

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد بوقرة بومرداس

Université M'hamed Bougara de Boumerdes



Faculté des sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Pathologies Moléculaires

Thème :

**Intérêt du dosage du monoxyde d'azote (NO) chez les hémodialysés**

Présenté par :

M. RACHEDI Khireddine.

Devant le jury composé de :

Mme LECHEKHAB Y.

MCB (UMBB)

Présidente

Mme AROUNE D.

MCB (UMBB)

Examinatrice

Mme AYATI H.

MAA (UMBB)

Promotrice

Promotion : 2019/2020

Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidé vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études. Merci de nous avoir octroyé une si bonne sagesse, une volonté titanesque et qui m'a aidé dans un parcours acharné envers le savoir scientifique.

Merci ALLAH de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever nos mains vers le ciel et de demander ton aide.

Merci ALLAH le tout puissant et miséricordieux de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

## ***Remerciements***

*A ma promotrice* Mme **AYATI.H** Maître Assistante classe A à la faculté des sciences, Université M'Hamed Bougera de Boumerdes, je vous remercie de la confiance que vous m'avez fait en me confiant ce travail, j'ai été fasciné par votre grande simplicité, votre tendresse, votre générosité, votre disponibilité, votre facilité à transmettre le message et de votre rigueur scientifique, en aucun moment je n'avais manqué de votre assistance, vous avez fait grandir en moi l'esprit de recherche. Vos qualités humaines, sociales, et scientifiques font de vous un professeur admirable, merci pour votre aide qu'a été très précieuse et pour votre disponibilité et toutes vos orientations et vos conseils durant la réalisation de notre recherche, Je tiens à vous remercier très chaleureusement pour vos longues nuits blanches pour nous ; *Chère maîtresse*, toute ma gratitude, je vous témoigne un grand respect.

J'adresse mes sincères remerciements à **Mme LECHEKAB.Y** Maître de conférence classe B à la faculté des sciences, Université M'Hamed Bougara de Boumerdes, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de présider le jury.

J'exprime mes vifs remerciements à Mme **AROUNE D.** Maître de conférences classe B à la faculté des sciences, Université M'Hamed Bougera de Boumerdes, pour l'honneur et le temps qu'elle a consacré pour l'examen de ce mémoire.

Je remercie également tout mes enseignants qui ont contribué à ma formation

Je remercie toute personne qui a participé de près ou loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail.

***M.RACHEDI KHIREDDINE***

## ***Dédicaces***

*Je dédie ce travail à*

*A mon cher père **Hadj Rachedi Kamel** pour sa patience, sa confiance, ses prières, son soutien continu durant toute ma vie, Je pris le Tout Puissant pour qu'Il le prête une longue vie, gorgée de santé et de prospérité et qu'il le protège pour moi et vous fait un phare sur ma tête.*

*A ma chère **Grand-Mère Paternelle** que le bon dieu **ALLAH** vous accueille dans son vaste paradis Inchallah Ya Rabi.*

*A ma cher sœur **Wafa** et son petit-fils **Aws**, merci pour ton beau sourire qui me rend l'espoir, me donne du courage, ainsi Son Mari **Kamal**.*



**M.RACHEDI KHIREDDINE**

**17/11/2020**

**02:24**

# Liste de figures

---

<b>Figure 1 :</b> Anatomie générale du système urinaire.....	3
<b>Figure 2:</b> Anatomie générale du rein.....	4
<b>Figure 3:</b> Structure du néphron .....	5
<b>Figure 4 (a) et (b) :</b> Les différents types de néphrons .....	6
<b>Figure 5:</b> Atteintes systémiques de la polykytose.....	18
<b>Figure 6:</b> Schéma illustrant de façon générale le principe d'hémodialyse.....	20
<b>Figure 7:</b> Syndrome malnutrition inflammation athérosclérose.....	28
<b>Figure 8 :</b> Schéma montrant le déséquilibre entre le système de défense et la surproduction des radicaux libres.....	31
<b>Figure 9 :</b> La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants.....	32
<b>Figure 10:</b> Les différentes réactions qui aboutissent à la formation des espèces réactives de l'oxygène.....	33
<b>Figure 11:</b> Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène et de l'azote impliqué en biologie .....	35
<b>Figure 12:</b> Causes du stress oxydant chez les patients en IRC. ....	37
<b>Figure 13:</b> Cibles moléculaires du stress oxydant.....	39
<b>Figure 14 :</b> Conséquences pathogènes du stress oxydant.....	49
<b>Figure 15 :</b> Pathologies dans lesquelles le stress oxydant est impliqué .....	51
<b>Figure 16:</b> Réaction catalysée par la NO synthase et ses cofacteurs.....	52
<b>Figure 17 :</b> Synthèse du monoxyde d'azote au sein de l'organisme .....	53
<b>Figure 18:</b> Voie de production du monoxyde d'azote NOS-indépendante au sein de la lumière vasculaire.....	54
<b>Figure 19:</b> Mécanismes de mécanosection endothéliale menant à l'activation d'eNOS et à la signalisation hétérocellulaire locale dans la paroi vasculaire.....	58
<b>Figure 20:</b> Représentation schématique des trois modes d'action du NO.....	59

# Liste des tableaux

---

<b>Tableau I.</b> Classification internationale de la maladie rénale chronique proposée par la conférence KDIGO 2005. ....	12
<b>Tableau II.</b> Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en Algérie par millions d'habitants .....	15
<b>Tableau III.</b> Complications de l'insuffisance rénale chronique.....	30
<b>Tableau IV.</b> Principales espèces réactives).....	34
<b>Tableau V.</b> Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO) .....	41
<b>Tableau VI.</b> Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO) .....	42
<b>Tableau VII.</b> Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO).....	43
<b>Tableau VIII.</b> Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO).....	44
<b>Tableau IX.</b> Relations entre les maladies et le stress oxydant. ....	48
<b>Tableau X.</b> Les gènes codant pour les isoformes de NO synthases .....	55

# Liste des abréviations

---

<b>ABO</b>	: Système de groupe sanguin A, B, O
<b>ADMA</b>	: Asymmetric Dimethyl Arginine
<b>ADN</b>	: Acide Désoxyribonucléique
<b>ADPKD</b>	: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease
<b>ACV</b>	: Atteintes Cardiovasculaires
<b>AER</b>	: Atteintes extra-rénales
<b>AGE</b>	: Advanced Glycation End products
<b>AMPc</b>	: Adenosine Monophosphate Cyclique
<b>ANAES</b>	: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
<b>Ang II</b>	: Angiotensine II
<b>AO</b>	: Atteintes Osseuses
<b>AOPP</b>	: Amyloid Oxydation Precursor Protein
<b>AOX</b>	: Antioxydant
<b>AP</b>	: Atteintes Pulmonaires
<b>BH4</b>	: Tétra-hydro-biopétrine
<b>CAT</b>	: Catalase
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	: Calcium
<b>CCV</b>	: Complications Cardiovasculaires
<b>CDK-EPI</b>	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
<b>CLCR</b>	: Clairance de la Créatinine
<b>CMLV</b>	: Cellules Musculaires Lisses Vasculaires
<b>CNG</b>	: Cyclic Nucleotide Gated channels.
<b>COL4A3</b>	: Collagène4a3
<b>COL4A4</b>	: Collagène4a4
<b>COL4A5</b>	: Collagène4a5
<b>Covid-19</b>	: Corona virus Disease-19
<b>CREA</b>	: Créatinine
<b>CRP</b>	: Protéine C Réactive
<b>Cys</b>	: Cystéine
<b>D</b>	: Dialyse
<b>DE</b>	: Dysfonction Endothéliale
<b>DFG</b>	: Débit de Filtration Glomérulaire
<b>DFR</b>	: Débit de la Filtration Rénale
<b>DP</b>	: Dialyse Péritonéale
<b>DT</b>	: Diabète
<b>EER</b>	: Epuration Extrarénale
<b>EDRF</b>	: Endothelial Derived Relaxing Factor
<b>EOA</b>	: Espèces Oxygénées Actives
<b>EPO</b>	: Erythropoïétine
<b>ERA-EDTA</b>	: European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
<b>ERN</b>	: Espèces Réactives Nitrogènes
<b>ERO</b>	: Espèces Réactives Oxygénées
<b>ET-1</b>	: Endotheline-1
<b>FAD</b>	: Flavine Di-nucléotide
<b>FG</b>	: Filtration glomérulaire
<b>FGF23</b>	: Fibroblast Growth Factor 23
<b>FMN</b>	: Flavine Mono-Nucléotide
<b>DFG</b>	: DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE
<b>DFR</b>	: Débit de la Filtration Rénale

# Liste des abréviations

---

**FRO** : Formes Réactives de l'Oxygène  
**GANAB** : Glucosidase Alpha Neutral AB  
**GCs** : Guanylate Cyclase soluble  
**GMPc** : Guanosine MonoPhosphate cyclique  
**GPxs** : Gluthation Peroxydase  
**GP** : Glomérulonéphrites Primaires  
**GR** : Globules Rouges  
**GR** : Greffe Rénale  
**GSH** : Glutathion Sulfhydyle  
**GSH-Réd** : Glutathion Réductase  
**GTP** : Guanosine Triphosphate  
**Hb** : Hémoglobine  
**HD** : Hemodialyse  
**Hcy** : Homocystéine  
**HVG** : Hypertrophie Ventriculaire Gauche  
**HHcy** : Hyperhomocystéinémie  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène  
**HLA** : Human Leucocyte Antigen  
**HMG CoA** : 3-Hydroxy-3 MethylGlutaryl-CoA  
**HPTH** : Hyperparathyroïdie  
**HTA** : Hypertension Artérielle  
**HVG** : Hypertrophie Ventriculaire Gauche  
**IgA** : Immunoglobuline A  
**IL6** : Interleukine 6  
**INFY** : Interferon Y  
**IRC** : Insuffisance Rénale Chronique  
**IRCT** : Insuffisance Rénale Chronique Terminale  
**IRT** : Insuffisance Rénale Terminale  
**JCM** : Jonction Cortico-médullaire  
**K<sup>+</sup>** : Potassium  
**KDOQI** : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative  
**KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcomes  
**LED** : Lupus Erythémateux Disséminé  
**LDL** : Low Density Lipoprotein  
**MDRD** : Modification of Diet Renal Disease  
**MC** : Maladie Coronaire  
**MCV** : Maladies Cardiovasculaires  
**MCVA** : Maladie Cardiovasculaire Athéro-sclérotique  
**MIA** : Syndrome Malnutrition Inflammation Athérosclérose  
**MIC** : Syndrome Complexe Malnutrition Inflammation  
**mmHg** : Millimètre de mercure  
**MPO** : Myéloperoxydase  
**Na<sup>+</sup>** : Sodium  
**NADH Déshydrogénase** : Nicotinamide Adénine Di-nucléotide Déshydrogénase  
**NADH Oxydase** : Nicotinamide Adénine Di-nucléotide Oxydase  
**NADPH Oxydase** : Nicotinamide Adénine Di-nucléotide Phosphate Oxydase  
**ND** : Néphropathie Diabétique  
**NKF** : National Kidney Foundation  
**NGC** : Néphropathies Glomérulaires Chroniques

# Liste des abréviations

---

<b>NH</b>	: Néphropathies Héritaires
<b>NIC</b>	: Néphropathies Interstitielles Chroniques
<b>NK</b>	: Natural Killer
<b>NO</b>	: Nitric Oxide
<b>NOS</b>	: NO Synthases
<b>nNOS</b>	: Neuronal Nitric Oxide Synthase
<b>iNOS</b>	: Inductible Nitric Oxide Synthase
<b>eNOS</b>	: Endothélial Nitric Oxide Synthase
<b>NOx</b>	: Nitrite/nitrate
<b>Nrf2</b>	: Facteur Nucléaire Erythroïde 2 Facteurs p-45 connexes 2
<b>NVAS</b>	: Néphropathie Vasculaire
<b>O2-</b>	: Anion Superoxyde
<b>OMS</b>	: organisation mondiale de sante
<b>1O2</b>	: Oxygène Singulet
<b>Ox LDL</b>	: Oxidized Low Denisty Lipoprotein
<b>ONOOH</b>	: Nitroperoxyde
<b>ONOO-</b>	: Péroxynitrite
<b>OH-</b>	: Radical Hydroxyle
<b>PDE</b>	: Phosphodiesterase
<b>PDE 5</b>	: Phosphodiesterase de type 5
<b>pH</b>	: potentiel Hydrogène
<b>PKA</b>	: Protéine Kinase AMPc dépendante
<b>PKG</b>	: Protéine Kinase GMPc dépendante
<b>PKD 1</b>	: Polycystic Kindey Disease 1
<b>PKD 2</b>	: Polycystic Kidney Disease 2
<b>Pmh</b>	: Par million d'habitants
<b>PTH</b>	: Parathyroïde
<b>RAAS</b>	: Système Rénine Angiotensine Aldostérone
<b>Redox</b>	: Réduction/Oxydation
<b>REIN</b>	: Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie
<b>RCV</b>	: Risque Cardiovasculaire
<b>RLO</b>	: Radicaux Libres Oxygénés
<b>RLS</b>	: Radicaux Libres
<b>ROO-</b>	: Radical peroxyde
<b>RO2H</b>	: Hydroperoxyde
<b>RO-</b>	: Radical Alkoxyde
<b>SAA</b>	: Sérum Amyloïde A protéine
<b>SO</b>	: Stress Oxydant
<b>SOD</b>	: Superoxyde Dismutase
<b>TCP</b>	: Tubes Contournes Proximaux
<b>TNF a</b>	: Tumor Necrose Factor a
<b>TR</b>	: Transplantation Rénale
<b>USRDS</b>	: United States Renal Data System
<b>V2R</b>	: Récepteur de la vasopressine
<b>Vit C</b>	: Vitamine C
<b>Vit D</b>	: Vitamine D
<b>Vit E</b>	: Vitamine E

# Sommaire

---

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
-----------------------------------	----------

## **Recherches bibliographiques**

<b>I. Anatomie du système urinaire .....</b>	<b>3</b>
I.1 Anatomie fonctionnelle du rein.....	3
I.1.1 Le néphron.....	4
I.1.1.1 Le corpuscule rénal. ....	4
I.1.1.2 Les tubules rénaux .....	4
I.1.2 Types des néphrons .....	5
I.1.2.1 Néphron cortical.....	5
I.1.2.2 Néphron juxta glomérulaire .....	5
I.2 Les principales fonctions du rein.....	6
I.2.1 La fonction exocrine.....	6
I.2.1.1 Filtration glomérulaire (FG).....	7
I.2.1.2 Les fonctions tubulaires .....	7
I.2.2 Les fonctions endocrines du rein.....	7
I.2.2.1 Le système Rénine-Angiotensine- Aldotérone (RAAs) .....	7
I.2.2.2 Erythropoïétine (EPO) .....	8
I.2.2.3 La vitamine D.....	8
I.2.2.4 Les prostaglandines rénales.....	8
I.3 Insuffisance rénale chronique.....	8
I.3.1 Définition et évaluation de la fonction rénale .....	8
I.3.2 Classification des stades de l'insuffisance rénale chronique .....	11
I.3.3 Les différents types de néphropathies .....	13
I.3.4 Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique (IRC).....	13

# Sommaire

---

I.3.4.1	Incidence et prévalence de l'IRC .....	13
I.3.5	Les facteurs de progression de la maladie rénale chronique.....	15
I.3.6	Etiologie de l'insuffisance rénale chronique .....	15
I.3.6.1	Diabète.....	16
I.3.6.2	Hypertension artérielle .....	16
I.3.6.3	Les glomérulonéphrites primaires.....	16
I.3.6.4	La polykystose rénale.....	16
I.3.6.5	La pyélonéphrite.....	18
I.3.6.6	Autres causes de l'insuffisance rénale chronique .....	18
I.3.6.6.1	Le syndrome d'Alport.....	18
I.3.6.6.2	Les néphropathies glomérulaires chroniques secondaires .....	19
I.3.6.6.3	Le Lupus Erythémateux Disséminé .....	19
I.3.7	Traitement de la suppléance de l'IRC .....	19
I.3.7.1	Hémodialyse.....	20
I.3.7.2	Dialyse péritonéale.....	21
I.3.7.3	Transplantation rénale.....	21
I.4	Les complications cardiovasculaires chez les insuffisants rénaux.....	22
I.4.1	Les facteurs de risques cardiovasculaires.....	23
I.4.1.1	Les facteurs de risque traditionnels.....	23
I.4.1.2	Les facteurs de risque non traditionnels.....	26
I.5	Conséquences de la perte de la fonction rénale.....	28
<b>II.</b>	<b>Stress oxydant et inflammation dans l'insuffisance rénale chronique</b>	<b>31</b>
II.1	Origine du stress oxydant (SO) .....	31
II.2	Les radicaux libres, espèce réactives de l'oxygène et de l'azote .....	32
II.2.1	Espèces réactives de l'oxygène (ERO).....	33
II.2.2	Mécanisme de production des ERO .....	34
II.2.3	Mécanisme de production des ERN .....	35

# Sommaire

---

II.3	Le stress oxydant chez les sujets sains et les patients hémodialysés ..	36
II.3.1	Stress oxydant chez le sujet sain .....	36
II.3.2	Stress oxydant chez les hémodialysés .....	36
II.4	Les conséquences du stress oxydant.....	37
II.4.1	La peroxydation lipidique.....	37
II.4.2	Oxydation des protéines .....	38
II.4.3	Oxydation des acides nucléiques (altération de l'ADN).....	39
II.6.	L'Inflammation dans l'insuffisance rénale chronique.....	45
II.7.	Boucles d'amplification du stress oxydant et inflammation .....	45
II.8.	Stress oxydant au cours l'insuffisance rénale chronique.....	46
II.9.	Pathologies impliquant le stress oxydant .....	47
II.9.1.	Maladies humaines liées à un stress oxydant .....	47
II.9.2.	Place du stress oxydant dans l'athérosclérose.....	49
<b>III.</b>	<b>Le monoxyde d'azote .....</b>	<b>51</b>
III.1	Généralités .....	51
III.2	Biosynthèse et mode d'action du NO.....	52
III.2.1	Voie NOS dépendante .....	52
III.2.2	Voie NOS indépendante.....	53
III.3	La localisation des NOS .....	55
III.4	Mécanismes de régulation de l'eNOS .....	56
III.5	Les Mécanismes d'action du monoxyde d'azote NO.....	58
III.6	Implications physiologiques du monoxyde d'azote .....	62
III.7	.Implications cardiovasculaires et rénales du monoxyde d'azote .....	63
	<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>66</b>
	<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>67</b>

# Sommaire

---

**Glossaire**

**Annexes**

**Résumé**

**Introduction**

**Générale**

## Introduction générale

---

L'insuffisance rénale chronique est classée comme priorité majeure de santé publique. Le nombre de patients parvenant chaque année au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) et requérant la dialyse de suppléance ne cesse de croître, en regard au vieillissement continu de la population dans les pays développés. En effet, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) augmente considérablement avec l'âge, cette augmentation de l'incidence de l'IRT est due principalement au nombre croissant de patients âgés atteints des néphropathies diabétiques et des néphropathies vasculaires **(Azouaou, 2018)**.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) présentent un taux élevé de maladies cardiovasculaires (MCV), En effet, les complications cardiovasculaires sont la première cause de morbidité et de mortalité chez les patients dialysés. De plus, la prévalence des MCV est 10 à 30 fois plus importante chez ces patients que dans la population générale, après ajustement pour l'âge, le sexe et l'ethnie. **(Madore, 2004)**. Parmi ces complications, celles liées à l'athérome (infarctus du myocarde, cardiopathie ischémique, artérite des membres inférieurs, infarctus cérébral, infarctus mésentérique) sont désormais au premier plan des préoccupations chez l'urémique chronique **(Mailloux *et al.*, 1994 ; Levey et Eknayan, 1999 ;Jungers *et al.*, 2000)**.

L'insuffisance rénale chronique est associée à une augmentation du stress oxydant qui regroupe l'ensemble des altérations moléculaires induites au sein d'un organisme par une production accrue de formes réactives de l'oxygène (FRO) non contre carrée par les systèmes de défense du stress antioxydant **(Poisson, 2013)**.

Le stress oxydant est particulièrement délétère chez le patient hémodialysé car il se produit de façon massive et répétée à chaque séance de dialyse du fait du contact du sang avec les membranes de la dialyse, face à un déficit chronique en système de défense antioxydante. D'autres part, chez les patients sous dialyse péritonéale les solutions de dialyse péritonéale contiennent des produits de dégradation du glucose liés au mode de stérilisation par la chaleur et il été montre que le stress oxydatif est important chez les patients en dialyse péritonéale recevant des solutions avec une teneur élevée du glucose **(Rieu, 2003)**.

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé par la NO synthase endothéliale (*eNOS*) à partir de la L-arginine, c'est une molécule très labile dont la demi-vie est de quelques secondes. **(Jean-Baptiste et Christophe, 2005)**.

## Introduction générale

---

Dans ce système cardiovasculaire, le NO joue un rôle primordial car il possède de nombreuses propriétés protectrices en particulier des effets vasodilatateurs, anti-inflammatoires et anticoagulants (**Bellien, 2020**).

La question qui se pose, Comment peut-on expliquer l'intervention de la maladie rénale dans l'état cardiaque et vasculaire, et qu'elle est le rôle du NO dans le syndrome cardiorénal ? (**Annexe 1**). Plusieurs théories permettent de répondre à cette question, une des conséquences de l'atteinte des reins est un défaut de fonctionnement de leurs propres vaisseaux et, plus spécialement, des cellules endothéliales qui sont au contact du sang. Ces cellules se mettent alors à synthétiser des substances nocives pour le cœur et les artères comme les dérivés réactifs de l'oxygène et l'ADMA («Asymmetric dimethyl Arginine»), un analogue d'acide aminé empêchant la production de monoxyde d'azote qui est un protecteur et un puissant vasodilatateur endogène des vaisseaux. (**Sennequier et Vadon-Le Goff, 1998**).

La biodisponibilité du NO ne peut être directement évaluée chez l'Homme car il est très rapidement métabolisé. Par contre, le dosage des nitrites et des nitrates résultant de l'oxydation du NO est généralement regroupés sous le terme NOx est possible par diverses techniques basées sur la réaction de Griess ou par chimiluminescence (**Annexe 2**). Une diminution de ces métabolites a été reportée dans de nombreuses pathologies ou en présence de facteurs de risque tels que l'hypercholestérolémie (**Bellien, 2020**).

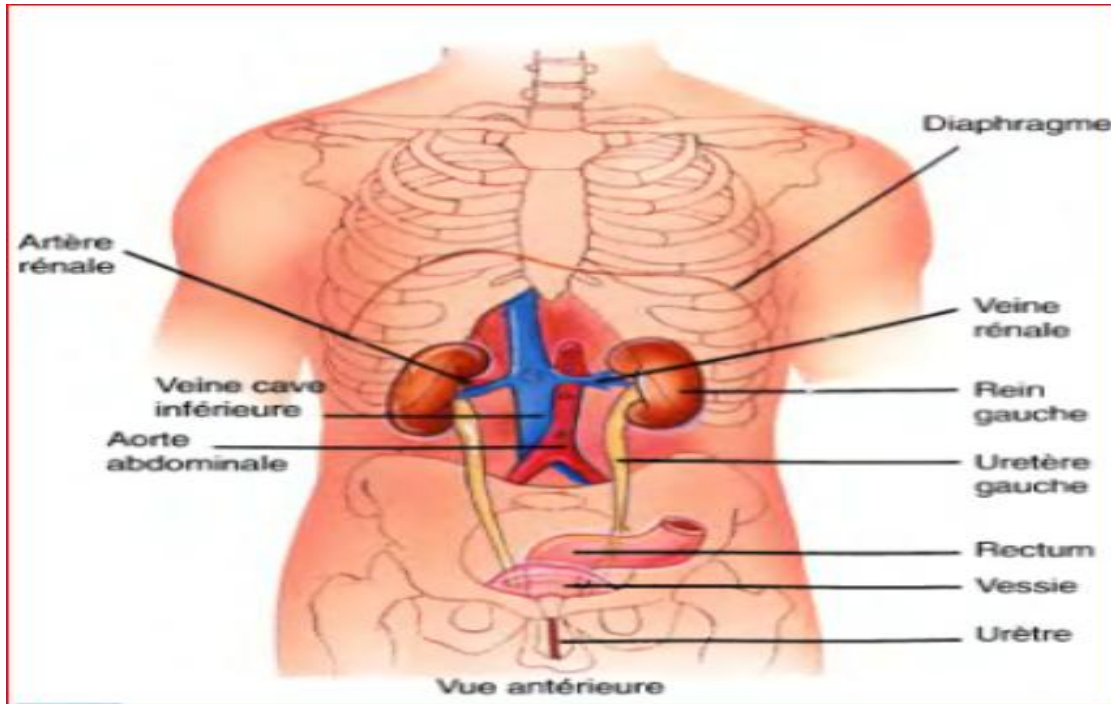
En pratique, notre but était de doser le monoxyde d'azote (NO) chez les hémodialysés afin de prévenir le risque cardiovasculaire chez ces patients. A cause des mesures préventives contre la Covid-19, la partie pratique n'a pas pu être réalisée, on s'est limité à faire une recherche bibliographique approfondie sur les l'insuffisance rénale et les facteurs de risque qui induisent de maladies cardiovasculaires, une deuxième partie a été consacré au stress oxydant et ses effets néfastes liés à la pathologie rénale et enfin une troisième partie consacrée au monoxyde d'azote et ses application physiologique, cardiovasculaire et rénale.

Recherches

Bibliographiques

## I. Anatomie du système urinaire

Le système urinaire est formé par différents organes tels que les reins, les uretères, la vessie et l'urètre, qui ensemble produisent, emmagasinent et éliminent l'urine (**Figure1**) (**Tortora et Grabowski, 1994**).



**Figure 1 : Anatomie générale du système urinaire (Tortora et Grabowski, 1994).**

### I.1 Anatomie fonctionnelle du rein

Les reins sont deux organes en forme d'haricot situés de chaque côté de la colonne vertébrale au niveau de la onzième et de la douzième côte, juste au-dessus de l'ombilic. Ils permettent la purification du sang en filtrant les déchets (créatinine, urée, acide urique), les toxines et l'élimination de l'excès d'eau et de sels (**Silverthorn, 2007**).

Le rein se compose de plusieurs parties (**Figure 2**) :

- La capsule : enveloppe externe qui protège le rein.
- Le parenchyme rénal : formé de deux couches de tissu : une corticale externe (cortex) et une médullaire interne (médulla). Cette partie renferme des tubules microscopiques appelés néphrons. Le néphron permet la formation de l'urine.
- Les calices et le bassinnet : ce sont les cavités où est collectée l'urine une fois fabriquée par les néphrons. Cette urine est d'abord recueillie dans les calices puis elle s'écoule dans le bassinnet puis dans l'urètre (**Silverthorn, 2007**).

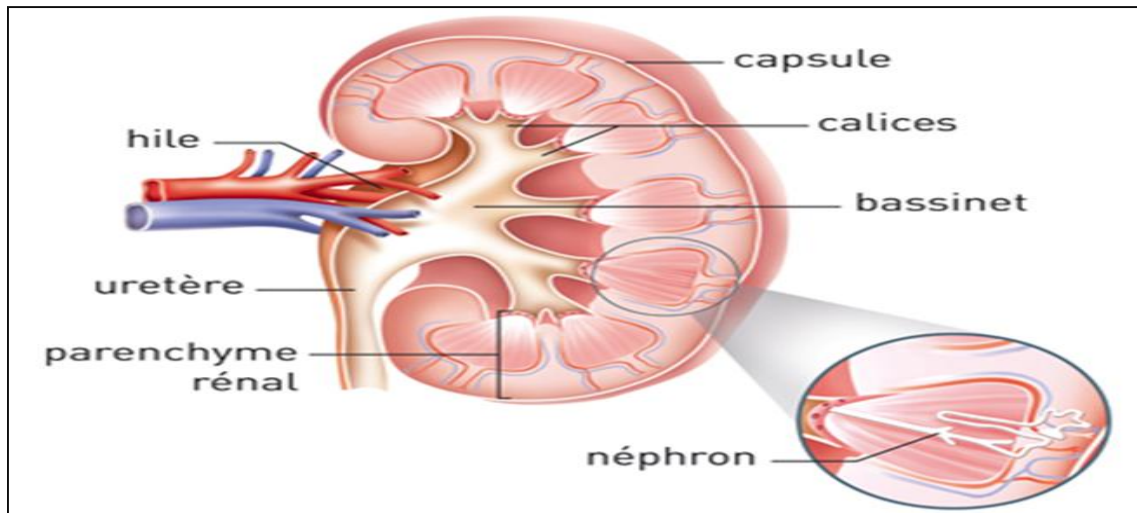


Figure 2: Anatomie générale du rein (Lahmile, 2015).

### I.1.1 Le néphron

Il représente l'unité structurale et fonctionnelle du rein. Chaque rein en contient 1 million. Les néphrons sont subdivisés en plusieurs segments et chaque segment est étroitement associé à des vaisseaux sanguins spécialisés (Silverthorn, 2007).

Chaque néphron comprend deux parties (Figure 3) :

**I.1.1.1 Le corpuscule rénal (ou corpuscule de Malpighi) :** constitué par le glomérule et la capsule de Bowman, il permet la filtration du sang.

**I.1.1.2 Les tubules rénaux :** le tube contourné proximal, l'anse médullaire (anse de Henlé) et le tube contourné distal, ils permettent d'une part de transporter le liquide filtré du glomérule vers le tube collecteur et d'autre part la réabsorption et la sécrétion de certaines molécules (Vaugh et Allison, 2004 ; Silverthorn, 2007 ; Combaz, 2011).

Le glomérule est un filtre très fin qui retient les globules rouges et les grosses molécules (protéines) mais laisse passer l'eau, les électrolytes (potassium, sodium, calcium....) et les petites molécules (l'urée, l'acide urique, créatinine....). Il en résulte une urine primitive qui va subir des transformations à l'intérieur du tubule. Certaines substances y sont évacuées, d'autres sont réabsorbées aboutissant à l'urine définitive qui va s'écouler dans les tubes collecteurs (Olmer, 2005).

Le sang s'écoule de l'artériole afférente dans le réseau de capillaires (le glomérule). Le sang ayant traversé ce glomérule en repart par une artériole efférente aboutissant à un ensemble de capillaires péri tubulaires qui entourent le tubule (Silverthorn, 2007).

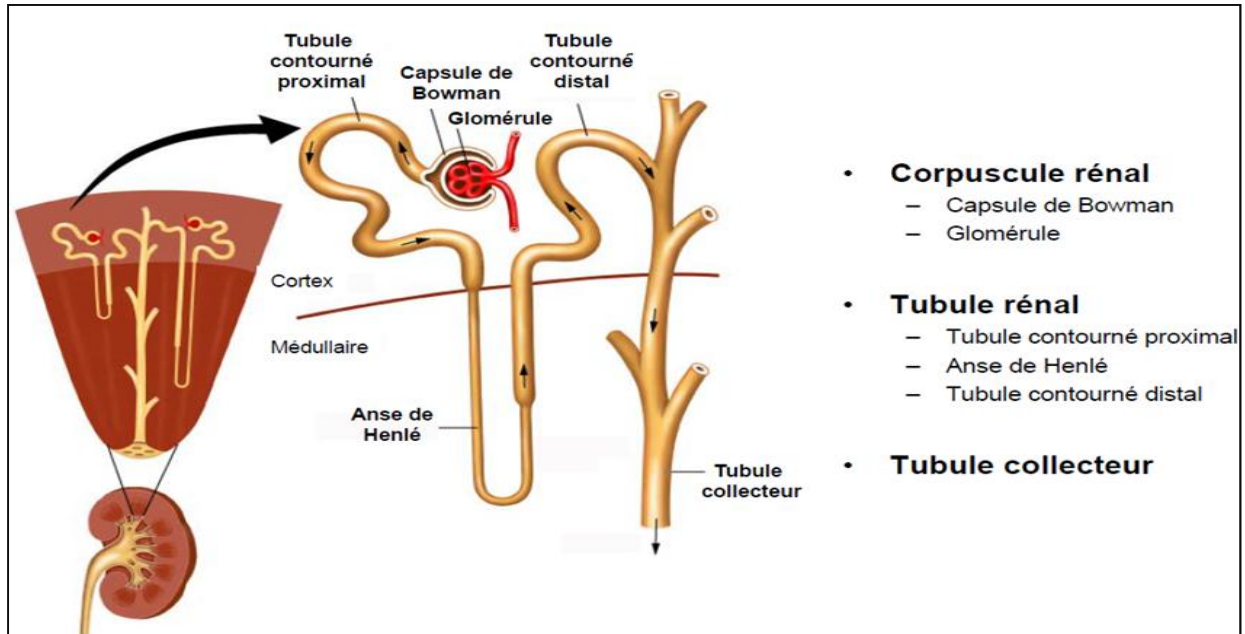


Figure 3: Structure du néphron (Godin-Ribuot, 2012).

### I.1.2 Types des néphrons

Il existe deux types de néphrons

#### I.1.2.1 Néphron cortical

Equipé d'un petit glomérule qui se trouve dans la partie superficielle du cortex, d'une l'anse de Henlé court peu profonde qui ne dépasse pas la médulla externe. Certaines anses sont purement corticales. Le segment terminal de l'anse est court, le segment épais commence souvent avant la courbure de l'anse. Les TCP (Tubes Contournés Proximaux) sont plus courts que ceux des néphrons juxta médullaire (Lacour, 2003).

#### I.1.2.2 Néphron juxta glomérulaire

Son glomérule est plus grand, il se trouve au voisinage de la jonction cortico-médullaire. Les anses de Henlé sont longues et pénétrées profondément dans la médulla interne jusqu'au voisinage du sommet de la papille rénale avant de retourner dans le cortex. Sa vascularisation spéciale assure l'entretien du gradient de concentration cortico-papillaire (Lacour, 2003).

