sur le carbone 25 pour la transformer en 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D) dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines) [29].

Plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 peuvent assurer l'hydroxylation en position 25, on note le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 [30]. Cependant, l'enzyme clé est le CYP2R1 [31].

La 25-OH-D est transportée du foie vers le rein après filtration glomérulaire, au niveau du tubule proximal rénal par une protéine de surface appelée mégaline [32].

En premier position (**figure.04**), la 25-OH-D subit une deuxième hydroxylation par la 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1 mitochondriaux) qui la convertit en sa forme biologiquement active : la 1,25-diOH -D3 ou calcitriol dont la demi-vie plasmatique est très courte (environ 4 heures) et sa concentration mille fois inférieure à celle de la vitamine 25-OH-D [33].

Le rein est à l'origine de l'essentiel de la 1,25-diOH-D circulante, néanmoins certaines cellules de l'organisme telles que les monocytes, les kératinocytes ou les cellules placentaires la produisent également [34].

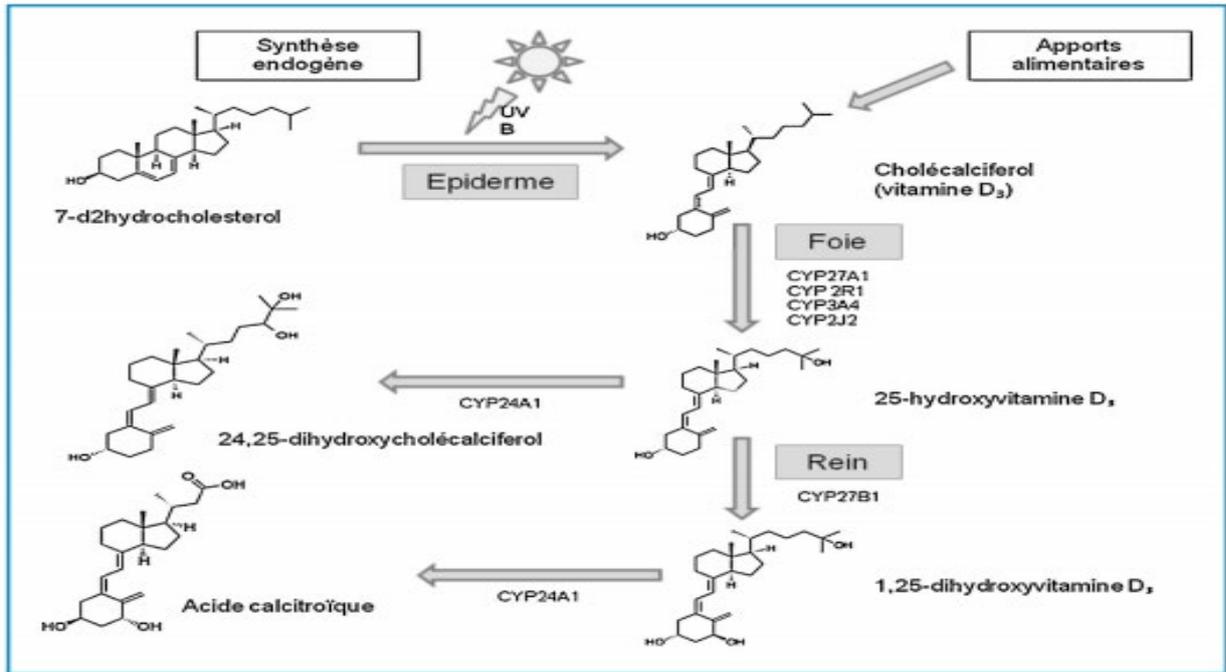


Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D [12].

• **Stockage de la vitamine D**

La 25-OH-D est stockée dans l'organisme principalement au niveau hépatique, tissus adipeux, et muscles. elle est mobilisable en cas des carences alimentaires ou une carence issue d'une biosynthèse cutanée [33].

Tableau 4 : Principaux sites de stockage de la vitamine D [33].

	<i>VitamineD (UI)</i>	<i>25(OH) D(UI)</i>	<i>Total(UI)</i>
<i>Tissu adipeux</i>	6960	1763	8723
<i>Muscle</i>	1527	1055	2581
<i>Foie</i>	168	214	382
<i>Sérum</i>	271	1559	1830
<i>Autre</i>	571	578	1149
<i>Total</i>	9469	5169	14 65

6.2 Catabolisme de la 1,25 OH D

Le catabolisme de la 1,25-OH-D₃ s'effectue principalement dans les reins grâce aux CYP24A1 qui catalyse la conversion en 1, 24,25-trihydroxyvitamine D₃ (1, 24,25 OH₃ D₃), pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque comme une première étape de dégradation. le CYP24A1 est ubiquitaire ce qui permet de contrôler ainsi le taux de vitamine D₃ active à l'échelle de l'organisme [7].

7 Régulation du métabolisme de la vitamine D

Cette régulation, elle dépend essentiellement sur les enzymes qui sont impliquées dans sa biosynthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1), avec l'intervention des hormones surtout la PTH (*parathormone*) et des molécules ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires [7].

7.1 Régulation de la biosynthèse

La régulation de concentration circulante de 25-OH-D₃ est faible. En effet, plus la quantité de vitamine D synthétisées est importante, plus la production de 25-OH-D₃ est grande. Néanmoins, dans le foie, CYP27A1 impliquée dans sa synthèse est modulée à l'étape de transcription par des récepteurs nucléaires [35], [36].

Parmi ces récepteurs nucléaires (**fig.06**), on cite ; PPAR (*récepteur activé par peroxyosomes*) α et γ , dont les ligands sont des acides gras polyinsaturés, le HNF4 α (*facteur nucléaire alpha4*) activé par des phosphorylations et SHP ayant une activité de répression transcriptionnelle [35].

7.2 Régulation du catabolisme

Au niveau rénal (**figure.05**) L'activité de la CYP27B1 est fortement régulée. Lors d'une hypocalcémie les glandes parathyroïdes libèrent la PTH, cette dernière exerce un rétrocontrôle positif. À l'inverse, une inhibition de la libération de PTH lors une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique en 1,25-diOH -D₃ De plus, le phosphate, le calcium et la 1,25-diOH -D₃ peuvent également agir directement sur l'enzyme et donc sur le taux circulant de l'hormone active [37], [38].

l'IGF-I (*insulin-like growth factor I*), l'insuline, la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde), le FGF 23 (*fibroblastic growth factor 23*), interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 [37], [39]–[41].

La dégradation de la 1,25-diOH -D3 dépend de la régulation de la CYP24A1. Les apports en PTH et en phosphate modulent l'activité et l'expression de cette enzyme de manière opposée à leur effet sur CYP27B1. De plus, une étude propose une régulation par la calcitonine de l'expression du gène codant CYP24A1 via la voie de signalisation Ras-PKC zêta (*protéine kinase C d'isoforme zêta*) [42].

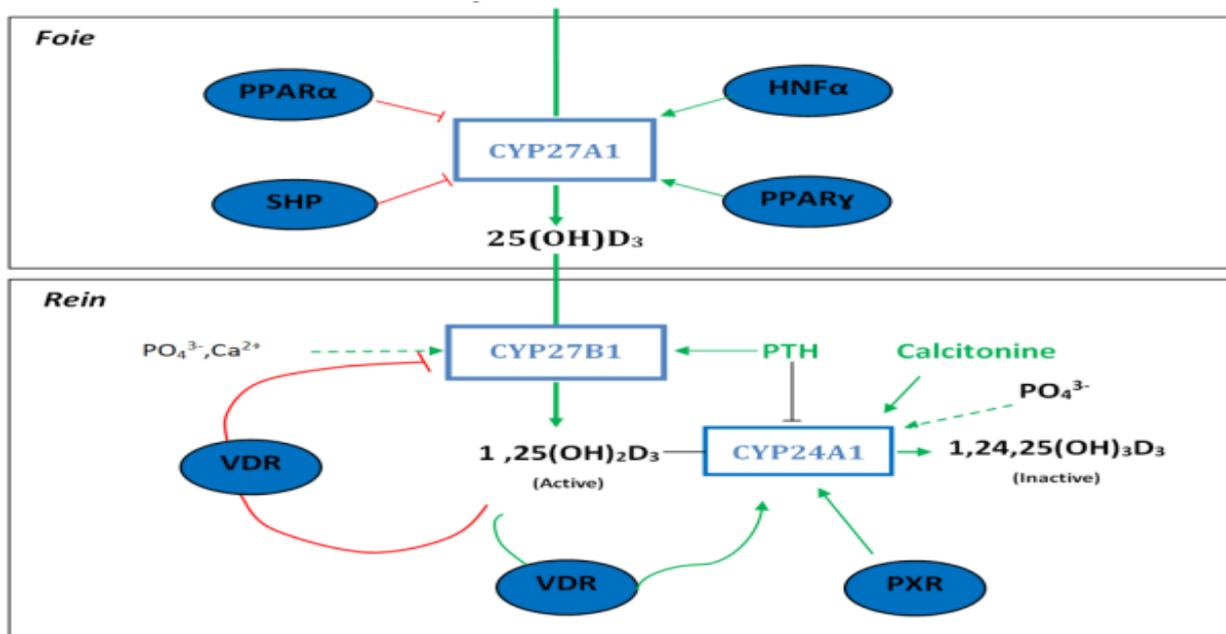


Figure 5 : Régulation du métabolisme de la vitamine D3 [7].

8 Rôles biologiques de la vitamine D

La vitamine D agit au niveau des tissus cibles, en se liant à un récepteur spécifique VDR (*vitamin D receptor*). Ce dernier présente des caractéristiques de récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes [43].

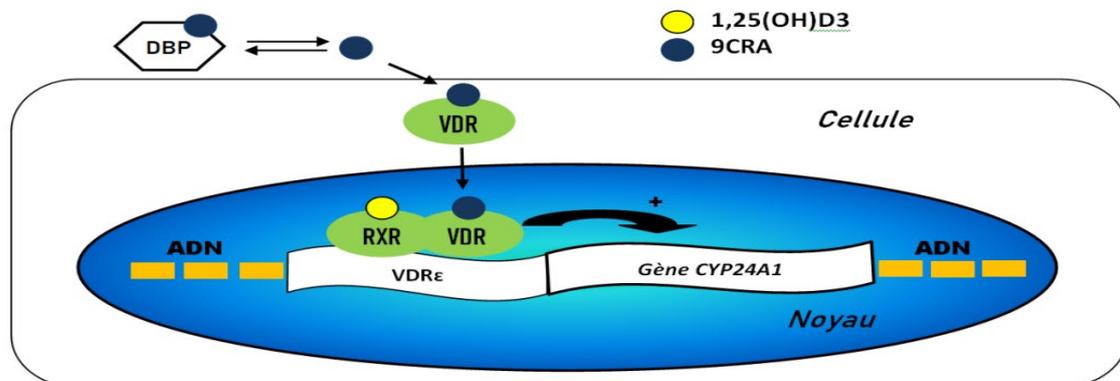


Figure 6 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D [7].

La 1,25-diOH-D₃, circule liée à VDBP et pénètre dans la cellule ciblée en se liant à son VDR, un hétérodimère va se former entre le complexe (1,25-diOH-D₃/VDR) et RXR (*Retinoid X receptor*) dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis. L'hétérodimère VDR/RXR se lie à des séquences spécifiques des VDRE (*vitamin D response element*) situées en amont du gène de la CYP24A1. Il s'ensuit une activation de la transcription du gène de CYP24A1 [7].

8.1 Effets osseux de la vitamine D et son Rôles dans le métabolisme phosphocalcique

La vitamine D possède un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique, elle participe dans l'homéostasie calcique donc dans l'absorption du calcium, en agissant à la fois sur l'intestin, les reins, l'os et les parathyroïdes [7].

8.2 Effets non osseux de la vitamine D

8.2.1 vitamine D et cancers

La 1,25-OH₂-D ou calcitriol stimule la différenciation cellulaire et l'apoptose et inhibe la prolifération cellulaire et l'angiogenèse. Au surplus, la vitamine D stimule l'adhérence et la communication intercellulaires, diminuant ainsi le risque métastatique et renforçant l'inhibition de la prolifération cellulaire résultant d'un contact étroit entre les cellules [44].

8.2.2 Effet immun-modulateur de la vitamine D

8.2.2.1 Scléroses en plaque

Des études expérimentales d'encéphalomyélite ont montré que l'administration de la vitamine D chez des modèles murins peut prévenir l'apparition de l'encéphalomyélite, et permettait également de réduire la fréquence des poussées [45].

8.2.2.2 Diabète de type deux

Une carence en vitamine D est associée à une augmentation de la résistance à l'insuline ce qui conduit à une augmentation de la glycémie [46], donc l'effet de la vitamine D dans la stimulation de la sécrétion d'insuline est bien établi [47].

8.2.2.3 Les maladies inflammatoires et les infections

De nombreuses cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et B, les cellules présentatrices d'antigène, les macrophages, qui expriment Des VDR et le 1-alpha hydroxylase, leur rôle majeur dans l'infection est d'inhiber les médiateurs pro inflammatoires tels que certaines interleukines (IL-1, IL-6, IL-12) et le TNF- α (*facteur de nécrose tumorale alpha*). Ces cytokines entrent en jeu dans la prolifération et la différenciation des LB (*lymphocyte Bone marrow*) et LT (*lymphocyte Thymus*) qui participe aux pathologies inflammatoires [44], [48].

Ainsi la vitamine D régule la sécrétion des anticorps par les plasmocytes ; favorise la différenciation des macrophages et bloque celle des cellules dendritiques. Ceci entraîne une modulation de la réponse immunitaire en réduisant le risque d'infection [49].

8.2.3 Vitamine D et risque cardiovasculaire

Les cellules endothéliales des vaisseaux et les cardiomyocytes expriment le VDR [50], les effets indirects potentiels de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire concernent, Par son action sur la résistance à l'insuline, sur le système rénine angiotensine, sur l'inflammation, sur les calcifications vasculaires et l'hyperparathyroïdie [49].

8.2.4 Vitamine D et fonction musculaire

Il est bien établi que le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de faiblesse et de douleurs musculaires. Plusieurs études ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25-OH-D et une sarcopénie [51].

L'action de la vitamine D serait liée à une activation de la protéine kinase qui favorise l'entrée du calcium nécessaire aux contractions musculaires à l'intérieur de la cellule un effet sur la taille et le nombre des cellules musculaires du type II [49].

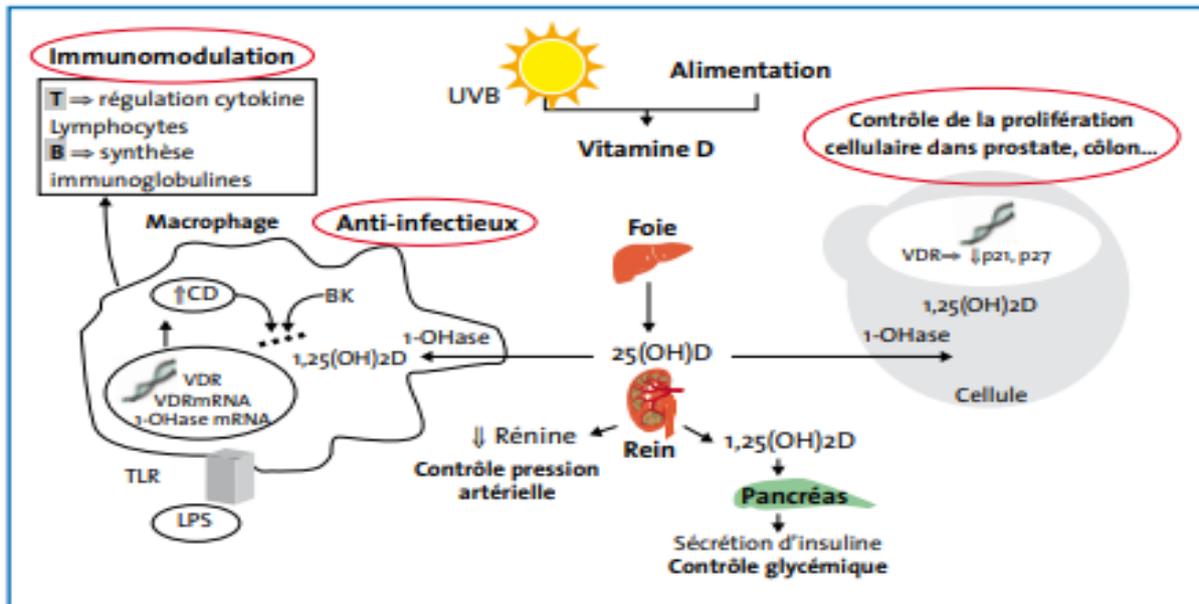


Figure 7: actions biologiques de la vitamine D : effets direct et indirect [53].

