



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



# INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE ET ENDOCRINOPATHIES :

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur AMRANI HANNOUDI ZOUBIDA  
Née le 08/11/1984 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : Endocrinologie et maladies métaboliques

Sous la direction de  
Professeur AJDI FARIDA

Session Juin 2015

# *REMERCIEMENTS*

*A NOTRE MAITRE CHEF DE SERVICE LE PROFESSEUR*

*FARIDA AJDI*

*Vous nous avez confié ce travail et aidé à son élaboration*

*Vos qualités professionnelles et humaines, votre gentillesse et votre lucide  
compréhension sont pour nous un exemple à suivre.*

*Votre porte est toujours ouverte pour nous accueillir, et nous faire profiter de  
votre savoir.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus distingués en  
symbole de ma reconnaissance.*

*AU PROFESSEUR*

*HANANE EL OUAHABI*

*Vous avez effectivement participé à notre formation*

*Vos compétences professionnelles ainsi que vos qualités humaines vous valent  
l'admiration et le respect de tous.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et notre reconnaissance.*

# PLAN :

I.	Introduction .....	9
II.	Insuffisance rénale chronique : .....	10
1.	Généralités : .....	10
2.	Conduite à tenir devant la découverte d'une IRC : .....	13
a.	Affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale : .....	13
b.	Affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale : .....	13
c.	Préciser le diagnostic étiologique : .....	14
3.	Conséquences de la perte de fonction rénale. ....	15
III.	Insuffisance rénale et métabolisme phosphocalcique.....	16
1-	Perturbations phospho calciques.....	17
2-	Altérations de la synthèse du calcitriol. ....	18
3-	Hyperparathyroïdie (HPT) secondaire.....	19
4-	Retentissement osseux. ....	20
5-	Prise en charge thérapeutique. ....	22
a-	Correction de l'hypocalcémie : .....	23
b-	Correction de l'hyperphosphatémie : .....	23
c-	Correction du déficit en vitamine D : .....	24
d-	Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire : .....	24
IV.	Insuffisance rénale et hormones thyroïdiennes. ....	25
1-	Anomalies biologiques.....	25
2-	Mécanismes physiopathologiques. ....	26
3-	Goitre au cours de l'IRC.....	29
4-	Prise en charge thérapeutique.....	29
V-	Insuffisance rénale et axe gonadotrope prolactinique. ....	30
1-	Chez l'homme.....	30

a-	Perturbations de la fonction gonadique.....	30
b-	Mécanismes physiopathologiques.....	30
c-	Prise en charge thérapeutique.....	32
2-	Chez la femme.....	34
a-	Perturbations de la fonction gonadique.....	34
b-	Mécanismes physiopathologiques.....	34
c-	Prise en charge thérapeutique.....	35
3-	Insuffisance rénale chronique et hyperprolactinémie.....	36
VI-	Insuffisance rénale chronique et axe somatotrope.....	37
1-	Perturbations de l'axe somatotrope.....	37
2-	Mécanismes physiopathologiques.....	38
3-	Traitement par GH.....	40
VII-	Insuffisance rénale et axe hypothalamo-hypophyso surrénalien.....	41
1-	ACTH (Adrenocorticotropic Hormone).....	41
2-	Cortisol et aldostérone.....	42
3-	Androgènes surrénaliens.....	43
4-	Les anomalies du système rénine angiotensine.....	44
5-	Les cathécolamines.....	46
VIII-	Matériels et méthodes.....	48
1-	Type d'étude.....	48
2-	Modalités du recueil des données.....	48
3-	Analyse statistique.....	48
IX-	Résultats.....	50
1-	Description de la population.....	50
2-	Les données cliniques et paracliniques.....	53
3-	Prise en charge thérapeutique.....	58

X- Discussion. ....	60
1- L'âge : .....	60
2- Stades de l'insuffisance rénale : .....	60
3- Etiologies de l'IRC : .....	61
4- Le métabolisme phosphocalcique : .....	61
5- Bilan thyroïdien et IRC : .....	63
6- Bilan gonado- prolactinique : .....	65
7- Axe corticotrope : .....	66
8- Axe somatotrope : .....	68
XI- Conclusion. ....	70
Résumé.....	72
Bibliographie.....	76

# INTRODUCTION

## I) Introduction :

Le diagnostic d'insuffisance rénale chronique (IRC) repose, en accord avec les recommandations internationales, sur la réduction permanente du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé en dessous de 60 ml/min.