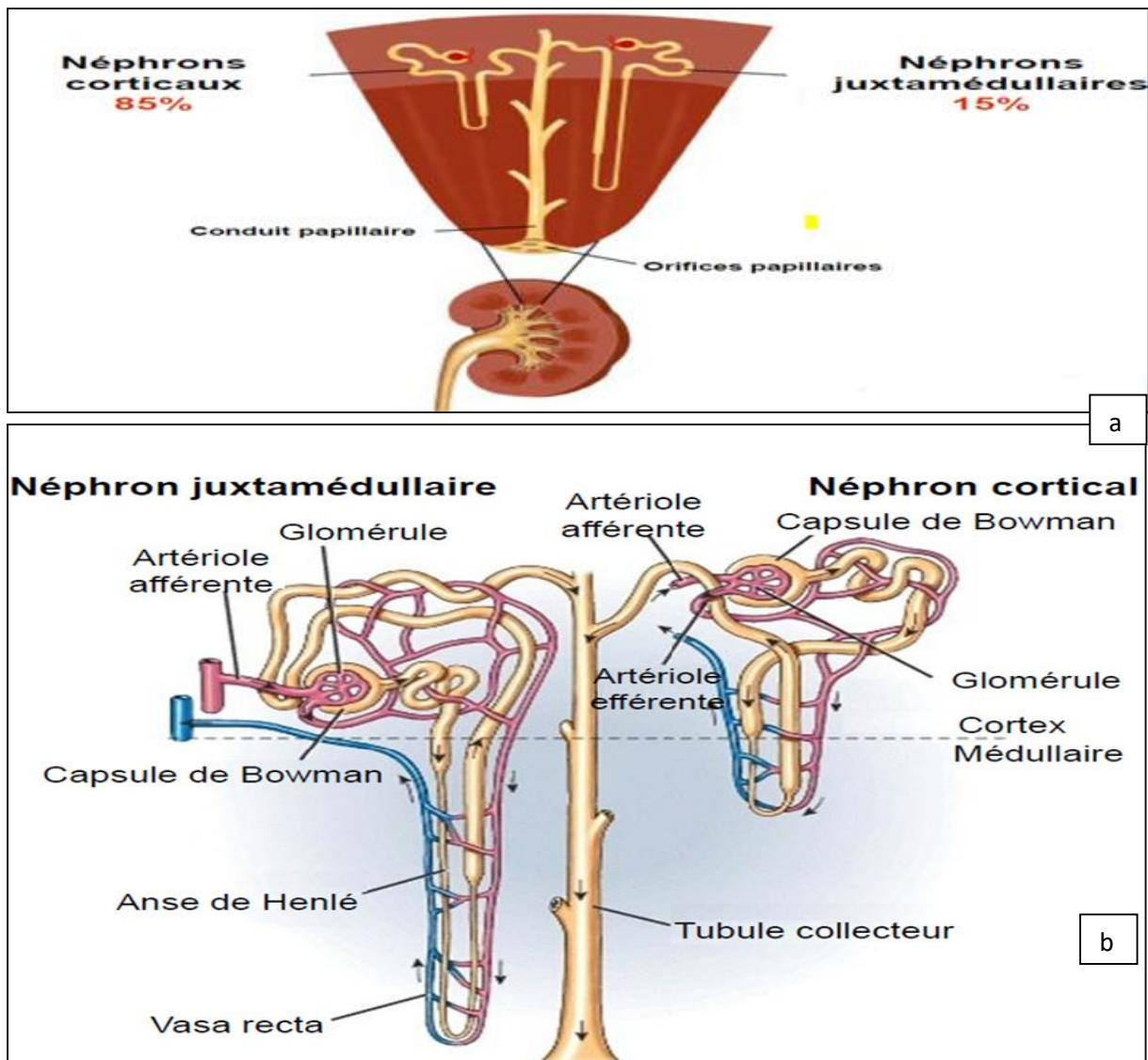


Figure 4 (a) et (b) : Les différents types de néphrons (Godin-Ribuot, 2012).

## I.2 Les principales fonctions du rein

Les reins assurent plusieurs fonctions :

- Une fonction exocrine : fabrication de l'urine.
- Une fonction endocrine : synthèse des hormones.

### I.2.1 La fonction exocrine

La principale fonction du rein est le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur et l'équilibre acido-basique par l'élimination d'eau et des électrolytes en excès et l'excrétion de nombreux déchets toxiques du métabolisme en particulier les composés azotés que sont l'urée et la créatinine sous forme d'un liquide jaune, limpide, salé légèrement acide: l'urine (**Vincent**,

1978 ; Wheater *et al.*, 2001). Ces fonctions sont assurées par les néphrons en deux étapes : la filtration glomérulaire donnant l'urine primitive et la fonction tubulaire donnant l'urine définitive (Pebret, 1993).

### I.2.1.1 Filtration glomérulaire (FG)

La FG est la première étape de formation de l'urine, la fraction du plasma filtré est de l'ordre de 20% (Rostoker et Colombel, 1997). Elle est le quotient de débit de FG (DFG=120 ml/min) par le débit plasmatique rénale (DSR= 1200 ml/min) (Querin et Valiquette, 2000).

La paroi de glomérule constitue une barrière devant les protéines et les éléments figures du sang et laisse passé les autres molécules (eau, déchets azotés, glucose,...) sous forme 180L/j d'ultra-filtrat : l'urine primitive (Pebret, 1993). Ce passage dépend de trois paramètres :

Le débit de filtration glomérulaire (DFG), la pression d'ultrafiltration qui dépend à son tour surtout de la pression hydrostatique intra-capillaire, et du coefficient d'ultrafiltration qui dépend de la surface capillaire glomérulaire disponible et de la conductivité hydraulique (Helali, 1992).

### I.2.1.2 Les fonctions tubulaires

L'ultra-filtrat glomérulaire (urine primitive) est modifié tout au long de son trajet intra tubulaire. L'ensemble des phénomènes tubulaires qui président à l'élaboration de l'urine définitive peuvent se regrouper en deux fonctions principales : la réabsorption tubulaire et l'excrétion tubulaire. Ces fonctions interviennent simultanément (Borel *et al.*, 1984).

Dans les substances d'ultra-filtrat, il y a des substances utiles dont le rein n'élimine que l'excès soit ils sont réabsorbés totalement (glucose), soit ils sont réabsorbés partiellement (les sels et l'eau). D'autres substances sont des déchets azotés : urée, acide urique et la créatinine dont le rein les élimine (Vincent, 1978).

## I.2.2 Les fonctions endocrines du rein

A côté de la fonction excrétrice urinaire, le rein possède plusieurs fonctions endocrines présentées par la production d'une grande variété de substances hormonales telles que l'érythropoïétine, la forme active de la vitamine D, la rénine, l'angiotensine II et plusieurs autres hormones vasoactives (Querin et Valiquette, 2000).

### I.2.2.1 Le système Rénine-Angiotensine- Aldotérone (RAAs)

La rénine est une enzyme protéolytique produite par les cellules granuleuses de l'appareil juxta glomérulaire (Querin et Valiquette, 2000), elle permet la formation de l'angiotensine II

(AgII) dans ce dernier ayant un rôle essentiel dans le maintien de la pression artérielle en contrôlant la vasomotricité artériolaire et le métabolisme du sodium (**Bariety et Bour, 1997**).

### I.2.2.2 Erythropoïétine (EPO)

Elle est sécrétée par les cellules de la médullaire des reins. Sa fabrication est stimulée par l'hypoxie rénale (**Pebret, 1993**). Elle permet la synthèse des globules rouges par la moelle osseuse (**Querin et Valiquette, 2000**).

### I.2.2.3 La vitamine D

La vitamine D est fabriquée à partir du cholestérol alimentaire en plusieurs étapes par le foie, la peau et les reins où elle passe par une hydroxylation au Di-hydroxy vitamine D<sub>3</sub>, la forme active de vitamine D<sub>3</sub> qui stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, elle rend possibles les échanges calciques de l'os en croissance et limite les pertes rénales de calcium (**Borel et al., 1984 ; Pebret, 1993**).

### I.2.2.4 Les prostaglandines rénales

Les prostaglandines sont des hormones fabriquées par nombreux organes (Prostate, ovaires, poumons...). Le rein produit d'importantes quantités de prostaglandines qui ont des effets vasodilatateurs et hypotenseurs (**Pebret, 1993 ; Bariety et Bour, 1997**).

## I.3 Insuffisance rénale chronique

### I.3.1 Définition et évaluation de la fonction rénale

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est définie par la diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (**DFG**) qui est le meilleur indicateur du fonctionnement rénal. (**Moulin et Peraldi, 2016 ; Katti et Laalouani, 2018**). Elle est définie comme un débit de filtration glomérulaire < à **60 ml/mn/1,73m<sup>2</sup> de la surface corporelle** pendant plus de trois mois. La fonction rénale est mesurée par un marqueur endogène, la créatinine, produit de dégradation de la créatine des muscles squelettiques essentiellement éliminée par voie rénale via la filtration glomérulaire et de façon moindre via la sécrétion tubulaire. La fonction rénale peut être estimée soit par la clairance de la créatinine soit par le calcul du débit de filtration glomérulaire. Dans tous les cas, il s'agit d'équations dont la variable commune est la créatinémie (**Bordage M, 2015**).

Il existe trois méthodes pour évaluer la fonction rénale :

- ✓ **Formule de Cockcroft et Gault**
- ✓ **Formule CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)**

### ✓ Formule MDRD (Modification of Diet in RenalDisease)

**La Clairance de la créatinine :** La mesure du débit de filtration glomérulaire repose sur le concept de clairance rénale d'une substance (polysaccharide inuline ou iodothalamate marqué) possédant les propriétés suivantes (**Izzedine, 2003**) :

- ✓ Capable d'atteindre une concentration stable dans le plasma ;
- ✓ Librement filtrée dans le glomérule ;
- ✓ Non réabsorbée, sécrétée, synthétisée ou métabolisée dans le rein.

La clairance rénale d'une telle substance en mL/min représente le volume de plasma totalement épuré de la substance par les reins en une minute.

### **I.3.1.1 Equation de Cockcroft et Gault (ANASE, 2002)**

La créatinine est le paramètre d'exploration rénale le plus utilisé. Cette substance, dite marqueur endogène, est un produit de dégradation du métabolisme musculaire normal. Sa concentration sérique est donc très dépendante de la masse musculaire des individus. Dans leur étude, *Cockcroft et Gault en 1976*, ont eu l'idée de développer une formule qui prend en compte les facteurs non rénaux de variations de la créatininémie, c'est-à-dire le poids, l'âge et le sexe pour prédire la clairance de la créatinine (Clcr) (**Brel, 2015 ; Katti et Laalouani, 2018**).

La formule de Cockcroft et Gault estime la clairance de la créatinine (en mL/min), très proche du débit de filtration glomérulaire (DFG). Elle consiste à estimer l'excrétion urinaire (concentration urinaire × débit urinaire) de créatinine en fonction de l'âge, du poids et du sexe. Cette équation a été recommandée par l'ANAES en 2002, ayant l'avantage d'être facile d'utilisation. Cependant, elle présente plusieurs limites : elle surestime le DFG chez les sujets obèses, très maigres ou œdémateux, et le sous-estime chez les sujets âgés (patients âgés > 75 ans). Elle tend à sous-estimer la valeur fonctionnelle des patients à fonction rénale normale. La correction effectuée pour les femmes est basée sur le fait qu'à poids égal la femme a en moyenne 15 % de muscle en moins que l'homme. La formule est donc potentiellement prise en défaut chaque fois que la masse musculaire des sujets ne correspond pas à celle qu'ils devraient avoir pour leur sexe en fonction de leur âge et de leur poids. Selon les recommandations **HAS de 2012**, pour diagnostiquer une insuffisance rénale chronique chez l'adulte, la fonction rénale doit être évaluée en pratique à partir de la créatininémie par l'estimation du débit de filtration glomérulaire et non pas par l'estimation de la clairance de la créatinine. Par contre, l'adaptation des posologies des médicaments se fait encore en fonction de la clairance calculée par l'équation de Cockcroft et Gault (comme indiqué dans les résumés

des caractéristiques des produits). Dans ce seul but, l'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de **Cockcroft et Gault** peut encore être utilisée, dans l'attente d'une évolution permettant l'adaptation des posologies en fonction du DFG estimé par l'équation **MDRD ou CKD-EPI (Brel, 2015)**.

**Clairance créatinine =  $((140 - \text{âge}) \times \text{Poids} \times K) / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$**

K = 1,23 pour les hommes

K = 1,04 pour les femmes

Âge exprimé en année

Poids exprimé en Kg

### I.3.1.2 Formule MDRD (Charrière *et al.*, 2008)

L'équation MDRD a été développée à partir des données de 1628 patients inclus dans l'étude «**MDRD**» (*Modification of Diet in Renal Disease*) qui avait pour objectif principal d'évaluer l'impact de la restriction protéique et de la baisse de la tension artérielle sur l'évolution de l'insuffisance rénale chronique. Cette étude a permis d'établir en 1999 une nouvelle équation pour estimer le DFG à partir de la créatinine sérique. L'équation MDRD initialement à six variables, est peu utilisée en pratique. En 2000, Levey, dans le but d'en faciliter l'utilisation clinique a simplifié cette équation en supprimant les variables 'urémie' et 'albuminémie'. En 2006, cette dernière équation a été modifiée pour l'adapter aux dosages standardisés de créatinine (Edouard Le Moing, 2016).

**Formule du MDRD : (Charriere *et al.*, 2008)**

**DFG(ml/min/1.73m<sup>2</sup>) =  $186.3 \times [(\text{Créatininémie en } \mu\text{mol/l} / 88.4) - 1.154] \times (\text{âge en années}) - 0.203 \times K$**

K=1 pour les hommes, K = 0.742 pour les femmes et K=1.212 pour les sujets de race noir.

Chez l'enfant, on utilise **la formule de Schwartz** pour calculer le DFG à partir de la taille et de la créatininémie : (Kitoune *et al.*, 2017)

**DFG (ml/mn/1.73m<sup>2</sup>) = K x taille (cm)/ créatininémie**

Avec : K=29 chez le prématuré ;

K=40 chez le nouveau-né et de moins de 1an ;

K=49 si enfant de 1 à 12 ans ;

K=62 pour les garçons de 13 à 21 ans (Kitoune *et al.*, 2017).

Cette formule a l'avantage de ne pas prendre en compte le poids des sujets (non sensible aux poids extrêmes) et d'être plus fiable que la formule de Cockcroft en cas d'insuffisance rénale sévère. Elle rend un DFG normalisé sur la surface corporelle en mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cependant cette formule sous-estime souvent les DFG supérieurs à 60mL/min/1,73 m<sup>2</sup>(**Brel O., 2015**). Elle a une performance prédictive supérieure, en particulier chez le sujet âgé et chez le sujet obèse (**Edouard Le Moing, 2016**).

### I.3.1.3 Formule CKD-EPI: (*Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*)

En 2009, Levey a proposé une nouvelle équation qui augmenterait la précision de l'estimation pour les valeurs de DFG supérieures à 60 mL/mn/1,73m<sup>2</sup>. Cette équation peut être exprimée par la formule suivante :

$$\text{DFR (Débit de Filtration Rénale)} = 141 \times \min(\text{Scr/K}, 1)^a \times \max(\text{Scr/K}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$$

x 1,159 pour les sujets d'origine africaine

x 1,018 pour les femmes

Avec

Scr : créatinine sérique (μmol/L)

K : 62 pour les femmes et 80 pour les hommes

a : -0,329 pour les femmes et -0,411 pour les hommes

Min (Scr/K, 1) : utilisé la valeur minimale entre Scr/K et 1

Max (Scr/K, 1) : utilisé la valeur maximale entre Scr/K et 1

Cette formule ne doit pas être utilisée pour les jeunes de moins de 18 ans (**Brel, 2015**). Son diagnostic repose sur la diminution du débit de filtration glomérulaire au-dessous de 60ml /min/1.73m<sup>2</sup> de surface corporelle en rapport avec une réduction du nombre de néphrons fonctionnels qui se traduit par augmentation progressive des concentrations plasmatiques de la créatinine (**Lacour et Massy, 2013 ; Vidal-Petiot et Flamant, 2017**).

### I.3.2 Classification des stades de l'insuffisance rénale chronique

Une classification de la maladie rénale chronique en cinq stades correspondant à une diminution du débit de filtration glomérulaire consécutive à une réduction du nombre de néphrons fonctionnels a été proposée par la *National Kidney Foundation* (NFK) (**K/DOQI, 2002**).

L'insuffisance rénale est considérée comme absente pour des clairances calculées supérieures à 90 ml/min, mais dans ce cas, la présence d'anomalies rénales définit une néphropathie chronique sans insuffisance rénale (**stade 1**).

L'insuffisance rénale chronique est dite débutante pour une clairance calculée comprise entre 60 et 89 ml/min en association avec une maladie rénale connue (**stade 2**) (Levey *et al.*, 2003).

L'insuffisance rénale chronique est dite modérée pour une clairance calculée comprise entre 30 et 59 ml/min (**stade 3**).

L'insuffisance rénale est dite sévère pour une clairance calculée de 15 à 29 ml/min (**stade 4**).

L'insuffisance rénale est dite terminale pour une clairance rénale inférieure à 15 ml/min (**stade 5**). C'est un synonyme de «mort rénale» avec la nécessité vitale de recourir à une technique de suppléance de la fonction rénale (Levey *et al.*, 2003). L'IRCT est l'état où les reins ne fonctionnent plus, un traitement par dialyse ou transplantation devient essentiel (Kessler, 1998). L'IRCT est définie par un débit de filtration glomérulaire strictement inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (Frimat Luc *et al.*, 2005).

**Tableau I. Classification internationale de la maladie rénale chronique proposée par la conférence KDIGO 2005, d'après (Levey *et al.*, 2005).**

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Terminologie proposée	Indice de traitement
1	Atteinte rénale avec DFG normal ou ↑	>90	Signes de souffrance rénale : -Albuminurie**, -Protéinurie -Hématurie -Atteinte morphologique significative	T pour les patients Transplantés rénaux
2	Atteinte rénale avec DFG légèrement ↓	60-89*		
3	↓ Modérée du DFG	30-59	Insuffisance rénale modérée, ou précoce	
4	↓ Sévère du DFG	15-29	Insuffisance rénale sévère, ou tardive ou préterminale	
5	Défaillance rénale	<15 (ou épuration extra-rénale)	Insuffisance rénale terminale ou avancée ou urémie	D si dialyse (HD ou DP)

\* : Valeur pouvant être normale en fonction de l'âge.

\*\* : Pour les stades 1 et 2.

### I.3.3 Les différents types de néphropathies

Une néphropathie est une maladie du rein, qu'elle qu'en soit la cause. Il existe plusieurs types de néphropathies :

**La néphropathie diabétique (ND)** : se définit par la présence persistante d'une macro-albuminurie (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures) associée à une altération de la clairance à la créatinine en présence d'un diabète (**Gariani Karim *et al.*, 2012**).

**La néphropathie vasculaire (NVA)** : regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux. Théoriquement, le calibre des vaisseaux rénaux lésés détermine trois catégories de néphropathie vasculaire : la sténose athéromateuse des artères rénales, la néphroangiosclérose et la néphropathie vasculaire consécutive à l'artériosclérose (**Frimat Luc *et al.*, 2005**).

**Les néphropathies glomérulaires chroniques (NGC)** : désignent des affections au cours desquelles les lésions histologiques touchent principalement les glomérules. Leur classification repose sur les données anatomopathologiques incluant les lésions observées en microscopie optique et les résultats de l'examen en immunofluorescence. Les deux principaux signes glomérulaires sont la protéinurie et l'hématurie. Ces signes peuvent être associés à une hypertension artérielle et/ou à une insuffisance rénale (**Niaudet Patrick, 2005**).

**Les néphropathies interstitielles chroniques (NIC)** : regroupent une large variété de pathologies très diverses. Elles sont caractérisées par un tableau rénal qui traduit la dysfonction tubulaire et ont une évolution relativement lente. Indépendamment de la cause de déclenchement, les signes de maladies tubulo-interstitielles sont l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et l'infiltration cellulaire (**López-Novoa José *et al.*, 2011**).

**Les néphropathies héréditaires (NH)** : La polykystose rénale représente la majorité (80 %) des néphropathies héréditaires mais elle peut rester longtemps asymptomatique et ne pas nécessairement évoluer vers une IRCT. Environ 50 % des personnes atteintes de maladie polykystique ont une espérance de vie normale et n'ont pas recours à un traitement de l'IRCT (**Honoré *et al.*, 2018**).

### I.3.4 Epidémiologie de l'insuffisance rénale chronique (IRC)

#### I.3.4.1 Incidence et prévalence de l'IRC

L'IRC représente un problème de santé publique de tout premier plan. Le nombre de patients atteints d'insuffisance rénale chronique continue d'augmenter dans le monde, ceci est

expliqué par le vieillissement de la population et l'augmentation des pathologies métaboliques (diabète) et vasculaires. (Azouaou, 2018).

Des réseaux épidémiologiques en France (**Réseau *Epidémiologie et Information en Néphrologie, REIN***), en Europe (***European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association ERA-EDTA***) et aux Etats-Unis (***United States Renal Data System, USRDS***) suivent l'évolution de l'incidence et de la prévalence de l'IRC et de l'IRCT. (Azouaou, 2018).

**En 2013**, en France, l'agence de biomédecine REIN recense 10 451 nouveaux patients qui ont débuté un premier traitement de suppléance (dialyse ou greffe préemptive) pour insuffisance rénale terminale, l'incidence globale standardisée de l'insuffisance rénale terminale est de 160 par million d'habitants. La prévalence brute globale de l'IRCT est de 1,163 pmh avec un taux de mortalité de 10.5%. Elle est 1,6 fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Azouaou, 2018).

**Aux Etats-Unis**, ces deux paramètres n'ont pas cessé d'augmenter depuis 1980. En 2014, ils sont supérieurs aux valeurs françaises et européennes avec une incidence d'IRCT de 370 par million d'habitants et une prévalence de 2.06 % d'habitants (Azouaou, 2018).

Selon le dernier registre d'***European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA en 2014***, l'incidence de l'IRC terminale est de 189 cas pmh en Grèce, 184 cas pmh en Belgique, 159 cas pmh en France suivi de 155cas pmh en Espagne, l'incidence la plus faible est signalée en Island qui est de 67 cas pmh (Azouaou, 2018).

**En Algérie**, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est en constante augmentation. Plus de 3500 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale est passée de 313,32 pmh à 478,26 pmh entre 2005 et 2010, soit une augmentation de près de 52,7%. (Graba, 2010) en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des pathologies métaboliques qui endommagent les reins. Lorsque la fonction rénale est profondément altérée, un traitement de suppléance devient nécessaire afin d'assurer une homéostasie suffisante pour être compatible avec la vie (Moonen et Warling, 2009). La prévalence de l'IRCT est en progression continue en Algérie. En effet, au 30 décembre 2010, le nombre des patients en insuffisance rénale chronique terminale traités par la dialyse ou par la greffe était de 17361 soit une augmentation

de plus de 68% par rapport au 30 décembre 2005. (Cheurfa et Kaïd Tlilane, 2011) (Tableau II). En 2016, plus de 23.957 patients ont été traités par épuration extra-rénale et greffe rénale dont 91.8% par hémodialyse, 2.5% par dialyse péritonéale et 5.6% par greffe rénale. La prévalence de l'IRC traitée est de 556 patients /an/ millions d'habitants quant à l'IRCT elle est de 104 patients /an /millions d'habitants (Rayane, 2016 ; Azouaou, 2018).

**Tableau II. Evolution de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique en Algérie par millions d'habitants (Cheurfa et Kaïd Tlilane, 2011).**

Année	2005	2007	2008	2009	2010
Nombres des IRCT	10277	12464	13402	17122	17361
prévalence de l'IRCT (pmh)	313.32	367.66	385.11	480.95	478.26

### I.3.5 Les facteurs de progression de la maladie rénale chronique

Les facteurs responsables du développement et de la progression de l'IRC sont mieux connus. Ils peuvent être répartis en trois catégories (Keller *et al.*, 2010 ; Methven *et al.*, 2011; Uhlig et Levey, 2012).

- **Les facteurs non modifiables** : tels que l'âge, le sexe, les facteurs génétiques et ethniques (Keller *et al.*, 2010 ; Methven *et al.*, 2011).
- **Les facteurs de progression intrinsèques** : comme les anomalies immunologiques et inflammatoires, présentes au cours des glomérulonéphrites, les modifications hémodynamiques consécutives à l'hypertension artérielle, ou encore des modifications métaboliques du diabète et des dyslipidémies (Keller *et al.*, 2010 ; Methven *et al.*, 2011 ; Uhlig et Levey, 2012).
- **Les facteurs modifiables généraux** : sur lesquels il est possible d'influer pour limiter la progression de l'insuffisance rénale : pression artérielle, protéinurie, hyperglycémie, dyslipidémie et tabagisme (Keller *et al.*, 2010; Methven *et al.*, 2011; Uhlig et Levey, 2012).

### I.3.6 Etiologie de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique terminale peut révéler de plusieurs causes. Parmi ces causes, nous citerons :

### I.3.6.1 Diabète

Le diabète est par lui-même un facteur majeur favorisant l'athérome artériel, qu'il s'agisse de diabète de type I, insulino-dépendant, ou de type II. Ainsi s'explique que l'incidence des complications athéromateuses soit particulièrement élevée chez les urémiques diabétiques, de même que la mortalité de cause cardiovasculaire. (**Jungers *et al.*, 2000**).

### I.3.6.2 Hypertension artérielle

C'est la deuxième cause d'IRCT. Le risque de développer une IRCT est multiplié par environ 30 lorsque la pression artérielle diastolique est supérieure à 120 mm Hg. Lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 200 mm Hg versus 120 mm Hg, le risque relatif est de 48. (**Beaurain *et al.*, 1989**).

### I.3.6.3 Les glomérulonéphrites primaires

Les glomérulonéphrites primaires étaient les causes principales d'insuffisance rénale chronique dans les années 1990, mais ne concernent plus que 11,2% des patients en IRCT aujourd'hui. Il s'agit le plus souvent d'une maladie inflammatoire auto-immune du glomérule. L'hématurie et la protéinurie sont des signes cardinaux des glomérulonéphrites. Certains types de glomérulonéphrites sont relativement bénins, d'autres ont une évolution lentement progressive et sont souvent associés à une hypertension artérielle et une insuffisance rénale chronique progressive. La réduction de la fonction rénale aboutit à une adaptation des néphrons restants qui contribue à son tour à l'installation d'une hyperfiltration avec hyperpression intra glomérulaire. Cette dernière aboutit à la perte des néphrons restants et à la progression de l'IRC (**Moulin *et al.*, 2010 ; Katti et Laalouani, 2018**).

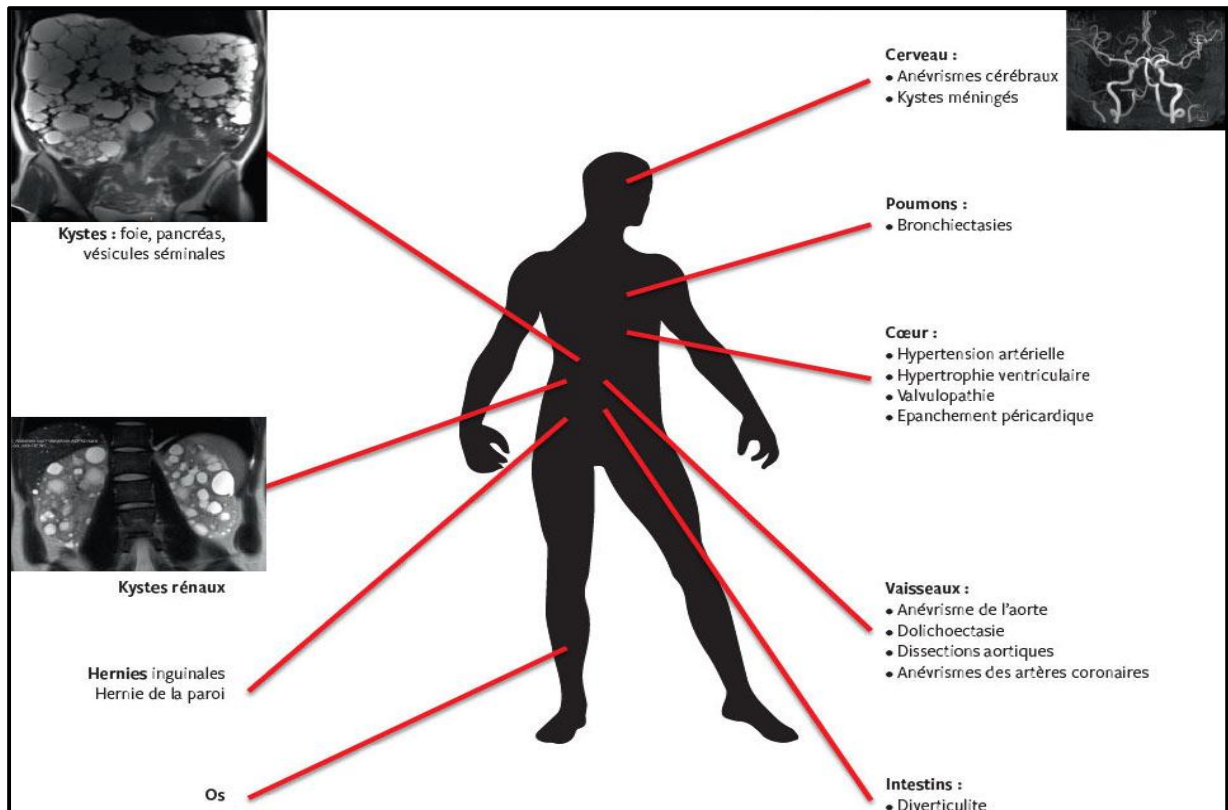
### I.3.6.4 La polykystose rénale

La polykystose rénale autosomique dominante *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*, le plus souvent abrégée par l'acronyme *ADPK* est la plus fréquente des néphropathies héréditaires : elle a une prévalence estimée entre 1/800 et 1/2500 et représente 7 % des patients dialysés en Suisse (**Bonny *et al.*, 2017**). Trois gènes sont impliqués dans cette maladie : *PKD1* (avec des mutations de ce gène retrouvées dans ~85 % des cas), *PKD2* (~15 % des cas) et un gène récemment identifié, *GANAB*, ne représentant que quelques cas et qui est souvent associé à une atteinte hépatique. La maladie associée à des mutations de *PKD1* est caractérisée par une apparition plus précoce des kystes et des symptômes et une

péjoration de l'insuffisance rénale plus rapide qu'en cas d'atteinte du gène *PKD2* (**Phan et al., 2017**).

Les gènes *PKD1* et *PKD2* codent pour des protéines nommées polycystine-1 et polycystine-2, respectivement. Ces protéines transmembranaires sont exprimées de manière quasi ubiquitaire dans le cil primaire, une organelle unique qui permet à chaque cellule d'obtenir des informations sur son environnement externe et d'adapter son comportement en conséquence. Dans les reins, les cils primaires sont localisés du côté luminal des cellules épithéliales des tubules rénaux où ils contribuent à détecter le flux urinaire et indiquer à la cellule dans quel plan et quand se diviser. Le complexe associant les polycystines-1 et -2 module plusieurs voies de signalisation intracellulaire qui contrôlent la prolifération et la différenciation cellulaires. En cas de dysfonctionnement de ce complexe, la division cellulaire ne se fait pas dans l'axe du tubule rénal menant à la formation de kystes. L'augmentation progressive de la taille des kystes induit une compression du parenchyme adjacent et génère une réaction inflammatoire et une fibrose menant à l'insuffisance rénale progressive. Parallèlement, l'expansion des kystes augmente la pression intra-rénale activant le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui conduit à une hypertension artérielle précoce. Le tolvaptan, un inhibiteur des récepteurs à la vasopressine V2R exclusivement exprimés dans les reins et récemment disponible en Suisse, permet de ralentir la progression des kystes rénaux et de l'insuffisance rénale (**Torres Chapman Devuyt, 2012**).

Les polycystines, de par leur localisation ubiquitaire, sont impliquées dans la régulation de mécanismes cellulaires dans d'autres tissus et organes engendrant des atteintes extrarénales mises en évidence chez les patients atteints d'ADPKD (**Figure 5**). Celles-ci ont une grande variabilité dans leur fréquence et leur gravité et sont souvent moins connues. Des kystes peuvent se former dans le parenchyme hépatique, ainsi que dans le pancréas, les vésicules séminales et au sein de la membrane arachnoïde et des méninges. Les atteintes non kystiques, qui touchent le tissu conjonctif, se manifestent dans les vaisseaux sanguins (principalement les artères cérébrales avec la formation d'anévrismes cérébraux), le cœur (hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire, pathologie valvulaire, épanchement péricardique) et l'abdomen (hernies de la paroi, diverticulose). Des atteintes pulmonaires et osseuses sont également décrites. Les atteintes extrarénales de la maladie sont souvent asymptomatiques, mais mènent à une augmentation de la morbidité (**Aurélié Butscher et al., 2017**).



**Figure 5: Atteintes systémiques de la polykytose (Aurélié Butscher *et al.*, 2017).**

### I.3.6.5 La pyélonéphrite

Les pyélonéphrites récidivantes (une cause infectieuse de néphropathie interstitielle chronique) sont à l'origine d'environ 4,2 % des IRCT surtout chez la femme. La pyélonéphrite se manifeste souvent par des poussées fébriles à répétition dès l'enfance. La répétition dans le temps de ces accès infectieux entraîne au fil des années la destruction des reins et peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique. Un obstacle sur les voies excrétrices du rein peut aussi être en cause par exemple des calculs, une tuberculose urinaire, une grosse prostate etc. En général, l'insuffisance rénale chronique évolue lentement (perte de 2 à 4 ml/min/an). (Brel, 2015).