9 Hypervitaminose D :

Un apport excessif en vitamine D peut entraîner une intoxication, cette dernière peut causer une augmentation de l'absorption intestinale de calcium et de la résorption osseuse. L'hypercalcémie qui en résulte freine la sécrétion de PTH, ce qui augmentera la calciurie avec des risques rénaux potentiels [7], [52].

Cette intoxication a été observée chez des sujets présentant des concentrations de 25-OH-D supérieures à 500nmol/L [53].

II. Hyperparathyroïdie secondaire et régulation phosphocalcique

1. Généralité

La parathyroïde est une des petites glandes endocrines, indispensable au maintien d'homéostasie phosphocalcique de notre organisme, et les pathologies dont elles peuvent être victimes sont relativement fréquentes. , elle assure un grand nombre de fonctions primordiales à l'équilibre du corps. La synthèse et la sécrétion des hormones parathyroïdiennes sont maintenues dans des limites étroites par des mécanismes de régulation très sensibles [54].

2. Anatomie de la parathyroïde

Les parathyroïdes sont des glandes endocrines légèrement aplaties mais leurs formes peuvent être très variables (**figure.08**). Généralement au nombre de quatre, parfois huit, elles sont dépourvues de commande hypophysaire. Les parathyroïdes sont disposées derrière les lobes latéraux du corps thyroïde. Néanmoins, elles peuvent avoir un siège aberrant [54].

À l'état normal, elles mesurent de 4 à 6 mm de longueur, 2 à 4 mm de largeur et 1 à 2mm d'épaisseur. Le poids moyen de toutes les glandes avoisine 142mg chez la femme et 120 mg chez l'homme et. Le poids moyen d'une parathyroïde normale varie entre 25 et 40mg. Au-delà de 60mg la glande est considérée comme pathologique [55].

3. Vascularisation de la parathyroïde

Les parathyroïdes supérieures et inférieures sont le plus souvent vascularisées, la vascularisation parathyroïdienne était assurée par une artère unique non divisée. Par l'artère thyroïdienne inférieure [56].

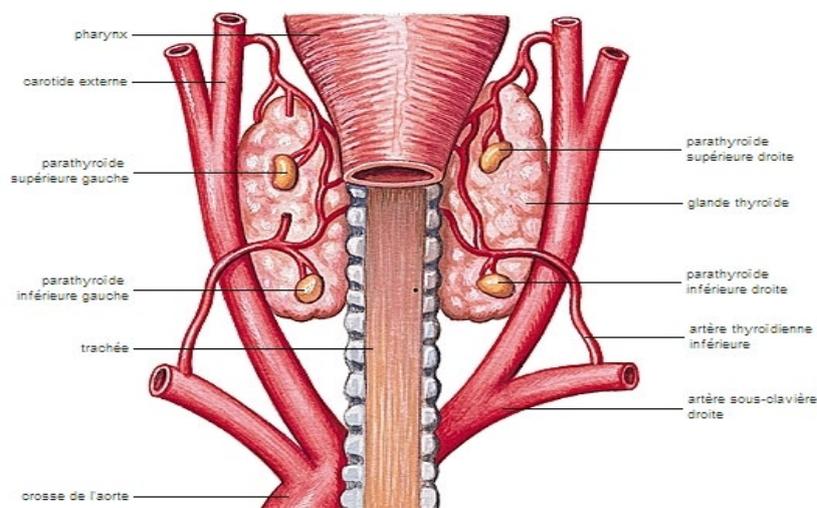


Figure 8 :anatomies et vascularisations des glandes parathyroïdiennes [57].

4. Histologie de la parathyroïde

La glande parathyroïdienne est constituée d'un ensemble d'unités fonctionnelles appelées les cellules épithéliales glandulaires (**figure.09**), qui sont disposées en cordons ou en massifs d'aspect assez uniformes séparés par des capillaires bien visibles. Elle est entourée d'une mince capsule fibreuse de laquelle se détachent des septums qui la divisent en lobules. Le tissu de soutien contient de la graisse, rare avant puberté et augmentant avec l'âge.

Le parenchyme parathyroïdien est constitué de deux contingents cellulaires :

- Les cellules principales : sont petites de 4 à 8 μ m de diamètre. Leur noyau est rond et leur cytoplasme est clair, ce dernier peut même paraître vacuolaire en raison de larges plages de glycogène. Ces cellules sont responsables de la synthèse de parathormone.
- Les cellules oxyphiles : sont plus volumineuses, de 8 à 10 μ m de diamètre, leur noyau est petit, dense et central, parfois en voie de pycnose. Leur cytoplasme est acidophile et granulaire, à cause de très nombreuses mitochondries. Le rôle de ces cellules n'est pas connu. Pour certaines, elles seraient en voie de dégénérescence ; cependant, leur très grand nombre dans l'adénome parathyroïdien suggère qu'elles ont un rôle dans la synthèse de la parathormone ou dans la régulation de sa sécrétion [58].

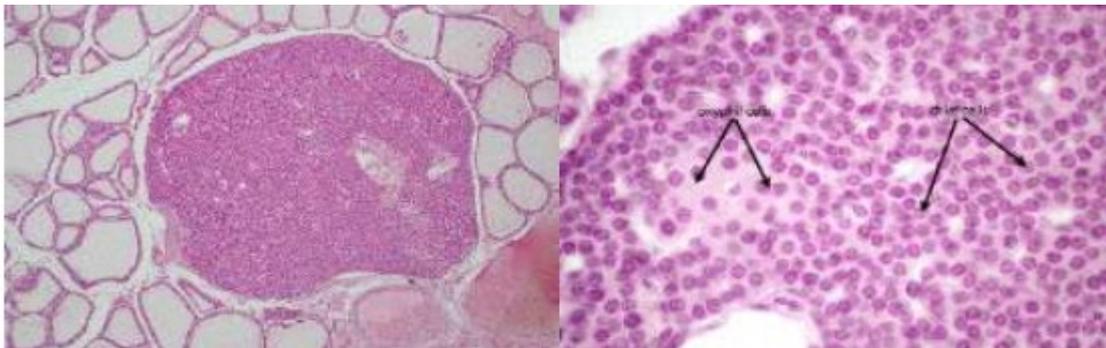


Figure 09 : Histologie de la parathyroïde A gauche : parathyroïde normale intra-thyroïdienne. A droite : cellules oxyphiles et cellules principales[58].

5. Physiologie de la parathyroïde

La parathyroïde, se dit de glandes endocrines dont le rôle est la régulation du métabolisme phosphocalcique [54]. Elles sont incluses dans le corps thyroïdien mais leur sécrétion hormonale et leur rôle physiologique les en séparent considérablement. En effet, les

parathyroïdes jouent un rôle fondamental dans l'homéostasie phosphocalcique. Elles sécrètent une hormone : la parathormone (*PTH*).

5.1 La Parathormone (PTH)

La PTH est sécrétée par les cellules principales des glandes parathyroïdiennes, c'est un peptide monocaténaire non glycosylé comportant 84 acides aminés (**figure.10**), présente une masse moléculaire de 9500 daltons, chez l'homme, leur gène se situe sur le bras court du chromosome 11 et est composée de trois exons [59].

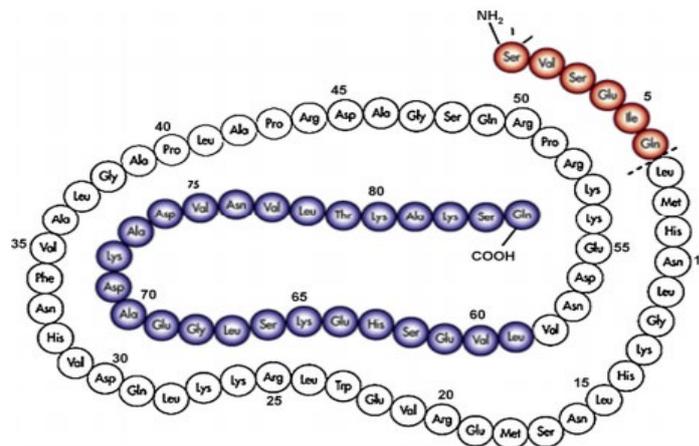


Figure 10 : structures de la parathormone [59].

5.2 La biosynthèse de la parathormone

Cette hormone est initialement synthétisée sous forme d'une prépro-hormone (**figure.11**) de 115 acides aminés à l'origine de la pro-PTH elle-même pré-curseur de la PTH par clivages enzymatiques successifs de séquences d'acides aminés [60].

Lorsqu'elle franchit le réticulum endoplasmique, la pré-pro-PTH perd la séquence de tête de la région amino-terminale, pour former un polypeptide de 90 acides aminés, la pro-PTH. Dans l'appareil de Golgi, 6 autres acides de la partie amino-terminale sont excisés de la pro-PTH, pour former la PTH de 84 acides aminés. Le processus de biosynthèse de la PTH dure 15 à 20 minutes (depuis la transcription du gène au clivage de la pro-PTH en PTH) [61].

La partie N terminale de la PTH (1-84) est considérée comme la seule partie biologiquement active sur l'élévation du taux de la calcémie [62].

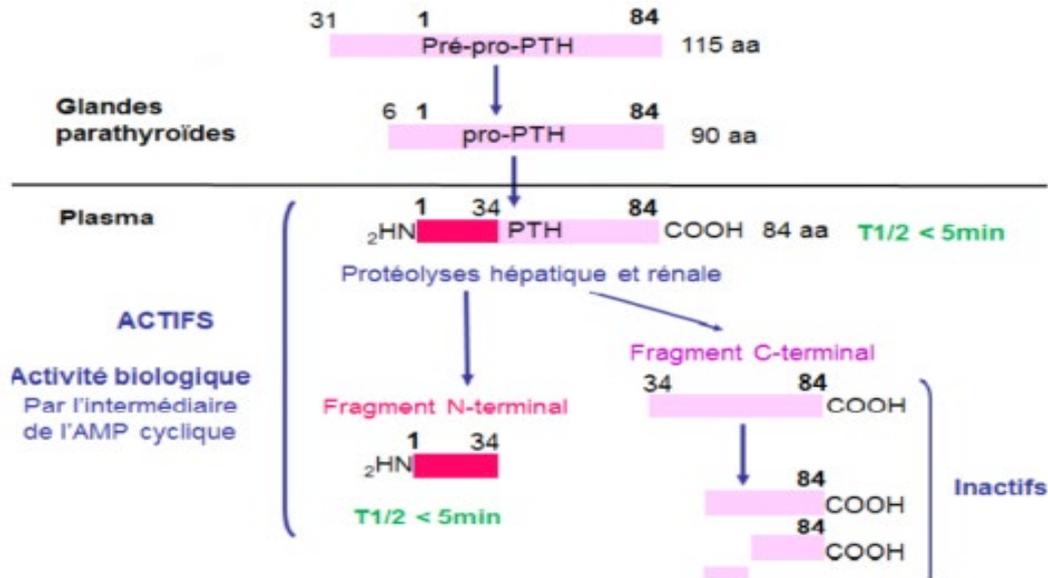


Figure 11 : La biosynthèse de la parathormone [63].

5.3 Le stockage de la parathormone

La PTH est stockée dans les granules sécrétoires des parathyroïdes. À ce niveau elle peut être dégradée, clivée en fragments C-terminaux ou sécrétée. Le fragment 1-34 de la PTH appelé « aminoPTH » phosphorylé sur la sérine située en C17 est également sécrété [64].

5.4 Transport de la parathormone

La PTH agit en se liant à son récepteur principal, PTHR1 (*récepteur PTH du type 1*) appartenant à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et comportant sept domaines transmembranaires et six cystéines au niveau du domaine extracellulaire [65].

Ce récepteur fixe de façon analogue la PTH et la portion N-terminale de la PTH grâce à une protéine PTHrP (*parathormone related protein*). La liaison de la PTH à ce récepteur actif le système adényl cyclase avec production d'AMP cyclique (*adénosine monophosphate cyclique*) ainsi que la phospholipase C avec production d'inositol triphosphate. Ce récepteur est situé essentiellement sur le tissu osseux et rénal [59].

5.5 Le mode d'action de la parathormone

En réponse à une diminution de concentration du calcium ionisé circulant dans le plasma, la PTH en tant que principal régulateur endocrine d'homéostasie phosphocalcique est sécrétée via le récepteur sensible au calcium situé sur les membranes des cellules parathyroïdiennes. La partie biologiquement active de la molécule est représentée par le fragment 1-34 N-terminaux de la PTH [59].

6. Régulation phosphocalcique

La minéralisation osseuse dépend principalement sur la régulation du calcium et du phosphate, ces deux derniers ont également de multiples fonctions dans l'organisme :

- Le calcium est impliqué dans la conduction nerveuse, la contraction musculaire, la coagulation, le signal intracellulaire et la différenciation cellulaire [66].

- Le phosphate est impliqué dans les échanges énergétiques ATP (*adénosine triphosphate*), etc. Certaines activités enzymatiques (phosphatases, phosphorylases), l'équilibre acide-base, la synthèse des acides nucléiques et le signal intracellulaire (AMPc et guanosin mono-phosphorique cyclique (GMPc) [66].

6.1 L'Absorption intestinale du calcium

Le calcium et le phosphate sont absorbés, selon deux processus distincts, l'un passif, l'autre actif principalement dans le duodénum, le jéjunum et l'iléon, dont l'importance respective dépend de la quantité de calcium et de phosphate apportée par l'alimentation [66].

Le calcium est présent dans notre alimentation principalement par les produits laitiers et certaines eaux riches en calcium. Uniquement une fraction (20 à 60 %) de la quantité ingérée est absorbée par deux processus [66] :

- un processus passif (**figure.12**) para cellulaire qui dépend du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma [66].

- un processus actif trans-cellulaire médié par la 1,25-OH-2D qui stimule, dans l'entérocyte, différents gènes dont les produits participent à ce transport actif [67][68].

Une protéine, TRPV6 (*Transient Receptor Potential Vanilloid subfamily member 6*) crée un canal au calcium à la bordure en brosse liminale de la cellule intestinale permettant la première étape de l'absorption [66].

Le calcium entrant dans la cellule est alors enfermé dans des vésicules qui contiennent une protéine liant le calcium, la calbindine 9K. Ces vésicules sont déplacées vers la membrane

basolatérale avec laquelle elles fusionnent. Le calcium est extrudé vers le plasma via un échangeur sodium-calcium de faible affinité, mais de fortes capacités (trois ions Na^+ entrent dans la cellule quand un ion calcium en sort) ou par l'intermédiaire d'une Ca-ATPase de haute affinité, mais de faible capacité [66].

6.2 L'Absorption intestinale du phosphate

Le phosphate est présent majoritairement dans tous les aliments, 60 à 80 % du phosphate alimentaire est absorbé. L'absorption intestinale du phosphate comme pour le calcium elle se fait par un processus passif non saturable (**figure.12**), prépondérant quand les apports de phosphate sont normaux et par un processus actif saturable (lorsque la concentration de phosphate intraluminal est inférieure à 1mmol/l environ), impliquant un cotransporteur sodium/phosphate, NPT2b, dont l'expression à la membrane apicale des entérocytes est stimulée par la 1,25(OH) $_2$ D et des apports faibles en phosphate [69].