Le rein est un organe qui participe à l'homéostasie de l'organisme, non seulement par ses fonctions excrétrices, mais aussi par ses propriétés importantes de synthèse (vitamine D, érythropoïétine) et de dégradation.

Les complications de l'insuffisance rénale chronique reconnaissent plusieurs mécanismes : effet tissulaire direct de l'urémie ; accumulation de « toxines urémiques » et le déficit de sécrétion endocrine du rein tel que le déficit de synthèse de l'érythropoïétine et le défaut d'activation de la vitamine D qui est à l'origine d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Les anomalies hypothalamo-hypophysaires sont à l'origine de perturbations complexes des sécrétions gonadiques, thyroïdienne et d'hormone de croissance. La plupart de ces anomalies, bien qu'améliorées par une dialyse efficace, ne disparaissent qu'en cas de succès d'une transplantation rénale.

Une prise en charge multidisciplinaire de l'IRC est nécessaire du fait de sa morbidité et de son coût sanitaire. Ainsi, une bonne collaboration entre endocrinologue et néphrologue est nécessaire pour assurer une meilleure prise en charge du patient en IRC.

La surveillance clinique et paraclinique, la rythmicité et l'organisation du suivi entre le néphrologue et l'endocrinologue ou d'autres spécialistes dépendent du stade d'évolution de la maladie rénale, de sa vitesse de progression et des pathologies associées.

## II)– L'insuffisance rénale chronique :

### 1) Généralités :

L'IRC est due à une réduction du nombre de néphrons fonctionnels dont le mécanisme est double : destruction initiale liée à la maladie causale quelle qu'elle soit et hyperfonctionnement des néphrons restants aboutissant à la glomérulosclérose.

Son diagnostic repose sur la diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG), qui se traduit par une augmentation progressive des concentrations plasmatiques de la créatinine.

Au cours de l'IRC, les néphrons qui restent fonctionnels s'adaptent remarquablement au surcroît de travail qui leur est demandé par l'organisme urémique pour assurer l'excrétion des substances azotées et maintenir l'homéostasie de l'eau et des électrolytes. Mais ce surcroît de travail entraîne à long terme la destruction progressive des néphrons encore fonctionnels.

L'un des problèmes majeurs du diagnostic de l'IRC vient de ce qu'elle peut rester asymptomatique très longtemps, jusqu'à un DFG voisin de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle. Elle est donc souvent diagnostiquée à un stade très tardif d'évolution de la maladie.

La protéinurie, qui est la manifestation la plus commune des néphropathies, doit toujours être un signe d'appel pour évaluer la fonction rénale. Mais sa présence ne correspond pas toujours à une altération du débit de filtration glomérulaire.

Il est important de dépister l'altération de la fonction rénale le plus précocement possible afin de pouvoir mettre en œuvre une stratégie de néphroprotection susceptible de stabiliser ou de ralentir la progression de l'insuffisance rénale et de ses complications dans un très grand nombre de cas, si elle est mise en

place tôt. Le diagnostic précoce et le suivi de l'IRC ne doit pas reposer sur une valeur de la créatininémie mais sur celle du DFG.

La classification universellement utilisée distingue 5 stades dans la maladie rénale chronique (MRC) qui correspond aux situations caractérisées par la présence de signes biologiques de néphropathie ou par une diminution du DFG. L'évolution de cette réduction néphronique peut se classer, en fonction des conséquences pratiques qu'elle entraîne, en 5 stades. [1]

Les 2 premiers stades correspondent à la présence de signes de néphropathie sans altération de la fonction rénale (stade 1) ou avec une réduction minimale du DFG (stade 2). Le stade 3 correspond à une réduction modérée du DFG, le stade 4 à une réduction sévère et le stade 5 à une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) qui nécessite un traitement de suppléance soit par dialyse, soit par transplantation rénale. [1]

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé) classe en 5 stades les conséquences pratiques qu'entraîne la réduction néphronique :