### I.3.6.6 Autres causes de l'insuffisance rénale chronique

#### I.3.6.6.1 Le syndrome d'Alport

C'est une affection héréditaire caractérisée par l'association d'une néphropathie hématurique progressive avec anomalies ultra-structurales et immuno-histochimiques des membranes basales glomérulaires, d'une surdité de perception d'évolution également

progressive et parfois d'anomalies oculaires. Son incidence est de 1/5000 individus (**Heidet et al., 2007**). L'atteinte rénale est sévère chez les sujets de sexe masculin et serait à l'origine d'environ 2 % des insuffisances rénales terminales. Le syndrome d'Alport est cliniquement et génétiquement hétérogène, le mode de transmission le plus fréquent étant le mode dominant lié à l'X (**Laurence Heidet et al., 2007**). Il est secondaire à une anomalie de structure du collagène IV principal constituant des lames basales. Les gènes codant pour les différentes chaînes de collagène IV ont été identifiés. Des mutations du gène COL4A5 ont été caractérisées chez plus de 300 patients atteints de syndrome d'Alport lié à l'X. Les mutations des gènes COL4A3 et COL4A4 sont impliquées dans les formes autosomiques de la maladie (**Heidet et al., 2007**). Il est donc nécessaire de savoir reconnaître ce syndrome étant donné son caractère familial, sa sévérité et en conséquence l'importance du conseil génétique (**Heidet et al., 2007**).

### **I.3.6.6.2 Les néphropathies glomérulaires chroniques secondaires**

Ce sont des néphropathies secondaires notamment à une maladie de système comme le lupus érythémateux disséminé, le purpura rhumatoïde, l'amylose et d'autres causes plus rares comme une cirrhose voire le syndrome d'immunodéficience humaine et la maladie de Berger. La maladie de Berger et le Purpura Rhumatoïde à l'origine des Néphropathies dites à IgA ont en commun la présence de dépôts d'immunoglobuline IgA dans une partie du glomérule appelée mésangium (**Landais, 2009**).

### **I.3.6.6.3 Le Lupus Erythémateux Disséminé**

C'est une maladie préférentiellement féminine, auto-immune qui par l'action d'auto-anticorps et des complexes immuns qu'elle produit entraîne des lésions sur certains organes et tissus de l'organisme. Les symptômes les plus fréquents sont les lésions cutanées au visage, des douleurs articulaires et surtout un retentissement sur différents organes notamment les reins (**Landais, 2009**).

## **I.3.7 Traitement de la suppléance de l'IRC**

Le terme « *dialyse de suppléance* » correspond à l'ensemble des méthodes d'épuration extra-rénale (ERR) susceptibles de débraser le sang du malade insuffisant rénal des déchets azotés et de corriger au moins partiellement les troubles hydro-électriques, phosphocalciques et acido-basiques qui résultent de la défaillance de la fonction rénale (**Traynor et al., 2002**).

On distingue d'une part, des méthodes nécessitant une circulation sanguine extracorporelle parmi elles l'hémodialyse (HD) et d'autre part, des méthodes intracorporelles représentées par la dialyse péritonéale (DP) (Catizone, 1982 ; Canaud *et al.*, 2014).

### I.3.7.1 Hémodialyse

L'hémodialyse réalise un échange des solutés et de l'eau à travers une membrane semi perméable entre le sang du malade et une solution de la dialyse ; le dialysat qui a une composition voisine de celle d'un liquide extracellulaire normal. Le transport des solutés et de l'eau à travers la membrane du dialyseur fait intervenir deux mécanismes fondamentaux : la diffusion et l'ultrafiltration. Les dialyseurs actuels sont de deux types, dialyseurs en plaque et dialyseurs à fibres creuses. Ils sont stériles, apyrogènes, prêts à l'emploi et à usage unique. Les dialyseurs sont équipés de membranes de dialyse de haute performance dont les membranes hydrophobes (Jungers *et al.*, 2011).

La mise en œuvre d'un traitement par hémodialyse chronique nécessite un abord vasculaire qui assure un débit sanguin suffisant dans la ligne de circulation extracorporelle. Cet abord vasculaire doit être réalisé suffisamment à l'avance, idéalement, deux mois avant la date prévisible du début de l'épuration Extra-rénale (Hwang *et al.*, 2010; Jungers,2011; Canaud *et al.*, 2014).

Les modalités pratiques de l'hémodialyse sont l'hémodialyse en centre a domicile ou en centre allégé (dite souvent auto-dialyse). L'hémodialyse permet des durées de survie plus longues (jusqu'à 20 ans voire plus), mais elle aussi la plus couteuse (Hwang *et al.*, 2010 ; Jungers *et al.*, 2011; Canaud *et al.*, 2014).

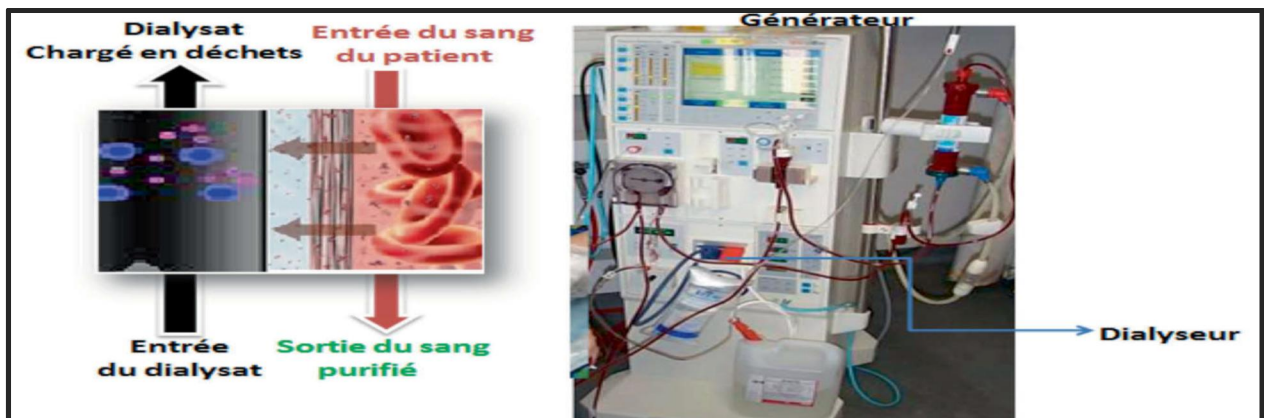


Figure 6: Schéma illustrant de façon générale le principe d'hémodialyse (Belaïch et Boujraf, 2016).

### I.3.7.2 Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est une méthode de dialyse dans laquelle les transferts péritonéaux provoqués par l'irrigation de la cavité péritonéale se font essentiellement à partir du sang qui circule dans le lit capillaire situé sous le mésothorium péritonéal. Le succès à long terme de la dialyse péritonéale repose sur un accès durable au péritoine. Cet accès est assuré par un cathéter implante en permanence dont les deux caractéristiques principales doivent être d'une part, les qualités hémodynamiques facilitant l'injection et le drainage rapide des solutions de dialyse, et d'autre part, le risque mineur de surinfection (**Shiao *et al.*, 2008 ; Van Biesen *et al.*, 2010 ; Canaud *et al.*, 2014**).

En dialyse intracorporelle, le patient et le système de dialyse péritonéale forment une interface liquidienne dont la membrane de séparation est représentée par la séreuse péritonéale. La dialyse péritonéale est une technique de dialyse moins utilisée permettant un traitement à domicile. Elle est mieux tolérée que l'hémodialyse au plan hémodynamique, mais elle a des performances d'épuration moindre et sa durée d'utilisation chez un patient est limitée à quelques années (environ 5 ans) du fait de l'altération progressive des propriétés du péritoine (**Shiao *et al.*, 2008 ; Van Biesen *et al.*, 2010 ; Canaud *et al.*, 2014**).

### I.3.7.3 Transplantation rénale

La transplantation rénale est une intervention chirurgicale au cours de laquelle un rein sain provenant d'un donneur est greffé dans la partie inférieure de la cavité abdominale. La greffe pourra être réalisée avant que la dialyse ne soit nécessaire, les patients transplantés doivent prendre des médicaments immunosuppresseurs afin d'éviter que le rein greffé soit rejeté. Les greffons sont attribués aux patients inscrits sur une liste nationale d'attente selon des critères de compatibilité ABO et HLA et liés aux conditions du donneur et du receveur (âge, durée d'attente, immunisation anti-HLA). L'inscription sur la liste d'attente n'est effectuée qu'après réalisation d'une évaluation visant à apprécier l'état cardiovasculaire et des voies urinaires, l'absence de foyer infectieux patent ou latent, de tumeur évolutive ou susceptible de réévaluer sous traitement immunosuppresseur. En l'absence de contre-indication, la greffe rénale est possible jusqu'à 65 voire 70 ans (**Sow Hadja, 1999**).

### I.4 Les complications cardiovasculaires chez les insuffisants rénaux

Les complications cardiovasculaires sont fréquentes au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) (**Tableau III**). Dans l'étude de Framingham, les patients ayant une IRC modérée, la prévalence des complications cardiovasculaires est de 20% (**Culleton et al., 1999**). En 2015, aux Etats Unis, *United States Renal Data System (USRDS)* a rapporté que la prévalence des complications cardiovasculaires est de 40.8% pour les patients hémodialysés, 32% pour les patients en dialyse péritonéale et 22.3% pour les patients en transplantation rénale (**United States Renal Data System, USRDS, 2015**).

L'insuffisance rénale chronique contribue à une dégradation de la fonction cardiaque à une hypertrophie cardiaque et à un risque accru d'événements cardiovasculaires. La détérioration de la fonction rénale favorise l'altération du système cardiovasculaire et vice-versa définissant le syndrome cardio-rénal (**Katti et Laalouani, 2018**). Malgré les avancées dans la prise en charge thérapeutique de l'IRC, l'augmentation du risque cardiovasculaire (RCV) par rapport à la population générale après ajustement pour l'âge, le sexe, l'origine géographique et le diabète est significative à tous les stades de cette pathologie et pour n'importe quel type de traitement substitutif (**Kara Hadj Safi, 2013**).

Parmi les complications cardiovasculaires nous citons :

**1. Athérosclérose :** L'athérosclérose est un processus pathologique caractérisé par la formation de plaques d'athéroscléroses constituées de noyaux nécrotiques, de régions calcifiées, de lipides modifiés accumulés par des leucocytes et des cellules spumeuses (**Ross, 1999**). Ces caractéristiques illustrent que l'athérosclérose est une maladie complexe et de nombreux composants du système vasculaire, métabolique et immunitaire sont impliqués dans ce processus. Bien que les lipoprotéines de basse densité (LDL) restent le facteur de risque le plus important pour l'athérosclérose, les mécanismes immunitaires et inflammatoires de l'athérosclérose ont gagné un intérêt considérable au cours des vingt dernières années (**Ross, 1999 ; Hansson et Libby, 2006**).

**2. Atteintes cardiaques et vasculaires :** L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est précoce dans l'IRC probablement dès 60mL/min de clairance de la créatinine, et sa physiopathologie est mixte (**Cottin, 2010 ; Katti et Laalouani, 2018**). En effet, elle est secondaire aux anomalies hémodynamiques (augmentation de la post-charge liée à

l'hypertension artérielle) et fonctionnelles (anémie chronique, hyper volémie, hypertonie sympathique). L'HTA de par sa fréquence, représente l'étiologie principale de l'HVG. Elle entraîne très précocement des modifications morphologiques et surtout fonctionnelles du ventricule gauche définissant la cardiopathie hypertensive (**Choukroun et al., 2002**). L'HVG, en dehors de toute insuffisance cardiaque, est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire en particulier du fait de troubles du rythme ventriculaire paroxystique qu'elle favorise. A long terme, l'HVG évolue en insuffisance ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque, les calcifications valvulaires et coronariennes. Le système vasculaire de l'insuffisant rénal chronique est dilaté, épaissi et rigide. Parallèlement, les troubles du métabolisme minéralo-calcique qui également contribue à la calcification des vaisseaux notamment coronaires et des tissus mous (valves), représentent l'étiologie principale de la maladie coronaire (**Choukroun, 2002**). En conséquence, plus de 50% des décès sont liés à un accident vasculaire artériel, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, artériopathie des membres inférieurs. La cardio-toxicité des toxines urémiques (surcharges en mercure, cobalt, phosphore, fer, plomb, lithium) par l'accumulation des guanidines (petites molécules urémiques) a montré qu'elle entraînait une augmentation de l'épaisseur de l'intima et de la media (**Katti et Laalouani, 2018**). En effet, le remodelage généralisé du média artériel conduit à la rigidité de l'arbre vasculaire. Elle entraîne une augmentation de la vitesse de l'onde pulsatile et de la pression artérielle systolique, ainsi qu'une diminution de la pression diastolique. Ce remodelage produit une augmentation de la pré-charge ventriculaire gauche et une altération de la perfusion coronarienne (**Katti et Laalouani, 2018**). Les conséquences sont l'ischémie coronarienne, la fatigue de la paroi artérielle avec dilatation et hypertrophie de la paroi des grandes artères aboutissant à un risque accru d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, d'anévrisme carotidien ou aortique (**Brel, 2015**).

### **I.4.1 Les facteurs de risques cardiovasculaires**

Il existe deux types de facteurs de risque cardiovasculaire chez l'IRC :

#### **I.4.1.1 Les facteurs de risque traditionnels**

**1. Âge et Sexe :** Les hommes moins de 50 ans sont globalement plus touchés par les maladies cardiovasculaires que les femmes. Certes ils ont tendance à fumer plus et manger moins bien que les femmes, mais leur hygiène de vie n'est pas le seul critère de différence. En effet, les femmes bénéficient d'une protection naturelle grâce à leurs hormones sexuelles. Par

contre cette protection diminue à la ménopause par réduction de la sécrétion hormonale, ce qui explique que le niveau de risque rattrape très vite celui des hommes (**Parikh *et al.*, 2006**).

**2. Tabac :** Représente l'une des causes les plus importantes de morbidité et de mortalité cardiovasculaire aux Etats-Unis. Plusieurs études ont prouvé qu'il favorise la progression des maladies rénales chroniques. Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la progression de la maladie rénale chronique n'ont pas encore été élucidés, mais certaines études ont démontré qu'il existe des récepteurs de nicotine dans les cellules mésangiales. La nicotine induit la prolifération de la matrice mésangiale et augmente la synthèse de la fibronectine impliquée dans la progression de la maladie rénale chronique (**Jaimes *et al.*, 2007**). De plus au cours de l'IRCT, les effets du tabac sont en synergie avec d'autres facteurs de risque tel que le diabète et l'HTA. Le tabac potentialise la survenue de complications CV (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques) et la mortalité cardiovasculaire (**Paraskevas *et al.*, 2010**).

**3. Sédentarité et Obésité :** Plusieurs études ont prouvé un effet cardio-protecteur de l'exercice physique par de multiples mécanismes, ce qui peut entraîner une réduction des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires. La pratique de l'exercice physique a un effet anti-athérosclérotique, anti-ischémique, anti-arythmique et anti-thrombotique. Chez les patients en hémodialyse l'entraînement physique améliore la pression artérielle, le contrôle autonome cardiaque et la fonction systolique ventriculaire gauche tout en diminuant l'inflammation, le stress oxydatif et la pression artérielle (**Bronas, 2009**). L'obésité est un des facteurs de risque classiques des maladies cardiovasculaires et de mortalité dans la population générale. Chez les patients hémodialysés le surpoids prend une direction opposée. L'obésité semble être un caractère de protection qui est associée à une plus grande survie chez les patients dialysés (**Kalantar-Zadeh *et al.*, 2003; Hannedouche et Kunz, 2009**).

**4. Hypertension artérielle :** Une hypertension artérielle est définie chez les patients atteints d'IRC par une pression artérielle systolique supérieure à 130 mmHg (millimètre de mercure) et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 80 mmHg (**Brel, 2015**).

La pathogenèse de l'HTA associée à la maladie rénale chronique est constituée d'un ensemble de désordres hémodynamiques qui interagissent entre eux et conduisent à un cercle vicieux dans lequel l'hypertension et la perte de néphrons s'aggravent mutuellement et deviennent

inséparables. L'hypertension essentielle est principalement liée à une élévation des résistances périphériques. Elle est associée également à l'augmentation du débit cardiaque secondaire à l'anémie et à l'expansion du volume extracellulaire avec rétention hydro sodée, et pourrait également refléter le processus d'artériosclérose. D'autres mécanismes comme l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), l'augmentation de l'activité nerveuse sympathique, l'élévation du calcium intracellulaire liée à l'hyperparathyroïdie secondaire, l'emploi d'agents stimulant l'érythropoïèse et l'accumulation de toxines urémiques sont impliqués (Brel, 2015).

**5. Diabète et Insulino-résistance :** La néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente de l'IRCT (Azouaou, 2018). La survenue d'événements CV est plus fréquente dans la population hémodialysée diabétique que dans la population hémodialysée non diabétique (Kim, 2007 ; Paraskevas *et al.*, 2010).

**6. L'insulino-résistance :** L'insulino-résistance se définit comme un état de réduction de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline. Elle se traduit principalement par la diminution de la captation du glucose par les tissus cibles et par une augmentation de la production hépatique du glucose (Fitsum et Kalbacher, 2009).

L'insuffisance rénale chronique se complique d'une insulino-résistance périphérique dès le stade 3 dont les mécanismes moléculaires restent méconnus (DeFronzo *et al.*, 1978). Les facteurs de risques les plus connus en rapport avec l'IRC sont l'accumulation des toxines urémiques, les troubles hormonaux (Akmal, 1985), l'anémie (Sit, 2005), l'acidose métabolique (DeFronzo, 1979) l'acide urique (Cirillo *et al.*, 2006), l'inflammation et le déficit en vit D (Mak, 1998).

L'insulino-résistance (IR) et l'inflammation sont souvent retrouvées chez les patients atteints de maladies rénales chroniques (IRC). Chez ces patients, il existe des taux de cytokines (IL6 et TNFa) et d'adipokines telles que (la léptine et l'adiponectine) élevés suite au dysfonctionnement du tissu adipeux maintenant un état inflammatoire chronique (Guebre-Egziabher *et al.*, 2009). Ces anomalies métaboliques sont à la fois prédicteurs de complications cardiovasculaires (CV) et sont associées à un mauvais état nutritionnel. Les conséquences CV de l'insulino-résistance sont une altération de la fonction endothéliale vasculaire par l'intermédiaire du stress oxydant qui induit une diminution de la biodisponibilité du NO (Chauveau *et al.*, 2008).

**7. Dyslipidémie :** La dyslipidémie constitue un facteur de risque majeur responsable de la genèse de complications cardiovasculaires chez l'IRC. Elle est retrouvée chez 50 à 70% des patients atteints d'IRC et constitue un facteur de progression de la maladie (**Wright et al., 2002; Charriere et al., 2009; Hatta et al., 2009**). Elle se manifeste à un stade précoce de l'IRC et accélère sa progression vers le stade terminale. Actuellement, il est clairement établi que l'hypertriglycéridémie est un facteur important des complications cardiovasculaires chez l'insuffisant rénal, elle est en rapport avec une diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), de la lipase hépatique (LH) et des récepteurs VLDL (Very Low Density Lipoprotein). Ces différentes anomalies ne sont qu'imparfaitement ou peu corrigées par les techniques d'épuration extra-rénale (**Vaziri, 2006 ; Nakayama et al., 2010 ; Yang et al., 2010 ; Baigent et al., 2011**).

### **1.4.1.2 Les facteurs de risque non traditionnels**

**1. Le stress oxydant :** L'IRC est une source de stress oxydant par production excessive de radicaux libres oxygénés (RLO). Les RLO sont impliqués précocement dans le développement des lésions d'athérosclérose et de la dysfonction endothéliale (**Singh et Jialal, 2006**)

**2. La réaction inflammatoire :** Dès les premiers stades de l'IRC, un état inflammatoire chronique s'installe du à l'activation des monocytes/lymphocytes avec production de cytokines pro-inflammatoires favorisant le stress oxydant (SO). Tous ces stimulants sur les cellules endothéliales vont aboutir à la production de tissu fibreux sous-intimal et la prolifération des cellules musculaires (**Gokmen et Lord, 2012**).

**3. Troubles de métabolisme phosphocalcique :** Dans l'IRC, dès que le débit de filtration glomérulaire passe en dessous de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup>, on note la réduction de l'excrétion urinaire du phosphate induisant une hyperphosphatémie. Il va s'ensuivre une cascade d'événements en commençant par une augmentation de la sécrétion d'une hormone d'origine osseuse dénommée de FGF23 (**Fibroblast Growth Factor 23**) responsable d'une diminution de la réabsorption proximale des phosphates et de la synthèse rénale de calcitriol. Cette diminution aboutit à une réduction de l'absorption intestinale de calcium se traduisant par une hypocalcémie. De plus, la diminution du calcitriol entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH par rétrocontrôle de parathyroïde (hyperparathyroïdie secondaire) entraînant une

augmentation du remodelage osseux avec la résorption et la dégradation corticale (**Bruno et al., 2012 ; Katti et Laalouani, 2018**).

**4. L'anémie :** La définition classique de l'anémie dans la population générale est celle proposée par les experts de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1968 : taux d'hémoglobine (Hb) dans le sang veineux inférieur à 13 g/dl chez l'homme adulte, inférieur à 12g/dl chez la femme non enceinte inférieur à 11 g/dl chez la femme enceinte. Cette définition est actuellement discutée et les experts soulignent l'intérêt de tenir compte de l'âge dans la mesure où l'Hb diminue chez l'homme de façon physiologique avec l'âge en raison d'une baisse de la testostérone (**Beutler et Waalen, 2006**). Ainsi, les recommandations européennes sur l'anémie de l'IRC proposent de porter le diagnostic d'anémie pour un taux d'Hb inférieur à 13.5 g/dl chez l'homme au-dessous de 70 ans, inférieur à 12g/dl chez l'homme au-dessus de 70 ans et inférieur à 11.5 g/dl chez la femme (**Locatelli et al., 2004**).

Il est important d'explorer l'anémie avant que les valeurs d'Hb deviennent plus basses à la normale. Cela est justifiée par deux arguments : d'une part, une anémie, même modérée peut révéler une pathologie sous-jacente ; d'autre part, il y'a de plus en plus d'arguments montrant qu'une anémie peut induire des complications (**Mircescu et al., 2006 ; Spinowitz et al., 2008 ; Stancu et al., 2010**).

L'anémie de l'IRC est généralement monochrome, monocytaire et arégénérative. Cependant, elle peut être microcytaire en cas de carence martiale qui est fréquente au cours de l'IRC. L'anémie peut devenir macrocytaire lorsqu'un traitement par les érythropoïétines(EPO) est entrepris, car l'EPO augmente la proportion d'érythrocytes jeunes dans la circulation. Un macrocyte doit aussi faire rechercher une carence en vitamine B12 ou en folates (**Phrommintikul et al., 2007 ; Locatelli et al., 2009**).

L'anémie de l'IRC peut être observée dès que le DFG devient inférieur à 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> (**Hsu et al., 2002 ; Fehr et al., 2004 ; Strippoli et al., 2007**). Les causes de l'anémie de l'IRC sont le déficit en EPO, la diminution de la durée de vie des hématies, l'inhibition de l'érythropoïèse par des toxines urémiques, la carence martiale et l'hypersplénisme (syndrome hématologique associé aux splénomégalies) (**EL-Achkar et al., 2005 ; Foley et al., 2009 ; Bernhardt et al., 2010 ; Brookhart et al., 2010**).

**5. L'hyperhomocystéinémie :** L'homocystéine est un acide aminé intermédiaire formé lors du métabolisme de la méthionine et épurée par le rein. L'hyperhomocystéinémie est

considérée comme un marqueur du risque d'athérome dans la population générale, elle est notée à un stade précoce de l'IRC. (Okwuosa et Williams, 2006).

**6. Syndrome Malnutrition- Inflammation-Athérosclérose (MIA) :** Le syndrome MIA ou encore appelé MIC (**Syndrome Complexe Malnutrition Inflammation**) représente un des facteurs de risque CV non traditionnel en IRC. Les patients hémodialysés présentent une prévalence élevée de malnutrition protéino-énergétique et d'inflammation. Comme ces deux affections se produisent souvent de façon concomitante chez les patients hémodialysés, elles ont été désignées ensemble sous le nom de «*Syndrome de Malnutrition-Inflammation-Athérosclérose*» pour souligner l'association importante avec la maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Les trois facteurs liés à la physiopathologie chez ces patients sont la perte des nutriments liés à la dialyse, l'augmentation du catabolisme des protéines et l'hypo albuminémie, les conséquences du syndrome MIA sont résumées dans la figure 7 (Pragna Rao *et al.*, 2008).

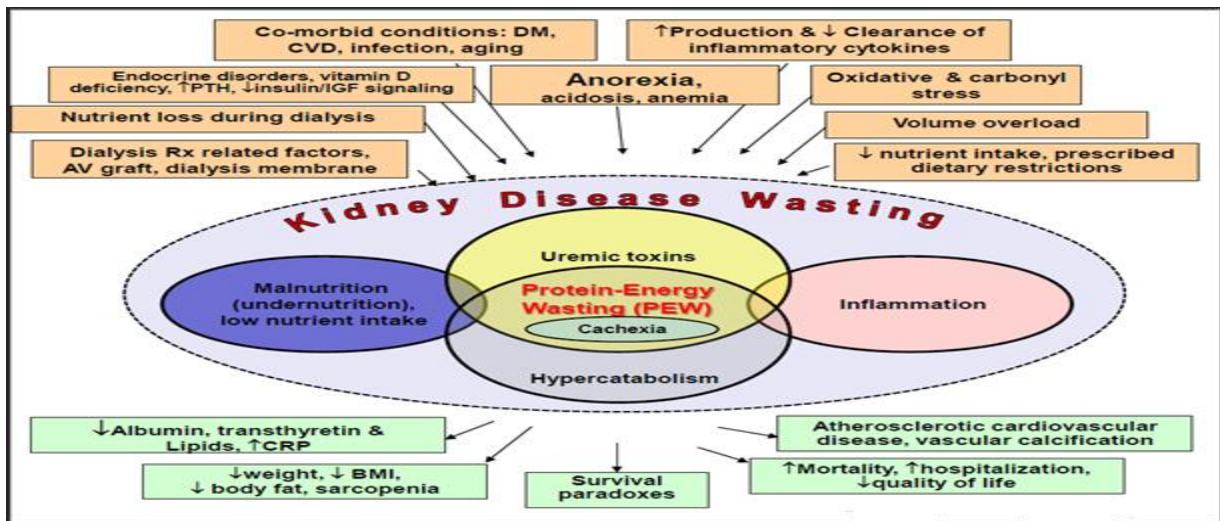


Figure 7: Syndrome malnutrition inflammation athérosclérose (Fouque *et al.*, 2008).

### I.5 Conséquences de la perte de la fonction rénale

Tous les patients avec un DFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont une maladie rénale chronique, qu'il y ait ou non une atteinte rénale «structurelle» identifiée. Ce niveau de filtration glomérulaire correspond à une perte d'au moins la moitié de la fonction rénale initiale et peut s'accompagner de complications liées à cette baisse de fonction (anémie d'origine rénale, malnutrition, anomalies du métabolisme phosphocalcique, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, dyslipidémie) (Bourquin et Martin, 2006).

Les reins normaux remplissent une triple fonction : excrétion des déchets, régulation du bilan de l'eau et des électrolytes et fonctions endocrines. L'insuffisance rénale entraîne donc des anomalies dans ces trois domaines :

**1. Déficit de l'excrétion des déchets azotés :** l'accumulation de l'urée, de l'acide urique, la créatinine, les toxines urémiques du fait de la réduction néphrotique (**Jungers *et al.*, 2011**).

**2. Rupture de l'équilibre hydro-électrolytique :**

- Défaut dans la réabsorption et la régénération des bicarbonates favorisant ainsi le risque d'acidose métabolique qui, si elle n'est traitée, provoque un catabolisme protéique et une déminéralisation osseuse.
- Insuffisance d'excrétion rénale de l'eau et du sel responsable d'hypertension artérielle et de surcharge.
- Hyperkaliémie (potassium) : entraîne des troubles du rythme cardiaque (**Jungers *et al.*, 2011**).

**3. Altération des fonctions endocrines :**

- Le déficit de la production du calcitriol entraîne une hypocalcémie et une hypersécrétion de l'hormone parathyroïdienne (hyperparathyroïdie secondaire).
- Le déficit de la production d'érythropoïétine (EPO) est responsable d'une anémie (diminution de la formation des globules rouges).
- L'activation excessive du système rénine-angiotensine persiste et se majore avec la progression de l'IRC (**Jungers *et al.*, 2011**).

**4. L'inflammation :** Un nombre important des patients IRC (30 à 50% selon les auteurs) présente une élévation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation : protéine C-réactive (CRP), sérum amyloïde A protéine (SAA) et fibrinogène.

Il existe également une augmentation des cytokines pro-inflammatoires : IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ . En IRC avant dialyse, les concentrations sériques d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  sont corrélées positivement à la perte de fonction rénale (**Fitsum et Denis, 2004**).

L'IRC s'accompagne souvent d'une baisse des défenses immunitaire, donc d'une sensibilité plus grande aux infections. La vaccination précoce contre l'hépatite B est donc fortement conseillée car le risque de contamination par ce virus est augmenté chez les patients en dialyse (**Turin *et al.*, 2012**).

D'autres conséquences liées à la perte de la fonction rénale sont résumés dans le **Tableau III**

**Tableau III. Complications de l'insuffisance rénale chronique (Houssat *et al.*, 2010).**

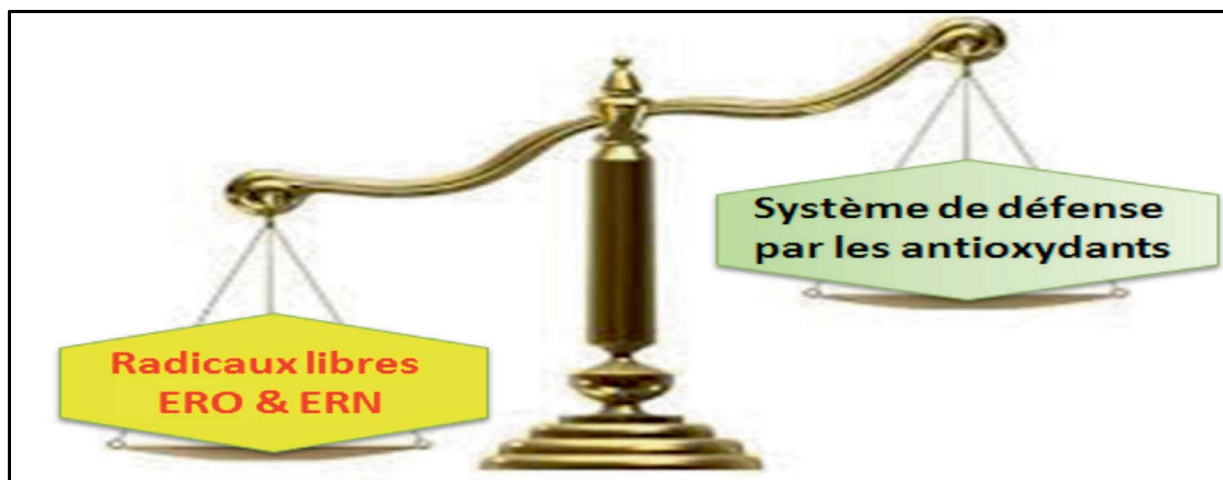
Système	Clinique	Paraclinique
<b>Hématologique et immunologique</b>	Trouble de l'hémostase primaire. Augmentation de la susceptibilité aux infections. Splénomégalie hypersplénisme.	Anémie normocytaire normo-chrome. Anémie microcytaire. Leucopénie. Lympho-cytopénie.
<b>Neurologique</b>	Fatigue, trouble de sommeil, céphalées, Trouble de conscience, syndrome des jambes sans repos, myoclonies, convulsions, coma, crampes musculaires.	
<b>Dermatologique</b>	Pâleur, Hyperpigmentation, Prurit, Ecchymoses.	
<b>Cardiovasculaire</b>	-HTA, -Insuffisance cardiaque congestive ou œdème pulmonaire, Péricardite urémique, Cardiomyopathie Athérosclérose accélérée (médiacalcosé) Hypotension et arythmie.	
<b>Digestif</b>	-Anorexie -Nausées et vomissements. -Hémorragie gastro-intestinale.	
<b>Endocrinien</b>	-Anomalies de la croissance et du développement. -Stérilité et troubles sexuels. -Aménorrhée. -Hyperparathyroïdie secondaire.	
<b>Métabolique et hydro-électrolytique</b>	-Intolérance aux glucides.	Hyper-uricémie, Hypertriglycéridémie, Dénutrition Protido-calorique Hyper- ou hyponatrémie ; Hyper ou hypokaliémie Acidose métabolique Hyperphosphatémie, Hypocalcémie

### II. Stress oxydant et inflammation dans l'insuffisance rénale chronique

Le stress oxydant et l'inflammation sont deux phénomènes très répandus dans l'insuffisance rénale et lors de l'hémodialyse vraisemblablement du fait de mécanismes intriqués.

#### II.1 Origine du stress oxydant (SO)

Le SO provient d'un déséquilibre de l'homéostasie redox. Il se traduit par la formation excessive et/ou la suppression insuffisante des radicaux libres (RLS) résultant, soit d'un manque de capacité antioxydante (AOX), soit d'une surabondance des RLS qui sont des molécules très réactives réparties en espèces réactives de l'oxygène (ERO) et en espèces réactives de l'azote (ERN) (Belaïch et Boujraf, 2016). Ce déséquilibre entraîne des dommages oxydatifs des différents composants cellulaires : protéines, lipides et acides nucléiques, provoquant la mort cellulaire via l'apoptose ou la nécrose, des anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse, dépôts de protéines ou de lipofuschine dans les tissus. (Sies, 1991 ; Favier, 2006). (Figure 8).



**Figure 8 : Schéma montrant le déséquilibre entre le système de défense et la surproduction des radicaux libres. ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène ;**

**ERN : Espèces Réactives de l'azote (Belaïch et Boujraf, 2016).**

Les facteurs qui sont à l'origine de production du stress oxydant sont de deux types :

**-Facteurs endogènes :** un dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale (ischémie, vieillissement,...), action de complexe enzymatique (xanthine oxydase, NADH, oxydase, monoamine oxydase...), inflammation, la libération du fer par la ferritine.

**-Facteurs exogènes :** le tabagisme, consommation d'alcool, mal nutrition, amiante, pollution, exercice intense ou mal géré (Pincemail *et al.*, 2002 ; Haleng *et al.*, 2007 ; Migdal et Serres, 2011) (Figure 9).