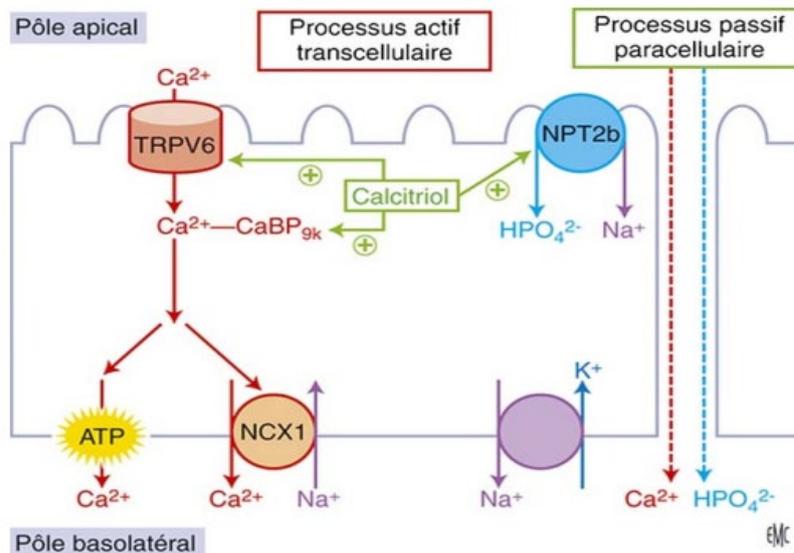


Figure 12 :Schéma de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate [66].

7. Effets biologiques de la parathormone

7.1 Effets sur l'os

Au niveau osseux, l'interaction de la PTH à ses récepteurs ostéoblastiques stimule la production de facteurs locaux (cytokines et facteurs de croissance) qui régulent l'activité des ostéoclastes résorbant le tissu osseux permet la libération du calcium [59].

7.2 Effets sur le rein

Au niveau rénal la PTH exerce trois actions majeures :

- Elle augmente la phosphaturie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des phosphates.
- Elle augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium.
- Elle stimule l'activité de la 1 alpha-hydroxylase permettant la transformation de la 25-OH vitamine D en 1,25-di hydroxyvitamine D qui agira dans un second temps sur la cellule intestinale pour augmenter l'absorption du calcium.

Dans l'ensemble, la PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphatémiant [59].

8. Régulation de la calcémie et de la phosphatémie par la parathormone

8.1 Régulation de la calcémie

Le calcium est présent dans le plasma sous différentes formes : 40 à 45 % lié à des protéines, principalement l'albumine, 5 à 10 % est lié à des anions et environ 50 % est sous la forme ionisée (libre), seule qui est régulée [66].

La calcémie est régulée donc par :

- Un système régulé, représenté par la calcémie ionisée, et dont la stabilité dépend de l'équilibre entre les débits d'entrée et de sortie du calcium dans le LEC (*le liquide extracellulaire*), un système de stockage représenté par le squelette, ou l'organisme va puiser du calcium quand la calcémie ionisée diminue [66].
- Un système régulateur, représenté par : les hormones calcitropes, PTH et calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D₃), qui corrige les variations de la calcémie ionisée détectées par une protéine à sept fragments transmembranaire et le CaSR (*récepteur sensible au calcium*), présent à la surface des cellules parathyroïdiennes et d'autres tissus dont le rein [70].

Si la calcémie ionisée diminue, même très modestement, les parathyroïdes sécrètent de la PTH dont le rôle est de faire monter la calcémie ionisée et de baisser la phosphatémie [66].

8.2 Régulation de la phosphatémie

La phosphatémie est beaucoup plus régulée que la calcémie. Le rein qui est prépondérant pour le maintien de la phosphatémie. Il est fort probable que des protéines appelées phosphatonines, dont le plus connu est le FGF23 interviennent dans la régulation de la phosphatémie en inhibant la synthèse de calcitriol. Et en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des phosphates [66].

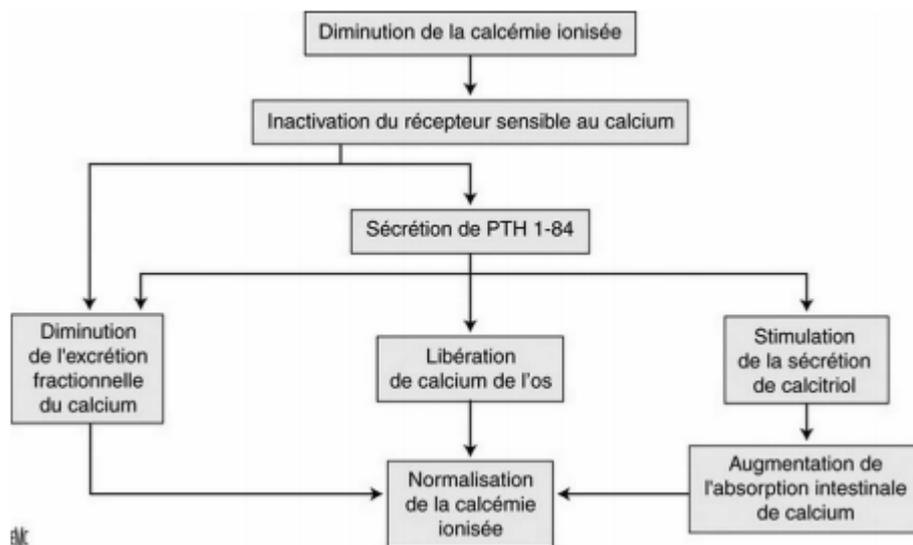


Figure 13 : Représentation schématique de la régulation de la calcémie et de la phosphatémie par la parathormone [66].

9. L'hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie secondaire (*HPST*) peut être définie comme un état d'hyper-métabolisme, impliquant des cibles cellulaires des hormones parathyroïdiennes, secondaire à une synthèse et une sécrétion excessives de PTH par la glande parathyroïdienne. Elle peut être primaire, secondaire, ou encore associée au cancer (unepseudo-hyperparathyroïdie) [71].

- **Étiologie de l'hyperparathyroïdie secondaire**

Une très petite diminution de calcium ionisé sérique va entraîner une réponse de la glande parathyroïdienne pour maintenir l'homéostasie calcique. La modulation de la synthèse de PTH liée aux modifications extracellulaires du calcium ionisé est très rapide. Cependant, si la concentration extracellulaire du calcium ionisé est le déterminant majeur de la sécrétion de PTH, d'autres agents comme le calcitriol ou 1,25-OH₂-D, d'autres hormones, des ions comme le phosphore peuvent également influencer sur la sécrétion de la PTH [72].

Lors d'une hyperparathyroïdie secondaire, l'hypersécrétion accrue de PTH résulte d'une hypocalcémie, tendant à stimuler en retour la synthèse de 1,25(OH) D et à élever la calcémie [6].

III. L'insuffisance rénale chronique terminal et hémodialyse

1. Les reins

Le rein est un organe volumineux pair et symétrique, qui assure trois groupes de fonctions : une fonction d'élimination des toxines et d'excrétion des produits finaux de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ; une fonction de maintien l'homéostasie de l'eau et des électrolytes donc la composition du milieu intérieur ; une fonction endocrine avec les synthèses de la rénine, de l'érythropoïétine et du calcitriol [73].

1.1 Anatomie et vascularisation rénale

Les reins ont une situation abdominale, sous-diaphragmatique, au niveau des fosses lombaires, dans le rétropéritoine. Ils ont une forme de haricot et mesurent en moyenne 12 cm chez l'adulte. Il existe un rein droit et un rein gauche, tous les deux vascularisés par une artère rénale principale (**fig.14**), parfois avec une artère polaire supplémentaire. L'artère rénale principale donne naissance aux artères segmentaires, puis dans le rein aux artères interlobaires, puis aux artères arquées et enfin aux artères interlobulaires. Ces artères se ramifient enfin en artères glomérulaires afférentes qui vont apporter le sang nécessaire à la filtration dans le glomérule [74].

Par l'artériole afférente, le sang est acheminé vers le glomérule. Après filtration de l'urine ce dernier entre de nouveau dans la circulation par l'artériole efférente et va se diriger vers la médullaire pour donner naissance aux vasa recta qui sont les capillaires. Les échanges entre l'urine et le sang sont assurés par les tubules. Après avoir assuré ces échanges, les vasa recta donnent naissance aux systèmes veineux parallèles au système artérielle. De l'extérieur vers l'intérieur on retrouve le fascia rénal, la graisse périrénale, la capsule rénale, le cortex, la médullaire et les voies urinaires [75].

L'urine filtrée passe successivement dans : le TCP (*tube contourné proximal*), l'anse de Henlé, TCD (*tube contourné distal*) et le CC (*canal collecteur*). Avant d'être acheminée dans la vessie, l'urine arrive au niveau des papilles puis sont collectée dans les calices et le bassinnet [75].

1.2 Le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein ; chaque rein contient environ 400 à 800 000. Chaque néphron (**figure.14**) comprend un tubule qui suit un glomérule. Le tubule est composé de différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire, aboutissant à l'urine définitive. Le contrôle de ces échanges est assuré par

des hormones et des médiateur, d'origine systémique ou local, par ses fonctions exocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur [76].

1.2.1 Fonctionnement d'un néphron

Délimité par la capsule de Bowman, localisé au tour des boucles capillaires. Le glomérule, assure la filtration entre le sang et les tubules. La membrane de filtration est constituée de ; les cellules épithéliales viscérales ou podocytes, les cellules endothéliales dont un cytoplasme fenêtré, la MBG (*membrane basale glomérulaire*) .en traversant dans l'ordre de ces trois couches, le plasma filtré arrivent dans la chambre urinaire. Les molécules sont filtrées selon leur poids moléculaire et leur charge électrique, et pour ceux qu'est électrolytes, leur filtration est en fonction de leur taille [77].

De molécules complexes, de taille est de 69 000kDa et de charge négative ; L'albumine n'est pas filtrée de même pour tous ce qu'est médicament lié à cette dernière car son poids moléculaire est de 69 000kDa et sa charge électrique est négative. Les médicaments liés à l'albumine ne seront pas filtrés, contrairement aux autres qui circulent librement. Certains médicaments seront éliminés par sécrétion essentiellement au niveau du TCP. Ce dernier assure la réabsorption la plus importante de l'eau, du sodium, des bicarbonates, des acides aminés et des petites protéines qui ont été filtrés. Il assure également la production d'ion ammonium qui sera utile à l'excrétion d'acide sous forme de NH_4^+ dans le CC [75] .

L'anse de Henlé fait suite au TCP dans le cortex. Il rejoint la médullaire pour y former une boucle puis revient dans le cortex au contact du glomérule du même néphron, en formant la macula densa. Cette anse sert à diluer l'urine et à augmenter l'osmolarité de l'interstitium rénal. La médullaire devient ainsi hyperosmolaire comparativement au cortex, c'est le gradient cortico papillaire. Ce gradient est entretenu par l'anse et les mouvements d'urée et d'eau entre les vasa recta et les tubules. Il est indispensable à la réabsorption d'eau dans le CC. Il a aussi un rôle important dans la réabsorption couplée du sodium, du calcium et du magnésium. Le TCD (*tube contourné distal*) fait suite à l'anse de Henlé. Il appartient au néphron distal, ainsi distingué de la première partie du néphron car son fonctionnement est soumis à une régulation asservie à l'équilibre hydrosodé et minéral de l'organisme en modifiant qualitativement la composition de l'urine, alors que la régulation du fonctionnement de la partie proximale du néphron modifie surtout « quantitativement » la qualité de l'urine. Le tube contourné distal a pour rôle essentiel la réabsorption indépendante du sodium, du calcium et du magnésium [78].

Le CC fait suite au TCD dans le cortex avant d'entrer dans la médulla. Il comporte au moins 3 types cellulaires différents permettant à ce segment de remplir des fonctions très différentes et de participer à la régulation fine de différents systèmes comme le volume extracellulaire, l'osmolarité plasmatique ou l'équilibre acide-base [75].

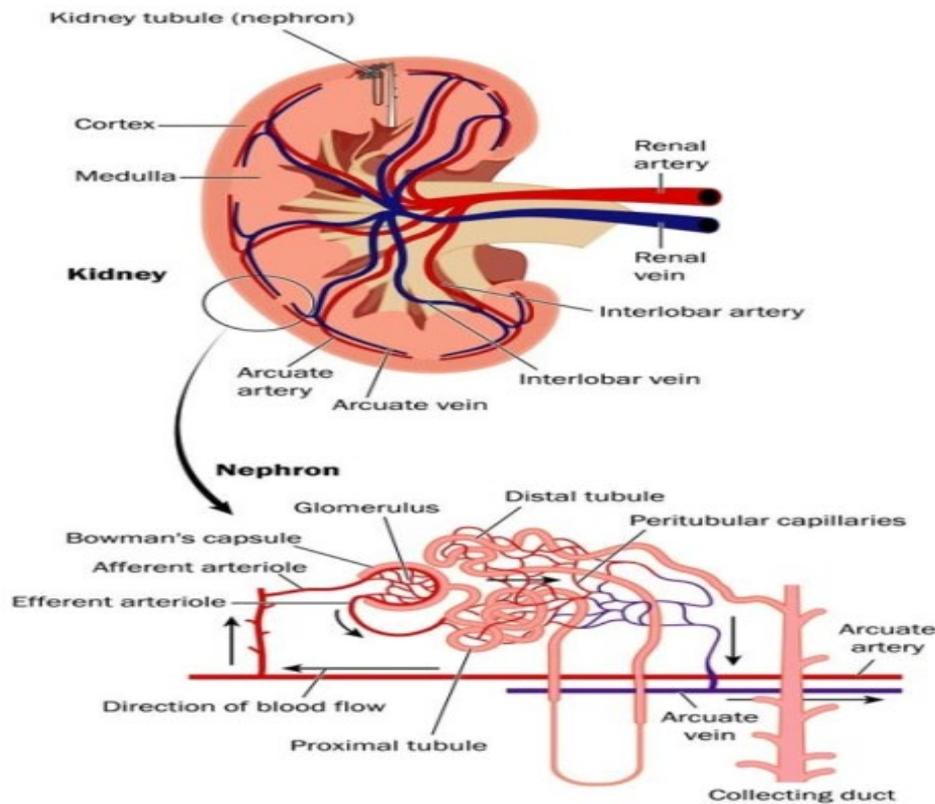


Figure 14 : Coupe longitudinale du rein et son unité fonctionnelle [79].

2. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale se définit par une diminution de la capacité rénale à éliminer sélectivement l'eau, les sels, les toxines et les déchets produits par le fonctionnement d'organisme [80].

Cette diminution ou suppression de la fonction d'épuration rénale se traduit par une augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine. Elle peut être soit aiguë ou transitoire, soit chronique ou « urémie » [54].

2.1 L'insuffisance rénale chronique

Une insuffisance rénale chronique (IRC) se caractérise par une altération progressive et permanente au-delà de 3 mois des fonctions rénales secondaires à diverses affections rénales ou des voies excrétrices chroniques, ainsi à une irréversibilité de l'atteinte rénale avec altération des néphrons, donc une progression prévisible et inexorable vers un stade terminal nécessitant un traitement de suppléance ou une transplantation rénale [81].

2.2 Classifications des IRC

L'évaluation de la fonction rénale est appréciée par le débit de filtration glomérulaire (DFG) par des méthodes de mesure qui nécessitent une infrastructure spécifique (clairance de l'inuline, méthode isotopique, Iohexol). Leur application en pratique clinique courante en est ainsi limitée, d'où la nécessité d'utiliser des méthodes d'estimation du DFG, plus particulièrement la mesure de la créatininémie et la formule de Cockcroft et Gault [82].

➤ Formule de Cockcroft et Gault

– Avec la créatininémie exprimée en mg/l :

- ✓ Chez l'homme : $DFG \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l}] \times 0,85$
- ✓ Chez la femme : $DFG \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / 7,2 \times \text{créatininémie en mg/l}] \times 0,85$

– Avec la créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$

- ✓ $DFG \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l}] \times k$, Avec $k = 1,23$ pour les hommes, $1,04$ pour les femmes, poids en kg, âge en années.