- **Stade 1** : Maladies rénales chroniques : anomalies biologiques permanentes et/ou échographiques avec DFG > 90 ml/mn.
- **Stade 2** : IR latente : créatininémie normale ou sub-normale mais 60 ml/mn < DFG < 90 ml/mn.
- **Stade 3** : IR patente compensée 30 ml/mn < DFG < 60 ml/mn.
- **Stade 4** : IR patente décompensée : DFG < 30 ml/mn (anémie, hyperparathyroïdisme...) imposant la préparation à l'E.E.R.
- **Stade 5** : IR dépendante de l'épuration extra rénale, insuffisance rénale terminale : DFG < 15 ml/mn. [2]

Quel que soit le DFG, la persistance pendant plus de 3 mois de marqueurs biologiques d'atteinte rénale (protéinurie, leucocyturie, hématurie, microalbuminurie

chez le diabétique de type 1) et/ou d'anomalies morphologiques témoigne d'une maladie rénale qui impose un diagnostic étiologique et/ou une surveillance néphrologique.

Un DFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est une insuffisance rénale indiscutable qu'il y ait ou non des marqueurs d'atteinte rénale associés (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques).

Les patients ayant un DFG diminué entre 60 et 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> :

- Avec marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois seront considérés comme porteurs de maladie rénale chronique.
- Sans marqueurs d'atteinte rénale devront avoir une surveillance de la fonction rénale et des marqueurs d'atteinte rénale car les données épidémiologiques sont insuffisantes pour porter le diagnostic d'insuffisance rénale ou de maladie rénale chronique.

Les reins remplissent trois fonctions d'excrétion des déchets, de régulation du bilan de l'eau et des électrolytes et de synthèse d'hormones, qui sont toutes affectées dans l'insuffisance rénale chronique.

L'insuffisance rénale chronique entraîne des altérations métaboliques, des dysfonctions nutritionnelles et la modification des taux plasmatiques de plusieurs hormones.

Il est donc essentiel de détecter de façon précoce ces anomalies et de les traiter avant même le stade de dialyse pour diminuer la morbi-mortalité essentiellement cardiovasculaire. [3]

## **2)- Conduite à tenir devant la découverte d'une IRC :**

Lors de la découverte d'une insuffisance rénale, il est recommandé de :

- Confirmer la réalité de l'insuffisance rénale.
- D'éliminer une insuffisance rénale aiguë et d'affirmer le caractère chronique.
- De préciser le diagnostic étiologique.

### **a)- Confirmer la réalité de l'insuffisance rénale :**

La découverte d'une insuffisance rénale nécessite de confirmer l'insuffisance rénale en recherchant les facteurs de variation de la créatininémie : interférences liées à d'autres substances, médicamenteuses ou non, à la prise de médicaments affectant la sécrétion tubulaire de créatinine (cimétidine, triméthoprime) ou aux circonstances du dosage.

En cas de doute, une deuxième estimation du DFG est recommandée. Le dosage de la créatininémie doit être pratiqué avec la même méthode de dosage et, si possible, dans le même laboratoire. Si le doute persiste, une mesure du DFG est recommandée.

### **b)- Affirmer le caractère chronique de l'insuffisance rénale :**

Devant une élévation de la créatininémie et une diminution du DFG estimé, il faut rechercher :

- Une insuffisance rénale fonctionnelle, en particulier chez le sujet âgé.
- Une insuffisance rénale aiguë, nécessitant un bilan uro-néphrologique en urgence, en particulier :
  - Un obstacle ;
  - Une cause médicamenteuse (produits de contraste iodés, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens, aminosides...) ;

- Une glomérulonéphrite rapidement progressive (insuffisance rénale rapidement progressive, protéinurie, hématurie, signes extrarénaux) ;
  - Une cause vasculaire.
- Les arguments en faveur du caractère chronique de l'insuffisance rénale sont :
- L'existence d'antécédents familiaux de néphropathie, d'antécédents personnels de diabète, d'hypertension artérielle, d'infections urinaires hautes récidivantes, d'uropathie, de maladie athéromateuse, la prise chronique de médicaments néphrotoxiques.
  - L'existence antérieure d'une protéinurie, d'une hématurie, d'une créatininémie élevée.
  - L'existence d'une anémie normochrome normocytaire arégénérative, d'une hypocalcémie.
  - L'existence d'une diminution de la taille des reins à l'imagerie (diamètre bipolaire < 10 cm à l'échographie rénale). La taille des reins peut cependant ne pas être diminuée si la maladie rénale initiale est un diabète, une amylose, et peut même être augmentée en cas de polykystose rénale.