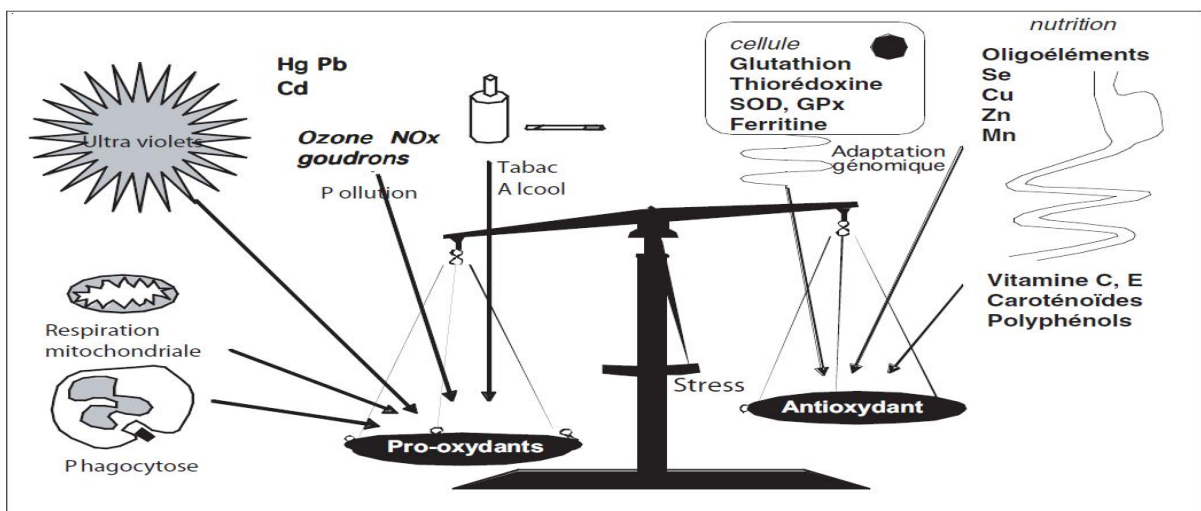


Figure 9 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier, 2006)

## II.2 Les radicaux libres, espèce réactives de l'oxygène et de l'azote

Un radical est une molécule caractérisée par la présence d'un électron libre (célibataire) sur ses orbitales électroniques externes qui leur confère une très grande instabilité. Elles ont la possibilité de réagir avec de nombreux composés dans des processus le plus souvent non spécifiques, donc leur durée de vie en solution est très courte (Halliwell, 1993).

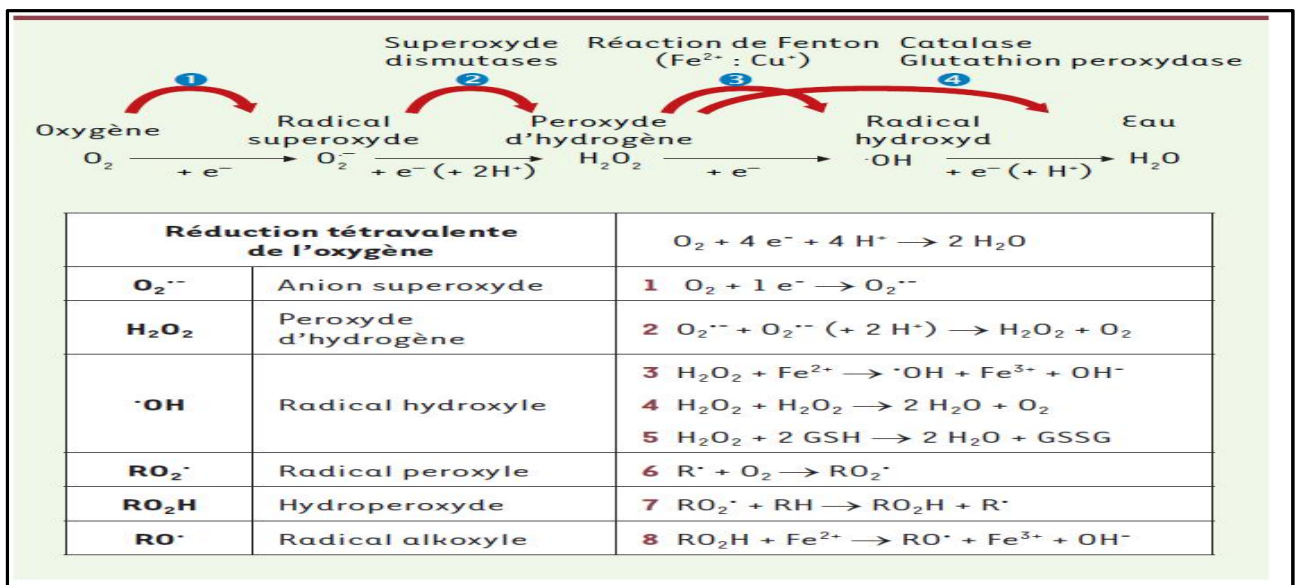
Ils peuvent être classés en deux classes sont :

**Les radicaux primaires :** dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion super oxyde  $O_2^{\bullet-}$  et le radical hydroxyle  $OH^{\bullet}$ , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote  $NO$  (Favier, 2003).

**Les radicaux secondaires :** se forment par réaction des radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule (Favier, 2003).

Les radicaux libres impliquant un ou des atomes d'oxygène se nomment espèces réactives de l'oxygène (ERO). L'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) est la forme primaire des ERO et est formée par l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ). L'anion superoxyde peut ensuite être converti en ERO secondaires telles que le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ), le radical peroxyde ( $ROO\cdot$ ) ou le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), ce dernier n'étant toutefois pas un radical libre puisqu'il ne contient pas d'électrons non appariés (**Figure 10**).

Les radicaux libres impliquant plutôt un atome d'azote se nomment espèces réactives de l'azote (ERN), le monoxyde d'azote ( $\cdot NO$ ) et le peroxydinitrite ( $\cdot ONOO$ ) étant deux espèces bien connues (**Tremellen, 2008**).



**Figure 10: Les différentes réactions qui aboutissent à la formation des espèces réactives de l'oxygène (Migdal et Serres, 2011).**

### II.2.1 Espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) appelées aussi espèces oxygénées actives (EOA) sont des molécules réactives, instables ; ils ont un ou plusieurs électrons seuls sur la couche externe. Ces molécules vont constamment chercher la stabilité, ils vont donc soit arracher des électrons à d'autres molécules du milieu, soit perdre des électrons, les molécules qui sont attaquées, à leurs tours vont devenir des espèces réactives (**Leverve, 2009**).

Elles sont divisées en deux types (**Tableau IV**).

**\*Les radicaux libres** : qui peuvent être primaires ou secondaires (**Favier, 2003**).

**\*Les Dérivés oxygénés non radicalaires** : qui ne sont pas des radicaux libres mais qui sont aussi réactifs et peuvent être des précurseurs de radicaux (**Favier, 2003**).

**Tableau IV. Principales espèces réactives (Tessier et Marconnet, 1995 ; Klibet, 2016).**

Espèces radicalaires	Espèces non radicalaires
<b>Anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)</b> : très réactif, oxyde les catécholamines.	<b>oxygène singulet (1O<sub>2</sub>)</b> : très réactive, peut initier l'oxydation des lipides.
<b>Monoxyde d'azote (NO.)</b>	<b>Nitroperoxyde (ONOOH)</b>
<b>Radical hydroxyle (°OH)</b> : très réactif peut diffusible, initiateur principale de la lipoperoxydation	<b>Peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)</b> : stable faiblement toxique, diffusible antiseptique.

## II.2.2 Mécanisme de production des ERO

### ➤ Anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)

L'oxygène moléculaire subit une réduction mono-électronique pour produire l'anion superoxyde, aussi produit par le NADH déshydrogénase, le NADPH oxydase des cellules vasculaires endothéliales, par oxydation des composés suivants : neuromédiateur (adrénaline, noradrénaline, dopamine...), le thiol (cystéine), des coenzymes réduits (FMNH<sub>2</sub>, FADH<sub>2</sub>), ainsi que par la détoxification des xénobiotiques par le cytochrome P450 (**Figure 11**) (Leverve, 2009 ; Gardès-Albert *et al.*, 2003).

### ➤ Peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Il est obtenu soit par détoxification d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> par le superoxyde dismutase, soit par réduction bi-électronique de l'oxygène catalysé par des oxydases (aminoacides oxydases, glycolateoxydase, urate oxydase...), soit par une monoamine oxydase de la membrane externe de la mitochondrie qui catalyse la désamination oxydative de certaines amines (**Figure 11**) (Gardès-Albert *et al.*, 2003).

### ➤ Radical hydroxyle (°OH) et l'anion basique (OH<sup>-</sup>)

Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est dit toxique, car il est le précurseur de deux molécules extrêmement réactives de structure électronique différente, qui sont l'°OH et OH<sup>-</sup> (réaction de Fenton) (**Figure 11**) (Gardès-Albert *et al.*, 2003).

### ➤ Oxygène singulet (1O<sub>2</sub>)

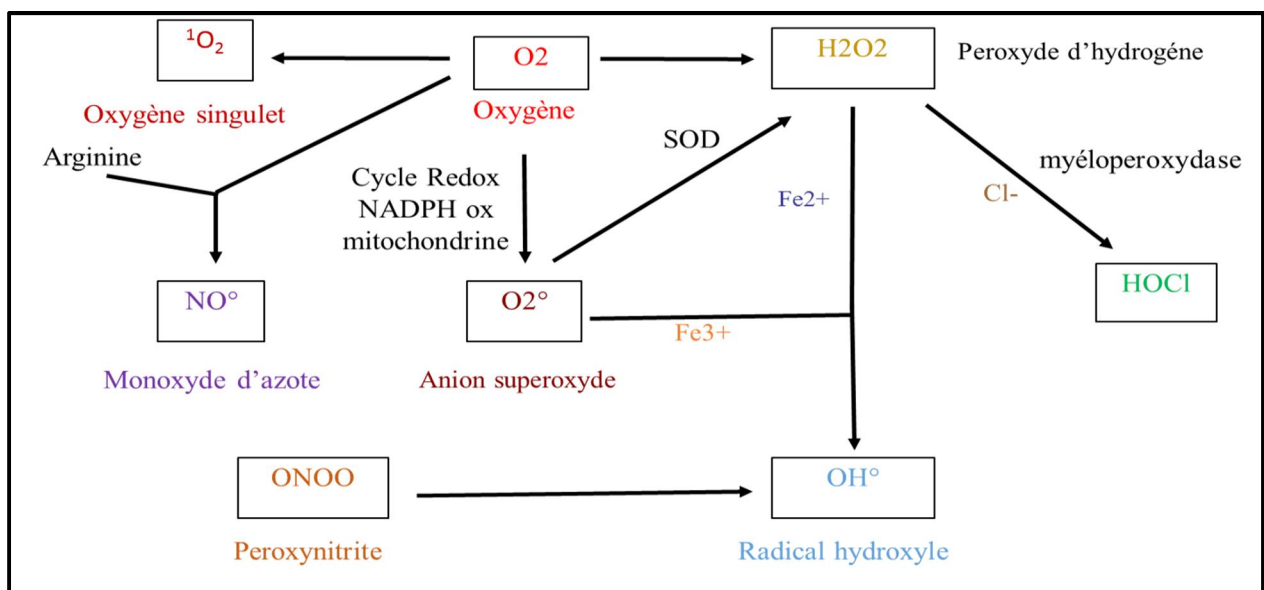
Les rayonnements sont capables de générer des radicaux libres, soit en scindant la molécule d'eau lorsqu'il s'agit des rayons ionisants X ou γ, soit en activant des molécules

photo-sensibilisantes lorsqu'il s'agit des rayons ultraviolets qui vont par ce mécanisme produire des  $O_2^\circ$ -et de  $^1O_2$  (Figure 11) (Leverve, 2009).

### II.2.3 Mécanisme de production des ERN

#### ➤ Monoxyde d'azote et ces dérivés (NO)

Le radical NO est produit par différents types cellulaires. L'enzyme NO-synthase est un catalyseur dans la réaction qui produit du monoxyde d'azote ou oxyde nitrique ( $NO^\bullet$ ) à partir d'arginine et d'oxygène. Le  $NO^\bullet$  réagit avec l' $O_2^\circ$ -pour former la peroxy-nitrite ( $ONOOH$ ) possédant un puissant potentiel oxydant (Figure 11) (Guillouty, 2016).



**Figure 11: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène et de l'azote impliqué en biologie (Favier, 2003).**

En résumé, les espèces réactives de l'oxygène sont produites principalement au niveau de la mitochondrie lors des réactions d'oxydoréduction de la chaîne respiratoire sur la membrane interne de la mitochondrie (Leverve, 2009 ; Romano *et al*, 2010).

Les globules blancs sont une autre source très importante des ERO et ERN, les neutrophiles utilisent les RL oxydant (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, hydroxyle) pour lutter contre les bactéries, et lorsqu'elles sont soumises à l'action d'agents étrangers, ces cellules passent d'un état de repos à un état actif, ce qui augmente considérablement leur consommation d'oxygène (Robinson, 2009). La conséquence de ce déséquilibre est la production massive des ERO et la libération d'enzymes protéolytiques telles que l'élastase et la myéloperoxydase (MPO). Cette dernière enzyme est impliquée dans le développement du

stress oxydant puisque son activité enzymatique est responsable de la formation des acides hypochloreux qui est un oxydant puissant (**Robinson, 2009**).

D'autres mécanismes contribuent à la production massive des RLS : l'activation de la xanthine oxydase, l'oxydation de l'hémoglobine, la libération du fer, le métabolisme des prostaglandines et l'activation des cellules endothéliales (**Yamakura et al., 2010**).

### **II.3 Le stress oxydant chez les sujets sains et les patients hémodialysés**

#### **II.3.1 Stress oxydant chez le sujet sain**

En quantité modérée, les radicaux libres (RLs) sont des éléments indispensables à la vie car ils remplissent de nombreuses fonctions physiologiques au cours de la croissance ou de la défense de l'organisme (**Barouki, 2006**). La mort cellulaire programmée est l'une des principales fonctions déclenchées par le stress oxydant, elle est considérée comme un phénomène naturel qui se produit pendant le développement normal. Des ERO sont impliquées lors du développement comme molécules de signalisation et dans la modulation de la plasticité synaptique (**Belaïch et Boujraf, 2016**).

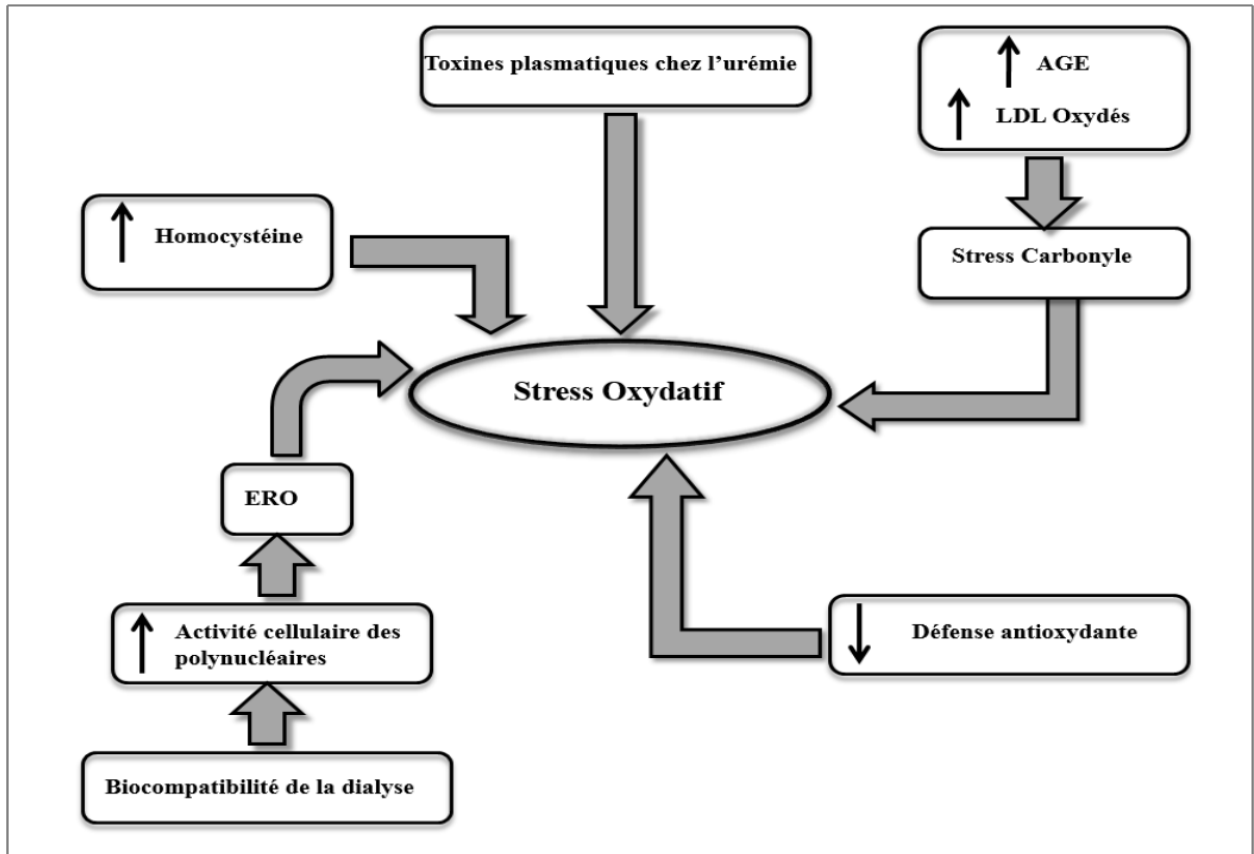
Les radicaux libres remplissent aussi de très nombreuses fonctions utiles telles que, la phagocytose, la participation au fonctionnement de certaines enzymes, la traduction des signaux cellulaires (**Owuor et Kong, 2000**), la défense immunitaire contre les agents pathogènes, la destruction par apoptose des cellules tumorales (**Curtin et al., 2002**), le cycle et la différenciation cellulaire (**Warda Taleb-Belkadi, 2009**). A l'état physiologique, les ERO sont produites en permanence et leur production est régulée par l'organisme qui développe des moyens de production (**Warda Taleb-Belkadi, 2009**).

L'augmentation du taux des radicaux libres (RL) avec l'âge pourrait causer indirectement des dégâts au niveau cérébral en favorisant le vieillissement cognitif (**Belaïch et Boujraf, 2016**).

#### **II.3.2 Stress oxydant chez les hémodialysés**

Il existe une prévalence élevée du stress oxydant chez les hémodialysés due à la maladie elle-même (**Handelman, 2000 ; Oberg et al., 2004; Belaïch et Boujraf, 2016**) et à l'insuffisance du système de défense antioxydant chez les hémodialysés secondaire, à la malnutrition avec diminution de l'absorption des antioxydant alimentaires et à la réduction de nombreux antioxydants lors de la dialyse. (**Handelman, 2000 ; Oberg et al., 2004 ; Belaïch et al., 2015**).

La bio-incompatibilité des membranes de dialyse joue aussi un rôle important dans la surproduction des RLs, de même que l'accumulation des produits bactériens dans le dialysat qui, en traversant la membrane de dialyse induisent un état inflammatoire chronique stimulant la production excessive des ERO par les polynucléaires neutrophiles (**Himmelfarb et Ikizler, 2010 ; Coombes et Fassett, 2012 ; Belaïch *et al.*, 2015**). (Figure 12).



**Figure 12: Causes du stress oxydant chez les patients en IRC (Libetta *et al.*, 2011).**  
 AGE : Advanced Glycated Products ; ERO : Espèces Réactives Oxygénées.

## II.4 Les conséquences du stress oxydant

Les différentes pathologies liées au stress oxydatif sont les conséquences de trois de lésions cellulaires causées par les radicaux libres. Les ERO réagissent avec une série de substrats biologiques comme les protéines, les lipides ou l'acide désoxyribonucléique (**Figure 13**) (Neuzil, 2002).

### II.4.1 La peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est une conséquence du stress oxydant et aussi un relai pour sa propagation. Les membranes cellulaires constituent les premières cibles pour les radicaux

libres circulants, elles y sont particulièrement sensibles à cause de leur richesse en acides gras et la susceptibilité est proportionnelle à leur degré d'insaturation, (**Granote et Amastrong, 2000**). La lipoperoxydation des membranes altère leur fonctionnalité (modification de leur perméabilité, de leur fluidité, perte d'activité d'enzymes, de récepteurs...). L'oxydation des cardiolipines de la mitochondrie est un facteur déterminant quand le déclenchement de l'apoptose des cellules (**Nakagawa, 2004**). Les Lipoprotéines telles que les LDL, riches en cholestérol et en phospholipides sont également des cibles privilégiées de la peroxydation lipidique. Les LDL oxydées sont fortement incriminées dans l'athérogénèse (**Droge, 2002**).

La peroxydation lipidique est considérée normale quand elle est contrôlée par des enzymes, la cyclooxygénase, la thromboxane synthase ou la 5 lipoxygénase (ayant pour substrat l'acide arachidonique). Elle devient pathologique quand son mécanisme est non enzymatique. Elle peut se propager alors aux molécules voisines et donner naissance à des pontages entre les molécules ou à de nouvelles molécules qui peuvent jouer un rôle important dans différentes pathologies. Elle est catalysée par les ions ferriques ; la réaction se déroule en plusieurs étapes : Initiation, stabilisation, propagation, terminaison (**Tennenberg et Fey, 2003**).

### II.4.2 Oxydation des protéines

L'action des radicaux libres porte sur les chaînes latérales de certains acides aminés, comme le thiol des cystéines ou le méthyle des méthionines (**Davies, 2001**). À proximité des sites de liaison d'ions métalliques peuvent se dérouler des réactions d'oxydation qui produisent des acides aminés anormaux tels que les 2-oxo-histidines ou le sulfoxyde de méthionine. Il se forme aussi des ponts disulfures qui modifient la conformation des protéines et nuisent à leur activité biologique (activité enzymatique, transduction d'un signal ou système de transport). La glutamine synthétase est l'une des protéines les plus sensibles à l'oxydation, ainsi que le collagène qui en fragmentant sous l'effet des radicaux libres, génère des lésions tissulaires qui apparaissent au cours des phénomènes inflammatoires (**Favier, 2003**).

Sous l'effet du stress oxydant se forment des carbonyles et des protéines glyquées par des réactions non enzymatiques. La glycation se fait sur des fonctions aminées à l'extrémité N terminale ou sur un résidu lysine. La glycation du collagène peut à son tour majorer la réponse oxydative des polynucléaires (**Vériac *et al.*, 2002**).

### II.4.3 Oxydation des acides nucléiques (altération de l'ADN)

Bien que l'ADN soit le mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, c'est une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène pendant l'exposition d'un individu aux rayons électromagnétiques, ultra-violet et rayons X (Cadet *et al.*, 2002).

L'attaque radicalaire est en effet à l'origine de cassures ou d'anomalies chromosomiques, susceptibles de favoriser la cancérogenèse et le vieillissement tissulaire. Le stress oxydant a également des répercussions sur l'ADN mitochondrial, en particulier si la proportion de glutathion oxydée est importante. Par ailleurs le peroxyde d'hydrogène peut provoquer la dégradation d'ARN mitochondrial (Neuzil, 2002).

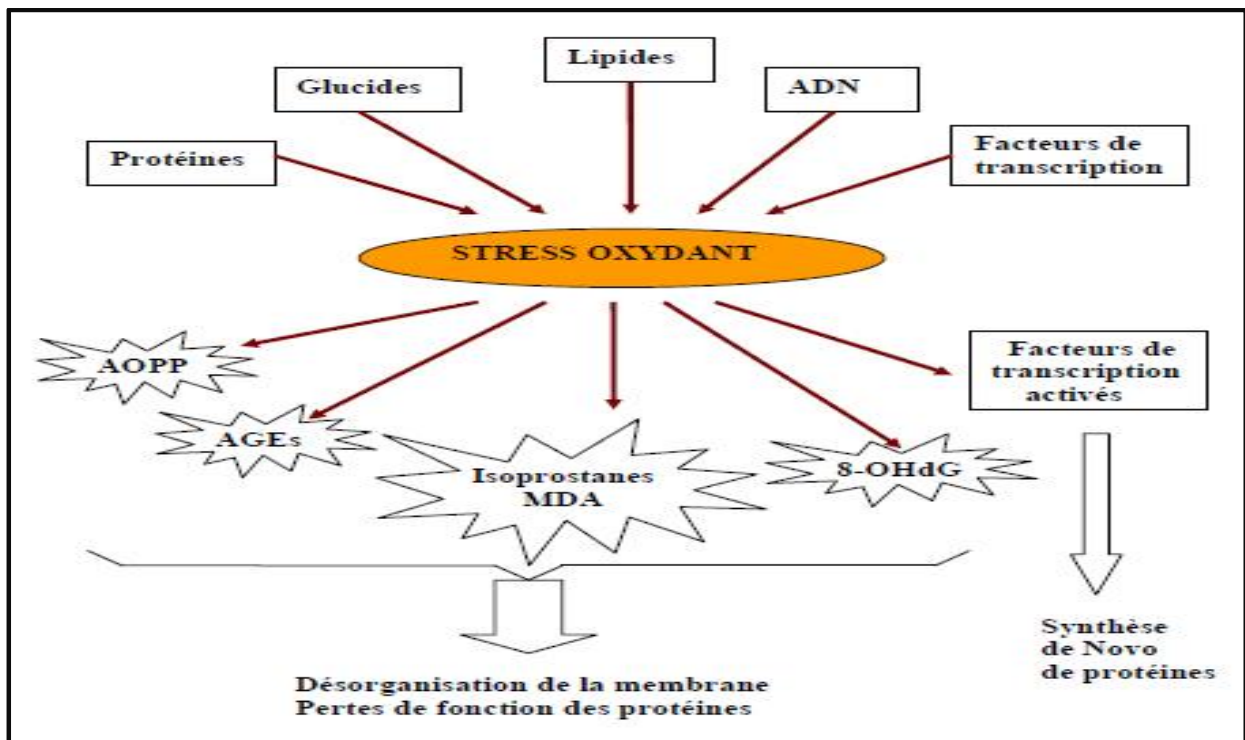


Figure 13: Cibles moléculaires du stress oxydant (Morena *et al.*, 2002).

### II.5. Défense antioxydante

Pour se protéger des effets toxiques de l'oxygène, l'organisme est muni des systèmes de défense qui coopèrent ensemble dans la cellule pour réguler la production des espèces réactives oxygènes (ERO). Un antioxydant peut être défini comme étant une substance qui se présente à de faibles concentrations par rapport à un substrat, peut significativement retarder ou inhiber l'oxydation de ce substrat (Tbahriti Hadja Fatima, 2015).

Les défenses anti-oxydantes de notre organisme sont composées (**Langsjoen PH et Langsjoen AM, 2003 ; Haleng et al., 2007 ; Hozawa A et al., 2007 ; Borg et Reeber, 2008 ; Codoiner-Franch et al., 2011 ;Tbahriti Hadja Fatima, 2015**) (Tableau V+VI+VII+VIII) :

\*De protéines à activité enzymatique (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, glutathion réductase, catalyse) dont le rôle consiste à dégrader les substrats oxydés. En offrant un électron, elles stabilisent les radicaux libres (RLs) et les empêchent d'altérer les composants cellulaires, (**Tbahriti Hadja Fatima, 2015**).

\*De molécules anti-oxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, vitamine A, C et E, caroténoïdes, ubiquinone), (**Tbahriti Hadja Fatima, 2015**).

\*Des oligo-éléments (sélénium, zinc) et des protéines (ferritine et transferrine) qui empêchent le fer de déclencher une production d'ERO (**Tbahriti Hadja Fatima, 2015**).

**Tableau V. Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO) (Haleng *et al.*, 2007 ; Borg et Reeber, 2008 ; Codoiner-Franch *et al.*, 2011 ;Tbahriti Hadja Fatima, 2015).**

<b>Système de defense antioxydante enzymatique</b>
<p><b>Les superoxde dismutases (SOD)</b></p> <p>Ces métalloprotéines, qui représentent une des premières lignes de défense contre le stress oxydant, assure l'élimination de l'anion super oxyde O<sub>2</sub><sup>-</sup> en peroxyde d'hydrogène et en oxygène Il existe trois iso enzymes chez l'homme : Cu/Zn-SOD cytosolique, Mn-SOD2 mitochondriale, Cu/Zn-SOD3 qui diffèrent par la localisation chromosomique leur contenu métallique, leur structure quaternaire et leur localisation cellulaire. La SOD3 est sécrétée par les cellules musculaires lisses et constitue le système antioxydant majeur de la paroi artérielle : son expression et sa sécrétion sont augmentées par les facteurs vasoactifs (histamine, endothéline 1, angiotensine II) et diminuées par l'homocystéine (<b>Haleng <i>et al.</i>, 2007</b>).</p>
<p><b>Les glutathion peroxydases (GPxs)</b></p> <p>La GPx est une séléno-protéine (cinq iso-formes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés. La GPx est effondrée en cas de déficit majeur en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence. Toutefois, pour un apport adéquat en sélénium, les teneurs en GPx atteignent un plateau. Le dosage en GPx ne peut donc être utilisé comme marqueur d'une intoxication en sélénium. Cependant, sa synthèse étant rénale et hépatique, d'autres facteurs tels que l'insuffisance rénale ou la cytolysse hépatique peuvent modifier sa concentration.</p> <p style="text-align: center;"><b>(Haleng <i>et al.</i>, 2007)</b></p>
<p><b>Catalase (CAT) :</b> Elle transforme le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en simple molécule d'eau (<b>Borg et Reeber, 2008; Tbahriti Hadja Fatima, 2015</b>).Elle est principalement présente dans les peroxysomes de diverses cellules, dans les plaquettes et le stroma des érythrocytes (<b>Codoiner-Franch <i>et al.</i>, 2011 ; Tbahriti Hadja Fatima, 2015</b>).</p>
<p><b>Glutathion réductase (GSH-Réd) :</b> Elle catalyse la réaction de disulfure de glutathion avec le NADH ou (NADPH), formant deux glutathions et du NAD<sup>+</sup> ou (NADP<sup>+</sup>). Elle est impliqué dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction ; une carence peut provoquer une hémolyse avec un SO (<b>Codoiner-Franch <i>et al.</i>, 2011 ; Tbahriti Hadja Fatima, 2015</b>).</p>

**Tableau VI. Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO) (Haleng et al., 2007 ; Hozawa A et al., 2007).**

Système de défense antioxydante non enzymatique
<p><b>Le système thiorédoxine</b></p> <p>Le milieu intracellulaire est plutôt réducteur, les protéines contiennent des groupements thiols libres et les ponts disulfures sont rares. L'antioxydant majeur responsable du maintien des protéines à l'état réduit est la thiorédoxine qui sera régénérée par le NADPH sous l'action de la thiorédoxine réductase (TrxR) qui possède un groupement sélénocystéine dans son site actif (Haleng et al., 2007).</p>
<p><b>Les caroténoïdes :</b> plus de 600 caroténoïdes différents ont été isolés à partir de sources naturelles, mais seul un petit nombre d'entre eux se retrouvent dans le sang et les tissus animaux. Les fruits et les légumes en sont les principales sources alimentaires. De façon formelle, tous les caroténoïdes dérivent d'une structure linéaire (C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>) avec de nombreuses doubles liaisons, le lycopène, pigment rouge présent notamment dans la tomate et le pamplemousse. Le chef de file des caroténoïdes est cependant le <math>\beta</math>-carotène, également appelé provitamine A car, après hydrolyse hépatique, il donne naissance à deux molécules de vitamine A. Tous les caroténoïdes ne possèdent toutefois pas cette propriété particulière. Le <math>\beta</math>-carotène se retrouve dans l'abricot, le melon, la carotte, les légumes verts (épinards, laitue...) : l'apport journalier recommandé est de 1 à 5 mg. Plusieurs études, dont l'étude YALTA (Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants), ont montré que l'effet bénéfique du <math>\beta</math>-carotène ne survenait qu'à des doses physiologiques ou alimentaires, alors qu'il est plutôt délétère à doses pharmacologiques particulièrement chez le fumeur (Hozawa A et al., 2007). Le tabagisme expose à des taux élevés d'EOA endogènes et exogènes et pourrait altérer le métabolisme de certains caroténoïdes, libérant des métabolites pro-carcinogènes (Haleng et al., 2007).</p>
<p><b>Le glutathion et les protéines-thiols :</b></p> <p>Le glutathion est un tri-peptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer. Les autres propriétés anti-oxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire. L'apport recommandé journalier est d'environ 300 mg (agrumes) (Haleng et al., 2007). La plupart des protéines dont l'albumine contiennent des groupements «thiols» qui possèdent des propriétés réductrices et piègent facilement les espèces oxygénées activées (Haleng et al., 2007).</p>

**Tableau VII. Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO) (Haleng et al., 2007).**

Système de défense antioxydante non enzymatique
<p><b>Les polyphénols :</b> ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1g de polyphénols par jour principalement par l'apport en fruits et, dans une moindre mesure, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge, sous forme de flavonoïdes dans les agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des EOA et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (Haleng et al., 2007).</p>
<p><b>La vitamine C :</b> la plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. Ce n'est pas le cas de l'homme qui doit assurer un apport journalier d'environ 100 mg via une alimentation riche en fruits. La vitamine C est, avant tout, un excellent piègeur des EOA (<math>\text{HO}\cdot</math> ou <math>\text{O}_2\cdot^-</math>). Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. Ses fonctions sont nombreuses : contribution au bon fonctionnement du système immunitaire, implication dans la synthèse du collagène et des globules rouges ainsi que dans les mécanismes de métabolisation du fer (Haleng et al., 2007).</p>
<p><b>L'acide urique :</b> produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux (<math>\text{OH}\cdot</math>, <math>\text{ROO}\cdot</math>, <math>\text{NOO}\cdot</math>...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C). Les propriétés anti-oxydantes de l'urate <i>in vivo</i> peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les EOA, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (Haleng et al., 2007).</p>
<p><b>La bilirubine :</b> la bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. Composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique 1/1, ce qui empêche sa pénétration dans des tissus riches en lipides tels que le cerveau. La bilirubine est capable de piéger <math>\text{ROO}\cdot</math> et l'oxygène singulet (Il s'agit d'une forme d'oxygène de plus haute énergie que l'oxygène classique). Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (Haleng et al., 2007).</p>

**Tableau VIII. Les systèmes de défense antioxydante contre les espèces réactives oxygénées (ERO) (Langsjoen PH et Langsjoen AM, 2003 ; Haleng et al., 2007).**

Système de défense antioxydante non enzymatique
<p><b>Les oligoéléments : Le sélénium :</b> le sélénium n'est pas un antioxydant en tant que tel, car il ne peut piéger les radicaux libres, mais il joue un rôle primordial comme cofacteur de la GPx. Dans l'alimentation, on retrouvera essentiellement du sélénium organique, lié à un acide aminé, la cystéine. Le sélénium organique est mieux absorbé, il subit une métabolisation hépatique qui conduit à des intermédiaires nécessaires à la synthèse de dérivés physiologiquement actifs comme la GPx (Haleng et al., 2007). La dose journalière recommandée est de 50-70 µg/jour. Les aliments riches en sélénium sont, notamment, les noix de Brésil, les brocolis, l'ail... (Haleng et al., 2007).</p>
<p><b>La vitamine E :</b> ce terme désigne un ensemble d'isomères, les tocophérols (constitués d'un noyau chromanol et d'une chaîne latérale saturée à 16 atomes de carbone) et les tocotriénols (qui diffèrent des tocots par la présence de 3 doubles liaisons sur cette chaîne latérale). D'un point de vue biologique, deux isomères sont particulièrement intéressants, l'<math>\alpha</math>- et le <math>\gamma</math>-tocophérol. Leur caractère hydrophobe leur permet de s'insérer au sein des membranes riches en acides gras polyinsaturés, où ils jouent un rôle protecteur en réagissant avec les radicaux peroxydes (ROO•) pour former un radical tocophéryle, empêchant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique. Si l'<math>\alpha</math>-tocophérol est le plus abondant, il semble que le <math>\gamma</math>-tocophérol soit le plus efficace à ce niveau. Les apports journaliers d'<math>\alpha</math>-tocophérol sont de l'ordre de 10 mg : il se retrouve en quantité variable dans les huiles (soja, maïs, olive) et dans les noix et noisettes. Le <math>\gamma</math>-tocophérol est présent essentiellement dans l'huile de sésame (Haleng et al., 2007).</p>
<p><b>Le Coenzyme Q10 :</b> le coenzyme Q10, appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est un dérivé benzoquinolique avec une longue chaîne latérale isoprénique. Cette chaîne latérale confère à la molécule un caractère lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes et les lipoprotéines. Il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E. S'il n'existe pas d'apport journalier recommandé pour cet antioxydant, il semble toutefois qu'il soit nécessaire d'en ingérer au moins 30 mg par jour (Haleng et al., 2007). Il est à noter que la synthèse de cet antioxydant est, en tout point, parallèle à celle du cholestérol. La formation de ces deux molécules dépend, en effet, de l'acide mévalonique formé à partir de la transformation de la HMG CoA (3-hydroxy-3 méthylglutaryl-CoA) par la HMG-CoA réductase. Or, les agents hypocholestérolémiantes comme les statines agissent en inhibant cette dernière enzyme, ce qui a comme effet secondaire une réduction significative du taux plasmatique d'ubiquinone. Connaissant le rôle de cette dernière au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, on comprend pourquoi les personnes prenant des statines se plaignent régulièrement de douleurs musculaires (Langsjoen PH et Langsjoen AM, 2003 ; Haleng et al., 2007).</p>

### II.6. L'Inflammation dans l'insuffisance rénale chronique

Le taux des marqueurs inflammatoires est très élevé dans l'IRC avant tout traitement de suppléance rénale, ce qui suggère que la maladie elle-même est la cause la plus importante de l'état inflammatoire (Herbelin *et al.*, 1991 ; Belaich *et al.*, 2015), ceci est dû à l'accumulation des produits toxiques responsables de l'activation des monocytes et de la production des cytokines (Kaysen, 2001), et d'une déficience des systèmes antioxydants apparaissant précocement au cours de l'IRC et s'accroissant progressivement avec la progression de la maladie rénale (Witko-Sarsat *et al.*, 1998).