Tableau 5 : Classification de l'insuffisance rénale [82].

Stades	Définitions	DFG (en ml/min/1,73 m ²)
1	MR CHRONIQUE	≥ 60
2	IR modérée	30-59
3	IR sévère	15-29
4	IR terminale	< 15

3. L'hémodialyse

Au cours de l'IRC, les fonctions rénales sont atteintes. Au stade terminal le recours à la dialyse permet de corriger une partie des anomalies liée à la maladie rénale. La transplantation représente la solution thérapeutique idéale, mais reste offert à nombre limité de patients. L'objectif de l'hémodialyse est d'assurer à l'organisme au stade terminal, une suppléance de la fonction rénale altérée [83].

- **Principe de la technique**

L'hémodialyse se caractérise par un échange de solutés et d'eau entre le sang du malade et le dialysat au travers d'une membrane semi-perméable, par diffusion simple(ou conduction) et convection (ou ultrafiltration) [83].

La technique procède à épurer le sang du malade avec le dialysat par l'intermédiaire du rein artificiel (dialyseurs). Un générateur fait circuler les deux liquides à contre-courant dans le rein artificiel. Le sang parvient au générateur par un circuit extracorporel connecté aux vaisseaux du patient à chaque dialyse [83].

L'élimination des déchets telle que l'urée, la créatinine, l'acide urique et des électrolytes comme le phosphore, le potassium et le chlore se font principalement par diffusion, l'élimination de l'eau et du sodium, accumulés entre deux dialyses est assuré par l'ultrafiltration [83].

Du moment que la concentration du calcium est infinitésimale sa vitesse de diffusion est vertigineuse d'ou son itinéraire sera rediffusé vers le plasma ou le bilan calcique sera positif [83].

Les séances de dialyse sont généralement au nombre de trois fois quatre heures, soit douze heures par semaine [84].

L'évacuation du calcium extrinsèque nécessite un abord vasculaire soit par la réalisation d'une fistule artério-veineuse, soit par un cathétérisme veineux central de siège variable [85].

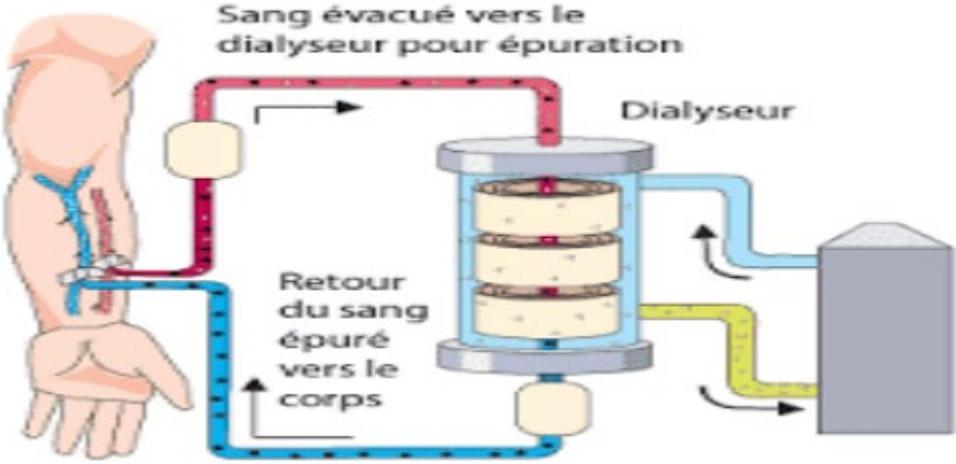


Figure 15 :principe du déroulement d'hémodialyse [86].

IV. Développement de l'hyperparathyroïdie secondaire à l'insuffisance rénale à carence en vitamine D

Au cours d'une IRCT, dès que la filtration glomérulaire se réduit suite à une baisse du nombre de néphrons fonctionnels, on note une diminution de l'excrétion rénale du phosphore. Cette tendance hyper-phosphatémique entraîne une augmentation du taux sérique de FGF23 (*Fibroblast GrowthFactor23*) par les ostéoblastes et surtout les ostéocytes [87], [88].

Le FGF-23 permet l'élimination du phosphore dans les urines au niveau du tubule proximal via deux actions :

- l'inhibition de l'expression apicale des cotransporteurs Na/Pi du tubule rénal, Npt2a et Npt2c, permettant la diminution de la réabsorption tubulaire de phosphate [89].
- Diminution la concentration sérique du calcitriol en inhibant la 1-alpha hydroxylase qui le synthétise et en stimulant la 25-hydroxy-vitamineD -24-hydroxylase qui l'inactive [87], [90].

Cet excès de FGF23 inhibent la 1-alpha-hydroxylase qui conduit a une carence de la calcitrolémie, cette carence est également aggravé par le nombre de néphrons fonctionnels qui se réduit au cours d'une IRCT [88].

La concentration sérique en PTH dépend de la concentration en calcium ionisé du sang, qui dépend du statut de l'individu en vitamine D [91].

L'hypocalcitriolémie agit directement sur la diminution d'absorption intestinale du calcium. Une hypocalcémie entraîne l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire [87].

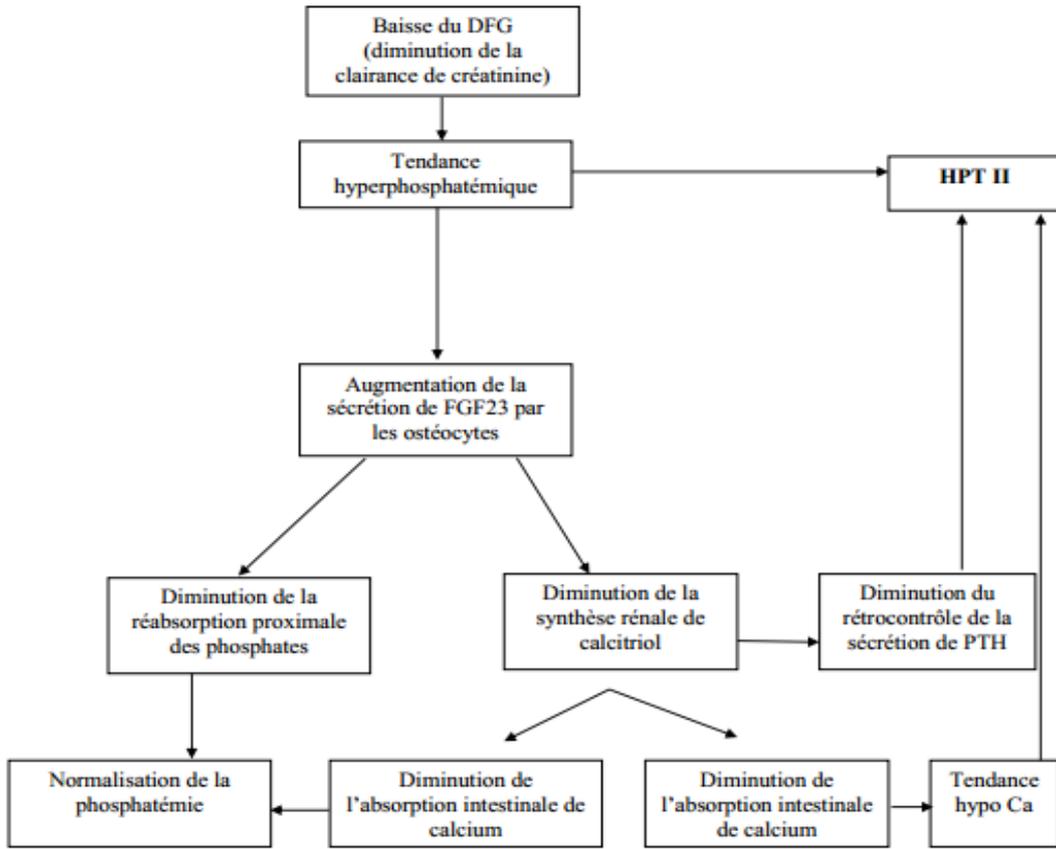


Figure 16 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'HPT II de l'insuffisance rénale chronique à une carence en calcitriol [92].

Matériels et méthodes

1. Population étudiée

Cette étude est établie sur un échantillon de population de 22 patients hémodialysés âgés entre (35 à 61ans), ces prélèvements ont été effectués sur quatre laboratoires médicaux de la wilaya de Mostaganem. Il est noté que la majeure partie des patients ont reçu une supplémentation en calcium à raison de 1g jusqu'à 4 à 6 g par jour en cas d'hypocalcémie.

2. Lieu d'étude

Notre étude a été réalisée au niveau de quatre laboratoires d'analyses médicales : laboratoire CHAIBEDRA (AINTEDLES–MOSTAGANEM), laboratoire ITALHI (KHAROUBA MOSTAGANEM), EPH HÉMODIALYSE MOSTAGANEM et Clinique AL HIKMA HÉMODIALYSE (KHAROUBA-MOSTAGANEM).

3. Objectifs

Notre étude consiste principalement à évaluer et confirmer l'interrelation entre l'hypovitaminose D et l'augmentation de sécrétion de la parathormone (PTH) au cours d'une hyperparathyroïdie secondaire pendant une insuffisance rénale chronique terminale. Ainsi, de Déterminer l'interrelation entre les différentes perturbations du métabolisme phosphocalcique chez les patients hémodialysés.

4. Matériel

Pour la réalisation de ce travail L'appareillage suivant est utilisé :

- **Centrifugeuse LAB LINE (INDIA).**
- **Automate BIO SYSTEMS BA200 (ESPAGNE)** analyseur de biochimie entièrement automatique relié directement à un système informatique situé à proximité de l'appareil.
- **Automate MINDRAY CL-900I(France)** automate d'hormonologie entièrement automatisée ainsi relié directement à un système informatique situé à proximité de l'appareil.

5. Échantillonnage

Notre étude est portée sur 22 patients hémodialysés des deux sexes (54 % hommes ; 45 % femmes), l'âge de nos malades est tranché sur trois intervalles cités comme suit (30 à 45ans), (46-55ans), (56 et plus).

- **Prélèvement et préparation des échantillons**

Le prélèvement sanguin s'effectue par une ponction veineuse au pli du coude. Le sang prélevé est mis dans :

Des tubes SEC (sans anticoagulants) pour les paramètres (Vitamine D, Calcium).

Des tubes HÉPARINE (Ce tube contient l'anti coagulant : Héparine de lithium) pour les paramètres (Urée, Créatine, Phosphore).

Des tubes EDTA (*Ethyléediamintétraacétique*) (Ce tube contient l'anti coagulant : EDTA).

Les tubes ont été centrifugés à 4500 tours/mnt pendant 10 minutes, après centrifugation les tubes séparés sont placés dans des portoirs à une température ambiante avant de procéder au dosage.

6. Méthodologie de dosages des paramètres biologiques

6.1 Dosage de la 25-(OH) D

La détermination du statut vitaminique D se base sur le dosage de la 25- (OH)D, réalisé sur l'analyseur **MINDRAYCL-900I**.

Le dosage de la 25-OH-D est un dosage immuno-enzymatique de liaison compétitive par CLIA (*chimiluminescence immunoassay*) destiné à la détermination quantitative de la 25-OH-vitamine D totale dans le sérum ou le plasma humain.

- **Composants du réactif**

Ra	Microparticules paramagnétique recouvertes de streptavidine dans un tampon TRIS avec conservateur.
Rb	Conjugué anticorps anti-25-OH vitamine-phosphatase alcaline dans un tampon PBS avec conservateur.
Rc	25-OH-D biotinylée dans un tampon TRIS avec conservateur.
PT1	Réactif de prétraitement1, tampon TRIS avec conservateur.
PT2	Réactif de prétraitement2, solution d'hydroxyde de sodium

- **Principe du dosage**

Au cours de la première étape, l'échantillon, les réactifs de prétraitement 1 et 2 sont ajoutés dans la cuve de réaction. Après incubation, la 25-OH vitamine D liée est libérée de la VDP.

Au cours de la seconde étape, l'échantillon prétraité et le conjugué anticorps anti-25-OH Vitamine D-phosphatase alcaline sont ajoutés dans l'autre cuve de réaction, après la deuxième incubation, un complexe se forme entre la 25-OH vitamine D et l'anticorps.

Au cours de la troisième étape, les microparticules paramagnétiques recouvertes de streptavidine et de 25-OH vitamine D biotinylée sont ajoutées dans la cuve de réaction.

Après la troisième incubation, la 25-OH vitamine D biotinylée se lie de manière compétitive conjugué anticorps-phosphatase alcaline. Les complexes 25-OH vitamine biotinylée-anticorps résultants sont liés à la streptavidine sur microparticules, qui sont magnétiquement capturées tandis substances non liées sont éliminées par lavage.

Lors de la quatrième étape, la solution de substrat est ajoutée à la cuve de réaction. Elle est catalysée par le conjugué anticorps anti-25-OH vitamine D-phosphatase que les alcalines dans le complexe immun retenu sur réaction microparticules. Résultante est mesurée en unités RLU (*relatives de lumière*) chimiluminescence par un photomultiplicateur à l'intérieur du système.

La quantité de VD-T (*vitamine D Totale*) présente dans l'échantillon est inversement proportionnelle aux RLU produite au cours de la réaction. La concentration en VD-T peut être déterminée au moyen d'une courbe de calibration.

6.2 Dosage de PTH

Le dosage de la parathormone est réalisé sur l'analyseur **MINDRAYCL-900I**, c'est un dosage immuno-enzymatique par CLIA pour la détermination quantitative de la PTH dans le sérum ou le plasma humain.

- **Composants du réactif**

Ra	Microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps poly-clonaux anti-PTH (chèvre) dans le tampon TRIS avec conservateur.
Rb	Conjugué anticorps anti-PTH (souris)-phosphatase alcaline dans le tampon MES avec conservateur.

- **Principe du dosage :**

Dans la première étape, l'échantillon, des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps polyclonaux anti-PTH et un conjugué anticorps monoclonaux anti-PTH-phosphatase alcaline sont ajoutés dans une cuve de réaction.

Après incubation, la PTH présente dans l'échantillon se lie à la fois aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-PTH et au conjugué anticorps n'anti-PTH-phosphatase alcaline pour former un complexe en Sandwich.

Les microparticules sont magnétiquement capturées tandis que d'autres substances non liées sont éliminées par lavage.

Dans la deuxième étape, la solution de substrat est ajoutée dans la cuve de réaction. Elle est catalysée par le conjugué anticorps anti-PTH (souris)-phosphatase alcaline dans le complexe immun retenu sur les microparticules.

La réaction de chimiluminescence résultante est mesurée RLU par un photomultiplicateur à l'intérieur du système.

La quantité de PTH présente dans l'échantillon est proportionnelle aux RLU produites au cours de la réaction. La concentration de PTH peut être déterminée au moyen d'une courbe de calibration.

6.3 Dosage du calcium

Le dosage du calcium est réalisé sur l'analyseur **BIO SYSTEMS BA200**, pour la détermination quantitative du calcium dans le sérum, le plasma ou l'urine humains, seulement pour usage in vitro dans le laboratoire.

- **Composants du réactif**

Un seul réactif : ARSENAZO III 0.2mmol/L, IMIDAZOLE75mmol/L.

- **Principe du dosage**

Le calcium présent dans l'échantillon à doser réagit avec le réactif ARSENAZO III pour donner un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.

6.4 Dosage du phosphore

Le dosage du phosphore est réalisé sur l'analyseur **BIO SYSTEMS BA200**, pour la détermination quantitative du phosphore dans le sérum, le plasma ou l'urine humains, seulement pour usage in vitro dans le laboratoire.

- **Composants du réactif**

Ra	Acide sulfurique 0.36mol/L, chlorure de sodium 154mmol/L.
Rb	Acide sulfurique 0.36mol/L, chlorure de sodium 154mmol/L, molybdate d' ammonium 3.5mmol/L.

- **Principe du dosage**

Le phosphate inorganique présent dans l'échantillon à doser réagit avec le molybdate en milieu acide, pour donner un complexe quantifiable par spectrophotométrie.