L'insuffisance rénale est dite chronique lorsqu'elle est présente depuis au moins 3 mois et est irréversible.

**c)- Préciser le diagnostic étiologique :**

Il est recommandé de rechercher systématiquement l'étiologie de l'insuffisance rénale car sa découverte peut conduire à la mise en œuvre d'un traitement spécifique qui aura d'autant plus de chance d'être efficace qu'il sera institué précocement.

Les éléments d'orientation diagnostique sont donnés par l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens paracliniques. [1]

### **3)- Conséquences de la perte de la fonction rénale :**

Les reins assurent l'homéostasie du milieu intérieur non seulement par leur fonction excrétrice mais également par leur fonction de synthèse et de dégradation. Ainsi, au cours de l'insuffisance rénale, ces principales fonctions sont perturbées et entraînent :

- Accumulation de produits excrétés par les reins tels que la créatinine, l'urée, l'acide urique, les ions hydrogènes aboutissant à l'acidose métabolique.
- Mauvaise adaptation aux variations d'apports exogènes concernant essentiellement l'eau, le sodium et le potassium.
- Diminution des fonctions de synthèse avec une diminution de la production rénale de l'érythropoïétine.
- Il existe également un défaut de synthèse de la vitamine D active.
- Altération de la dégradation de plusieurs hormones et d'autres peptides.

Les perturbations hormonales, comme l'insulino-résistance, la résistance à l'hormone de croissance et l'hyperparathyroïdie, peuvent favoriser les altérations nutritionnelles chez ces patients. [4]

### III) Insuffisance rénale et métabolisme phosphocalcique :

La régulation du métabolisme phospho-calcique dépend de deux systèmes hormonaux, la parathormone et la 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol) qui est le métabolite actif de la vitamine D.

La sécrétion de PTH entraîne une augmentation de la calcémie par libération du calcium osseux et stimulation de la réabsorption tubulaire rénale de calcium. De plus, la PTH diminue la réabsorption tubulaire proximale rénale de phosphore, elle augmente également la synthèse de calcitriol en stimulant la 1- $\alpha$ -hydroxylase au niveau du tube contourné proximal.

La vitamine D permet l'absorption intestinale de calcium et une augmentation de sa synthèse inhibe la sécrétion de PTH.

Ces systèmes hormonaux subissent des modifications importantes au cours de l'insuffisance rénale chronique, puisque le rein est un des régulateurs de la balance phosphocalcique et le lieu de synthèse du calcitriol.

Avec le déclin de la fonction rénale, et en particulier à partir du stade 3 apparaissent les désordres du métabolisme phosphocalcique incluant des modifications de la calcémie, de la phosphatémie, des taux circulants de parathormone, de 25-hydroxy-vitamine D, de 1,25-dihydroxy-vitamine D, et du fibroblast growth factor 23 (FGF23).

Les recommandations actuelles sont de rechercher des anomalies de la calcémie, de la phosphatémie, de la PTH et des phosphatases alcalines à partir du stade 3 de l'IRC chez l'adulte. La surveillance de ces paramètres dépend par la suite de la sévérité des anomalies constatées et de la vitesse de progression de l'IRC. La fréquence proposée est de 6-12 mois au stade 3, de 1-3 mois pour la calcémie et la phosphatémie et de 3-6 mois pour la PTH au stade 5. Il est proposé de contrôler la phosphatase alcaline tous les ans ou plus fréquemment en cas d'hyperparathyroïdie.