Les patients atteints d'IRC présentent des niveaux élevés des marqueurs inflammatoires telle la CRP qui est associée à une perte excessive de la fonction rénale (Bolton *et al.*, 2001; Belaich *et al.*, 2015), et les cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), l'interleukine1 (IL-1) (Tarakçioğlu *et al.*, 2003), et la protéine sérum amyloïde A (SAA) (Zimmermann *et al.*, 1999). Par ailleurs, il a été démontré que la plupart des membranes de dialyse contribuaient à l'augmentation des marqueurs inflammatoires à des degrés différents (Bingel *et al.*, 1988 ; Belaich *et al.*, 2015;). Les membranes à base de polysulfone, polyamide, polyimide, et poly-éther-sulfone, déclenchant une moindre activation monocyttaire (Lonnemann, 1993).

### II.7. Boucles d'amplification du stress oxydant et inflammation

Le stress oxydant joue un grand rôle dans la réponse inflammatoire ainsi une participation du stress oxydant avec l'inflammation au sein d'une boucle d'amplification peut être proposée. Les produits avancés de l'oxydation des protéines (AOPP) et les protéines carbonylées peuvent être considérés comme des amplificateurs du syndrome inflammatoire/stress oxydant chez le patient en IRC (Bogna *et al.*, 2017). Les AOPP des patients hémodialysés sont capables de stimuler l'activité NADPH oxydase et des myéloperoxydase leucocytaire (MPO) *in vitro* (Witko-Sarat *et al.*, 1998).

L'étude cohorte POLA a démontré une relation entre le taux de CRP et ceux des AOPP des patients hémodialysés suggérant un lien entre l'inflammation et l'oxydation des protéines. La MPO pourrait constituer ce lien entre AOPP et inflammation. La stimulation de la NADPH oxydase leucocytaire serait également étroitement liée à une augmentation de la teneur en carboxyméthyllysine (AGE) (Dupuy *et al.*, 2007).

*In vitro*, les AGE (Advanced Glycation End Products) stimulent la production de formes réactives de l'oxygène qui vont à leur tour stimuler la réaction inflammatoire (Azouaou, 2018).

### II.8. Stress oxydant au cours l'insuffisance rénale chronique

Au cours de l'IRC, les taux élevés des RLs sont associées à la progression de la maladie. Les patients atteints d'IRC accumulent des toxines de petits poids moléculaire (<3kDa) ayant une activité pro-oxydante (Descamps-Latscha et Witko-Sarat, 2003 ; Vaziri, 2004 ; Naughton, 2008 ; Kim *et al.*, 2010; Libetta *et al.*, 2011). Leur fonction pro-oxydante ne semble pas être affectée par l'activité antioxydante vitamines C, E et du glutathion sulfhydryle (GSH), ou les concentrations de ces derniers sont réduites chez ces patients (Deved *et al.*, 2009). Le glutathion représente l'un des systèmes naturel de défense antioxydant le plus important qui peut empêcher l'accumulation de peroxy-nitrite. En revanche, sa synthèse diminue dès le stade précoce de l'IRC et s'aggrave avec sa progression (Kim *et al.*, 2010; Libetta *et al.*, 2011).

Il a été récemment démontré que l'IRC est associée à une altération de la production d'antioxydants endogènes et des facteurs cytoprotecteurs en particulier l'altération du facteur nucléaire erythroïde 2 facteurs p-45 connexes 2 (Nrf2) responsable de l'induction des gènes codant pour de nombreux antioxydants de phase II de détoxification des enzymes et des protéines associées, telles que la catalase et la superoxyde dismutase (Kim *et al.*, 2010).

De plus, les taux élevés des RL chez les patients urémiques, en particulier ceux sous hémodialyse, peuvent être déterminés par la dysrégulation de l'activité des cellules immunitaires. Les cellules polynucléaires des patients hémodialysés montrent une activité basale élevée et une réactivité rapide aux stimuli exogènes, ce qui contribue à générer une formation remarquable des RL (Robinson *et al.*, 2009 ; Libetta *et al.*, 2011). Cet excès des RL peut produire un certain nombre d'effets nocifs. Ainsi, les ERO accumulées au cours de l'insuffisance rénale provoquent un stress carbonyle. Le stress carbonyle dérive d'une réaction non-enzymatique des hydrates de carbone avec la formation des AGE (Advanced Glycation End products) et des lipides provoquant le développement des complications urémiques telles que l'athérosclérose (Lioberas *et al.*, 2002 ; Nishizawa et Koyamma, 2008 ; Lee et Song, 2009).

Par ailleurs, les RL sont étroitement liés à l'inflammation, ils peuvent directement être impliqués dans la pathogenèse de diverses maladies rénales telles que la glomérulonéphrite, l'insuffisance rénale aiguë ou chronique et la néphrite tubulo-interstitielle (**Vaziri, 2004 ; Lee et Song, 2009**). Les oxydants peuvent induire des dommages de la perméabilité sélective glomérulaire, la perte du phénotypage cellulaire, l'apoptose, les dommages de cellules endothéliales, l'oxydation des LDL, l'amplification des réponses inflammatoires aiguës et chroniques (**Akcay et al., 2009 ; Moradi et al., 2009 ; Vaziri et al., 2009 ; Sanchez-Nino et al., 2010**).

L'association inverse observée entre la teneur plasmatique en thiol des protéines et les cytokines pro-inflammatoires IL-6, IL-1, et TNF- $\alpha$  suggèrent que l'inflammation et le SO sont étroitement liés chez cette population de patients (**Akcay et al., 2009**).

Enfin, les RL sont également impliquées dans la pathogenèse de la lésion ischémique et l'atteinte tubulaire toxique (**Dursun et al., 2008 ; Feig et al., 2008**) et, en raison de leur impact sur la dysrégulation du cycle cellulaire, ils peuvent contribuer à l'hypertrophie des cellules tubulaires (**Moradi et al., 2010**).

## **II.9. Pathologies impliquant le stress oxydant**

### **II.9.1. Maladies humaines liées à un stress oxydant**

Comme l'inflammation, le stress oxydant est un phénomène impliqué dans maintes maladies. La variété des conséquences médicales ne doit pas surprendre, car ce stress sera, selon les cas, localisé à un tissu et à un type cellulaire particuliers, mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et s'associera avec d'autres facteurs pathogènes ou des anomalies génétiques spécifiques et individuelles. Par la création de molécules biologiques chimiquement et irréversiblement anormales et la surexpression de certains gènes, le stress oxydant sera la cause initiale essentielle de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse pulmonaire aiguë, œdème pulmonaire et vieillissement accéléré (**tableau IX**) (**Favier, 2006**).

**Tableau IX. Relations entre les maladies et le stress oxydant (Favier, 2006).**

Maladies dues à une production insuffisante de radicaux libres	Maladies où le stress oxydant est la cause primordiale	Maladies où le stress oxydant fait partie des facteurs déclencheurs	Maladies entraînant un stress oxydant secondaire
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Agranulomatose septique</li>   <li>• Psoriasis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancers</li> <li>• Auto-immunité</li> <li>• Cataracte</li> <li>•Dégénérescence musculaire</li> <li>•Sclérose latérale amyotrophique</li> <li>•Photo vieillissement cutané</li> <li>• Photosensibilisation</li> <li>• Irradiation</li> <li>•Intoxications : CCl4, Cd, Fe, alcool,</li> <li>• Hémochromatose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie d'Alzheimer</li> <li>• Stérilités masculines</li> <li>• Maladies virales : EBV, HVB</li> <li>• Rhumatismes</li> <li>• Athérome</li> <li>• Asthme</li> <li>• Insuffisance respiratoire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète</li> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• Mucoviscidose</li> <li>• Sida</li> <li>• Choc septique</li> <li>•Infarctus du myocarde</li> <li>•Ischémies/reperfusion</li> <li>• Parkinson</li> <li>• Brûlures</li> <li>• Thalassémie</li> <li>• Greffes d'organes</li> <li>Traitements :</li> <li>• Anticancéreux</li> <li>• PUVA thérapie</li> <li>•Oxygène hyperbare</li> </ul>

Ainsi, les relations entre stress oxydant et cancer s'avèrent très étroites ; les radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant les lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant les anti-oncogènes comme la protéine p53 (Pryor, 1987). Par contre, à un stade plus avancé d'évolution de la carcinogenèse, les radicaux libres serviront inversement pour les NK (*Natural Killer*) lymphocytes à tuer les cellules tumorales (Montagnier *et al.*, 1998 ; Favier,2006).

Le stress oxydant sera aussi un des facteurs potentialisant la genèse de maladies plurifactorielles telles que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires. Dans la genèse de la plaque d'athérome, l'oxydation des LDL est un des phénomènes clefs transformant les monocytes en cellules spumeuses, mais le rôle du stress oxydant dans la mise en route d'autres facteurs de risque est loin d'être négligeable : augmentation de la résistance à l'insuline, activation des cellules endothéliales libérant des médiateurs pro-oxydants (prostacycline, cytokines, facteurs de fibrinolyse, superoxydes, NO),

augmentation de la prolifération des fibres lisses. Un facteur de risque découvert récemment, l'homocystéine, voit son action liée en partie à la production de radicaux libres lors de son métabolisme (Montagnier *et al.*, 1998). (Figure 14).

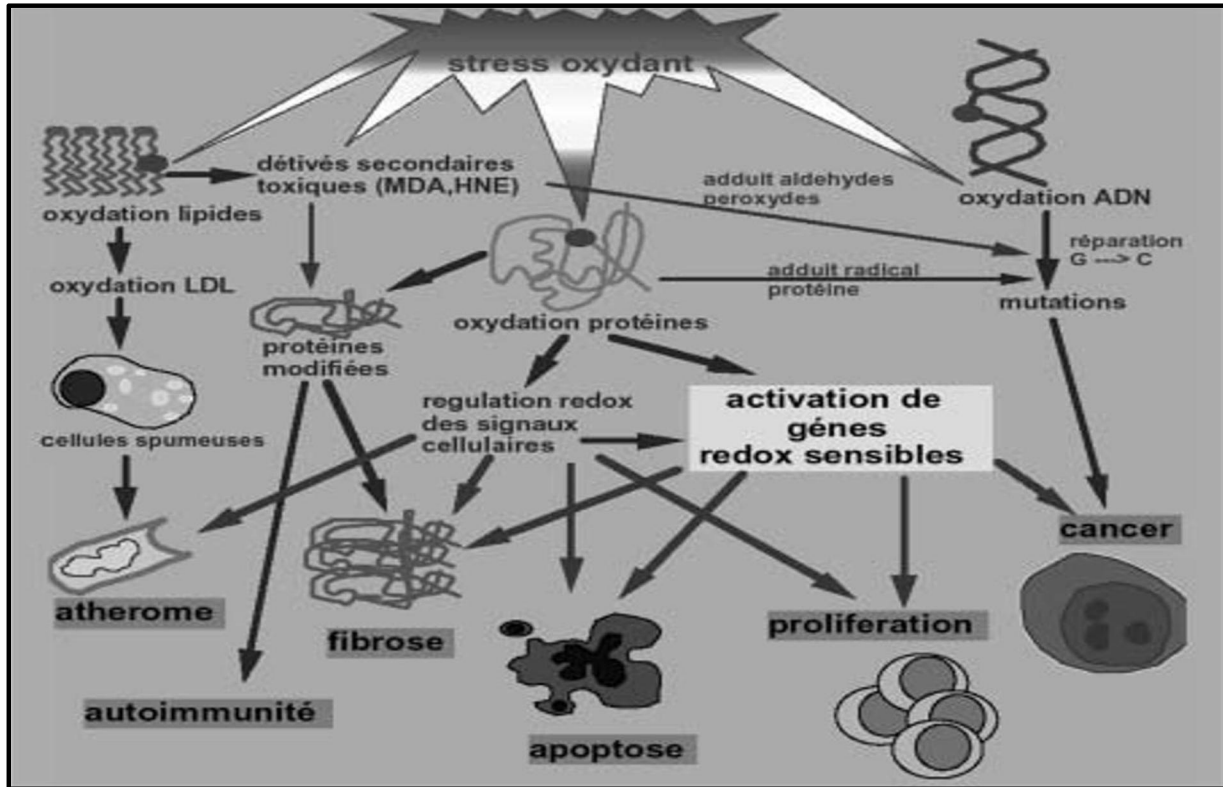


Figure 14 : Conséquences pathogènes du stress oxydant (Favier, 2006).

## II.9.2. Place du stress oxydant dans l'athérosclérose

Les différents types cellulaires constituant la paroi vasculaire participent à la production en permanence des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN) radicalaires ou non radicalaires. (Beaudeau *et al.*, 2006). (Figure 15).

L'endothélium vasculaire joue un rôle primordial notamment dans la régulation du tonus vasculaire en réponse à différents stimuli tels que la prostacycline, l'endothéline et surtout le monoxyde d'azote (NO•) (Beaudeau *et al.*, 2006).

Les ERO représentent des modulateurs de voies de transduction du signal et de l'expression de gènes qui participent à l'homéostasie vasculaire à l'état physiologique. (Beaudeau *et al.*, 2006).

Les cellules de la paroi vasculaire présentent un état de redox physiologique qui peut être rompu dans de nombreuses circonstances physiopathologiques (les facteurs de risques cardiovasculaires classiques : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète) qui provoquent un stress oxydant délétère par activation des NAD(P) H oxydases ainsi que la chaîne respiratoire mitochondriale et une diminution de la biodisponibilité du monoxyde d'azote. **(Beaudeau et al., 2006).**

Les lésions d'athérosclérose commencent à apparaître suite au déséquilibre pro-oxydant qui entraîne la formation de LDL oxydées et de multiples dysfonctionnements cellulaires : libération des facteurs pro-inflammatoires et des facteurs favorisant la prolifération cellulaire, l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales et l'agrégation plaquettaire ainsi que le processus d'apoptose et/ou de nécrose et enfin la rupture des plaques d'athérosclérose **(Beaudeau et al., 2006).**

L'oxydation des lipides intracellulaires est une réponse physiopathologique commune au stress oxydant et à l'hyperlipidémie. Les LDL Oxy contiennent des centaines de différentes molécules de lipides oxydées. C'est est un bon marqueur d'hyperlipidémie et d'athérosclérose. Les mêmes lipides oxydés trouvés dans OxLDL sont également formés dans les cellules apoptotiques et sont présents dans les tissus ainsi que dans la circulation dans des cas pathologiques. En effet, les LDL vont pénétrer au niveau de l'espace sous-endothélial où elles vont subir de nombreuses modifications oxydatives par les Formes Réactives de l'Oxygène (FRO) produites par toutes les cellules de la paroi vasculaire (monocytes, cellules endothéliales et CMLV). **(Bonnefont-Rousselot et al., 2002).**

Les dernières études ont montré le rôle de l'épigénétique dans la théorie du stress oxydant et l'athérosclérose : une diminution de l'expression des gènes de protection contre le stress oxydatif et une expression accrue de gènes pro-oxydants chez des patients symptomatiques avec athérosclérose. Les patients asymptomatiques maintiennent des niveaux plus élevés d'expression des gènes protecteurs dans le tissu vasculaire.

Des perspectives thérapeutiques visant par exemple à moduler la production radicalaire au niveau des cellules endothéliales pourraient être envisagées pour restaurer la fonction endothéliale **(Bonnefont-Rousselot et al., 2002).**

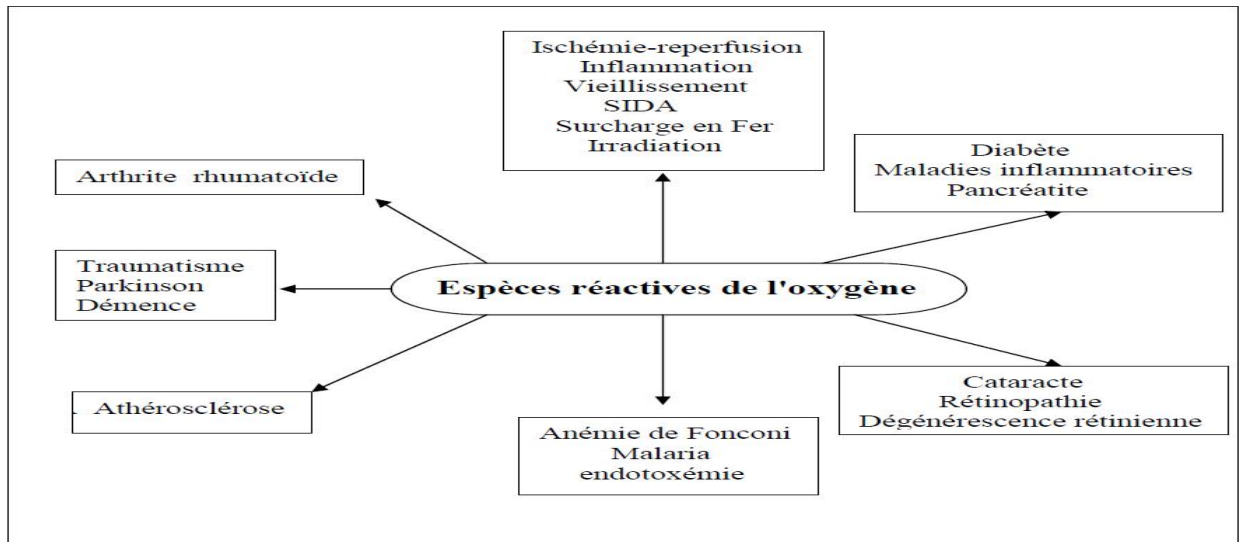


Figure 15 : Pathologies dans lesquelles le stress oxydant est impliqué (Pincemail *et al.*, 2001).

### III. Le monoxyde d'azote

#### III.1 Généralités

Depuis la découverte en 1980 par Furchgott et Zawadski de l'*endothelial derived relaxing factor* (EDRF) (Furchgott et Zawadski, 1980) caractérisé ultérieurement par Palmer et des collaborateurs et par Ignarro et ses collaborateurs comme étant le NO (Palmer *et al.*, 1987; Ignarro *et al.*, 1988), l'intérêt suscité par cette molécule autocoïde capable de réguler de multiples fonctions physiologiques n'a cessé de grandir. Parmi les différentes fonctions contrôlées par le NO, son rôle significatif a été reconnu dans le maintien de la pression artérielle, la neurotransmission, l'activité des macrophages, la thrombose, l'homéostasie et la fonction rénale (Gabbai *et al.*, 1995). Une fois généré, le NO, étant un gaz liposoluble est capable de diffuser rapidement et librement à l'intérieur comme à l'extérieur des cellules. Sa demi-vie est estimée entre 1 et 5 secondes étant donné qu'il réagit rapidement avec le fer des noyaux hèmes, les dérivés de l'oxygène et les groupements thiols. Sa réaction la plus importante est celle avec la guanylate cyclase soluble (GCs) dont l'activation subséquente conduit à la conversion du guanosine triphosphate (GTP) en guanosine monophosphate cyclique (GMPc). L'augmentation intracellulaire du GMPc, qui est le second messager du NO conduit à de nombreux effets tissus spécifiques incluant la relaxation des cellules musculaires lisses et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (Gabbai *et al.*, 1995).

### III.2 Biosynthèse et mode d'action du NO

#### III.2.1 Voie NOS dépendante

Le NO est produit par l'enzyme *nitric oxide synthase* (NOS) qui possède une forte homologie avec la famille des enzymes du cytochrome P450. Il existe trois isoformes de la NOS. Ces isoformes utilisent l'acide aminé L-arginine, l'oxygène et le NAD(P) H comme substrats pour synthétiser le NO et son coproduit, la L-citrulline. C'est dans l'extrémité C-terminale de l'enzyme que se présente l'homologie avec la P450 (Andrews *et al.*, 2002) et que les cofacteurs essentiels aux processus catalytiques se lient. Parmi les cofacteurs essentiels, on note la tétrahydrobioptérine (BH<sub>4</sub>), la Ca<sup>2+</sup>/calmoduline, le FAD et le FMN (Figure 16) (Schroeder et Kuo, 1995). Parmi les trois isoformes de la NOS, deux sont retrouvés de façon constitutive, la forme endothéliale et neuronale (eNOS et nNOS), alors que la troisième est inductible (iNOS) (Schroeder et Kuo, 1995).

Les formes constitutives sont Ca<sup>2+</sup>/calmoduline dépendante, continuellement exprimées et produisent du NO en faible concentration. Contrairement, la iNOS est Ca<sup>2+</sup>-indépendante et est régulée de façon transcriptionnelle. Son expression est stimulée par certains médiateurs inflammatoires dont l'IL-1, le TNF- $\alpha$ , l'INF- $\gamma$  et certaines endotoxines comme le LPS (Schroeder et Kuo, 1995). Une fois induite, la iNOS demeure active durant 4-24h, produisant près de 100 fois plus de NO que les NOS constitutives. L'augmentation massive de NO produit suite à la stimulation de la iNOS expliquerait, en partie, l'hypotension observée lors du choc septique (Schroeder et Kuo, 1995).

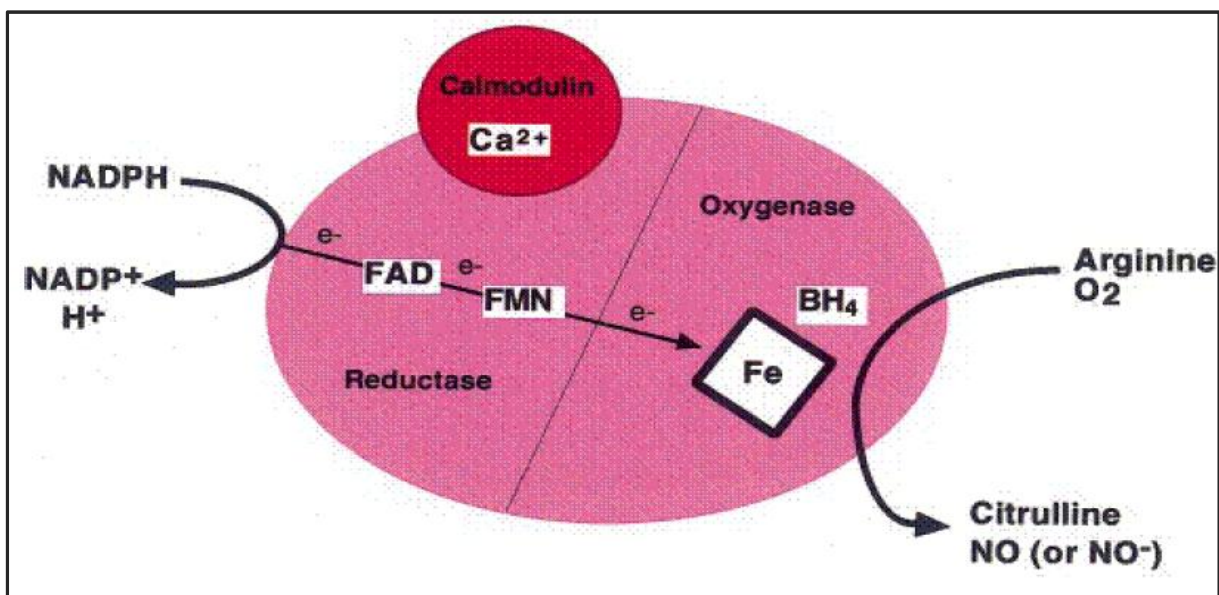


Figure 16: Réaction catalysée par la NO synthase et ses cofacteurs (Alderton *et al.*, 2001).

### III.2.2 Voie NOS indépendante

La consommation de nitrate inorganique, qui est abondante dans les légumes et d'autres aliments augmentent la concentration des nitrites circulantes dans le sang, qui peut être converti en oxyde nitrique dans des conditions à teneur faible en oxygène (Woessner *et al.*, 2018).

Les nitrates et les nitrites ont longtemps été considérés comme des produits de l'oxydation du NO pouvant être éliminés par les reins, sans jouer de rôle dans les processus physiologiques. Ils sont aujourd'hui des marqueurs par dosage sanguin et urinaire notamment utilisés pour évaluer l'activité des NOS. En effet, une fois synthétisés à partir de l'oxydation du NO par l'oxygène, le nitrate et le nitrite plasmatiques peuvent être soit de nouveau réduits en NO, soit excrétés par les reins dans l'urine (Gladwin *et al.*, 2005). Par leur conversion et reconversion possible en NO dans des conditions physiologiques spécifiques, ces deux dérivés nitrés comme des réserves endogènes de NO au niveau vasculaire. (Figure 17).

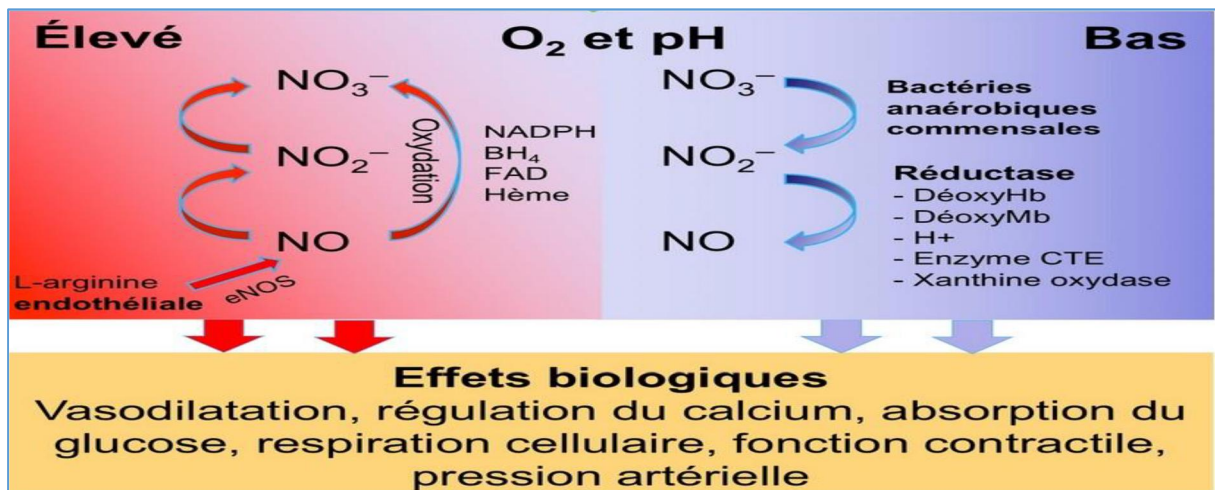


Figure 17 : Synthèse du monoxyde d'azote au sein de l'organisme (Woessner *et al.*, 2018)

La formation du NO à partir de la réduction du nitrite s'effectue notamment par la réaction avec l'hémoglobine (Gladwin *et al.*, 2005 ; Lundberg *et al.*, 2008) (figure 18), et plus précisément la désoxyhémoglobine. Cette dernière présente une activité réductase et catalyse la réduction du nitrite en NO au niveau du centre fer de l'hème (Kim-Shapiro *et al.*, 2006). La formation de NO par réduction du nitrite augmente de façon concomitante avec d'une part, la diminution locale de la saturation oxygène (Lundberg *et al.*, 2008) et d'autre part l'augmentation de la concentration en ion hydrogène (Kim-Shapiro *et al.*, 2006), ceci suggère une régulation par la pression en oxygène et par le pH de la réduction du nitrite en NO. Il a été montré que le niveau maximal de réduction du nitrite en NO était atteint lorsque la saturation artérielle en oxygène de l'hémoglobine atteignait environ 50% (Huang *et al.*,

2005). Il a également été montré que la réduction en NO de l'ion nitrite circulant était plus importante dans des fibres musculaires glycolytiques par leur production accrue d'ions hydrogènes lors de l'exercice (McDonough *et al.*, 2005).

Par ailleurs, d'autres voies de synthèse du NO via la réduction du nitrite existent au niveau vasculaire. Chez l'Homme et l'animal, la production de NO à partir du nitrite est diminuée par inhibition de la xanthine oxydoréductase (Webb *et al.*, 2004 ; Webb *et al.*, 2008). Tout comme la réduction du nitrite par l'hémoglobine, la réduction du nitrite par la xanthine oxydoréductase est stimulée par une baisse de la saturation et une augmentation de l'acidité du milieu (Thibault Le Roux-Mallouf, 2018).