6.5 Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine est réalisé sur l'analyseur **BIO SYSTEMS BA200**, pour la détermination quantitative de la créatinine dans le sérum, le plasma ou l'urine humains, seulement pour usage in vitro dans le laboratoire.

- **Composants du réactif**

Ra	Hydroxyde de sodium 0.4mol/L, détergent.
Rb	Acide picrique 25mmol/L.

- **Principe du dosage**

La créatinine présente dans l'échantillon à doser réagit avec le picrate en milieu alcalin en formant un complexe coloré (méthode de jaffé) pour donner un complexe quantifiable par spectrophotométrie. La vitesse de formation de ce complexe est mesurée en période initiale courtes, pour réduire l'interférence d'autre composé.

6.6 Dosage de l'urée

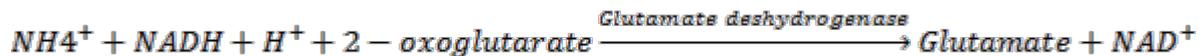
Le dosage de l'urée est réalisé sur l'analyseur **BIO SYSTEMS BA200**, pour la détermination quantitative de l'urée dans le sérum, le plasma ou l'urine humains, seulement pour usage in vitro dans le laboratoire.

- **Composants du réactif**

Ra	Tris 100 mmol/L, 2-oxoglutarate 5.6 mmol/L, uréase >140 U/ml, glutamate deshydrogénase >140 U/ml, ethyleneglycol 220 g/L, sodium azide 0.95 g/L, pH 8.0.
Rb	NADH 1.5 mmol/L, sodium azide 9.5 g/L.

- **Principe du dosage**

L'urée présente dans l'échantillon à doser consomme du NADH (*nicotinamide adénine dinucléotide*), selon les réactions couplées décrites ci-dessous, qui est coloré et quantifié par spectrophotométrie.



6.7 Études statistiques

Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme des histogrammes prenant en considération les moyennes et les écarts types pour les variables quantitatives. Le test à intervalles multiples de Duncan a été utilisé pour distinguer les moyennes des valeurs de dosages. Le niveau de p 0,05 a été pris en compte pour l'importance [93].

Résultats et discussions

1. Valeurs moyennes de la vitamine D selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés

Les résultats des dosages de la vitamine D selon les deux facteurs (Age et sexe) sont illustrés dans la figure 17

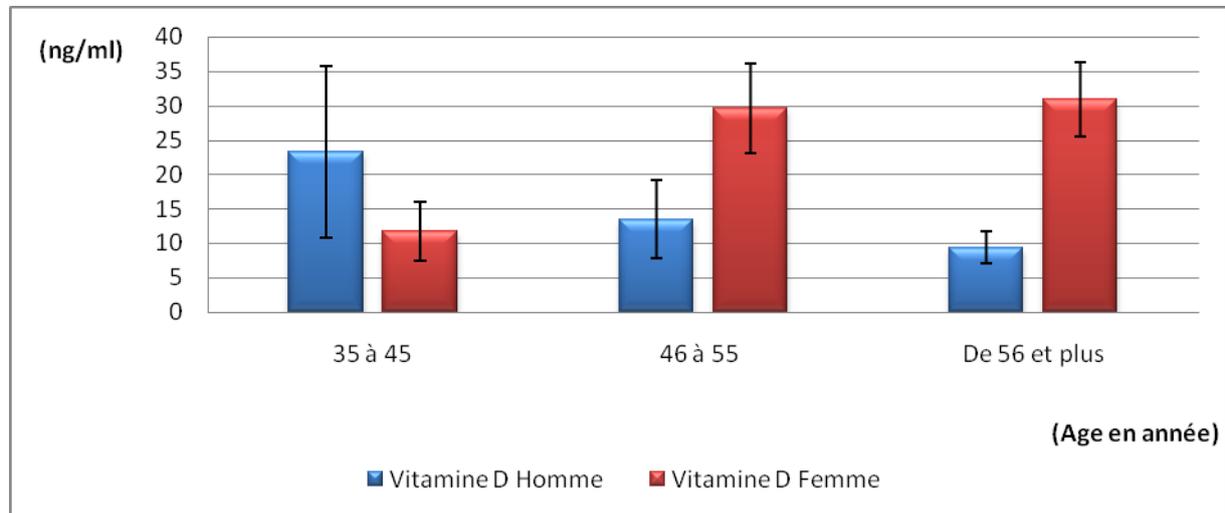


Figure 17 : Valeurs moyennes de la vitamine D selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés

Valeurs de référence = Déficient <20ng/ml, Insuffisant : 20-29ng/ml, Suffisant : 30-100ng/ml.

D'après nos résultats, une diminution significative ($p < 0.05$) a été enregistrée entre les différentes tranches d'âge des patients, les taux de la vitamine D sont passés de (23.26ng /ml vs 13.43ng /ml) pour les deux catégories d'âge d'homme (de 35 à 45ans) et (de46 à 55 ans) respectivement. Pour le sexe féminin les deux catégories d'âge (de46 à 55 ans) et (de 35 à 45ans) sont passés de (29.61/ml vs 11.76ng /ml) respectivement.

En comparant, les deux sexes (masculin et féminin), il reflète une nette augmentation des valeurs de la troisième tranche, qui est presque trois fois le taux de la première tranche.

2. Valeurs moyennes de la Parathormonémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés

Les résultats des dosages de PTH selon les deux facteurs (Age et sexe) sont illustrés dans la figure 18.

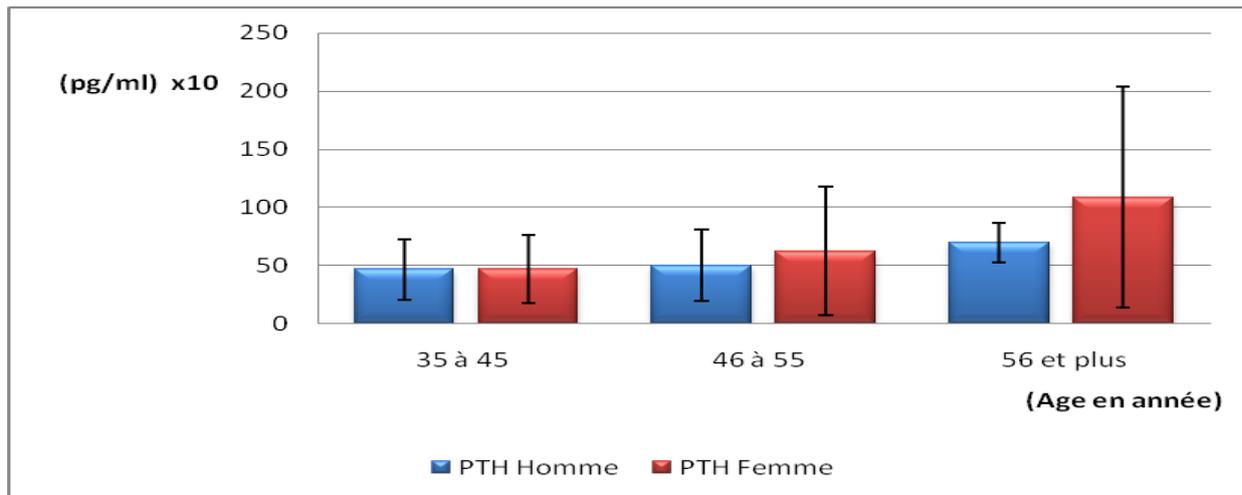


Figure 18 : Valeurs moyennes de la Parathormonémie selon les tranches d'âges en hyperparathyroïdie secondaire chez les femmes et les hommes hémodialysés

Valeurs de référence = 12-88pg/ml.

Suivants nos résultats ont révélé qu'une augmentation significative ($p < 0.05$) a été enregistrée entre les différentes tranches d'âge des patients pour les deux sexes (masculin, féminin), les taux de la PTH sont passés de (468.6 pg /ml vs 700 pg /ml) pour les deux catégories d'âge d'homme (de 35 à 45ans) et (de 56ans et plus) respectivement. Alors que concernant le sexe féminin, le taux du PTH le plus élevé a été enregistré chez la troisième tranche (de 56ans et plus) significativement plus important ($p < 0,05$) par rapport aux autres taux estimé par (1088 pg/ml). (471.33 pg /ml) est les moindres taux des trois tranches enregistrés chez la première tranche (de 35 à 45ans). On remarque que la sécrétion du PTH augmente avec l'âge chez le sexe féminin plus que le masculin.

3. Valeurs moyennes de la calcémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés

Selon les résultats de la calcémie présentés dans la Figure 19, on est le plus attirés par, la première tranche d'âge (35 à 45ans) le taux a révélé la valeurs la plus bas significativement ($p < 0,05$) estimée par (58 mg/ml) respectivement.

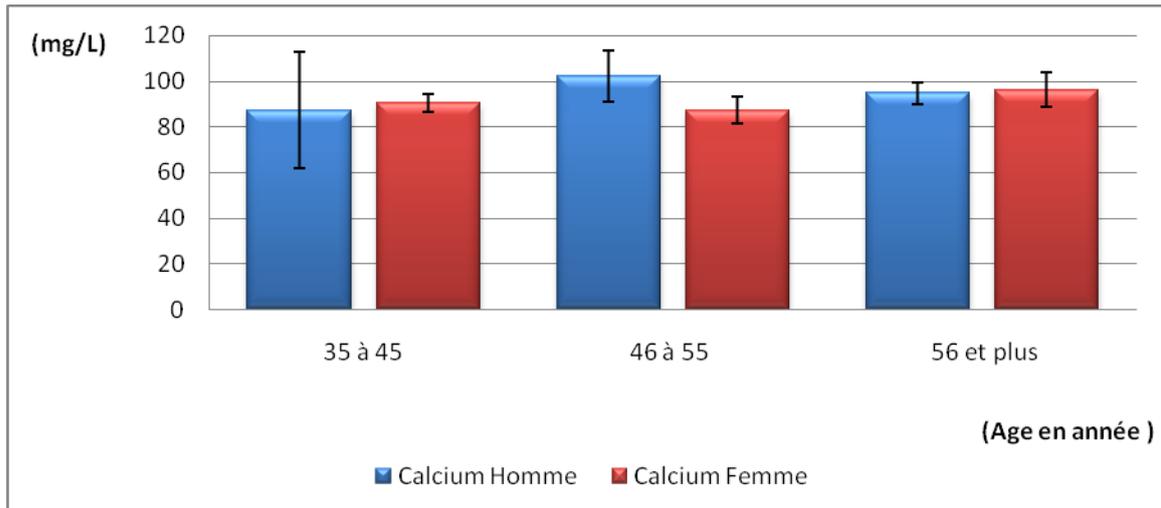


Figure 19 : Valeurs moyennes de la calcémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés

Valeurs de référence = 84-105mg/l.

Notre étude sur le taux de la calcémie est échelonnée sur une population presque tous supplémentées en calcium fragmentés sur trois tranches d'âge sur deux sexes différents (hommes, femmes). Dans 95.45% des cas, ils présentent un bilan normo-calcémique qui appartient à l'intervalle (85-105mg/l).

4. Valeurs moyennes de la phosphorémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés

Les résultats des dosages du phosphore selon les deux facteurs (Age et sexe) sont illustrés dans la figure 20.

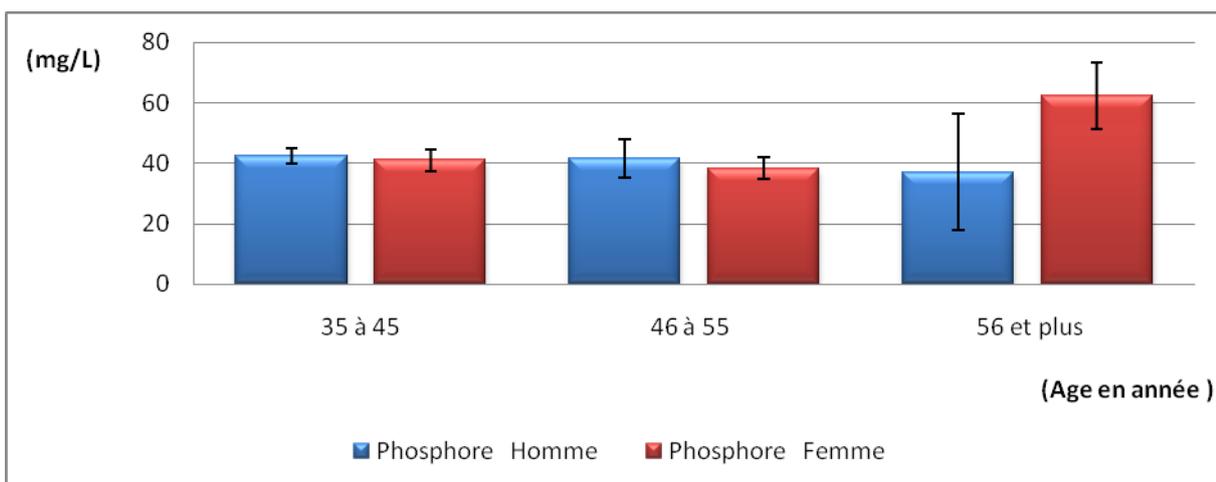


Figure 20 : Valeurs moyennes de la phosphorémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés

Valeurs de référence = 25-50mg/l.

L'hyperphosphatémie était plus importante significativement dans les tranches d'âges (de 56 ans et plus) pour le sexe féminin avec respectivement des taux moyens de phosphore à (62.33mg/l), concernant les tranches (de 35 à 45 ans) et (46 à 55 ans) sont passés respectivement de (41mg/l vs 38.33mg/l). Pour le sexe masculin ils présentent un bilan normophosphorémique.

5. Valeurs moyennes de la créatinémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés

Les taux de la créatinine dans notre étude, nous montrent que tous les patients (hommes, femmes) ont une augmentation significative (p 0,05) figure 21.

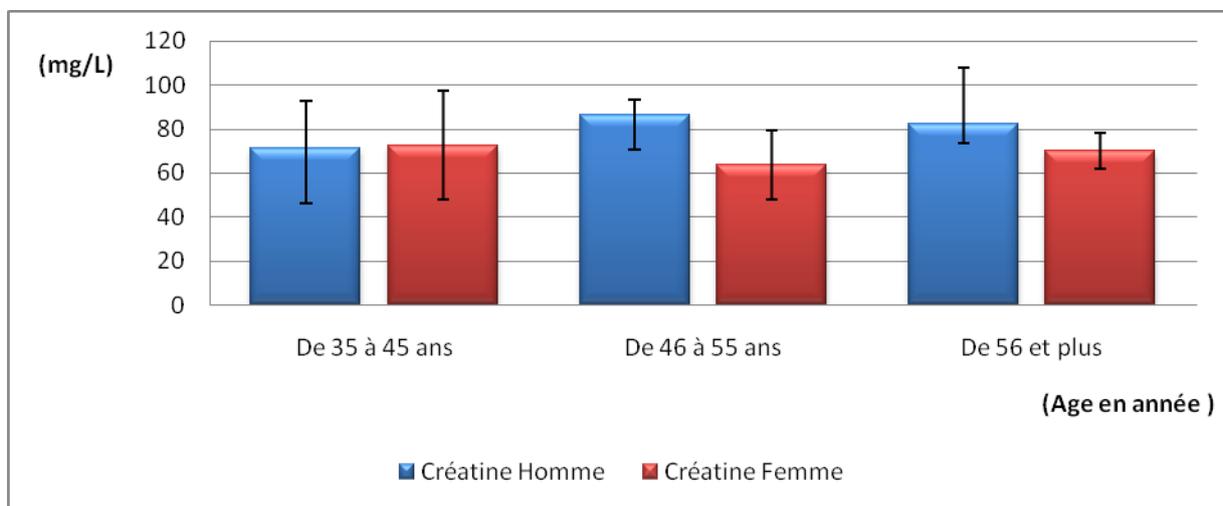


Figure 21: Valeurs moyennes de la créatinémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés

Valeurs de référence = 5-10mg/l.