Lorsque des anomalies sont constatées et que des traitements ont été initiés, la surveillance doit être rapprochée pour en vérifier l'efficacité et les effets secondaires. [2]

## 1- Perturbations phospho calciques :

Le déficit de production du calcitriol est à l'origine d'une tendance à l'hypocalcémie et à l'ostéomalacie carencielle puisqu'il entraîne une diminution de l'absorption intestinale du calcium, qui est à l'origine d'une hypocalcémie chronique responsable d'une hypersécrétion d'hormone parathyroïdienne. [2]

L'altération de la fonction excrétrice rénale conduit à une accumulation de phosphore qui entraîne également le développement d'une hyperparathyroïdie. L'hyperphosphorémie se rencontre surtout au cours de l'insuffisance rénale avancée. Celle-ci est due à une baisse de l'excrétion urinaire de phosphore qui est le résultat de la diminution du débit de filtration glomérulaire.

L'hyperphosphorémie a pour effet de freiner l'activité de la 1 hydroxylation de la vitamine D, de stimuler la synthèse de PTH, 2 phénomènes aggravant l'ostéodystrophie rénale, et induit aussi la précipitation de calcium, favorisant ainsi les calcifications métastatiques (vasculaire, pulmonaire, rénale, cardiaque, musculaire, oculaire, etc.)

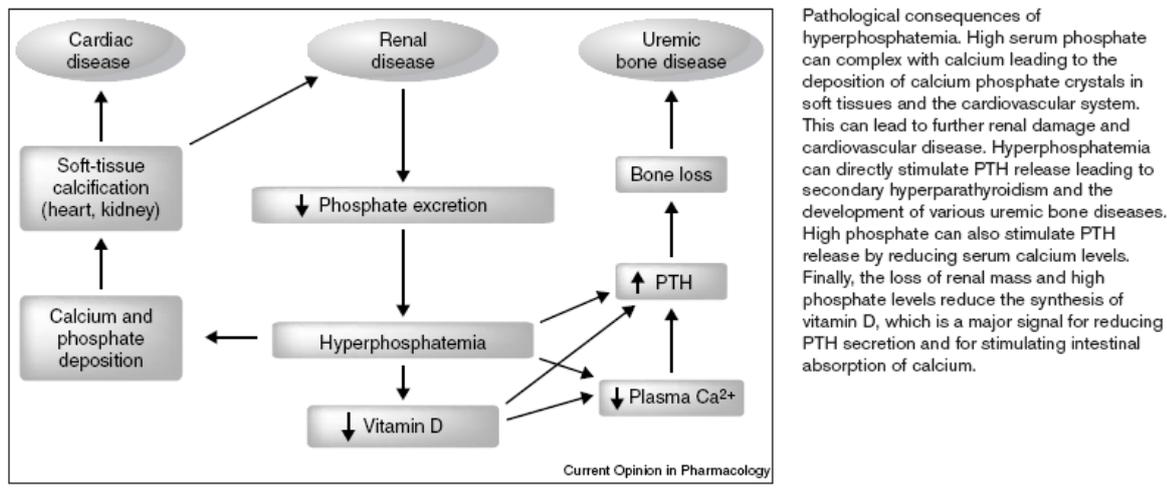


Figure 1 : Conséquences pathologiques de l'hyperphosphatémie. [5]

Outre ce bilan phosphocalcique classique, l'étude biochimique de l'ostéodystrophie rénale peut être complétée par le dosage de l'iso-enzyme osseuse de la Phosphatase alcaline. En effet, une concentration élevée des PAL osseuses oriente le clinicien vers le diagnostic de remodelage osseux élevé et des concentrations diminuées orientent vers une ostéopathie adynamique.

## 2- Altérations de la synthèse du calcitriol :

Au cours de l'IRC, il existe un défaut de synthèse de la vitamine D active, le rein étant l'organe responsable de l'activation de la 25-OH-D3 (calcidiol) par l'intermédiaire d'une hydroxylation en position 1 grâce à la 1- $\alpha$ -hydroxylase, donnant ainsi la forme active de la vitamine D (calcitriol).

Lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 40 ml/min, les concentrations de calcitriol diminuent proportionnellement à la réduction de la fonction rénale.