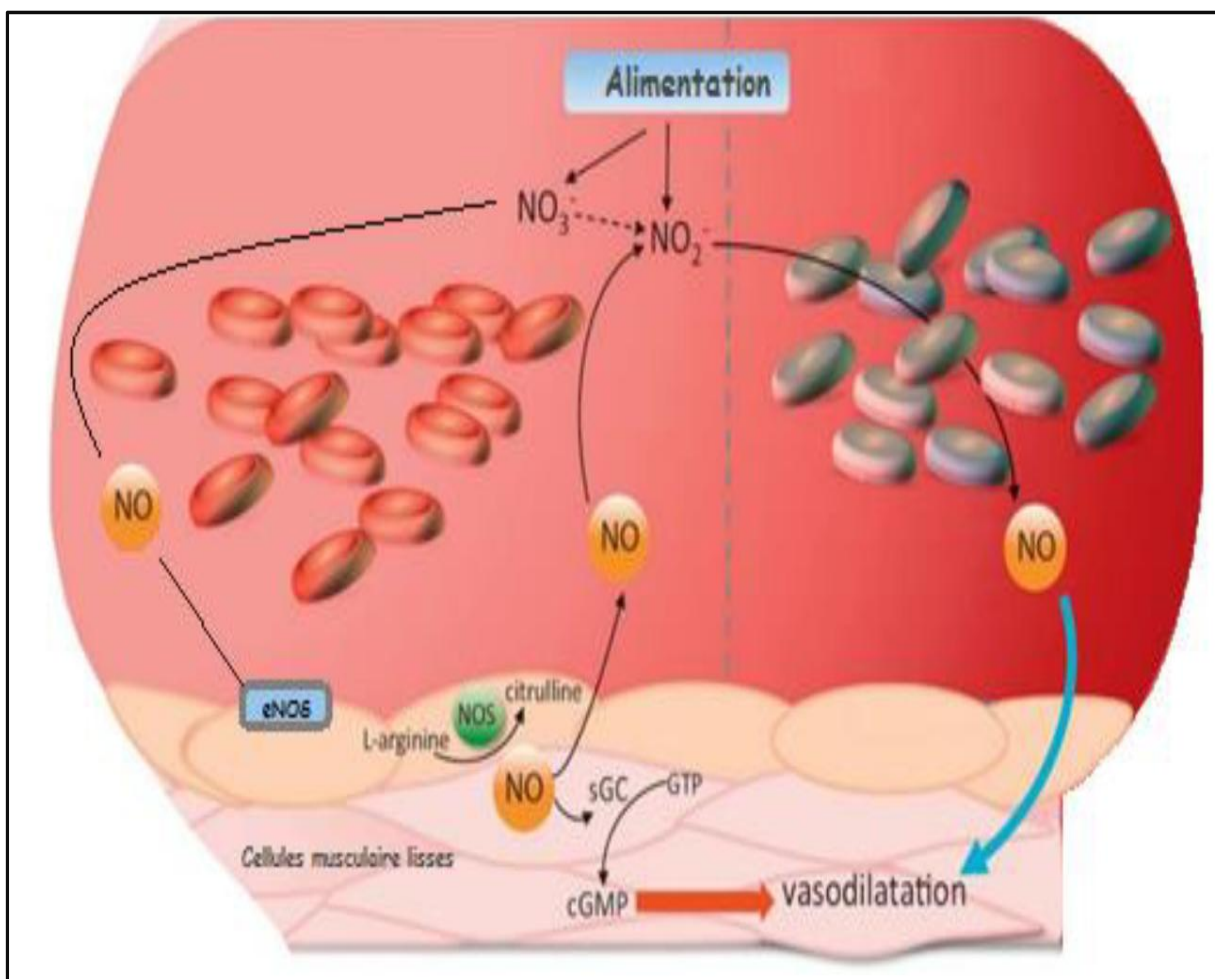


Figure 18: Voie de production du monoxyde d'azote NOS-indépendante au sein de la lumière vasculaire. (Thibault Le Roux-Mallouf, 2018). NO : Nitric oxide ;  $\text{NO}_2^-$  : nitrite ;  $\text{NO}_3^-$  : nitrate ; NOS : NO synthase, cGMP : Guanosine Mono phosphate cyclique ; sGC : guanylate cyclase.

### III.3 La localisation des NOS

Puisque le NO est un médiateur paracrine de courte durée d'action, le site d'expression des NOS est étroitement relié à l'endroit où le NO exerce ses effets (Ujiie *et al.*, 1994 ; Gabbai *et al.*, 1995).

L'eNOS est présente dans toutes les cellules vasculaires périphériques où elle joue un rôle crucial dans la régulation du tonus vasculaire systémique. On la retrouve également dans la paroi des vaisseaux corticaux et médullaires de tous les segments du rein ainsi que dans les cellules endothéliales glomérulaires avec prééminence à la macula densa et au tubule collecteur. Sa localisation confirme son rôle majeur dans le contrôle du débit sanguin rénal et dans l'excrétion rénale du sodium (Ujiie *et al.*, 1994 ; Gabbai *et al.*, 1995).

Initialement observée dans les tissus nerveux, l'expression de la nNOS a aussi été démontrée dans les cellules épithéliales tubulaires et dans l'appareil juxtaglomérulaire du rein où elle participe à la régulation du feedback tubuloglomérulaire (Ujiie *et al.*, 1994 ; Gabbai *et al.*, 1995).

Quant à la iNOS, elle est retrouvée dans pratiquement tous les segments du rein bien que son rôle précis dans la régulation de la fonction rénale n'ait pas encore été précisé. On la retrouve cependant dans divers types cellulaires dont les macrophages et les granulocytes où elle exerce un rôle dans les réactions immunitaires (Ujiie *et al.*, 1994 ; Gabbai *et al.*, 1995).

Les trois NO synthases sont apparentés à la famille des cytochromes P450 et codées par trois gènes distincts (chromosomes 12, 17 et 7) (Jean Marc Tadie, 2010). (Tableau X)

**Tableau X. Les gènes codant pour les isoformes de NO synthases (Jean Marc Tadie, 2010).**

NO synthase	Structure du gène	Localisation chromosomique	Nombre d'acides aminés, masse moléculaire de la protéine	Références Bibliographiques
nNOS (NOS-1)	29 exons 28 introns	12q24.2 12q24.3 du chromosome 12	1434 acides aminés 161kDa	Hall <i>et al.</i> , 1994.
iNOS (NOS-2)	26 exons 25 introns	17cen-q11.2 du chromosome 17	1153 acides aminés 131kDa	Geller <i>et al.</i> , 1993.
eNOS (NOS-3)	26 exons 25 introns	7q35, 7q36 du chromosome 7	1203 acides aminés 133kDa	Marsden <i>et al.</i> , 1992.

### III.4 Mécanismes de régulation de l'eNOS

L'activité de l'eNOS et le relâche subséquent de NO des cellules endothéliales vasculaires est modulée par de nombreux stimuli physiques et humoraux. Parmi les stimuli physiques, l'augmentation des forces de cisaillements et d'étirements, exercée par le flot sanguin, est le principal régulateur de la synthèse du NO qui permet de maintenir un tonus vasculaire adéquat. Il a été démontré que les forces tangentielles (également définies comme le stress de cisaillement activent des réponses biochimiques étroitement réglementées par l'activation de protéines membranaires ou cytosqueletiques (définies comme *mécanosenseurs*) conduisant à l'activation de voies biochimiques transformant ainsi la stimulation mécanique en transduction biochimique du signal (un processus défini comme *mécanotransduction*) qui provoque des réponses physiologiques très réglementées. (Chatterjee et Fisher, 2014). Les mécanosenseurs impliqués dans l'activation de l'eNOS peuvent être trouvés à la surface cellulaire, respectivement (Figure 17) :

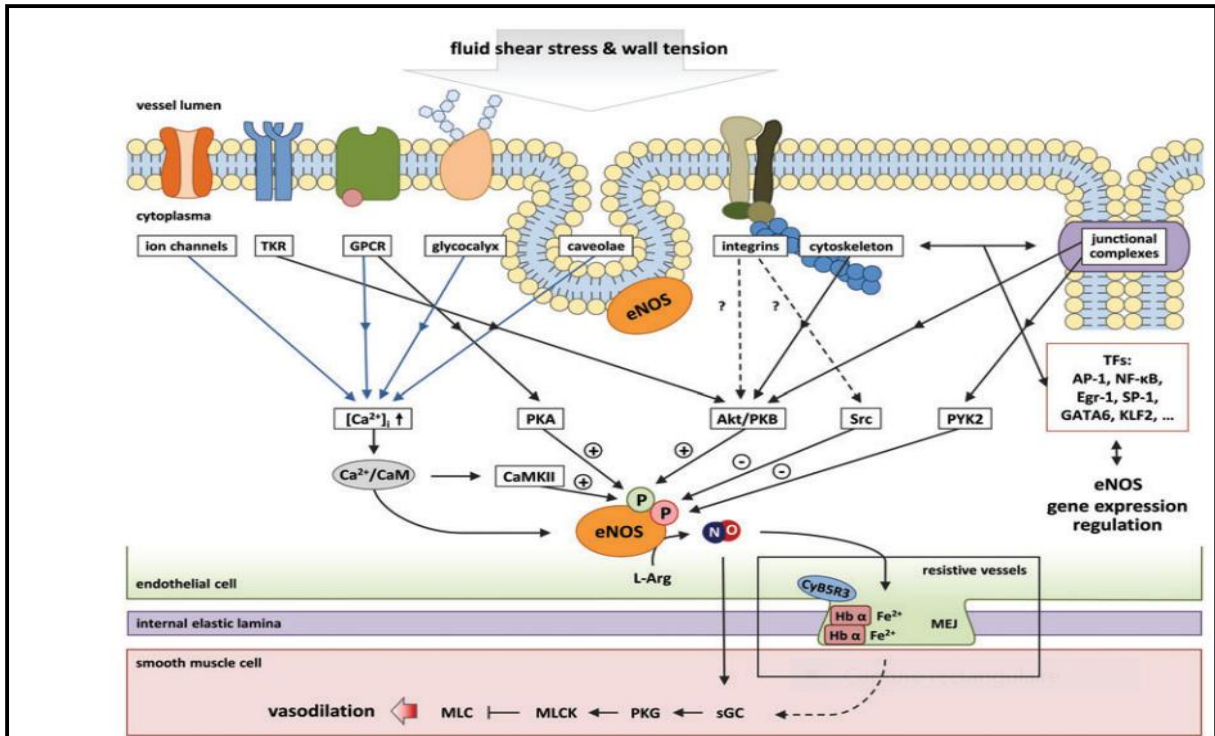
- i) Dans les structures membranaires contrôlant la localisation d'eNOS, la caveolae (ce sont des invaginations en forme de fiole de la membrane), la **Caveolin-1** est connue pour interagir directement avec le domaine de l'oxygénase eNOS et inhiber l'activité enzymatique. Le stress de cisaillement favorise la formation de  $Ca^{2+}/CaM$  complexes qui se lient à eNOS et de promouvoir la dissociation eNOS de caveolin-1 et l'activation eNOS (Ju *et al.*, 1997; Erkens *et al.*, 2017).
- ii) Du côté luminal de la membrane, y compris le glycocalyx, les canaux ioniques et les récepteurs couplés à la protéine G (GPCR) (tels que le récepteur BK-2) (Erkens *et al.*, 2017).
- iii) dans les complexes de jonction reliant deux cellules adjacentes, y compris le récepteur du facteur de croissance endothéliale vasculaire 2 (VEGFR2)/le complexe de la molécule d'adhérence des cellules endothéliales plaquettaires-1 (PECAM-1) (Erkens *et al.*, 2017).

- iv) dans les adhérences focales du côté subluminal de la membrane des cellules, y compris les intégrines (comme  $\alpha 1\beta 1$ ) ou à l'intérieur des cellules telles que le cytosquelette et les kinases de tyrosine intracellulaires. (**Erkens *et al.*, 2017**).

L'activation de ces mécanosenseurs peut conduire :

- ✓ A une augmentation de la concentration du calcium intracellulaire [ $\text{Ca}^{2+}$ ] et à la formation de  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  complexes qui activent eNOS ;
- ✓ A l'activation des kinases protéiques sensibles au cisaillement et à la phosphorylation d'eNOS à des acides aminés spécifiques, conduisant à son activation ;
- ✓ A la régulation des niveaux d'expression de l'eNOS qui est médiée par l'activation de facteurs de transcription, y compris la protéine activateur 1 (AP-1), le facteur nucléaire kappa-light-chain-exhausteur de cellules B activées (NF-kB), la protéine de réponse à croissance précoce 1 (Egr-1), la protéine de spécificité 1 (SP-1), la protéine Gata-liaison (GATA6) et le facteur 2 (KLP2). Le NO ainsi produit peut ainsi librement se diffuser dans les cellules musculaires lisses activer sGC et induire la vasodilatation. (**Erkens *et al.*, 2017**) (**Figure 19**).

Plusieurs stimuli humoraux augmentent également la relâche du NO via l'activation de différents récepteurs membranaires et par l'entrée intracellulaire du  $\text{Ca}^{2+}$ . Parmi ceux-ci, on note les catécholamines ( $\alpha 2$ -adréno-récepteurs) et la vasopressine qui, dans certains lits vasculaires (circulation coronaire et cérébrale) favorisent la distribution du sang vers ces tissus. La vasoconstriction excessive de l'Angiotensine II et de l'Endothéline-1 est contrecarrée par la relâche respective du NO via les récepteurs  $\text{AT}_2$  et  $\text{ET}_B$ . La stimulation de la relâche du NO par l'histamine et la substance P est responsable de la vasodilatation locale causant la rougeur de la peau lors d'une réaction allergique. La sérotonine (récepteur 5-HT<sub>1D</sub>) et la thrombine relâchée lors de l'agrégation plaquettaire, provoqueraient une production locale massive de NO dont la vasodilatation subséquente facilite l'élimination des microagrégats, en plus d'inhiber l'adhésion plaquettaire et d'empêcher la formation du thrombus. Finalement, la bradykinine, via le récepteur  $\beta_2$ , augmente la production du NO qui favorise la vasodilatation (**Vanhoutte, 2003**).



**Figure 19: Mécanismes de mécanotransduction endothéliale menant à l'activation d'eNOS et à la signalisation hétérocellulaire locale dans la paroi vasculaire. (Erkens *et al.*, 2017).**

**AP-1** : protéine activateur 1; **CaM** : Calmodulin; **CaMKII** : Protéine kinase II dépendante du calcium/calmoduline; **Egr-1** : Protéine de réponse à la croissance précoce 1; **eNOS** : endothéliale nitrique oxyde synthase; **GATA6** : protéine Gata-binding 6; **Hb  $\alpha$**  :  $\alpha$  d'hémoglobine; **KLF2** : facteur 2 de krüppel; **L-Arg** : L-arginine; **MEJ** : Jonction myoendothéliale; **MLC** : chaîne de lumière de myosine; **MLCK** : kinase de chaîne lumineuse de myosine; **NO** : oxyde nitrique; **NFkB** : facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B activées; **PYK2** : tyrosine kinase 2 riche en proline; **PKA** : Protéine kinase A; **PKB** : Protéine kinase B; **PKG** : Protéine kinase G; **sGC** : Cyclase soluble de guanylate; **SP-1** : protéine de spécificité 1; **TF** : Facteur transcriptionnel; **TK** : Tyrosine kinase.

### III.5 Les Mécanismes d'action du monoxyde d'azote NO

Une fois synthétisé, le NO va réagir très rapidement (demi-vie très courte) avec des molécules intracellulaires et/ou sur des cellules voisines selon un mode paracrine. Le NO peut traverser la membrane cellulaire des cellules cibles et interagir avec des molécules intracellulaires et, du fait de sa grande instabilité intrinsèque, il ne nécessite donc pas de récepteur extracellulaire et de mécanisme spécifique de dégradation. En effet, le NO est une molécule très réactive qui a des effets extrêmement variés dépendant essentiellement de la concentration du NO et du milieu environnant de son site de synthèse.

Il existe deux effets directement liés à la molécule elle-même et un effet du NO indirect, médié par les espèces réactives de l'azote (ERN) produites par l'interaction du NO avec l'anion superoxyde ou avec l'oxygène. Le GMPc, produit par l'interaction du NO avec la guanylate cyclase est le mécanisme d'action principal des effets physiologiques du NO (Ricciardolo *et al.*, 2004).

Cependant, on peut diviser les mécanismes d'action du NO en trois parties :

- ✓ Réactions avec des métaux comme le fer, le cuivre ou le zinc de groupements prosthétiques d'enzymes ou de protéines, permettant ainsi au NO de réguler l'activité de différentes enzymes (GMPc essentiellement) ;
- ✓ Formation de S-nitrosothiols à partir de la cystéine par S-nitrosylation. Ce mécanisme de nitrosylation permet de réguler l'activité de nombreuses enzymes ;
- ✓ Le NO peut enfin réagir très rapidement avec l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) entraînant ainsi la formation de peroxynitrite ( $ONOO^-$ ), qui du fait de son fort pouvoir oxydant est à l'origine de modifications des protéines, lipides et acides nucléiques (Jean Marc Tadie, 2010).

Il faut noter que le premier mécanisme est considéré comme un mécanisme direct, les deux autres étant qualifiés d'indirects. De plus, à de faibles concentrations ( $<1\mu M$ ), l'effet direct est prédominant, alors qu'à des concentrations plus élevées ( $>1\mu M$ ), les effets indirects deviennent plus importants (Davis *et al.*, 2001).

La majorité des effets biologiques du NO produit par les voies aériennes semblent utiliser les deux mécanismes. En effet, le NO entraîne une relaxation du muscle lisse bronchique en utilisant la voie GMPc ainsi que la voie non-GMPc dépendante (Jean Marc Tadie, 2010).

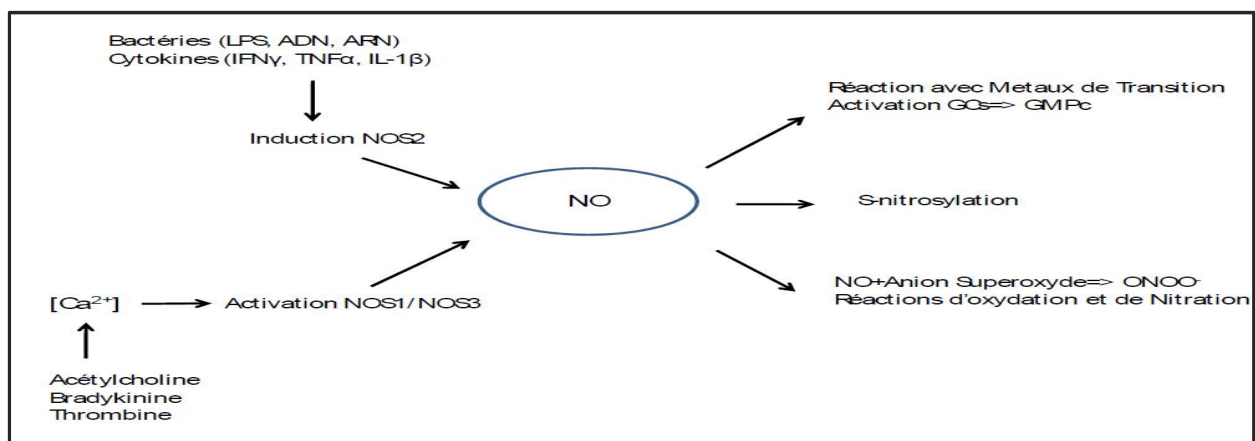


Figure 20: Représentation schématique des trois modes d'action du NO (Jean Marc Tadie, 2010).

### 1. Le NO et voie GMPc

Le NO, du fait de sa structure peut agir comme un donneur d'électron et peut ainsi réagir avec des métaux de transition comme le fer, le cuivre et le zinc. Une des cibles principales du NO est la guanylate cyclase soluble (GCs). Celle-ci contient une structure hème avec du fer ( $\text{Fe}^{2+}$ ) et peut convertir le GTP en une molécule messenger intracellulaire : le GMPc. A l'état de base, l'activité GCs est faible, mais elle peut être très rapidement augmentée par de faibles concentrations de NO (10-100nM) (**Davis *et al.*, 2001 ; Foster *et al.*, 1999**).

Le NO se lie directement à l'hème entraînant ainsi un changement de la structure porphyrique permettant ainsi l'activation de la GCs. Cette activation entraîne une augmentation de la synthèse de GMPc (400 à 500 fois) (**Davis *et al.*, 2001 ; Foster *et al.*, 1999**). Le principal médiateur de la voie GMPc est la protéine kinase GMPc dépendante (PKG). La PKG est une serine/thréonine kinase activée par la liaison avec le GMPc. Il existe deux types de PKG, la PKG I, enzyme cytosolique exprimée de façon ubiquitaire et la PKG II qui est une protéine membranaire présente dans de nombreux tissus ayant un rôle important dans l'activité sécrétrice de l'épithélium intestinal (**Lucas *et al.*, 2000**).

Le GMPc agit aussi via les canaux ioniques activés par les nucléotides cycliques (CNG, *cyclic nucleotide gated channels*), la protéine kinase AMPc dépendante (PKA) et les phosphodiésterases (PDE). Il faut noter qu'il existe de nombreuses analogies structurales entre la PKG et la PKA. Cependant, l'affinité de la PKA pour le GMPc est 50 fois moindre que pour l'AMPc (**Lucas *et al.*, 2000**).

Enfin, le GMPc peut se lier aux phosphodiésterases. Les phosphodiésterases catalysent la conversion/inactivation de l'AMPc et du GMPc en respectivement 5'AMP et 5'GMP. La phosphodiésterase de type 5 (PDE 5) est spécifique du GMPc ; des inhibiteurs des PDE 5, comme le sildénafil sont utilisés en thérapeutique (**Juilfs *et al.*, 1999**).

Notons qu'il a été décrit un autre mécanisme direct du NO sur le cytochrome coxydase (CcO), enzyme terminale permettant la synthèse d'ATP par la mitochondrie. Le NO peut inhiber de manière réversible la CcO entravant ainsi la respiration mitochondriale (**Moncada et Erusalimsky, 2002**).

De plus, le NO peut inhiber la catalase en réagissant avec le fer (ferrique,  $\text{Fe}^{3+}$ ) de l'hème de cette enzyme. La catalase est responsable du métabolisme du peroxyde d'hydrogène. Son inhibition par le NO entraîne une augmentation de la concentration

intracellulaire du peroxyde d'hydrogène pouvant contribuer à la cytotoxicité du NO (**Brown, 1995**).

### 2. Le NO et S-nitrosylation

La S-nitrosylation des protéines est un mécanisme important de régulation de l'activité protéique. En solution aqueuse, le NO réagit rapidement avec l'oxygène formant le trioxyde d'azote (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) rapidement décomposé en ion nitrosonium (NO<sup>+</sup>) et nitrite. NO<sup>+</sup> est à l'origine de la nitrosylation de thiols, amines secondaires et composés phénoliques (**Stamler et al., 2001**). L'importance de ces mécanismes d'autoxydation est dépendante de la concentration de NO et d'oxygène, entraînant une formation importante de N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> au site de synthèse de NO. Ceci permet de souligner l'importance de la distance entre le site de synthèse du NO dans la voie de signalisation choisie (**Kim et al., 2002 ; Ding et Demple, 2000**).

Le groupe de protéines cellulaires cibles de la régulation par S-nitrosylation est extrêmement varié et important : facteurs de transcription, kinases impliquées dans les voies de signalisation, caspases, canaux ioniques. En effet, le NO peut réagir avec des protéines contenant des groupements thiols comme l'albumine et l'activateur du plasminogène tissulaire formant ainsi des groupements S-nitrosothiols pouvant jouer un rôle de stockage ou de transport du NO. Les mécanismes directs de défense antimicrobienne du NO sont en grande partie dus à la S-nitrosylation de la cystéine des protéases qui sont importantes pour la réplication et la virulence des virus, bactéries et des parasites (**Kim et al., 2002; Ding et Demple, 2000**).

### 3. Le NO et peroxy-nitrite

La réaction entre le NO et l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) forme ONOO<sup>-</sup>, molécule réactive pouvant être à l'origine de nitration et d'oxydation des protéines, lipides et nucléotides. La réaction entre le NO et l'anion superoxyde est extrêmement rapide, favorisée par la présence en concentration suffisante et équivalente de NO et d'oxygène. Les sources de superoxyde sont essentiellement la mitochondrie et les cellules immunitaires (macrophages et lignées granuleuses) (**Davis et al., 2001**). Une formation accrue de peroxy-nitrite entraîne une nitration des protéines, une inhibition de la respiration mitochondriale, une altération de l'ADN, une apoptose et une nécrose cellulaire entraînant des lésions cellulaires et tissulaires (**Virag et al., 2003**). La nitrotyrosine est utilisée comme un marqueur de formation de peroxy-nitrite, de lésions tissulaires ainsi qu'un marqueur de survenue de modifications fonctionnelles des

protéines. En effet, la nitration des protéines et des enzymes entraîne une modification de leur activité catalytique, de leur capacité d'agir comme signal cellulaire ainsi qu'une modification structurelle du cytosquelette (**Virag et al., 2003 ; Schopfer et al., 2003**).

Il faut souligner que l'activité de la NOS-2 est médiée par une nitration induite par le ONOO- (entraînant une diminution de l'activité catalytique de la NOS-2) (**Lanone et al., 2002**). Enfin, il faut noter que le NO peut être à l'origine de nitration de protéines sans formation de ONOO-, comme les cyclo-oxygénases I et II (**Gunther et al., 1997 ; Goodwin et al., 1998**).

### III.6 Implications physiologiques du monoxyde d'azote

On confère au monoxyde d'azote de nombreuses fonctions en commençant par un puissant effet vasodilatateur. Sur ce point, le tonus vasculaire musculaire lisse dépendant du NO est déterminé par de nombreuses voies métaboliques :

- 1 : ouverture de canaux potassiques ATP-dépendants conduisant à l'hyperpolarisation cellulaire,
- 2 : diminution du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire via l'inhibition de canaux calciques associée à une réduction de la libération du Ca<sup>2+</sup> par le réticulum sarcoplasmique ;
- 3 : inhibition de la phospholipase C ;
- 4 : phosphorylation de protéines accélérant la relaxation et inhibition de la kinase Rho (**Vanhoutte, 2003**).

En plus de ces actions directes sur les cellules, il a été démontré que le NO favorisait la vasorelaxation indirectement en diminuant la dégradation de l'adénosine monophosphate (AMP) via l'inhibition de la phosphodiesterase II en inhibant la production d'ET-1 ainsi que la synthèse de rénine et par conséquent d'Ang II et en désactivant les anions superoxydes O<sub>2</sub><sup>-</sup> ou autres ROS (**Vanhoutte, 2003**).

Par ailleurs, il est impliqué dans les mécanismes anti-thrombose donc de protection vasculaire et possède un rôle de neurotransmetteur en plus d'agir sur le système immunitaire (**Kurowska, 2002**).

Le NO a été associé au métabolisme des lipoprotéines de faible densité (LDL) (**Kurowska, 2002**) et fait mention d'une relation inversement proportionnelle entre la concentration plasmatique des métabolites du NO et le niveau de LDL cholestérol plasmatique total (**Lebel et al., 1994**).

Dans le diabète, le manque de NO est associé aux dommages vasculaires inflammatoires, athérosclérotiques et prothrombotiques qui augmentent le risque d'infarctus du myocarde (**Lebel *et al.*, 1994**).

Plusieurs modèles sont élaborés pour approfondir l'impact physiopathologique du NO dans l'organisme. Des souris rendues déficientes pour eNOS par génie génétique présentent une hypertension suggérant que l'organisme ne peut compenser cette délétion par d'autres mécanismes régulateurs de la pression sanguine et du tonus vasculaire. L'inhibition de la eNOS avec le L-NAME se traduit chez les animaux sains par une vasoconstriction et une hypertension dose-dépendante sans hypertrophie cardiaque qui s'accompagne d'une synthèse accrue d'ET-1 dans le plasma et l'aorte thoracique (**D'Amours *et al.*, 1999 ; Gaballa et Goldman, 2000; Lin *et al.*, 1997**). L'utilisation d'un bloqueur du récepteur (ETA) peut renverser les effets du L-NAME (**Alonso et Radomski, 2003**). Par ailleurs, chez l'animal spontanément hypertendu (SHR), l'administration d'un plasmide contenant la séquence codant pour la eNOS humaine provoque une baisse de pression artérielle significative pour 5 à 6 semaines (**Lin *et al.*, 1997**).

### **III.7. Implications cardiovasculaires et rénales du monoxyde d'azote**

Il est reconnu que le NO joue un rôle crucial dans divers processus physiologiques et physiopathologiques. Le développement de ces concepts a largement été établi par des évidences obtenues suite à l'inhibition de la synthèse du NO. Ainsi, il est maintenant reconnu que le NO joue un rôle majeur et irremplaçable dans le maintien de l'intégrité fonctionnel et structurale des vaisseaux du cœur et des reins. Les actions cardiovasculaires du NO sont nombreuses. Dans la cellule endothéliale, le NO diffuse de l'endothélium du côté luminal et aluminale vers la cellule musculaire lisse en traversant librement les membranes cellulaires. Ses actions cardiovasculaires sont nombreuses. Il inhibe la production d'ET-1, l'oxydation des LDL, l'expression de molécules d'adhésion et par conséquent, l'adhésion des plaquettes et des leucocytes. Il favorise également la relaxation des fibres musculaires lisses des vaisseaux, inhibe l'agrégation plaquettaire, empêche la prolifération des cellules du muscle lisse et module la perméabilité vasculaire de même que les mécanismes inflammatoires (**Boulanger, 1999 ; Kurowska, 2002 ; Shaul, 2002 ; Vanhoutte, 2003**).

Dans le rein, le NO contrôle le débit sanguin rénal en s'opposant à l'effet vasoconstricteur de l'ET-1 et de l'Ang II sur l'artériole afférente (**Nudel *et al.*, 1983 ;**

*Dumont et al., 2001*), il diminue la sensibilité de la rétroaction tubulo-glomérulaire et régule le volume de filtration glomérulaire, l'excrétion rénale de sodium, et la relâche de la rénine par les cellules juxtaglomérulaires (*Zatz et Baylis, 1998*). Il module la natriurèse et le débit sanguin dans la médullaire assurant ainsi son oxygénation, aussi, il prévient l'infiltration de leucocytes dans la paroi vasculaire et la formation de thrombi dans le système vasculaire rénal (*Zhou et al., 2004*). L'inhibition des NOS induit une contraction des cellules mésangiales, diminue la GFR, de même que le débit plasmatique rénal et augmente à la fois la fraction de filtration et l'excrétion urinaire du sodium (*Gabbai et al., 1995*). En corollaire, le NO antagonise la constriction induite par l'AngII et assure donc en permanence un tonus basal vasodilatateur préférentiellement sur l'artériole afférente lui conférant un rôle important dans la filtration glomérulaire (*Dussaule et Chatziantoniou, 1996*).

Plusieurs études rapportent que le NO stimulerait la sécrétion de rénine par la *macula densa* en réponse à une déplétion en sodium ou à l'administration de furosémide, d'où une implication dans le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire (*Sayago et Beierwaltes, 2001*).

# **Conclusion et perspectives**

## Conclusion et perspectives

---

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une pathologie grave invalidante, et constitue un véritable problème de santé publique qu'il convient de prendre en considération vu que sa fréquence augmente d'année en année.

Les patients en IRC présentent un taux élevé de maladies cardiovasculaires, elle constitue la principale cause de décès chez les patients en insuffisance rénale chronique avancée. Environ 40 % des décès et ce taux de mortalité persiste après transplantation rénale. Le risque de décès d'ischémie myocardique est d'environ cinq (5) fois plus élevé que dans la population normale. Ce risque important est en partie attribuable à une prévalence accrue de facteurs de risque «classiques ». Cependant, plusieurs autres facteurs directement associés ou non à l'urémie contribuent également à expliquer cet excès de risque.

Le stress oxydant joue un rôle central dans la physiopathologie et l'évolution des maladies cardiovasculaires. Le stress oxydant observé chez les patients hémodialysés relève, d'une part, des troubles métaboliques associés à l'urémie et, d'autre part, du traitement par hémodialyse lui-même. En effet, les conditions de survenue d'un tel phénomène se trouvent réunies chez les patients urémiques dialysés de façon chronique. Chaque séance de dialyse majore la production d'oxydants chez des sujets ayant un déficit chronique en antioxydants. Les niveaux accrus des inhibiteurs circulants produits suite au stress oxydant, peuvent causer la réduction du monoxyde d'azote, un puissant vasodilatateur, ce qui peut contribuer à l'hypertension et à des maladies cardiovasculaires chez les patients hémodialysés.

L'étude du rôle des différents facteurs de risque est d'autant plus difficile que certains de ces facteurs sont étroitement liés. Ainsi, inflammation et le stress oxydant sont directement corrélés.

La recherche des autres facteurs de risque cardiovasculaire, ainsi que les facteurs antioxydants doit donc être intensifiée afin de développer et de valider des stratégies d'identification et de réduction des facteurs de risque cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux.

# **Références bibliographiques**

## Références Bibliographiques

---

### A

- Akcaý A., Nguyen Q. et Edelstein CL. (2009).** Mediators of inflammation in acute kidney injury. *Mediators Inflamm.* 13:70-72.
- Akmal M., Massry S.G. et Goldstein D.A. (1985).** Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J. clin invest.* 75:1037-44.
- Alderton W.K., Cooper C.E. et Knowles R.G. (2001).** Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 357: 593-615.
- Alonso D. et Radomski M.W. (2003).** The nitric oxide-endothelin-1 connection. *Heart Fail Rev.* 8:107-15.
- Andrews K.L., Triggie C.R. et Ellis A. (2002).** NO and the vasculature: where does it come from and what does it do. *Heart Fail Rev.* 7:423-45.
- Aurélié Butscher., Olivier Phan. et Olivier Bonny. (2017).** Atteintes extrarénales de la polykystose rénale : signes cliniques, dépistage et prise en charge. *Rev. Med Suisse.* vol 13. 450-456.
- Azouaou Aldjia Leila. (2018).** Stress oxydant au cours de l'insuffisance rénale chronique : Marqueurs Oxydants et Evaluation des Complications Cardio-Vasculaires. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales Néphrologie. Université de Médecine d'Alger I, Algérie. p.238

### B

- Baignent C., Landray MJ., Reith C., Emberson J., Wheeler Dc., Tomson C., Krane V., Cass A., Craig J., Neal B., Jiang L., Hooi LS., Levin A., Agodoa L., Gaziano M., Kasiske B., Walker R., Massy ZA., Feldt-Ramussen B., Krairitichai U., Ophascharoensuk V., Fellström B., Holdaas H., Tesar V., Wiecek A., Grobbee D., de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C., Dasgupta T., Lewis D., Herrington W., Mafham M., Majoni W., Wallendszus L., Grimm R, Pedersen T., Tobert J., Armitage J., Baxter A., Bray C., Chen Y., Chen Z., Hill M, Knott C, Parish S., Simpson D., Sleight P., Young A., Collins R ; SHARP Investigators. (2011).** The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart Land Renal Protection) : a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 377 :2181-2192.
- Bariety M., Bour H. (1997).** *Néphrologie physiologie clinique.* J.B balliere. 38-41.
- Barouki R. (2006).** Stress oxydant et vieillissement. *Méd. Sci (Paris).* 22(3) : 266-72.  
<https://doi.org/10.1051/medsci/2006223266>
- Beaudeux J.L., Delattre J., Therond P., Bonnefont-Rousselot., Legrand A. et Peynet J. (2006).** Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. *Immuno-analyse Biologie Spécialisée.* 21(3) :144–150. <https://doi.org/10.1016/j.immbio.2006.02.001>
- Beaurain G., Naret C., Marcon L., Grateau G, Druke T., Urena P., DAVID L. Nelson, Jean-Francois B, Lucienne C. (1989).** In vivo T cell preactivation in chronic uremic hemodialyzed and non-hemodialyzed patients. *Kidney International,* 36: 636-644.
- BelaïchRS., BoujrafA., HousniM., MaaroufiF., BattaR., MagoulT., SqalliM., ErrasfaS. Tiznit i. (2015).** Assessment of hemodialysis impact by Polysulfone membrane on brain plasticity using BOLD-fMRI. *Neuroscience.* 288:94-104.
- BelaïchR, S. BoujrafA. (2016).** Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Méd. des Maladies Métaboliques.* 10 (1) ; 38-42.
- Bellien J. (2020).** Exploration biologique de la fonction endothéliale. *Revue francophone des laboratoires.* Ed Elsevier Masson SAS. 523 :45-51.