Les variations des taux de la créatinine des deux sexes (hommes, femmes), sont allés de (86.56mg/l vs 82mg/l) pour les deux catégories d'âge d'homme (46 à 55ans) et (de 56ans et plus) respectivement. Pour le sexe féminin les deux catégories d'âge (de 56ans et plus) et (de 46 à 55ans) et sont passés de (70.08mg /l vs 63.56mg/l) respectivement.

6. Valeurs moyennes de l'urémie selon les tranches d'âge chez les femmes et les hommes hémodialysés

Les résultats des dosages de l'urée selon les deux facteurs (Age et sexe) sont représentés dans la figure 22.

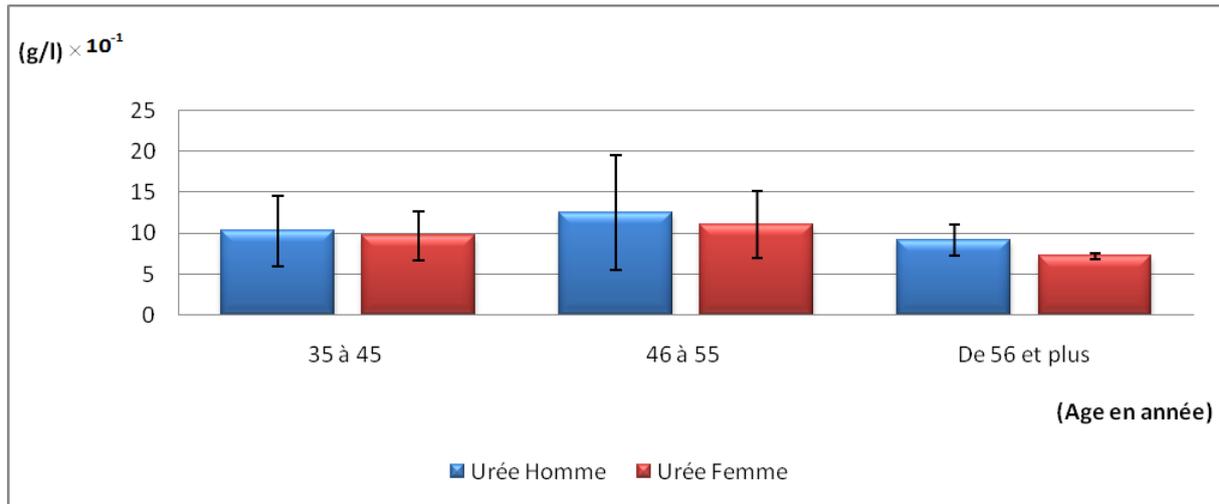


Figure 22 : Valeurs moyennes de l'urémie selon les tranches d'âges chez les femmes et les hommes hémodialysés

Valeurs de référence = 0.17-0.50g/l.

À travers nos résultats les taux de l'urée sont significativement élevés ($p < 0,05$) pour les trois tranches d'âge des patients pour les deux sexes (masculin, féminin), les taux de l'urée sont passés de (1.25g/l vs 0.92g /l) pour les deux catégories d'âge d'homme (de 46 à 55ans) et (de 56ans et plus) respectivement. Alors que concernant le sexe féminin, le taux le plus élevé a été enregistré chez la deuxième tranche (de 46ans à 56ans) significativement le plus important ($p < 0,05$) par rapport aux autres taux estimé par (1.11g/l) respectivement. (0.72g/l) est le moindre taux des trois tranches enregistré chez la troisième tranche (de 56ans et plus).

7. Hypovitaminose D et paramètres biologiques

7.1 Hypovitaminose D et valeurs moyennes du phosphore et du calcium chez les hommes et les femmes hémodialysés

Suivants nos résultats des dosages de la vitamine D, on révèle un nombre très élevé des patients hémodialysés (10 patients) qui sont déficients ($<20\text{ng/ml}$), un seul patient en état d'insuffisance ($20\text{-}29\text{ng/ml}$) et un autre qui représente un taux de vitaminiq ue suffisant ($30\text{-}100\text{ng/ml}$). Concernant les taux des paramètres phosphocalciques, les sujets qui ont une normocalcémie ($84\text{-}105\text{mg/l}$) sont 11 patients, un seul patient avec une hypocalcémie.

Dix patients présentent un bilan normohosphatique ($25\text{-}50\text{mg/l}$), une seule patiente qui représente un bilan hypophosphatique, et deux autres avec un bilan hyper-phosphatique (figure 23).

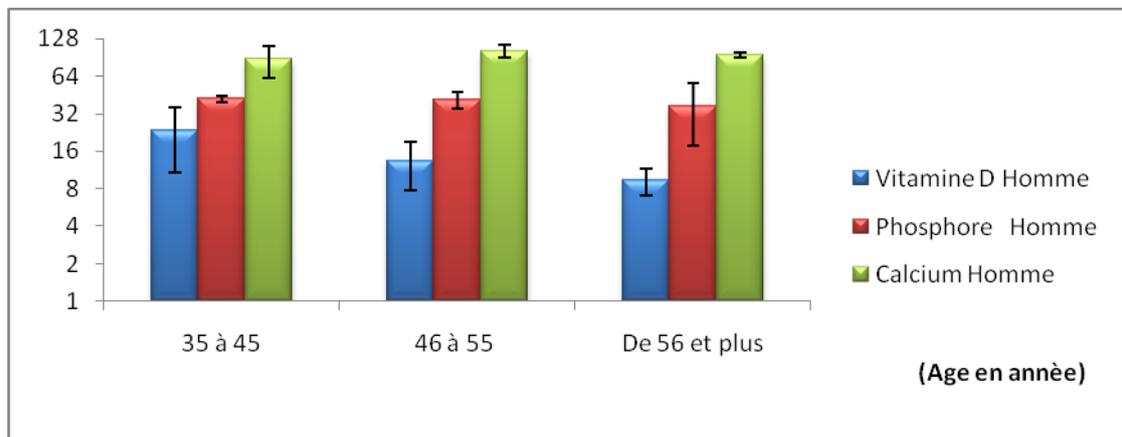


Figure 23 : Hypovitaminose D (ng/ml) et valeurs moyennes du phosphore (mg/l) et du calcium (mg/l) chez les hommes hémodialysés

Pour le sexe féminin on révèle un nombre élevé des patientes hémodialysées (06 patients) qui sont déficientes ($<20\text{ng/ml}$), une seule patiente est en état d'insuffisance ($20\text{-}29\text{ng/ml}$) et (03 patients) qui représente un taux vitaminiq ue suffisant ($30\text{-}100\text{ng/ml}$). Concernant les taux des paramètres phosphocalciques, toutes les sujets ont une normocalcémie ($84\text{-}105\text{mg/l}$).

Huit patientes présentent un bilan normohosphatique ($25\text{-}50\text{mg/l}$), aucune patiente qui représente un bilan hypophosphatique, et deux autres avec un bilan hyper-phosphatique (figure 24).

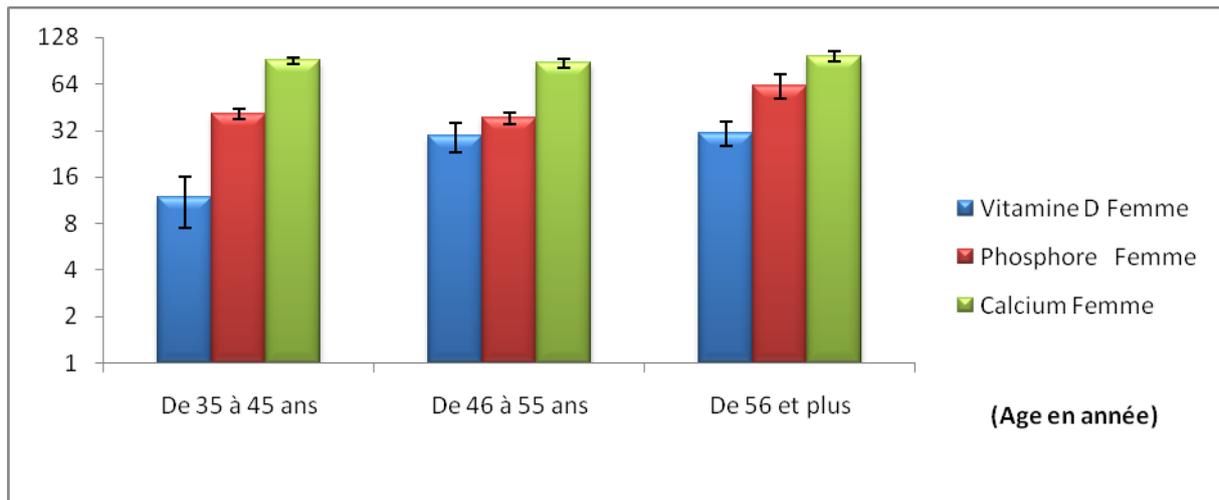


Figure 24 : Hypovitaminose D (*ng/ml*) et valeurs moyennes du phosphore (*mg/l*) et du calcium (*mg/l*) chez les femmes hémodialysées

Quelle qu'en soit la définition ($25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/ml}$ ou $< 30\text{ng/ml}$), l'insuffisance en vitamine D est une situation très fréquente associée à un risque augmenté chez les patients hémodialysés.

Une hypovitaminose D va induire à la diminution de l'absorption intestinale du calcium et une tendance hypocalcémique [52].

Les valeurs de la calcémie sont interprétées selon les taux de la vitamine D réalisée au même moment, et selon les apports calciques et les modalités thérapeutiques.

Notre population étudiée représente un bilan calcique majoritairement (95.45%) équilibré, nous mettons la possibilité que la supplémentation en calcium soit détectable au niveau sanguin.

Les patients qui ont une hypocalcémie (4.54%), souffrent d'une hypovitaminose D. L'équilibre du phosphore est étroitement lié à celui du calcium, une hyperphosphatémie correspondant à une insuffisance rénale, dès que la filtration glomérulaire se réduit suite à une baisse du nombre de néphrons fonctionnels, on note une diminution de l'excrétion rénale du phosphore [87].

Les résultats d'une normophosphatémie (81.81%) Dépend des différences des normes entre les deux recommandations, des modifications par la prise des chélateurs [94], des apports nutritionnels contrôlés [95].

7.2 Hypovitaminose D et valeurs moyennes de la parathormone pendant une hyperparathyroïdie secondaire chez les hommes et les femmes hémodialysées

Selon nos résultats des dosages de la PTH (Figure 25) Une hyperparathyroïdie secondaire a été enregistré chez tout le sexe masculin pour les patients hémodialysés présentant une hypovitaminose D.

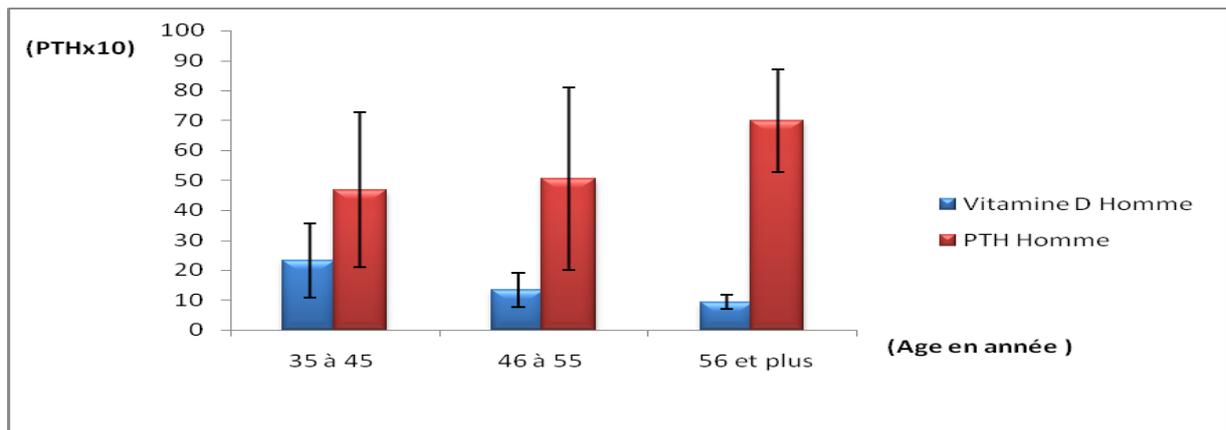


Figure 25 : Hypovitaminose D (*ng/ml*) et valeurs moyennes de la parathormone (*pg/ml*) pendant une hyperparathyroïdie secondaire chez les hommes hémodialysés

Pour le sexe féminin une hyperparathyroïdie secondaire à été enregistré chez (09patientes) hémodialysées, avec une hypovitaminose D, une seule patiente qui représente une valeur de PTH dans l'intervalle (12-88*pg/ml*) avec un taux de vitamine D suffisant (35.50*ng/ml*), (figure 26).

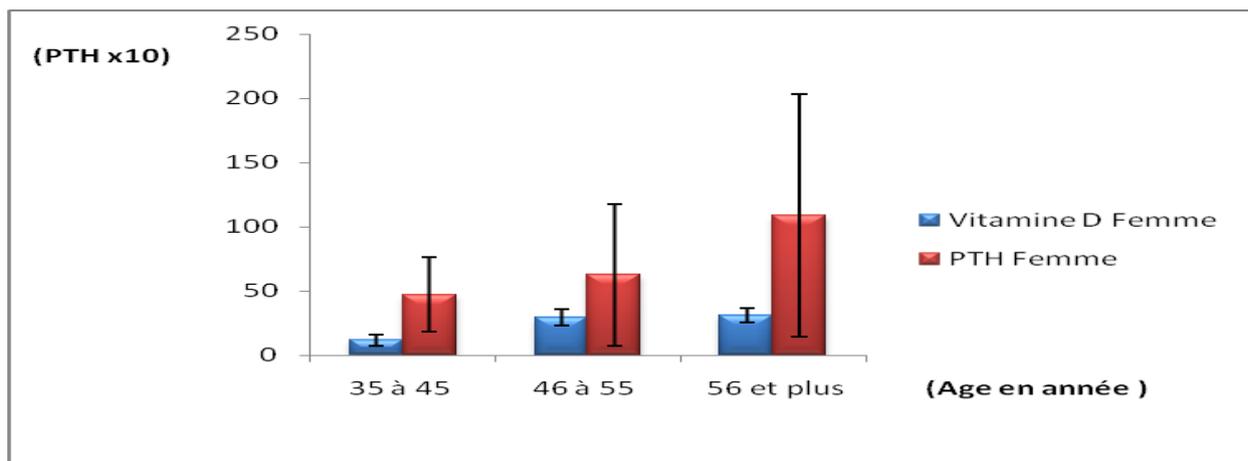


Figure 26 : Hypovitaminose D (*ng/ml*) et valeurs moyennes de la parathormone (*pg/ml*) pendant une hyperparathyroïdie secondaire chez les femmes hémodialysées

Les résultats montrent qu'il existe une interrelation entre le taux sérique de la vitamine D et celui de la PTH au cours de l'HPTS chez les patients hémodialysés.

La concentration sérique en PTH dépend de la concentration en calcium ionisé du sang, qui dépend du statut de l'individu en vitamine D, l'hypovitaminose D agit directement sur la diminution d'absorption intestinale du calcium. Donc l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire [87], [91].

Suivant notre population étudiée les taux sériques de la PTH sont majoritairement (95.45%) trop élevé.

Les patients qui ont une parathormonémie équilibrée sont peu (4.54%), leur taux en vitamine D est suffisant (35.50ng/ml).

L'étude des caractéristiques cliniques et biologiques de nos 22 patients hémodialysée en hyperparathyroïdie secondaire, avait montré que la variation de la PTH sérique augment selon l'âge, cela peuvent être signifié par l'augmentation du set point du calcium pour la PTH (valeur de calcémie requise pour induire 50 % de la PTH maximale) [87].

On explique ainsi l'augmentation de la PTH alors que la calcémie est élevée par un développement de synthèse et de sécrétion des cellules parathyroïdiennes, puis à une hypertrophie des cellules ; des clones de cellules constitueront ensuite des adénomes autonomisés [87].

Chez les sujets normaux la vitamine D assure le maintien d'un état parathyroïdien normal. Elle garde la production du gène préparathyroïde sous contrôle. En outre, la vitamine D à travers son récepteur elle empêcher la prolifération des cellules de la glande parathyroïdienne [96], [97].