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le déficit en calcitriol au cours de l'insuffisance rénale chronique : la réduction néphronique, l'accumulation de phosphate dans les cellules tubulaires rénales, la diminution de la disponibilité du

substrat calcidiol pour la 1 $\alpha$ -hydroxylase due à la réduction de la filtration glomérulaire du complexe calcidiol-CBP (calcidiol binding protein) et de sa réabsorption tubulaire, la résistance à l'action stimulatrice de la PTH sur l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase tubulaire et enfin le manque d'exposition solaire.

### **3- Hyperparathyroïdie (HPT) secondaire :**

L'hyperparathyroïdie secondaire s'installe dès que le niveau de filtration glomérulaire s'abaisse en dessous de 70 à 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cliniquement, elle reste le plus souvent latente, les signes cliniques n'apparaissant que pour des concentrations plasmatiques de PTH supérieures à 10 fois les valeurs usuelles. [3]

Cette hyperparathyroïdie secondaire est la conséquence d'une part d'une inhibition insuffisante de la synthèse de PTH par le calcitriol et la diminution de l'expression du VDR (récepteur de la vitamine D) dans le tissu parathyroïdien hyperplasique, et d'autre part de l'hypocalcémie secondaire à la diminution de l'absorption intestinale de calcium, la réduction des apports alimentaires en calcium et la résistance de l'os à l'effet hypercalcémiant de la PTH. Il existe sur la membrane cellulaire des parathyroïdes un récepteur couplé aux protéines G par le biais duquel le calcium extracellulaire exerce le contrôle de la sécrétion de PTH. La diminution de la calcémie active ce récepteur.

Au cours de l'IRC sévère, une hyperphosphatémie s'installe et contribue de façon indirecte à l'ostéodystrophie en réduisant la synthèse rénale de calcitriol mais aussi directe entraînant une sécrétion permanente de PTH. [6]

#### **→ Hyperparathyroïdie tertiaire :**

L'hyperparathyroïdie tertiaire est généralement observé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique, et qui peut même persister après une transplantation rénale.

Ce type d'hyperparathyroïdie survient à la suite d'une hyperparathyroïdie secondaire prolongée. L'hyperparathyroïdie secondaire et la calcémie basse corrigés, mais les glandes parathyroïdiennes continuent à produire des quantités énormes de PTH. Ceci est expliqué par l'autonomisation de l'hyperparathyroïdie secondaire par constitution d'un adénome parathyroïdien unique ou multiple, et qui ne sont plus sensibles au taux de la calcémie. Donc il y aura également une augmentation de la calcémie.

Le traitement de l'hyperparathyroïdie tertiaire est habituellement chirurgical et consiste à enlever les glandes parathyroïdes hyperactive.

#### **4- Retentissement osseux :**

Les retentissements des perturbations du métabolisme phosphocalcique sont nombreux :

- Ostéo-articulaire avec une formation osseuse ralentie durant la croissance et un remodelage osseux perturbé à l'âge adulte. La classification histologique des lésions osseuses comprend l'ostéite fibreuse à haut remodelage (destruction osseuse accélérée) secondaire à l'hyperparathyroïdie, l'ostéomalacie (diminution de la formation osseuse) et l'os adynamique à bas remodelage et des lésions mixtes.
- Les calcifications des tissus mous ; Ces calcifications peuvent être péri-articulaires, vasculaires pouvant être à l'origine de syndrome ischémique, viscérales (coeur, poumon, rein), cutanées ou sous cutanées, et oculaires, entraînant une morbi-mortalité cardiovasculaire accrue. L'augmentation du produit phosphocalcique ainsi que l'hyperphosphorémie sont des facteurs de risque indépendants de mortalité cardiovasculaire. [6]

La biopsie osseuse ne doit pas être réalisée de manière systématique. Le niveau de remodelage osseux peut être apprécié indirectement par le dosage de la PTH et des phosphatases alcalines osseuses lorsqu'elles sont dans des valeurs très basses ou très élevées. La biopsie osseuse peut cependant être proposée chez les patients qui ont des fractures inexpliquées, des douleurs osseuses, une hypercalcémie ou une hypophosphatémie inexpliquées, une suspicion d'intoxication aluminique ou encore avant de débiter un traitement par bisphosphonates. [7]