## Références Bibliographiques

---

- Belkadi T.W. (2009).** Effet de l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale sur la peroxydation lipidique et protéique, la défense antioxydante et les marqueurs de l'inflammation, chez des patients atteints de l'insuffisance rénale chronique. En vue d'obtention Un Magister En Nutrition Clinique Et Métabolique. Université Es-Sénia-Oran, Algérie.pp95.
- Beutler E.et Waalen J. (2006).**The definition of anemia: What is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration *Blood*.107 (5) : 1747-1750.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-3046>
- Bernhardt WM., Wiesener MS., Scigalla KU., Chou J., Schemierder RE., Guzler V., Eckardt KU. (2010).** Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Nephrol*. 21:2151-2156.
- Bingel M., Lonnemann G. ET Koch K.M., Dinarello C.A., Shaldon S. (1988).** Plasma interleukin-1 activity during hemodialysis: the influence of dialysis membranes. *Nephron*. 50:273-6. <https://doi.org/10.1159/000185186>
- Bogna G., Dorota F., Magdalena B., Maria WK., Elżbieta P., Piotr F., Waclaw M., Krzysztof W., Strzyżewski.et Maria I. (2017).** Advanced Oxidation Protein Products and Carbonylated Proteins as Biomarkers of Oxidative Stress in Selected Atherosclerosis-Mediated Diseases. *Biomed Res Int*. (20)17; 1-9. <https://doi.org/10.1155/2017/4975264>, Article ID 4975264
- Bolton CH, Leonie G. Downs, Jason G.G. Victory, Jeremy F. Dwight, Charles R.V. Tomson, Michael I. Mackness, Jonathan H. Pinkney. (2001).** endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant*. 16(6): 1189-97. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.6.1189>
- Bonnefont-Rousselot D., Peynet J., Beaudoux JL., Thérond P.et Legrand A., Delattre J. (2002).** Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 16 (4) :260–267. [https://doi.org/10.1016/S0985-0562\(02\)00169-3](https://doi.org/10.1016/S0985-0562(02)00169-3)
- Borel J., Caron J., Chanard J., Gougeon J., Leutene M., Maquart F.X., Potron G., Randoux A.et Zeitoun P. (1984).** Comment prescrire et interpréter un examen de biochimie. *MAOINE 2ème Ed.* pp731-741.
- Bordage M. (2015).** Devenir des patients de plus de 75 ans ayant une insuffisance rénale au stade 4[thèse].Rouen : faculté mixte de médecine et de pharmacie Rouen.
- Borg J.et Reeber A. (2008).** Biochimie métabolique, Editeur : *Ellipses Marketing (2ème édition)*. Collection : les cours du PCEM. p256.
- Boulanger C.M. (1999).** Secondary endothelial dysfunction : hypertension and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 31(1) :39-49. <https://doi.org/10.1006/jmcc.1998.0842>
- Brel O. (2015).** Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique : ses nouvelles missions. These de Doctorat en Pharmacie. *Faculté de Pharmacie., Université De Lorraine, France*.80.p.
- Bronas U.G. (2009).**Exercise training and reduction of cardiovascular disease risk factors in patients with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*.16 (6) :449-458. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2009.07.005>
- Brookhart MA., Schneeweiss S., Avorn J., Bradbury BD., Liu J., Winkelmayer WC. (2010).** Comparative mortality risk of anemia management Practices in incident hemodialysis patients. *JAMA*.303:587-864.
- Brown G.C. (1995).** Reversible binding and inhibition of catalase by nitric oxide. *Eur J Biochem*. 232(1) : 188-91. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20798.x>

## Références Bibliographiques

---

### C

**Cadet J., Bellon S., Berger M., Bourdat A.G., Douki T., Duarte V., Frelon S., Gasparutto D., Muller E., Ravanat J.L., Sauvaigo S. (2002).** Recent aspects of oxidative DNA damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylases. *Biol Chem.* 383 (6) :93 p.

**Canaud B., Daubin D., Chenine L., Moréna M., Leray-Moragués H. (2014).** Place et utilisation de la dialyse péritonéale dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. *EMC-Nephrol.* 11(1). [https://doi.org/10.1016/S1762-0945\(13\)55896-7](https://doi.org/10.1016/S1762-0945(13)55896-7)

**Canaud B., Daubin D., Chenine L., Moréna M., Leray-Moragués H. (2014).** Conduite de l'hémodialyse et prévention de ses complications. *EMC-Nephrol.* 11 : (2). [https://doi.org/10.1016/S1762-0945\(13\)60801-3](https://doi.org/10.1016/S1762-0945(13)60801-3)

**Catizone Luigi. (1982).** Guide de la dialyse. P : 5-40.

**Charriere S., Rognant N., Chiche F., Cremer A., Deray G. et Priou M. (2008).** Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 58(1) : 40-52. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2008.07.010>

**Chauveau P., Rigalleau V. et Aparicio M. (2008).** Insulin resistance and chronic kidney disease. *Nephrol Ther.* 4 (7) :568-74.

**Cheurfat T. et KaidTlilane N. (2011).** L'insuffisance rénale chronique terminal en Algérie : Aspects épidémiologiques et économiques. *Les cahiers du cread.* 112: 113-135.

**Choukroun G., Force T., Hajjar R. (2002).** Mécanismes moléculaires d'hypertrophie ventriculaire gauche. *Flammarion médecine – sciences – Actualités néphrologues.* 221-236.

**Lien permanent :**

<http://pascalfrancis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=13694417>

**Cirillo P., Sato W L., Reungjul S., Heinig M., Michael Gersch, Yuri Sautin, Takahiko Nakagawa and Richard J. Johnson. (2006).** Uric acid, the metabolic syndrome, and renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 17(3):S165-S168. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006080909>

**Cockcroft D., Gault M.H. (1976).** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 16:31-41.

**Codoiner-Franch F., Valls- Bellés V., Arilla-Codoiner A. et Alonso-Iglésias E. (2011).** Oxidant mechanisms in child hood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Translational Research.* 158 (6) : 369-384.

**Combaz F. (2011).** De l'insuffisance rénale chronique à la dialyse : rôle du pharmacien D'officine dans l'accompagnement du patient dialysé. Thèse pour l'obtention du titre de Docteur en pharmacie diplôme d'état. *Université Joseph Fourier faculté de pharmacie de Grenoble.* pp158.

**Coomes J.S, Fassett R.G. (2012).** Antioxidant therapy in hemodialysis patients: a systematic review. *Kidney Int.* 81(3) :233-46. [10.1038/ki.2011.341](https://doi.org/10.1038/ki.2011.341)

**Corinne Antignac., Laurence Heidet., Marie-Claire Gubler. (2007).** Syndrome d'Alport ou néphropathie héréditaire hématurique progressive avec surdité. *Néphrologie & Thérapeutique.* 3(3):113–120. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2007.03.005>

**Culleton BF., Larson MG., Wilson PW., Evans JC., Parfrey PS., Levy D. (1999).** Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int.* 56(6): 2214-2219. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00773.x>

**Curtin JF, Donovan M., Cotter TG. (2002).** Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *J Immunol Methods,* 265(Issue 1-2):49-72. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(02\)00070-4](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(02)00070-4)

**Cottin Y. (2010).** Les cinq syndromes cardiorenaux. *Consensus Cardio.* p 62.

## Références Bibliographiques

---

### D

- Dussaule JC., Chatziantoniou C. (1996).** Role of nitric oxide in the regulation of arterial pressure and renal function. *Presse Med.* 25(36):1789-93.
- D'Amours M., Lebel M., John H Grose, and Richard Larivière. (1999).** Renal and vascular effects of chronic nitric oxide synthase inhibition: involvement of endothelin 1 and angiotensin II. *Can J Physiol Pharmacol* 77, 8-16. <https://doi.org/10.1139/y98-139>
- Davies MJ. (2001).** Stable markers proteins damage and degradation by oxygen radicals: General aspect. *JBC.* 262: 9895-9901.
- Davis KL., Martin E., Turko IV., Murad F. (2001).** Novel effects of nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* .41: 203-36. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.203>
- DeFronzo F., Tobin JD., Rowe JW., Andres R. (1978).** Glucose intolerance in uremia. quantification of pancreatic beta cell sensitivity to glucose and tissue sensitivity to insulin. *J Clin invest.* 62 (2); 425-435. [10.1172/JCI109144](https://doi.org/10.1172/JCI109144)
- DeFronzo RA. (1979).** Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol.* 236: 328-34. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1979.236.4.E328>
- Deschamps Latscha B., Witko-Sarat V. (2003).** Le stress oxydant dans l'insuffisance rénale chronique et l'hémodialyse. *Néphrol.* 24(7) :377-379.
- Deved V., Poyah P., James MT., Tonelli M., Manns BJ, Walsh M., Hemmelgarn Br., Robison JM. (2009).** Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. *Histochem Cell Biol.* 131:465-469.
- Diane Godin Ribuot. (2012).** Le néphron et la circulation rénale. Université Joseph Fourier De Grenoble 1, [http://unf3s.cerimes.fr/paces/unf3s\\_paces UE5 Physiologie Grenoble.php](http://unf3s.cerimes.fr/paces/unf3s_paces UE5 Physiologie Grenoble.php) consulté le 29 Mars 2020. [www.medatice-grenoble.fr](http://www.medatice-grenoble.fr) pour plus d'informations.
- Ding H., Demple B. (2000).** Direct nitric oxide signal transduction via nitrosylation of iron-sulfur centers in the SoxR transcription activator. *Proc Natl AcadSci U S A.* 97(10): 5146-5150. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.10.5146>
- Droge W. (2002).** Free radicals in the physiological control of cell function. *CellularPhysiol Rev.* 82 :47. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
- Dumont Y, D'Amours M., Lebel M., Larivière R. (2001).** Supplementation with a low dose of L-arginine reduces blood pressure and endothelin-1 production in hypertensive uremic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 16(4):746-754. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.4.746>
- Dupuy AM., Jaussent I., Lacroux A., Durant R., Cristol JP., Delcourt C. (2007).** Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology.* 53(6): 329-39. <https://doi.org/10.1159/000103555>
- Dursun B., Dursun E., Suleymanlar G., Ozben B., Capraz I., Apaydin A., Ozben T. (2008).** Carotid artery intima-media thickness correlates with oxidative stress in chronic hemodialysis patients with accelerated atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 23(5) :1697-1703. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm906>

### E

- Edouard le moing. (2016).** Prévention de l'insuffisance rénale aiguë par l'optimisation de la prise de médicaments inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et des diurétiques Thèse de Doctorat en Pharmacie. UFR de Pharmacie. *Université Grenoble Alpes., France.* 74.p.

## Références Bibliographiques

---

El Achkar TM., Ohmit ST., McClough PA., Crook ED., Brown WM., Grimm R., Barkis GL., Keane WF., Flack JM. (2005). Higher Prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Programm. *Kidney Int.*67: 1483-1488.

Erkens R., Kramer C.M., Suvorava T. ET Cortese Kroff. (2017). Modulation of communication hétérocellulaire local and systemique by the mecanosensors. *Antioxydant and signalisation redox* .1-7.

### F

Favier A. (2003). Le stress oxydant: intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*.108-115.

Favier A. (2006).Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann Pharm Fr.*64(6) :390-396. [https://doi.org/10.1016/S0003-4509\(06\)75334-2](https://doi.org/10.1016/S0003-4509(06)75334-2)

Fehr T., Amman P., Garzoni D., Korte W., Fierz W., Rickli H., Wuthrich RP. (2004). Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int.*66:1206-1211.

Feig JE., Shamir R., Fischer EA. (2008).Atheroprotective effects of HDL: beyond reverse cholesterol transport. *Curr Drug Targets*. 9(3): 196-203(8). <https://doi.org/10.2174/138945008783755557>

Fitsum Guebre-Egziabher., Denis Fouque. (2004). Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Nutrition clinique et métabolisme*. Vol ; 18(1) : P : 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2004.01.009>

Fitsum GE., Kalbacher E., Denis Fouque. (2009). Insulino-résistance et inflammation en insuffisance Rénale. *Néphrologie et thérapeutique*.5(5): S346-S352. [https://doi.org/10.1016/S1769-7255\(09\)75168-5](https://doi.org/10.1016/S1769-7255(09)75168-5)

Foley RN., Curtis BM., Parfery PS. (2009). Erythropoietin therapy, hemoglobin targets and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 75:104-110.

Foster DC, Wedel BJ., Robinson SW., Garbers DL. (1999).Mechanisms of regulation and functions of guanylyl cyclases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 135: 1-39. [10.1007/BFb0033668](https://doi.org/10.1007/BFb0033668)

Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J., Cano N., Chauveau P., Cuppar L., Franch H., Guarnieri G., Ikizler T., Kaysen G., Lindholm B., Massy Z., Mitch W., Pineda E., P Stenvinkel., A Trevinho-Becerra15 and C Wanner. (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. *International Society of Nephrology*. 73(4): 391-398. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585>

Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J., Cano N., Chauveau P., Cuppari L., H.Franch,G.GuarnieriT.A.IkizlerG.KaysenB.LindholmZ.MassyW.MitchE.PinedaP.Stenvinkel A.Trevinho-Becerra .,C.Wanner. (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 73:391-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585>

Frimat Luc., Loos-Avay Carole., Briancon Serge., Kessler Michèle. (2005).Epidémiologie des maladies rénales chroniques. *EMC-Néphrologie*. 2(4) :139–157. <https://doi.org/10.1016/j.emcnep.2005.09.003>

F. Tessier and P. Marconnet. (1995). “Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice,” *Sci. Sport*. Vol; 10 (1): pp. 1–13. [https://doi.org/10.1016/0765-1597\(96\)89350-6](https://doi.org/10.1016/0765-1597(96)89350-6)

## Références Bibliographiques

---

**Furchgott RF., Zawadzki JV. (1980).** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 288(5789):373-376. [10.1038/288373a0](https://doi.org/10.1038/288373a0)

### G

**Gaballa MA, Goldman S. (2000).** Gene transfer of endothelial nitric oxide isoform decreases rat hindlimb vascular resistance in vivo. *Hum Gene Ther* 11(12):1637-1646. [10.1089/10430340050111296](https://doi.org/10.1089/10430340050111296)

**Gabbai FB, Garcia GE., Blantz RC., De Nicola L. (1995).** Role of nitric oxide in glomerular physiology and pathophysiology. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 24:3-18. PMID: 7572414

**Gladwin, Mark T., Alan N. Schechter, Daniel B. Kim-Shapiro, Rakesh P. Patel, Neil Hogg, Sruti Shiva, Richard O. Cannon, et al. (2005).** "The Emerging Biology of the Nitrite Anion." *Nature Chemical Biology* 1 (6): 308–14. <https://doi.org/10.1038/nchembio1105-308>.

**Galli A et Leluc R. (1957).** L'analyse biochimique médicale. *Presse universitaire de France*. p 99.

**Gardès-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z., Jore D. (2003).** "Espèces réactives de l'oxygène. Comment l'oxygène peut-il devenir toxique?," *Actual. Chim.* Vol ; 269 : pp. 91–96.

**Gariani K., De seigneux S., Pechère-bertschi A., Philippe J., Martin pierre-yves. (2012).** Diabetic nephropathy: an update. *Rev Med Suisse*. 8 (330):473–9.

**Geller DA., Lowenstein CJ, Shapiro RA., Nussler AK., Di Silvio M., Wang SC., Nakayama DK., Simmons RL., Snyder SH., Billiar TR. (1993).** Molecular cloning and expression of inducible nitric oxide synthase from human hepatocytes. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 90(8): 3491-3495. PMID: [PMC46326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12345678/) DOI : [10.1073/pnas.90.8.3491](https://doi.org/10.1073/pnas.90.8.3491)

**Gokmen M.R. et Lord G.M. (2012).** Aristolochic acid nephropathy. *BMJ*. 344:e4000. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4000>

**Goodwin DC, Gunther MR., Hsi LC., Crews BC., Eling TE., Mason RP., Marnett LJ. (1998).** Nitric oxide trapping of tyrosyl radicals generated during prostaglandin endoperoxide synthase turnover. Detection of the radical derivative of tyrosine 385. *J Biol Chem*. 273: 8903-8909.

<http://doi.org/10.1074/jbc.273.15.8903>

**Goursaud S. et du Cheyron D. (2014).** Le syndrome cardiorénal : diagnostic, physiopathologie et prise en charge. *Réanimation*. 23:585-594.

<https://doi.org/10.1007/s13546-014-0897-6>

**Graba A. (2010).** " La greffe d'organe, tissu et cellule : Etats et les perspective". *Journée par le mentaire sur la santé, Conseil de nation, Palais Zighut Youcef-Alger*.

**Granote C., Armstrong S. (2000).** Ischaemia and myocyte cytoskeleton: review and speculation. *Cardiovasc. Res.* 27:1387-1403. [10.1093/cvr/27.8.1387](https://doi.org/10.1093/cvr/27.8.1387)

**Guebre-Egziabher F1., Kalbacher E., Fouque D.** Insulin resistance and inflammation in chronic kidney diseases]. *Nephrol Ther.* 2009 (5) 5 :S346-52.

[10.1016/S1769-7255\(09\)75168-5](https://doi.org/10.1016/S1769-7255(09)75168-5)

**Guillouty A. (2016).** "Plantes médicinales et antioxydants," Thèse de Doctorat. Université de Toulouse III Paul Sabatier, Français. pp.1-95.

**Gunther MR., Hsi LC., Curtis JF., Gierse JK., Marnett LJ., Eling TE., Mason**

## Références Bibliographiques

---

**RP. (1997).** Nitric oxide trapping of the tyrosyl radical of prostaglandin H synthase-2 leads to tyrosine iminoxyl radical and nitrotyrosine formation. *J Biol Chem.* 272(27): 17086-90. [10.1074/jbc.272.27.17086](https://doi.org/10.1074/jbc.272.27.17086)

### H

**Haleng J., Pincemail J, Defraigne JO., Charlier C. ET Chapelle J.P (2007).** Le stress oxydant. *Rev Med Liege.* 62(10): 628-638.

**Hall AV., Antoniou H., Wang Y., Cheung AH., Arbus AM., Olson SL., Lu WC., Kau CL., Marsden PA. (1994).** Structural organization of the human neuronal nitric oxide synthase gene (NOS1). *J Biol Chem.* 269(52): 33082-90. PMID: 7528745

**Halliwell B. (1993),** The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*, 23 (Suppl 1):118-126.

**Handelman GJ. (2000).** Evaluation of oxidant stress in dialysis patients. *Blood Purif.* 18(4): 343-349. <https://doi.org/10.1159/000014460>

**Hannedouche T., Krummel T., Parvez-Braun L. (2005).** Nephroprotection: how to slow the progression of chronic renal insufficiency. *Neprol Ther.* 1(2) :135-44. [10.1016/j.nephro.2005.05.003](https://doi.org/10.1016/j.nephro.2005.05.003)

**Hannedouche T., Kunz KA. (2009).** Obésité et hémodialyse : le paradoxe. 5(5); S339-45. [10.1016/S1769-7255\(09\)75167-3](https://doi.org/10.1016/S1769-7255(09)75167-3)

**Hansson GK., Libby P. (2006).** The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 6 (7):508–19. [10.1038/nri1882](https://doi.org/10.1038/nri1882)

**HAS/ HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. (2012).** Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades. 1-23.

**Hatta T., Nishimura S., Nishimura T. (2009).** Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 36:1835-1841. <https://doi.org/10.1007/s00259-009-1165-2>

**Heidet L., Corinne A, et Marie-Claire Gubler. (2007).** Syndrome d'Alport ou néphropathie héréditaire hématurique progressive avec surdité. *Néphrologie et Thérapeutique.* 3(3) :113–120. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2007.03.005>

**HELALI A., (1992).** Le rein et les médicaments l'information médicale. ENAG Alger. p18.

**Herbelin A., Urena P., Nguyen AT., et al. (1991).** Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. *Kidney Int.* 39(5):954-60. <https://doi.org/10.1038/ki.1991.120>

**Himmelfarb J., Ikizler TA. (2010).** Hemodialysis. *N Engl J Med.* 363(19):1833-45. [10.1056/NEJMra0902710](https://doi.org/10.1056/NEJMra0902710)

**Houssat P., Levy A., Estournet C. (2010).** *Néphrologie cahier des ECN.* Paris.

**Hozawa A, Jacobs D, Steffes M, Gross M, Steffen L, Duk Hee Lee.(2007)** Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction : the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/ Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. *Clin Chem.* 53(3) :447-455. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.074930>

**Honoré S, Renaudin P, Ragon A. et Pascale Sebahoun (2018).** Traitement de l'insuffisance rénale. Chapitre 55. *Pharmacie clinique et thérapeutique.* Ed Elsevier Masson. SAS. 977-1021.

**Hsu CY., McCulloch CE., Curhan GC. (2002).** Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 13:504-510.

## Références Bibliographiques

---

**Hwang SJ, Yang WC., Lin MY., Mau LW., Chen HC. (2010).** Taiwan Society of Nephrology. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident hemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant*.25 (8):2616-2624. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq308>

### I

**Ignarro LJ, Buga GM., Byrns RE., Wood KS, Chaudhuri G. (1988).** Endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide possess identical pharmacologic properties as relaxants of bovine arterial and venous smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*. 246(1) :218-226. [2839663](https://doi.org/10.1093/ajphheart.00693.2006)  
**Izzedine H. (2003).** Élévation de la créatininémie : que faire. Le Manuel du Généraliste.*Néphrologie-Urologie*. P : 1-3.

### J

**Jaimes EA., Tian RX, Raij L. (2007).** Nicotine: the link between cigarette smoking and the progression of renal injury.*Am J Physiol Heart Circ Physiol*.292 (1):H76-H82. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00693.2006> , PubMed [16920799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16920799/)

**Jean-Baptiste Michel ; Christophe Heymes. (2005).**Monoxyde d'azote et homeostasie cardiovasculaire. Menarini –France 1, Rue du Jura-Silic 528 94633 Rungis Cedex-France. Pour plus d'informations : Tél : 01 45 60 77 20, Fax : 01 46 87 94 31.

**Ju H., Zou R., Venema VJ., Venema RC. (1997).** L'interaction directe de la synthase endothéliale et de la caveolin-1 inhibe l'activité synthase. *J Biol Chem*.272 (30) : 18522–18525. [10.1074/jbc.272.30.18522](https://doi.org/10.1074/jbc.272.30.18522)

**Juilfs DM, Soderling S., Burns F., Beavo JA. (1999).**Cyclic GMP as substrate and regulator of cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDEs). *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 135: 67-104. [10.1007/BFb0033670](https://doi.org/10.1007/BFb0033670)

**Jungers P., Joly D., Man NK, Legendre C. (2011).** Hémodialyse de suppléance. Chapitre 4 (p119-170) in : L'insuffisance rénale chronique. Prévention et traitement. *Méd Sci pub*. 320 :e4.

**Junger P., Joly D., Man NK., Legendre. (2011).** Insuffisance rénale chronique : Prévention et traitement. *Ed 4*. P: 1- 27.

**Jungers P., Nguyenkhoa T., Joly D., Choukroun G. (2000).** Complications liées à l'athérosclérose dans l'insuffisance rénale chronique : Epidémiologie et facteurs prédictifs. *Ed Flammarion medecines science actualités néphrologiques*.25p.

### K

**Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys MH., Kopple JD. (2003).**Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients.63(3) ; 793-808.

**Kara Hadj Safi L. (2013).** Hypertrophie ventriculaire gauche au cours de l'insuffisance rénale chronique : Prévalence et facteurs de risques. *Thèse de Doctorat en medecine* : Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen, Algérie.1-200.

**Katti S., Laalouani N. (2018).** Insuffisance Rénale Chronique. Thèse de Doctorat en Médecine. Université de Médecine de Bejaia, Algérie. 81. p.

**Kaysen GA. (2001).** The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*. 12(7):1549-1557. PMID: [11423586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11423586/)

**K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: évaluation, classification, and stratification. (2002).** *Am J Kidney Dis*. 39:S1-266.

## Références Bibliographiques

---

**Keller C, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Kestenbaum B, Cushman M, Shlipak M. (2010).** Inflammatory biomarkers and decline in kidney function in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant.* 25(1):119-124. PMID : [PMC2910326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2910326/) DOI : [10.1093/ndt/gfp429](https://doi.org/10.1093/ndt/gfp429)

**Kessler M. (1998).** "L'insuffisance rénale chronique : étiologie, physiopathologie, Diagnostic, principe du traitement". *NEPHROLOGIE-UROLOGIE*, B 136. *Rev Prat* Vol 48, Num 13, pp 1457-1463.

**Kim-Shapiro, Daniel B., Alan N. Schechter, and Mark T. Gladwin. (2006).** "Unraveling the Reactions of Nitric Oxide, Nitrite, and Hemoglobin in Physiology and Therapeutics." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26 (4): 697–705. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000204350.44226.9a>.

**Kim SO., Merchant K., Nudelman R., Beyer WF Jr., Keng T., DeAngelo J., Hausladen A., Stamler JS. (2002).**OxyR: a molecular code for redox-related signaling. *Cell.* 109(3): 383-96. DOI: [10.1016/s0092-8674\(02\)00723-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00723-7)

**Kim HJ, Vaziri ND. (2010).** Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative, stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.*298 (3) : F662-F671. DOI: [10.1152/ajprenal.00421.2009](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00421.2009)

**Kim YL. (2007).** Can we overcome the predestined poor survival of diabetic patients.Perspectives from pre- and post-dialysis.*Perit Dial Int.* 27(2):S171-S175.

**Kurowska EM. (2002).** Nitric oxide therapies in vascular diseases. *Curr Pharm Des* 8(3) : 155-66. DOI : [10.2174/1381612023396429](https://doi.org/10.2174/1381612023396429)

**Kitoune C., Nasri I. (2017).** Chez l'insuffisant rénal Complications cardiovasculaire hémodialysé. Mémoire de fin de cycle en vue d'obtention du diplôme de Docteur en Médecine. Bejaia.135p.

**Klibet F. (2016).** Impact du sélénium sur la cytotoxicité induite par l'arsenic chez le rat de la souche Wistar : Exploration des effets protecteurs de Pistacia lentiscus. *Thèse de doctorat.* Université Badji Moukhtar-Annaba, Algérie.156.p

### L

**Lacour B. (2003).** "Physiologie de rein et bases physiopathologique des maladies rénales". *Revue francophone des laboratoires* .volume 2013, issue 451. 25-37. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71993-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71993-2)

**Lacour B., Massy Z. (2013).** Diagnostic. Suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2013(451) : 59-73. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71996-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71996-8)

**Lahmile FZ. (2015).** Paramètres biochimiques du bilan rénal et détection d'une insuffisance rénale, projet de fin d'études, université sidi Mohamed ben Abdellah, faculté des sciences et techniques, Fès.

**Landais P. (2009).**L'épidémiologie des maladies rénales : pour quoi faire ? Et à quoi ça sert ? *Flammarion médecine-sciences. Actualités néphrologiques.*p. 55.

**Langsjoen PH, Langsjoen AM. (2003).** The clinical use of HMG CoA – reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10 - A review of animal and human publications. *Biofactors.*18 (1-4): 101-111. <https://doi.org/10.1002/biof.5520180212>

**Lanone S., Manivet P., Callebert J., Launay JM., Payen D., Aubier M., Boczkowski J., Mebazaa A. (2002).** Inducible nitric oxide synthase (NOS2) expressed in septic patients is

## Références Bibliographiques

---

nitraté on selected tyrosine residues: implications for enzymic activity. *Biochem J.* 366(Pt 2): 399-404. PMID: [PMC1222810](#) DOI: [10.1042/BJ20020339](#)

**Lebel M., Grose JH, Kingma I., Langlois S. (1994).** Plasma endothelin levels and blood pressure in hemodialysis and in CAPD patients : effect of subcutaneous erythropoietin replacement therapy. *Clin.Exper Hypertens.* 16(5):565-575. DOI: [10.3109/10641969409067962](#)

**Lee HS., Song CY. (2009).** Oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress in the developpement of glomerulosclerosis. *Am J Nephrol.* 29(1):62-70. DOI: [10.1159/000151277](#)

**Levey A., Coresh J., Kausz A., Levin A., SteffesM. (2003)** .Evaluation et classification de l'IRC. *Ann Inter Med.* 139(2): 137-147. DOI: [10.7326/0003-4819-139-2-200307150-00013](#)

**Levey A., Eckardt., Tsukamoto Y ., Adeera Levin, Josef Coresh, Jerome Rossert, Dick De Zeeuw, Thomas H Hostetter, Norbert Lameire, Garabed Eknoyan. (2005).** Définition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*67 (6): 2089-100. DOI: [10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x](#)

**Levey AS., Eknoyan G. (1999).** Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 14(4):828-833. DOI: [10.1093/ndt/14.4.828](#)

**Libetta C., Sepe V., Esposito P., Galli F., Dal Canton A. (2011).** Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia ant hemodialysis. *Clin Biochem.*44 (14-15):1189-1198. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2011.06.988](#)

**Lin KF, Chao L., Chao J. (1997).** Prolonged reduction of high blood pressure with human nitric oxide synthase gene delivery. *Hypertension.* 30(3 pt 1):307-13. DOI: [10.1161/01.hyp.30.3.307](#)

**Lioberas N., Torras J., Herrero-Fresneda I., Cruzado JM., Riera M., Hurtado I., Grinyó JM. (2002).**Postischemic renal oxidative stress induces inflammatory response through PAF and oxidized phospholipides. Prevention by antioxidant treatment. *FASEBI.*16:908-910. 10.1096/fj.01-0880fje.

**Locatteli F., Aljama P., Barany P., Canaud B., Carrera F., Eckardt KU., Hörl Wh., Macdougall IC., Macleod A., Wiecek A., Cameron S. (2004).**European Best Practice Guides Lines Working Group. Revised European Best Practice guidelines for the manangement of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*19; 2:ii1-ii47. DOI: [10.1093/ndt/gfh1032](#)

**Locatteli F., Covic A., Eckardt KU., Wiecek A., Vaholder R., ERA-EDTA ERBP Advisory Board. (2009).** Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 24 :348-354.

**London GM., Guerin AP., Marchais SJ., et al. (1996).** Cardiac and arterial interactions in end-stagerenal disease.*Kidney Int.*50 (2), pp.600-8. DOI: [10.1038/ki.1996.355](#)

**Lonnemann G. (1993).** Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. *Kidney Int Suppl.* 41:S195-200. PMID: **8320919**

**Lopez-Novoa José M., Rodriguez Pena Ana B., Ortiz Alberto., Martinez Salgado Carlos, Lopez Hernandez Francisco J. (2011 Jan 20).** Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical implications. *J Transl Med.*9:13. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-13>

**Lucas KA., Pitari GM., Kazerounian S., Ruiz-Stewart I., Park J., Schulz S., Chepenik KP., Waldman SA. (2000).** Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev.* 52(3): 375-414. PMID: **10977868**

## Références Bibliographiques

---

**Lundberg, Jon O., Eddie Weitzberg, and Mark T. Gladwin. (2008).** “The Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway in Physiology and Therapeutics.” *Nature Reviews. Drug Discovery* 7 (2): 156–67. <https://doi.org/10.1038/nrd2466>.

### M

**Madore F. (2004).** Facteurs de risque vasculaire et insuffisance rénale. *Medecine/sciences*. 20(2) : 1100-3.

**Mailloux LU, Bellucci AG, Napolitano B et al. (1994).**Survival estimates for 683 patients starting dialysis from 1970 through 1989: identification of risk factors for survival. *Clin Nephrol*.42:127-135.

**Mak R.H. (1998).** 1.25 Dihydroxyvitamin D3 corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney int*. 53:353-7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00865.x>

**Marsden P.A., Schappert K.T., Chen HS, Flowers M., Sundell CL., Wilcox J.N, Lamas S et Michel T. (1992).** Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase. *FEBS Lett*. 307(3): 287-93. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(92\)80697-F](https://doi.org/10.1016/0014-5793(92)80697-F)

**Methven S., Mac Gregor MS., Traynor JP, Hair M., O'Reilly DS., Deighan CJ. (2011).**Comparison of urinary albumin and urinary total protein as predictors of patient outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*.57 (1):21-28. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.08.009>

**Methven S., Traynor JP., Hair MD., St J O'Reilly D., Deighan CJ., Mac Gregor MS. (2011).** Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJM*.104 (8) :663-670. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcr026>

**Migdal.C et Serres.M (2011).**Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Medecine/Sciences*. 27(4) :405–412.

<https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>

**Mircescu G., Garneata L., Capusa C. ET Ursea N. (2006).**Intravenous iron supplementation for the treatment of anemia in pred-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*.21 (1):120-124. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi087>

**Moncada S.et Erusalimsky J.D. (2002).**Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 3(3) : 214-20. <https://doi.org/10.1038/nrm762>

**Montagnier L., Olivier R. et Pasquier C. (1998).** Oxidative stress in Cancer, AIDS and neurodegenerative diseases. New-York. *Marcel Dekker*

**Moonen M. et Warling X. (2009)** Quelles méthodes de suppléance au stade de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Rev Med Liège*.64 (2) : 90-9590.

**Moradi H., Pahl M.V., Elahimehr R.et Vaziri N.D. (2009).** Impaired antioxidant activity of HDL in chronic kidney disease. *Transl Res*.153 (2):77-85. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.11.007>

**Moradi H., Ganji S., Kamanna V., Pahl M.V.et Vaziri N.D. (2010).** Increased Monocyte adhesion promoting capacity of plasma in end-stage renal disease response to antioxidant therapy. *Clin Nephrol*.74 (4): 273-281.

**Morena M., Martin-Mateo M., Cristol JP, Canaud B. (2002).** Stress oxydant, hémoïncomptabilité et complication de la dialyse au long cours.Néphrologie.23(5) ; 201-208.