Chez les patients souffrants d'IRCT, une hypovitaminose D est présente et la glande parathyroïde devient déficitaire en vitamine D ; malgré la présence de quantités suffisantes de calcium dans la circulation une hyperparathyroïdie secondaire elle se manifeste [14].

7.3 Hypovitaminose D et valeurs moyennes de la créatinémie et d'urémie chez les hommes et les femmes hémodialysés.

Au cours d'une IRCT l'accumulation de l'urée et la créatinine dans le sang sont très remarquables. Pour le sexe masculin on révèle que tous les patients hémodialysés (12 patients) ont des taux élevés de la créatinine ainsi de l'urée (figure 27).

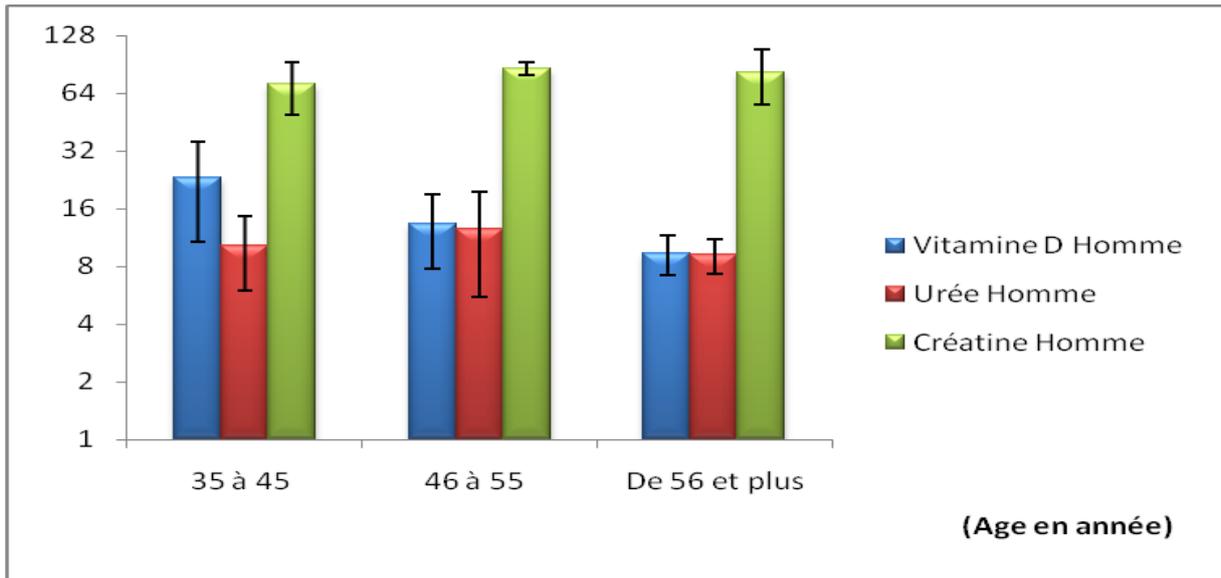


Figure 27 : Hypovitaminose D (*ng/ml*) et valeurs moyennes de la créatinémie (*mg/l*) et d'urémie (*g/l valeur × 10⁻¹*) chez les hommes hémodialysés

Pour les femmes hémodialysées l'accumulation de l'urée et la créatinine dans le sang sont ainsi très remarquable, on révèle que toutes les patientes hémodialysées (10 patients) ont des taux élevés de la créatinine ainsi de l'urée (figure 28).

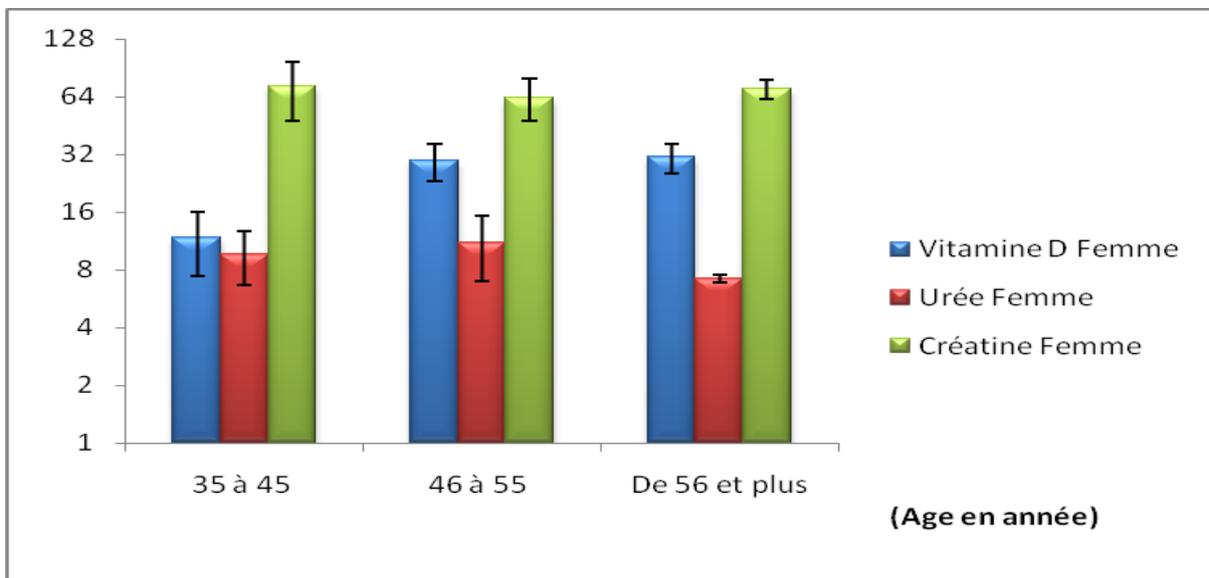


Figure 28 : Hypovitaminose D (*ng/ml*) et valeurs moyennes de la créatinémie (*mg/l*) et d'urémie (*g/l valeur × 10⁻¹*) chez les femmes hémodialysées

La diminution ou suppression de la fonction d'épuration rénale se traduit par une augmentation de l'urée et de la créatinine sanguine [85].

Notre population étudiée représente un bilan rénal de créatinine et d'urée (100%) élevé.

L'augmentation du taux de bilan rénal (urée et créatinine) n'est pas fortement reliée à une hypovitaminose D, mais le contraire la carence en vitamine D est aggravée par le nombre de néphrons fonctionnels qui se réduit au cours d'une IRCT [88].

Discussions générale

Pendant une IRCT, dès que la filtration glomérulaire se réduit, on note la réduction de l'excrétion du phosphore, donc une hyperphosphatémie, Il va s'ensuivre une cascade d'événements, cette cascade peut entraîner une hypovitaminose D, donc une diminution de la synthèse rénale de calcitriol (1,25-diOH-D) par inhibition de la 1-alpha-hydroxylase [87].

La PTH participe à l'équilibre phosphocalcique en tant que principal régulateur endocrine. Elle est sécrétée par les parathyroïdes en réponse à une diminution du calcium ionisé via le récepteur sensible au calcium situé sur les membranes des cellules parathyroïdiennes, L'élévation de la PTH permettant une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium et une stimulation de la 1-alpha-hydroxylase qui normalise la calcémie [87].

Une hypovitaminose D entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH, ou hyperparathyroïdie secondaire pour compenser la tendance hypocalcémique due à la diminution de l'absorption intestinale du calcium, ainsi l'absence du contrôle la production du gène préparathyroïde [98].

Dans notre étude une hypovitaminose D a été observée chez (81.81%) des patients hémodialysés, et à titre comparatif, plusieurs études transversales observationnelles réalisées en Amérique [99] et en France [100], ont montré que la fréquence de l'insuffisance en vitamine D augmente au cours de l'évolution de l'IRC.

Nos résultats enregistrent globalement l'absence de bilan phosphocalcique perturbé à cause de supplémentation en calcium pour le bilan calcique, et la prise du traitement et le respect de certains régimes pour le bilan phosphatique. Nos résultats coïncident partiellement avec ceux rapportés par [101].

C'est en outre confirmé par l'hyperparathyroïdie secondaire chez les hémodialysés [87]; Ait Abdallah et Benkhelifa, dans leur étude portant sur 29 patients âgés entre 25 et 75 ans, ont trouvé un taux de PTH plasmatique élevé chez tous les patients, avec une moyenne de (1500pg/ml) au cours d'une hyperparathyroïdie secondaire [102]. KROKPA N'GORAN Adolphe ont observé une réduction de la vitamine D au cours de l'HPTS [85].

Conclusion

Au terme de cette recherche, qui a tenté de concilier la précision de l'analyse des différents dosages biologique permettant l'observation des interactions entre eux. Il convient de réunir ses principales conclusions et d'établir le bilan de ses principaux paramètres. Si nous essayons de résumer les résultats, on note qu'une hypovitaminose D est fréquente pendant l'insuffisance rénale chronique terminale, due à la mal absorption intestinal du calcium et du phosphore. Ce qui entraîne des altérations des paramètres hormonologiques de la fonction parathyroïdienne.

À la lumière de nos résultats, nous avons constaté dans notre étude prospective que 95.45% de nos patients hémodialysés sont carencés en vit D, 72.72% et 9.09%% présentent un déficit et une insuffisance respectivement, avec une prédominance masculine.

Après analyse des données il ressort que notre échantillonnage présent une hyperparathyroïdie secondaire due à une hypovitaminose D avec un bilan rénal élevé (créatinine, urée) et des paramètres phosphocalciques majoritairement équilibré due aux suppléments et la prise du traitement et certains régimes.

Enfin, l'étude avait montré que, comparativement aux seuils admis chez les dialysés, (4.45%) des hémodialysés était dans la cible recommandée.

Recommandation

En guise de notre étude, nous pouvons estimer que nos objectifs ont été cernés. Cependant il subsiste encore quelques recommandations :

Il est souhaitable de :

Une bonne surveillance du taux du calcium ionisé dans le sang influence directement sur la synthèse de la PTH, A cet effet il est recommandé aux laboratoires d'analyses médicales à établir des bilans d'analyse ou figure des valeurs référentielles du calcium total ainsi l'ionisé.

D'après mes investigations aux prés des laboratoires d'analyses médicales, comme constatation, la majorité des médecins traitants ne prescrit pas l'analyse de la vitamine D. Une analyse à un stade précoce de cette vitamine est bien recommandée pour un bon diagnostic de l'IRCT.

Vu l'extension de cette maladie(IRCT), ainsi de recommander à un patient d'établir une analyse de la vitamine D, paraît assez chère, une couverture par la CNAS par un remboursement médical pour cette catégorie et a préposé.

Référence bibliographique :

- [1] “Santé Maghreb - Revue de presse.”
<http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=23308> (accessed Jun. 30, 2021).
- [2] P. Lips, “Vitamin D physiology,” *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 92, no. 1. Pergamon, pp. 4–8, Sep. 01, 2006, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016.
- [3] T. C. Chen, Z. Lu, and M. F. Holick, “Photobiology of Vitamin D,” in *Vitamin D*, Humana Press, 2010, pp. 35–60.
- [4] J.-C. Guillaud, “Vitamines liposolubles (A, D, E et K),” *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 6, no. 4, pp. 1–21, Jan. 2009, doi: 10.1016/s1155-1941(09)49502-7.
- [5] M. Vidailhet *et al.*, “La Vitamine D : une vitamine toujours d’actualité chez l’ enfant et l’ adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie,” *Arch Pediatr*, vol. 19, pp. 1–32, 2012, [Online]. Available: http://www.sfpediatrie.com/sites/default/files/pdf/Nouveautés_du_site/2005/Octobre-Novembre-Decembre2005/conseils_de_prevention.pdf.
- [6] G. Jean and T. B. Dru, “La prescription de vitamine D chez le patient dialyse en pratique clinique,” pp. 520–532, 2009, doi: 10.1016/j.nephro.2009.07.010.
- [7] E. Tissandié, Y. Guéguen, J. M. A. Lobaccaro, J. Aigueperse, and M. Souidi, “Vitamine D: Métabolisme, régulation et maladies associées,” *Medecine/Sciences*, vol. 22, no. 12, pp. 1095–1100, 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121095.
- [8] M. Progress and M. F. Holick, “Vitamin D Deficiency,” pp. 266–281, 2007.
- [9] J. S. Adams and M. Hewison, “Update in vitamin D,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, no. 2, pp. 471–478, 2010, doi: 10.1210/jc.2009-1773.
- [10] H. Bischoff-Ferrari, “Health effects of vitamin D,” *Dermatologic Therapy*, vol. 23, no. 1. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 23–30, Jan. 01, 2010, doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01288.x.
- [11] M. F. Holick, “Resurrection of vitamin D deficiency and rickets,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no. 8. pp. 2062–2072, Aug. 01, 2006, doi: 10.1172/JCI29449.
- [12] J. F. Landrier, “Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d’action,” *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 49, no. 6, pp. 245–251, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.cnd.2014.07.008.
- [13] J. Reichrath, S. Reichrath, K. Heyne, T. Vogt, and K. Roemer, “Tumor suppression in skin and other tissues via cross-talk between vitamin D- and p53-signaling,” *Front. Physiol.*, vol. 5 JUN, no. June, pp. 1–10, 2014, doi: 10.3389/fphys.2014.00166.
- [14] H. F. DeLuca, “Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.,” *The American journal of clinical nutrition*, vol. 80, no. 6 Suppl. Oxford Academic, pp. 1689S-1696S, Dec. 01, 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689s.
- [15] M. F. Holick, “High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health,”

- Mayo Clinic Proceedings*, vol. 81, no. 3. Elsevier Ltd, pp. 353–373, 2006, doi: 10.4065/81.3.353.
- [16] “About Vitamin D.” <http://web.archive.org/web/20120121012002/http://vitamind.ucr.edu/about/> (accessed Jun. 19, 2021).
- [17] M. F. Holick and T. C. Chen, “Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, no. 4, Apr. 2008, doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080s.
- [18] “New reference values for Vitamin D Germany,” *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 60, no. 4, pp. 241–246, Jun. 2012, doi: 10.1159/000337547.
- [19] H. A. Bischoff-Ferrari, M. Conzelmann, W. Dick, R. Theiler, and H. B. Stähelin, “Wirkung von Vitamin D auf die Muskulatur im Rahmen der Osteoporose,” *Zeitschrift für Rheumatologie*, vol. 62, no. 6. Z Rheumatol, pp. 518–521, Dec. 2003, doi: 10.1007/s00393-003-0561-4.
- [20] M. Misra, D. Pacaud, A. Petryk, P. F. Collett-Solberg, and M. Kappy, “Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations,” *Pediatrics*, vol. 122, no. 2. Pediatrics, pp. 398–417, Aug. 2008, doi: 10.1542/peds.2007-1894.
- [21] C. Duchateau, “Vitaminotherapie chez les volailles,” 2001.
- [22] J. K. Robinson, “Sun exposure, sun protection, and vitamin D,” *Journal of the American Medical Association*, vol. 294, no. 12. JAMA, pp. 1541–1543, Sep. 28, 2005, doi: 10.1001/jama.294.12.1541.
- [23] R. AC, T. CL, Y. AL, and D. V. HB, *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press, 2011.
- [24] J. C. Souberbielle *et al.*, “Actualité sur les effets de la vitamine D et l’évaluation du statut vitaminique D,” *Annales d’Endocrinologie*, vol. 69, no. 6. Ann Endocrinol (Paris), pp. 501–510, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.ando.2008.07.010.
- [25] E. Reboul *et al.*, “Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: Evidences for involvement of cholesterol transporters,” *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 55, no. 5, pp. 691–702, May 2011, doi: 10.1002/mnfr.201000553.
- [26] M. F. Holick, “Medical progress: Vitamin D deficiency,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 3, pp. 266–281, 2007, doi: 10.1056/NEJMra070553.
- [27] M. Speeckaert, G. Huang, J. R. Delanghe, and Y. E. C. Taes, “Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 372, no. 1–2. Clin Chim Acta, pp. 33–42, Oct. 2006, doi: 10.1016/j.cca.2006.03.011.
- [28] J. G. Haddad, L. Y. Matsuoka, B. W. Hollis, Y. Z. Hu, and J. Wortsman, “Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis,” *J. Clin. Invest.*, vol. 91, no. 6, pp. 2552–2555, 1993, doi: 10.1172/JCI116492.
- [29] D. Inter and U. Formation, “Dosage de la vitamine D en EHPAD Dr Fabienne Haddad

d ' Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes », 2012.

- [30] I. Schuster, "Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system," *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*, vol. 1814, no. 1. Biochim Biophys Acta, pp. 186–199, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.bbapap.2010.06.022.
- [31] R. Bouillon *et al.*, "Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice," *Endocrine Reviews*, vol. 29, no. 6. Endocr Rev, pp. 726–776, Oct. 2008, doi: 10.1210/er.2008-0004.
- [32] A. Nykjaer *et al.*, "An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃," *Cell*, vol. 96, no. 4, pp. 507–515, Feb. 1999, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80655-8.
- [33] R. P. Heaney, R. L. Horst, D. M. Cullen, and L. A. G. Armas, "Vitamin D₃ Distribution and status in the body," *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 28, no. 3, pp. 252–256, Jun. 2009, doi: 10.1080/07315724.2009.10719779.
- [34] S. Kamel, T. Druke, and Z. Massy, "Chronic kidney disease - mineral and bone disorders (CKD-MBD)," *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2013, no. 455, pp. 29–43, 2013, doi: 10.1016/S1773-035X(13)72177-4.
- [35] S. M. Post, H. Duez, P. P. Gervois, B. Staels, F. Kuipers, and H. M. G. Princen, "Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor- α -mediated downregulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 21, no. 11, pp. 1840–1845, 2001, doi: 10.1161/hq1101.098228.
- [36] J. J. Eloranta and G. A. Kullak-Ublick, "Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism," in *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Jan. 2005, vol. 433, no. 2, pp. 397–412, doi: 10.1016/j.abb.2004.09.019.
- [37] A. J. Brown, A. Dusso, and E. Slatopolsky, "Vitamin D," *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, vol. 277, no. 2 46-2. American Physiological Society, 1999, doi: 10.1152/ajprenal.1999.277.2.f157.
- [38] M. Souidi, S. Dubrac, M. Parquet, and C. Lutton, "La stérol 27-hydroxylase hépatique et extra-hépatique: Rôles dans le métabolisme du cholestérol et des acides biliaries et les pathologies associées," *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, vol. 27, no. 1. Gastroenterol Clin Biol, pp. 100–111, Jan. 01, 2003, Accessed: Jul. 04, 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12594373/>.
- [39] W. L. Miller and A. A. Portale, "Vitamin D 1 α -hydroxylase," *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 11, no. 8. Elsevier Inc., pp. 315–319, 2000, doi: 10.1016/S1043-2760(00)00287-3.
- [40] M. Hewison, D. Zehnder, R. Bland, and P. M. Stewart, "1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D," *Journal of Molecular Endocrinology*, vol. 25, no. 2. Society for Endocrinology, pp. 141–148, 2000, doi: 10.1677/jme.0.0250141.
- [41] S. C. Schiavi and R. Kumar, "The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis," *Kidney Int.*, vol. 65, no. 1, pp. 1–14, 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00355.x.

- [42] X. H. Gao, P. P. Dwivedi, J. L. Omdahl, H. A. Morris, and B. K. May, "Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: Identification of signaling pathways," *J. Mol. Endocrinol.*, vol. 32, no. 1, pp. 87–98, Feb. 2004, doi: 10.1677/jme.0.0320087.
- [43] "From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health 1-4 Anthony W Norman," 2008. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/ajcn/article/88/2/491S/4649916>.
- [44] J. C. Fleet, "Molecular actions of vitamin D contributing to cancer prevention," *Molecular Aspects of Medicine*, vol. 29, no. 6. Mol Aspects Med, pp. 388–396, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.mam.2008.07.003.
- [45] R. Vieth, "Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 69, no. 5. American Society for Nutrition, pp. 842–856, 1999, doi: 10.1093/ajcn/69.5.842.
- [46] K. C. Chiu, A. Chu, V. L. W. Go, and M. F. Saad, "Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 79, no. 5, pp. 820–825, 2004, doi: 10.1093/ajcn/79.5.820.
- [47] A. Zittermann, "Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?," *Br. J. Nutr.*, vol. 89, no. 5, pp. 552–572, May 2003, doi: 10.1079/bjn2003837.
- [48] H. F. Deluca and M. T. Cantorna, "Vitamin D: its role and uses in immunology 1," *FASEB J.*, vol. 15, no. 14, pp. 2579–2585, Dec. 2001, doi: 10.1096/fj.01-0433rev.
- [49] L. Shinchuk and M. F. Holick, "Vitamin D and rehabilitation: Improving functional outcomes," *Nutrition in Clinical Practice*, vol. 22, no. 3. Nutr Clin Pract, pp. 297–304, 2007, doi: 10.1177/0115426507022003297.
- [50] J. P. Forman *et al.*, "Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension," *Hypertension*, vol. 49, no. 5, pp. 1063–1069, May 2007, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.
- [51] M. Visser, D. J. H. Deeg, and P. Lips, "Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 12, pp. 5766–5772, Dec. 2003, doi: 10.1210/jc.2003-030604.
- [52] J. C. Souberbielle *et al.*, "Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D," *Ann. Endocrinol. (Paris)*, vol. 69, no. 6, pp. 501–510, 2008, doi: 10.1016/j.ando.2008.07.010.
- [53] I. of M. (US) C. to R. D. R. I. for V. D. and Calcium, A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, and H. B. Del Valle, *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press, 2011.
- [54] André Domart Jacques Bourneuf, *Dictionnaire médical*, Tome 2. France loisirs. 123, Boulevard de Grenelle, 1976.
- [55] N. Legoupil, "Les calcimimétiques, mécanismes d'action et applications thérapeutiques," pp. 1095–1100, 2005.

- [56] J. B. Flament, J. F. Delattre, and M. Pluot, “Vascularisation artérielle des glandes parathyroïdes. Incidence en chirurgie thyroïdienne,” *Anat. Clin.*, vol. 3, no. 3, pp. 16–19, Sep. 1982, doi: 10.1007/BF01799034.
- [57] “glande parathyroïde - LAROUSSE.” https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/glande_parathyroïde/15173 (accessed Jun. 13, 2021).
- [58] G. Lecoanet, “Etude des performances du scanner parathyroïdien biphasique et de l’IRM cervicale pré-opératoire pour la localisation des parathyroïdes pathologiques par rapport à l’écho-scintigraphie parathyroïdienne et aux résultats de la chirurgie : une étude prospective sur 55 patients,” Université de Lorraine, Mar. 2015. Accessed: Jul. 04, 2021. [Online]. Available: <http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>.
- [59] C. Massart and A. S. Gauchez, “Caractéristiques immuno-analytiques de la parathormone (PTH),” *Immuno-Analyse Biol. Spec.*, vol. 27, no. 2, pp. 79–82, 2012, doi: 10.1016/j.immbio.2011.09.005.
- [60] J. F. Habener, M. Rosenblatt, and J. T. Potts, “Parathyroid hormone: Biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism,” *Physiological Reviews*, vol. 64, no. 3. *Physiol Rev*, pp. 985–1053, 1984, doi: 10.1152/physrev.1984.64.3.985.
- [61] P. D. B. Chimie, P. D. B. Chimie, P. D. B. Chimie, and P. D. B. Chimie, “Docteur en Pharmacie,” 2021.
- [62] M. (Afssaps) FROMAGE and N. FORTIER, Bernard (Hôpital de Brabois, “Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie,” *Ann. Parasitol. 05PARI*, vol. 33, no. 0, pp. 1–26, 2006.
- [63] C. Schmitt, “Métabolisme Phosphocalcique,” 2011.
- [64] G. Bhargava, J. Russell, and L. M. Sherwood, “Phosphorylation of parathyroid secretory protein,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 80, no. 3 I, pp. 878–881, 1983, doi: 10.1073/pnas.80.3.878.
- [65] H. Jüppner *et al.*, “A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide,” *Science (80-.)*, vol. 254, no. 5034, pp. 1024–1026, 1991, doi: 10.1126/science.1658941.
- [66] M. Courbebaisse and J. C. Souberbielle, “Phosphocalcic metabolism: Regulation and explorations,” *Nephrol. Ther.*, vol. 7, no. 2, pp. 118–138, 2011, doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.004.
- [67] J. G. J. Hoenderop, B. Nilius, and R. J. M. Bindels, “Calcium absorption across epithelia,” *Physiological Reviews*, vol. 85, no. 1. *Physiol Rev*, pp. 373–422, Jan. 2005, doi: 10.1152/physrev.00003.2004.
- [68] S. Christakos *et al.*, “Vitamin D: Molecular mechanism of action,” in *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, vol. 1116, pp. 340–348, doi: 10.1196/annals.1402.070.
- [69] K. E. White, J. Biber, H. Murer, and M. J. Econs, “Chromosomal localization of two human genes involved in phosphate homeostasis: The type IIb sodium-phosphate

- cotransporter and stanniocalcin-2,” *Somat. Cell Mol. Genet.*, vol. 24, no. 6, pp. 357–362, 1998, doi: 10.1023/A:1024442524808.
- [70] E. M. Brown and R. J. Macleod, “Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling,” *Physiological Reviews*, vol. 81, no. 1. American Physiological Society, pp. 239–297, 2001, doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.239.
- [71] N. Guevara, L. Castillo, and J. Santini, “Chirurgie des glandes parathyroïdes,” *EMC - Tech. Chir. - Tête cou*, vol. 1, no. 1, pp. 1–18, Jan. 2006, doi: 10.1016/s1624-5849(06)41826-9.
- [72] R. M. Javier, “Hyperparathyroïdies secondaires (hors insuffisance rénale),” *Revue du Rhumatisme Monographies*, vol. 79, no. 4. pp. 239–243, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.monrhu.2012.04.006.
- [73] B. Lacour, “Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2013, no. 451, pp. 25–37, Apr. 2013, doi: 10.1016/S1773-035X(13)71993-2.
- [74] F. H. Netter, *Atlas d’anatomie humaine.*, 2 e éditio. Paris : Maloine, 1997.
- [75] V. Gueutin, G. Deray, C. Isnard-Bagnis, and N. Janus, “La physiologie rénale,” *J. Pharm. Clin.*, vol. 30, no. 4, pp. 209–214, Dec. 2011, doi: 10.1684/jpc.2011.0191.
- [76] E. De Néphrologie *et al.*, “Néphrologie 7,” 2016.
- [77] G. C. Groggel, J. Stevenson, P. Hovingh, A. Linker, and W. A. Border, “Changes in heparan sulfate correlate with increased glomerular permeability,” *Kidney Int.*, vol. 33, no. 2, pp. 517–523, 1988, doi: 10.1038/ki.1988.28.
- [78] G. Gamba, “Molecular biology of distal nephron sodium transport mechanisms: Principal discussant,” *Kidney Int.*, vol. 56, no. 4, pp. 1606–1622, 1999, doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00712.x.
- [79] “Lésion glomérulaire.” [https://www.news-medical.net/health/Glomerular-Injury-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Glomerular-Injury-(French).aspx) (accessed Jun. 13, 2021).
- [80] R. L. Mehta *et al.*, “Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury,” *Crit. Care*, vol. 11, Mar. 2007, doi: 10.1186/cc5713.
- [81] *et al.* Madore F., Charbonneau R., Wolff J-L., “Insuffisance rénale chronique : essentiel sur la Néphrologie et l’Urologie.” 2^{ème} éditio., 2004, pp. 189–213.
- [82] “Diagnostic de l’ insuffisance rénale chronique chez l’ adulte Recommandations,” pp. 1–25, 2002.
- [83] H. DOSSOU-YOVO and E. Prof. ETI, “PANORAMA DES AFFECTIONS RHUMATOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS HEMODIALYSES CHRONIQUES DU CNHU/HKM DE COTONOU.” .
- [84] E. Des, P. Hemodialyses, C. Dans, and L. E. Service, “Abdoulaye togo,” pp. 1–80, 2013.
- [85] D. E. N. Pharmacie, K. N. G. Adolphe, and E. N. C. D. Ivoire, “ENSEIGNANT DE L’ UFR DES SCIENCES,” 2018.

- [86] “étude de l’hémodialyse et mise en place de l’hémodiafiltration.” <https://www.utc.fr/tsibh/public/3abih/12/stage/pegourie/index.htm> (accessed Jun. 15, 2021).
- [87] C. Cormier, “Physiopathologie de l’hyperparathyroïdie secondaire de l’insuffisance rénale chronique.,” *Réalités en rhumatologie*, vol. 48, pp. 11–13, 2012.
- [88] T. Stehlé, “Hyperparathyroïdie post transplantation rénale : déterminants et conséquences sur la fonction du greffon et le métabolisme osseux To cite this version : HAL Id : dumas-01472823,” 2017.
- [89] J. A. Wheeler and E. L. Clinkenbeard, “Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 by Iron , EPO , and HIF,” pp. 8–17, 2019.
- [90] G. Jones, D. E. Prosser, and M. Kaufmann, “25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D,” *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 523, no. 1, pp. 9–18, 2012, doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003.
- [91] D. D. E. Type, V. En, and P. D. Alison, “Faculte de medecine de tours,” pp. 1–33, 2011.
- [92] C. Cormier, “Hyperparathyroïdies primitive et secondaire,” *EMC - Endocrinol. - Nutr.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–11, Jan. 2013, doi: 10.1016/s1155-1941(12)62375-0.
- [93] “Analytique avancée : Data Mining et analyse prédictive | SAS.” https://www.sas.com/fr_ma/solutions/analytics.html?gclid=CjwKCAjwoZWHBhBgEiwAiMN66RiRmIdmfg2cHjLxPgfoA2tO5WXEi-O_hm00He2yyw922qmBoP_LXR0cXb4QAvD_BwE (accessed Jul. 07, 2021).
- [94] E. Slatopolsky *et al.*, “Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism,” *Kidney Int.*, vol. 36, no. 5, pp. 897–903, 1989, doi: 10.1038/ki.1989.277.
- [95] N. W. Levin, F. A. Gotch, and M. K. Kuhlmann, “Factors for increased morbidity and mortality in uremia: Hyperphosphatemia,” *Semin. Nephrol.*, vol. 24, no. 5, pp. 396–400, 2004, doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.011.
- [96] J. G. S. SA, and D. HF, “Current understanding of the molecular actions of vitamin D,” *Physiol. Rev.*, vol. 78, no. 4, pp. 1193–1231, 1998, doi: 10.1152/PHYSREV.1998.78.4.1193.
- [97] D. HM and D. HF, “Identification of a transcription factor that binds to the promoter region of the human parathyroid hormone gene,” *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 365, no. 1, pp. 123–130, May 1999, doi: 10.1006/ABBI.1999.1160.
- [98] C. Cormier and J. C. Souberbielle, “Nouvelles définitions de l’insuffisance vitaminique D, retentissement sur les normes de PTH,” *Revue de Medecine Interne*, vol. 27, no. 9, pp. 684–689, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.revmed.2006.02.006.
- [99] R. E. LaClair *et al.*, “Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 45, no. 6, pp. 1026–1033, Jun. 2005, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.02.029.
- [100] P. Urea-Torres *et al.*, “Association of kidney function, vitamin D deficiency, and

circulating markers of mineral and bone disorders in CKD,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 58, no. 4, pp. 544–553, Oct. 2011, doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.029.

[101] D. Vitamine, “Mémoire Intitulé Hyperparathyroïdie Secondaire à une Carence en Remerciement,” pp. 2017–2018.

[102] G. Coulibaly *et al.*, “Prise en charge de l’insuffisance rénale terminale: Un challenge pour les pays de l’Afrique subsaharienne: Exemple des désordres minéralo-osseux au Burkina Faso,” *Med. Sante Trop.*, vol. 23, no. 2, pp. 193–196, Apr. 2013, doi: 10.1684/mst.2013.0178.