**Moulin B., Peraldi M N. (2016).**Néphrologie.7ème éd. France : ECN.

**Moulin B., Peraldi M.N. et Hulot (2010).** *Néphrologie*. Ellipses Ed ISBN 5ème

## Références Bibliographiques

---

### N

- Nakagawa Y. (2004).** Initiation of apoptotic signal by the peroxidation of cardiolipin of mitochondria. *Ann NY Acad Sci.*1011:177-184.
- Nakayama M., Sato T., Sato H., Yamaguchi Y., Obara K., Kurihara I., Sato K., Hotta O., Seino J., Miyata M., Takeuchi K., Nakayama K., Matsushima M., Otaka T., Kinoshita., Taguma Y.et Ito S. (2010).**Different clinical outcomes for cardiovascular events and mortality in chronic kidney disease according to underlying renal disease : the Gonryo Study. *Clin Exp Nephrol.*14: 333-339.
- Naughton C.A. (2008).** Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.*78: 743-750.
- Neuzil J. (2002).** Radical Induces chain oxidation of protein and its inhibition by chain breaking antioxidant. *Biochem J.* 9 :65-73.
- Niaudet Patrick. (2005).** Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC-Pédiatrie.*volume 12-30.
- Nishizawa, Koyama H. (2008).** Endogenous secretory receptor for advanced glycation end products and cardiovascular disease in end-stage renal disease. *J Ren Nutre.*18:76-82.
- Nudel U., Zakut R., Shani M., Neuman S., Levy Z.et Yaffe D. (1983).** The nucleotide sequence of the rat cytoplasmic beta-actin gene. *Nucleic Acids Res.*11:1759-71.

### O

- Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL., Ellen McMonagle., JasonMorrow,T. A.L.P.Ikizler.,Jonathan Himmelfarb. (2004).** Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 65(3):1009-1016. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x>
- Okwuosa. ET Williams. (2006).**Coronary artery disease and nuclear imaging in renal failure. *Journal of Nuclear Cardiology.* 13(2): 150-5. <https://doi.org/10.1007/BF02971236>
- Olmer M. (2005).** Vivre avec une maladie des reins. *Ed LIEN.* 2<sup>ème</sup> Ed. 12-22.
- Owuor E.D. et Kong A.N. (2000).** Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. *Biochem Pharmacol.* 64 : 765-770.

### P

- Palmer R.M, Ferrige A.G et Moncada S. (1987).** Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 327:524-6.
- Paraskevas K.I, Kotsikoris I, Koupidis S.A, Tzovaras A.A. et Mikhailidis D.P. (2010).** Cardiovascular events in chronic dialysis patients: emphasizing the importance of vascular disease prevention. *Int Urol Nephrol.*24 (6) :75-78.
- Paraskevas K.I, Kotsikoris I, Koupidis S.A, Tzovaras A.A. ET Mikhailidis D.P. (2010).** Cardiovascular events in chronic dialysis patients: emphasizing the importance of vascular disease prevention. *Int Urol Nephrol.*42 (4): 999–1006.
- Parikh N.I, Hwang S.J, Larson M.G, Meigs J.B, Levy D. ET Fox C.S. (2006).** Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Intern Med.*166 (17) :1884-91.
- Pebret F. (1993).** Anatomie physiologie pharmacologie général. Les presses de C.M.S NANTES. 293-296.
- Phrommintikul A, Haas S.J, Elsik M. ET Krum H. (2007).** Mortality and target hemoglobin concentration in anemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a metadialysis. *Lancet.*369 :381-388.

## Références Bibliographiques

---

**Phan O., Bonny Olivier. Et Aurélie Butscher. (2017).**Atteintes extrarénales de la polykystose rénale : signes cliniques, dépistage et prise en charge.*Rev Med Suisse*.13. 450-456.

**Pincemail J.K., Bonjean K., Cayeux. Et Defraigne J.O. (2002).** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante .*Nutr. Clin. Metab*.16 : 233-239.

**Poisson. C(2013).** Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse de doctorat en toxicologie. Université de Paris Sud.391p.

**Pragna Rao G, Reddy C. ET Kanagasabapathy1 A.S. (2008).**Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in Chronic Kidney disease Indian. *J Clin Biochem*.23 (3): 209-217.

**Pryor W.A. (1987).** The involvement of free radicals in chemical carcinogenesis in anti carcinogenesis and radiation protection. New York. *Plenum Press*.71-80.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6462-1\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-6462-1_1)

### Q

**Querin S. ET Valiquette L. (2000).** Physiopathologie des maladies des reins et des voies urinaires. *Edisem Inc*. pp3-6, 24,103-116.

### R

**Ralf Erkens, Tatsiana Suvorava, Christian M, Kramer, Lukas D.Diederich, Malte Kelm, and Miriam M. ET Cortese-Krott. (2017).** Modulation of Local and Systemic Heterocellular Communication by Mechanical Forces: A Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Mary Ann Liebert*. 26 (16). DOI : [10.1089/ars.2016.6904](https://doi.org/10.1089/ars.2016.6904).

**Rayane T. (2016).** Insuffisance rénale chronique terminale en Algérie. Alger.

**Ricciardolo F.L., Sterk P.J., Gaston B. et Folkerts G. (2004).**Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 84: 731-65.

**Robison J.M. (2009).** Phagocytic leukocytes and reactive oxygen species. *Histochem Cell Biol*. 131:465-469.

**Romano AD., Serviddio G., De Matthaëis A., Bellanti F., Vendemiale G. 2010.**Oxidative stress and aging. *J Nephrol*. 23: S29-S36.

**Ross R. (1999).** Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*.340:115-26.

**Rostoker G. ET Colombel M. (1997).**Uro-Néphrologie. *Tomel. Ed Vigo*.193p.

### S

**Sanchez Niño M.D., Benito-Martin A., Gonçalves S., Sanz AB., Uceró A.C., Izquiero M.C., Ramos A.M., Berzal., Selgas R., Ruiz- Ortega M., Egido J.et Ortiz A. (2010).** TNF superfamily: a growing saga of kidney injury modulators. *Mediators of Inflamm*. 1-10

**Sayago C.M. ET Beierwaltes W.H. (2001).** Nitric oxide synthase and cGMP-mediated stimulation of renin secretion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 281: 1146-51.

**Sennequier N. et Vadon-Le Goff S (1998).** Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO) : mécanisme, régulation et contrôle. *m/s*. 14 (11). 1185-95.

**Schopfer F.J., Baker P.R.et Freeman B.A. (2003).** NO-dependent protein nitration: a cell-signaling event or an oxidative inflammatory response. *Trends Biochem Sci*. 28: 646-54.

## Références Bibliographiques

---

**Schroeder R.A. ET Kuo P.C. (1995).** Nitric oxide: physiology and pharmacology. *Anesth Analg.* 81:1052-9.

**Shampa Chatterjee. ET Aron B. Fischer. (2014).** Mechanotransduction in the Endothelium: Role of Membrane Proteins and Reactive Oxygen Species in Sensing, Transduction, and Transmission of the Signal with Altered Blood Flow. *Mary Ann Liebert.* 20(6).2013.5624.

**Shaul P.W. (2002).** Regulation of endothelial nitric oxide synthase: location. *Annu Rev Physiol.* 64: 749-74.

**Shiao C.C., Huang J.W., Chien KL, Chuang H.F., Chen Y.M.et Wu K.D. (2008).** Early initiation of dialysis and late implantation of catheters adversely affect outcomes of patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 28:73-81.

**Sies H. (1991).** Oxidative stress: from basic research to clinical application. *L'american Journal of medicine.* 91(3) :31-38.

**Silverthorn de Unglaub. (2007).** Physiologie humaine une approche intégrée. *Chap 19 : les reins .* 583-586.

**Singh U.et Jialal I. (2006).** Oxidative stress and atherosclerosis. *Pathophysiology.* 13:129-

**Sit D., Kadiroglu AK., Yilmaz M.E.et Kara I.H. (2005).** The prevalence of insulin resistance and its relationship between anemia, secondary hyper PTH, inflammation and cardiac parameters in chronic hemodialysis patients. *Ren fal.* 27:403-7.

**Sow Hadja, D. (1999).** "Traitement de l'insuffisance rénale". *Aspect clinique, préventif et prise en charge à l'hôpital national du POINT G.* Thèse de médecine. 99M80. Bamako Kenya.

**Spinowitz BS., Kausz AT., Baptista J., Noble D., Sothinathan R., Bernardo MV., Brenner L.et Pereira BJ. (2008).** Ferumoxylol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 19:1599-1605.

**Stamler J., Lamas S.et Fang FC. (2001).** Nitrosylation. The prototypic redoxbased signaling mechanism. *Cell.* 106: 675-83.

**Stancu S., Barsan L., Stanciu A.et Mircescu G. (2010).** Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J AM Soc Nephrol.* 5:409-416.

**Strippoli R ET Keaney JF. (2004).** Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 84(4) :1381-1478.

### T

**Tadie J.M. (2010).** Rôles clinico-biologiques du monoxyde d'azote produit par les voies aériennes. Médecine humaine et pathologie. Thèse de doctorat. Université de Paris.92p.

**Tarakçioğlu M., Erbagci AB., Usalan C., Rukiye D., Ramazan K. (2003).** Acute effect of hemodialysis on serum levels of the proinflammatory cytokines. *Mediators Inflamm.* 12(1) :15-9. PMID : [PMC1781588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1781588/), DOI : [10.1080/0962935031000096935](https://doi.org/10.1080/0962935031000096935)

**Tbahriti Hadj Fatima. (2015).** Inflammation et stress oxydant au cours de l'évolution de l'insuffisance rénale chronique : effet des techniques d'épuration extra-rénale. Thèse Doctorale En Nutrition Clinique et Métabolique. Faculté Des Sciences de la nature et de la vie, Université d'Oran, Algérie.p159.

**Tennenberg S., Fey D. (2003).** Oxidative priming of neutrophils by interferon- $\gamma$ . *J.Leucocyte. Biol.* 53(3) :301-308. DOI : [10.1002/jlb.53.3.301](https://doi.org/10.1002/jlb.53.3.301)

## Références Bibliographiques

---

**Thibault Le Roux-Mallouf. (2018).** Effet des précurseurs de monoxyde d'azote sur la fonction vasculaire et la performance à l'exercice. Thèse de Doctorat en Mouvement et comportement pour la Santé et l'Autonomie. Université Grenoble Alpes, France.

**Tortora GJ et Grabowski SR. (1994).** PRINCIPES D'ANATOMIE ET DE PHYSIOLOGIE. 2ème édition française. Canada. Centre Educatif et Culturel Inc., 8101, boulevard Métropolitain est, Anjou (Québec) H1J 1J9.

**Traynor JP., Simpson K., Geddes CC., Deighan CJ., Fox JG. (2002).** Early initiation of dialysis fails to prolong survival in patients with end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 13 (8):2125-2132. DOI: [10.1097/01.asn.0000025294.40179.e8](https://doi.org/10.1097/01.asn.0000025294.40179.e8)

**Tremellen K. (2008).** Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Hum reproductin* 14(3):243-58. DOI: [10.1093/humupd/dmn004](https://doi.org/10.1093/humupd/dmn004)

**Turin TC., Coresh J., Tonelli M., Stevens PE., De Jong PE., Farmer CK., Matsushita K., Hemelgarn BR. (2012).** Short-term change in kidney function and risk of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 27(10); 3835-3843. DOI: [10.1093/ndt/gfs263](https://doi.org/10.1093/ndt/gfs263)

### U

**Uhlig, Levey AS. (2012).** Developing guidelines for chronic kidney disease: we should include all of the outcomes. *Ann Int Med.* 156 (8):599-601. DOI: [10.7326/0003-4819-156-8-201204170-00009](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-8-201204170-00009)

**Ujiie K., Yuen J., Hogarth L., Danziger R, Star RA. (1994).** Localization and regulation of Endothelial NO synthase mRNA expression in rat kidney. *Am J Physiol.* 267 (2 pt 2):F296-302. DOI: [10.1152/ajprenal.1994.267.2.F296](https://doi.org/10.1152/ajprenal.1994.267.2.F296)

**United States Renal Data System,USRDS. (2015).**

### V

**Van Biesen W., Heimbürger O., Krediet R., Rippe B., La Milia V., Covic A., Vanholder R. (2010).** ERBP working group on peritoneal dialysis. Evaluation of peritoneal membrane characteristics: clinical advice for prescription management by the ERBP working group. *Nephrology Dial Transplant.* 25 (7):2052-2062.

**Vanhoutte P. (2003).** Vascular Nitric Oxide. *American Heart Association.*

**Vaziri ND. (2004).** Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol.* 24 (5):496-73. DOI: [10.1016/j.semnephrol.2004.06.026](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.06.026)

**Vaziri ND. (2006).** Dyslipidemia of chronic renal failure. The nature, mechanism and potential consequences. *Am J Physiol Ren Physiol.* 290(2): F262-F272. DOI: [10.1152/ajprenal.00099.2005](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00099.2005)

**Vaziri ND., Moradi H., Pahl MV., Fogelman AM., Navab M. (2009).** In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int.* 76 (4):437-444. DOI: [10.1038/ki.2009.177](https://doi.org/10.1038/ki.2009.177)

**VE \*\* Torres AB Chapman O Devuyst. (2012).** Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 367 :2407-2418.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511>

## Références Bibliographiques

---

Vériac S., Tissié G., Bonne C. (2002). Alteration of energetic metabolite levels by free radicals during optic nerve ischemia. *Curr Eye Res.*11(3): 275-278. DOI : [10.3109/02713689209001779](https://doi.org/10.3109/02713689209001779)

Vidal-petiot E. et Flamant M. (2017). Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire. *Néphrologie & Thérapeutique*. 13(7) :560-568.

<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.10.001>

Vincent Bourquin. Et Pierre-Yves Martin. (2006). Insuffisance rénale chronique : prise-en-charge. *Forum Med Suisse*. 6 : 794-803.

Vincent P. (1978). Le corps humain (anatomie, physiologie, biologie hygiène). Librairie VUIBERT, Paris. p179.

Virag L., Szabo E., Gergely P., Szabo C. (2003). Peroxynitrite-induced cytotoxicity : mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol Lett*. Vol.140(141) :113-124.

[https://doi.org/10.1016/S0378-4274\(02\)00508-8](https://doi.org/10.1016/S0378-4274(02)00508-8)

### W

Waugh Anne., Allison Grant. (2004). Anatomie et Physiologie Normales et Pathologiques.- Paris : MALOINE, Chap.13, Le système urinaire, p.339-358.

Webb, Andrew, Richard Bond, Peter McLean, Rakesh Uppal, Nigel Benjamin, and Amrita Ahluwalia. (2004). "Reduction of Nitrite to Nitric Oxide during Ischemia Protects against Myocardial Ischemia-Reperfusion Damage." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (37): 13683-88. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402927101>.

Webb, Andrew J., Alexandra B. Milsom, Krishnaraj S. Rathod, Wai Lum Chu, Shehla Qureshi, Matthew J. Lovell, Florence M. J. Lecomte, et al. (2008). "Mechanisms Underlying Erythrocyte and Endothelial Nitrite Reduction to Nitric Oxide in Hypoxia: Role for Xanthine Oxidoreductase and Endothelial Nitric Oxide Synthase." *Circulation Research* 103 (9): 957-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.175810>.

Wheater P.R., Young B., Wheath J., (2001). Histologie fonctionnelle. Dc book université s.a. p286, pp 288-289.

Witko-Sarsat V., Friedlander M., Nguyen Khoa T., Chantal Capeillère-Blandin, Anh Thu Nguyen, Sandrine Canteloup, Jean-Michel Dayer, Paul Jungers, Tilman Drüeke and Béatrice Descamps-Latscha. (1998). Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol*. 161(5):2524-32. PMID: 9725252

Woessner, Mary N., Luke C. McIlvenna, Joaquin Ortiz de Zevallos, Christopher J. Neil, and Jason D. Allen. (2018). "Dietary Nitrate Supplementation in Cardiovascular Health: An Ergogenic Aid or Exercise Therapeutic?" *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 314 (2): H195-212. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00414.2017>.

Wright RS, Reeder RS, Herzog CA, Albright RC, Williams BA, Dvorak DL, Miller WL, Murphy JG, Kopecky SL, Jaffe AS. (2002). Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann Int Med*. 137(7) :563-570.

DOI : [10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007](https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00007)

## Références Bibliographiques

---

### X

**X. Leverve. (2009).** “Stress oxydant et antioxydants ?,” *Cah. Nutr. Diététique*. Vol ; 44(5):pp. 219–224. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2009.09.001>

### Y

**Yamakura F & Kawasaki H. (2010).** Post-translational modifications of superoxide dismutase. *Biochim Biophys Acta*. 1804 (2): 318-25. DOI: [10.1016/j.bbapap.2009.10.010](https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2009.10.010)

**Yang JG, Li J, Lu C, Hasimu B, Yang Y, Hu D. (2010).** Chronic kidney disease, all-cause mortality and cardiovascular mortality among Chinese patients with established cardiovascular disease. *J Atheroscler Thromb*. 17: 395-401.

### Z

**Zatz R, Baylis C. (1998).** Chronic nitric oxide inhibition model six years on. *Hypertension*. 32(6):958-64. DOI: [10.1161/01.hyp.32.6.958](https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.6.958)

**Zhou MS, Schulman IH, Raij L. (2004).** Nitric oxide, angiotensin II, and hypertension. *Semin Nephrol*. 24(4):366-78. DOI: [10.1016/j.semnephrol.2004.04.008](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2004.04.008)

**Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. (1999).** Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 55(2):648-58. DOI: [10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x)

# **Glossaire**

# Glossaire

---

**AGE** : est un produit final de glycation non enzymatique amino-terminale des protéines. Les principaux composants de l'AOPP et de l'AGE sont la tyrosine double et la carboxyméthyllysine, disponibles par l'intermédiaire de la myéloperoxydase (MPO) qui participent aux réactions médiées par l'oxygène pour générer la structure de réticulation des protéines AGE et déclencher une seule fonction des cellules de la réponse inflammatoire.

**AOPP** : Les produits protéiques d'oxydation avancée, c'est une classe de toxines urémiques récemment découverte. Elle peut stimuler l'éclatement des monocytes respiratoires, et les facteurs de nécrose tumorale,

**Artériopathie** : ou artérite est une lésion inflammatoire d'une artère.

**Artériole** : Une artériole est un petit vaisseau sanguin qui naît d'une artère pour relier celle-ci à un capillaire. Les artérioles bronchiques transportent le sang pauvre en oxygène jusqu'aux sacs alvéolaires et les veinules bronchiques acheminent le sang régénéré vers le cœur.

**Athérome** : Lésion de la surface interne des artères provoquée par un dépôt de cholestérol.

**Calcification coronarienne** : Le calcium agresse la paroi artérielle. Plus les cristaux de calcium sont nombreux, plus ils favorisent la progression de la plaque. C'est ce qu'on appelle la calcification coronaire.

**Créatinine sérique** : La créatinine est un déchet métabolique normal produit par l'organisme. Elle est le résultat de la dégradation de la créatine, éliminée en majeure partie par les reins. Son taux dans l'organisme dépend de la capacité d'élimination rénale et de la masse musculaire.

**CRP** : La CRP ou protéine C réactive est une protéine synthétisée par le foie après une inflammation aiguë dans l'organisme. Quand l'organisme est touché par une inflammation, son taux augmente rapidement dans les heures qui suivent et baisse rapidement dès que l'affection est soignée. Elle est donc un marqueur biologique stable pour détecter une inflammation à un stade précoce.

**Épanchement péricardique** : aussi appelé épanchement péricardique, c'est une accumulation de liquide dans le péricarde.

**Étude cohorte POLA** : On appelle **étude de cohorte** : une étude statistique prospective de type longitudinal

**GANAB** : pour glucosidase, alpha, neutral ab Gène, situé sur le locus 11q12.3, qui code la sous-unité alpha catalytique de la glucosidase II. La sous-unité bêta étant codée par le gène **PRKCSH**. L'enzyme glucosidase II permet l'hydrolyse des liaisons glycosidiques. Elle se localise dans le réticulum endoplasmique et est requise pour la maturation et l'adressage à la

# Glossaire

---

membrane et aux cils cellulaires des Polycystines-1 et 2. Les mutations de ce gène sont à l'origine de polykystoses hépatiques et rénales. Muté dans certaines tumeurs du poumon.

**Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) :** désigne une affection cardiaque caractérisée par l'épaississement du muscle de la cavité inférieure (ventricule) gauche du cœur, soit la principale cavité pompant le sang. Elle peut être causée par l'hypertension artérielle ou une sténose aortique.

**Infarctus du myocarde :** correspond à la destruction partielle du muscle cardiaque due à l'obstruction d'une artère qui alimente le cœur en sang et donc en oxygène.

**Incidence/prévalence :** elle mesure la part de la population atteinte par la maladie à un moment donné, elles sont les deux indicateurs les plus utilisés en épidémiologie pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une maladie.

**Jonction cortico-médullaire :** Présence de veinules à endothélium haut (HEV) permettant l'entrée et la sortie des lymphocytes.

**L'endothélium vasculaire :** il tapisse l'intérieur de tout le système cardio-vasculaire et joue plusieurs rôles physiologiques majeurs dont le plus important est le contrôle du tonus vasculaire. Dans des conditions physiologiques, l'endothélium sécrète des substances vasodilatatrices comme le monoxyde d'azote (NO) ou vasoconstrictrice comme l'endothéline, et contrôle le diamètre artérielle et le débit sanguin local.

**Lésions d'athérosclérose :** est une maladie touchant les artères de gros et moyen calibre et caractérisée par l'apparition de plaques d'athérome.

**L'ischémie myocardique :** correspond à un défaut d'oxygénation du muscle cardiaque

**L-arginine** est un acide aminé faisant partie des 20 acides aminés protéinogènes. Considéré comme semi-essentiel, il doit être apporté en quantité suffisante dans l'alimentation pour ne pas être en déficit. La L-arginine est le substrat de la NOS, mais est aussi le substrat d'autres enzymes telles que la L-arginine/glycine amidinotransférase qui intervient dans le métabolisme de la créatine, l'arginase impliquée dans le cycle de l'urée ou la L-arginine décarboxylase impliquée dans la synthèse d'agmatine.

**La L-citrulline** est un acide aminé non essentiel et non protéinogène, considéré pendant de nombreuses années comme un intermédiaire du cycle de l'urée et comme un simple acide aminé parmi d'autres. Avant d'être identifiée comme précurseur de L-arginine, la L-citrulline a été longtemps utilisée comme marqueur du fonctionnement des intestins, car elle serait produite de façon significative par celui-ci.

**Morbidité :** qui indique le nombre de personnes atteintes d'une affection précise pendant un période donnée (habituellement mais pas nécessairement un an).

# Glossaire

---

---

**Morbi-mortalité :** c'est le taux de mortalité pour une maladie donnée. Représente un facteur de risque pour une pathologie. La morbi-mortalité est le cumul de la morbidité et de la mortalité pour une pathologie donnée, c'est-à-dire le nombre ou l'état de personnes qui sont malades dans une population donnée et pendant une période donnée et la mort éventuelle de ces personnes qui sont décédées dans les mêmes conditions pour la maladie considérée.

**MDA :** ou Malondialdéhyde plasmatique est un marqueur de l'oxydation des lipides. Il est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras poly-insaturés.

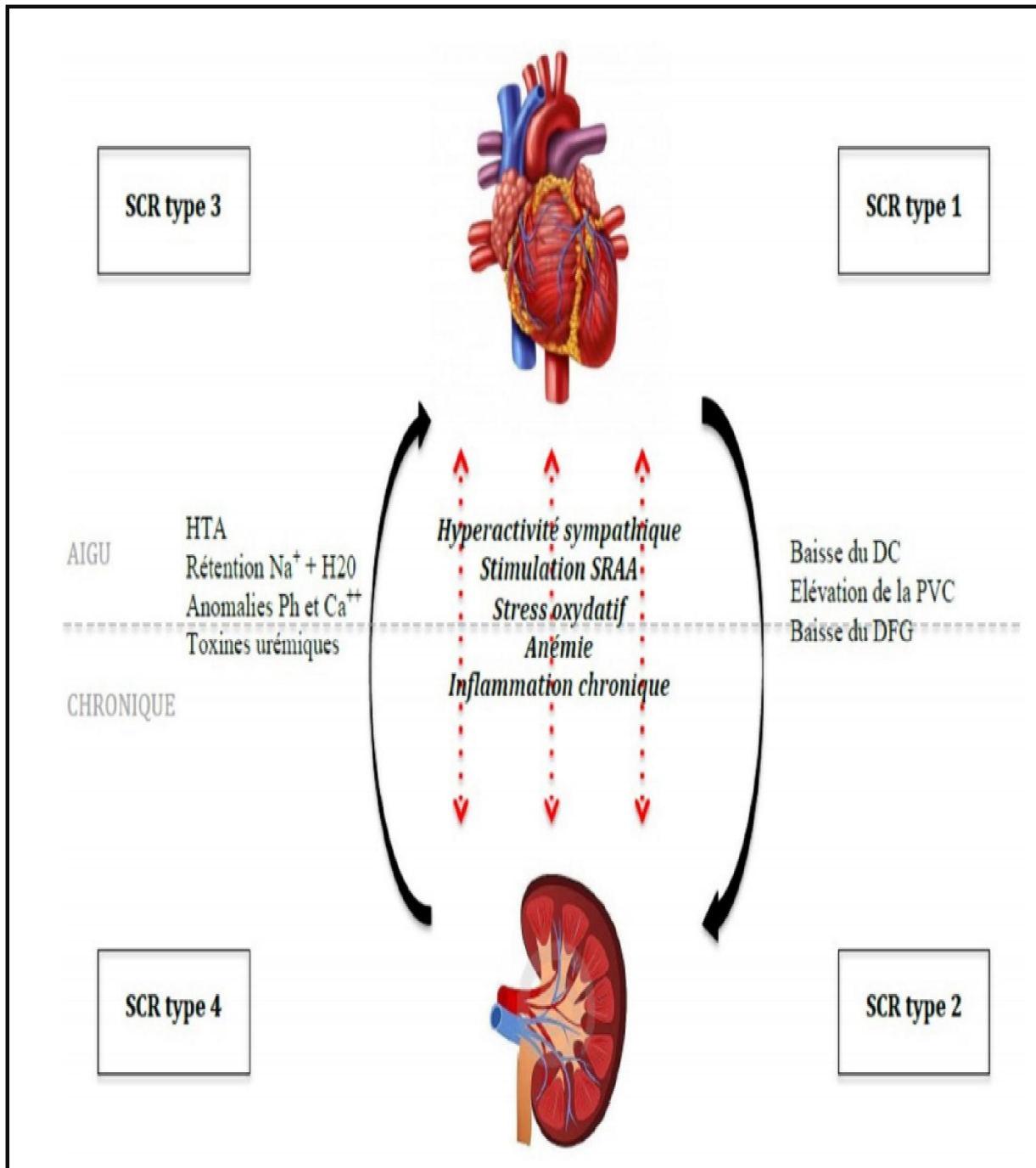
**Maladie coronaire :** La maladie des artères coronaires ou coronaropathie est une maladie cardiaque qui fait que le flux sanguin vers le myocarde est insuffisant.

**Pathologie valvulaire ou valvulopathies :** sont les maladies des valvules cardiaques. Une ou plusieurs d'entre elles ne fonctionnent pas correctement à savoir qu'elles ne se ferme ou ne s'ouvrent pas complètement obligeant le cœur à pomper plus fort à chaque battement.

**SAA : Sérum protéine amyloïde :** Le terme sérum amyloïde A regroupe une famille d'apolipoprotéines associées aux lipoprotéines de haute densité synthétisée par le foie.

# **Annexes**

# Annexe 1



Résumé des mécanismes physiopathologiques des différents syndromes cardiorénaux (SCR).  
**HTA** : hypertension artérielle ; **SRAA** : Système Rénine–Angiotensine–Aldostérone ; **DC** : Débit cardiaque ; **PVC** : pression veineuse centrale ; **DFG** : débit de filtration glomérulaire  
(Goursaud et Cheyron, 2014).

# Annexe 2

---

## *Principe*

La mesure du monoxyde d'azote se fait par la réaction de Griess. Cette méthode, permet uniquement la mesure des nitrites (métabolite stable). Les Nitrates devront donc être préalablement réduits en nitrites (NO<sub>2</sub>) pour être quantifiés. La concentration ainsi mesurée représente la somme des nitrites et des nitrates. Il s'agit d'une réaction de diazotation en deux étapes : les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylène Diamine) (NED) pour donner un composé diazo de couleur rose vif dont l'absorbance est Mesurée à 543 nm. Un volume 100 µl de plasma est mélangé à une solution contenant 50 µl de Griess B (0,5% de sulfanilamide à 20%), 50 µl de Griess A (0,5% N-1-Naphtylènediamine dans de l'acide o-phosphorique à 20%) et 800 µl PBS pH 7,4. Après 20minutes d'incubation, la lecture de la concentration du NO est réalisée par spectrophotométrie à 543nm. Les concentrations du NO dans les échantillons sont ensuite déterminées à partir d'une courbe d'étalon. Le résultat est exprimé en mM.

## *Dosage de la concentration des nitrites résiduels Par spectrophotométrie à 543nm*

### **Réactif de GRIESS**

#### **Griess A :**

0,1g de naphtylamine ou naphtyle éthylène diamine  
(NED) 75ml H<sub>2</sub>O<sub>d</sub>  
30ml d'acide acétique pur

#### **Griess B :**

0,5g d'acide sulfanilique (sulfanilamide)  
75ml H<sub>2</sub>O<sub>d</sub> 30ml d'acide acétique pur  
NaNO<sub>2</sub>(1mM)

NB : Pour dissoudre les composants A et B il faut dissoudre à 50°C pendant 1h/ A la place de l'acide acétique on peut utiliser de l'acide phosphorique (5%). Le réactif de GRIESS se prépare une semaine avant son utilisation.

## Annexe 2

**COURBE ETALON** : pour un volume total de 1 ml

NaNO <sub>2</sub> 1mM ( $\mu$ l )	PBS ( $\mu$ l)	Mélange (NaNO <sub>2</sub> + PBS) $\mu$ l	Griess B ( $\mu$ l)	Griess A ( $\mu$ l)	H <sub>2</sub> O <sub>D</sub> ( $\mu$ l)
0	500	50	25	25	400
0,5	499,5	50	25	25	400
1	499	50	25	25	400
2	498,5	50	25	25	400
4	498	50	25	25	400
8	497,5	50	25	25	400
16	497	50	25	25	400
32	496,5	50	25	25	400
64	496	50	25	25	400

Après incubation 10 minutes à l'obscurité. La lecture est faite à 543 nm contre un blanc (25  $\mu$ l GB + 25  $\mu$ l GA + 400  $\mu$ l H<sub>2</sub>OD)

# Résumé

## Résumé

Les maladies cardiovasculaires (CV) représentent la première cause de mortalité lors de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Cette morbidité apparaît précocement lors de l'IRC et ne peut être expliquée par les facteurs de risque traditionnels. Le stress oxydant (SO), composante du cortège métabolique de l'IRC, représente un facteur de risque non traditionnel intriqué avec l'inflammation et la malnutrition. Cette étude devrait être réalisée sur 33 patients hémodialysés au niveau du CHU de Rouiba. L'étude visait à doser le monoxyde d'azote, un vasodilatateur puissant et des paramètres biochimiques et par la suite établir des corrélations entre eux afin de déduire le degré de risque cardiovasculaire chez les hémodialysés. Vu les conditions sanitaires de la Covid-19, la partie pratique n'a pas pu être réalisée. On s'est limité à faire une recherche bibliographique approfondie qui nous a permis une bonne compréhension de la physiopathologie de la maladie rénale, du stress oxydant et du monoxyde d'azote.

**Mots clés : Hémodialysés, Insuffisance rénale chronique (IRC), Maladies cardiovasculaires (MCV), Monoxyde d'azote NO, Stress oxydant (SO).Covid 19.**

## Abstract

Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of death in chronic kidney failure (CKD). This morbidity appears early in CKD and cannot be explained by traditional risk factors. Oxidative stress (OS), a component of the metabolic procession of CKD, represents a non-traditional risk factor intertwined with inflammation and malnutrition. This study should be carried out on 33 hemodialysis patients at the Rouiba University Hospital. The aim of the study was to measure nitric oxide, a powerful vasodilator, and biochemical parameters, and then to establish correlations between them in order to deduce the degree of cardiovascular risk in hemodialysis patients. Given the sanitary conditions of the Covid-19, the practical part could not be performed. We limited ourselves to an in-depth bibliographical search, which allowed us to gain a good understanding of the pathophysiology of renal disease, oxidative stress and nitric oxide.

**Keywords: Hemodialysis, Chronic kidney failure (CKD), Cardiovascular disease (CVD), Nitric oxide NO, Oxidative stress (OS).Covid 19.**

## ملخص

أمراض القلب والأوعية الدموية هي السبب الرئيسي للوفاة في مرض الكلى المزمن (IRC). تظهر هذه الأمراض في وقت مبكر خلال (IRC) ولا يمكن تفسيرها من خلال عوامل الخطر التقليدية. يمثل الإجهاد التأكسدي (SO)، وهو أحد مكونات عملية التمثيل الغذائي لـ (IRC)، عامل خطر غير تقليدي متشابك مع الالتهاب وسوء التغذية. يجب إجراء هذه الدراسة على 33 مريضاً لغسيل الكلى في مستشفى الرويبة الجامعي. هدفت الدراسة إلى قياس أول أكسيد النيتريك، وهو موسع وعائي قوي، ومعايير كيميائية حيوية، ومن ثم إقامة علاقات متبادلة بينها من أجل استنتاج درجة المخاطر القلبية الوعائية لدى مرضى غسيل الكلى. نظراً للظروف الصحية لكوفيد 19، لا يمكن تنفيذ الجزء العملي. لقد اقتصرنا على إجراء بحث ببليوغرافي متعمق أعطانا فهماً جيداً للفيزيولوجيا المرضية لأمراض الكلى والإجهاد التأكسدي وأكسيد النيتريك.

## الكلمات المفتاحية:

مرضى غسيل الكلى، الفشل الكلوي المزمن (IRC)، أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD)، أكسيد النيتريك (NO)، الإجهاد

التأكسد (SO)، كوفيد 19