Le traitement préventif de ces lésions d'ostéodystrophie devrait être institué très tôt, dès un DFG de 60 mL/min. Il vise à empêcher l'apparition d'une hypocalcémie et l'augmentation de la PTH. [7]

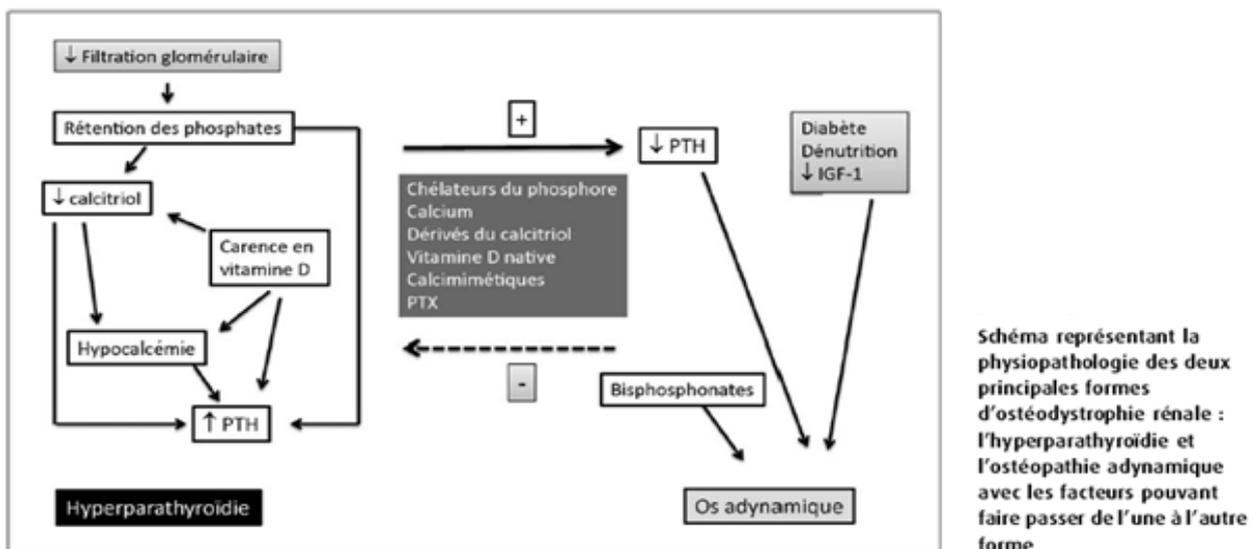


Figure 2 : physiopathologie des 2 principales formes d'ostéodystrophie rénale. [8]

(PTX = parathyroïdectomie)

## 5– Prise en charge thérapeutique :

La prévention des désordres phosphocalciques est un temps fondamental du traitement de l'IRC, d'autant que ces troubles peuvent être prévenus en totalité à condition que le traitement soit instauré précocement, dès le stade de l'insuffisance rénale débutante. Ainsi, le traitement précoce des troubles phosphocalciques permet de prévenir le développement d'une hyperplasie sévère des glandes parathyroïdiennes qui pourrait devenir réfractaire au traitement.

Les recommandations internationales nous proposent des cibles biologiques pour optimiser la prise en charge des troubles du métabolisme phospho-calcique de la MRC.

Le tableau 1 résume ces recommandations pour le calcium, le phosphore, les phosphatases alcalines (PAL) osseuses, la vitamine D (25-D) et la PTH, pour les patients en IRC avant et durant le stade de la dialyse. On retiendra qu'il paraît logique de maintenir la calcémie et la phosphatémie dans les valeurs normales. Pour la PTH, l'existence d'une résistance osseuse justifie la définition de cibles plus élevées afin de prévenir l'ostéopathie adynamique. [8]

**Tableau 1 : les cibles biologiques du bilan phospho-calciques pour les patients IRC et en dialyse. [8]**

Les cibles biologiques proposées pour les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) et en dialyse		
	IRC	Dialyse
Calcémie totale	Normes du laboratoire (2,1–2,55 mmol/l)	Normes du laboratoire (2,1–2,55 mmol/l)
Phosphatémie	Normes du laboratoire (0,8–1,45 mmol/l)	« Vers » la norme
PTH	Normes du laboratoire	2 à 9 fois la limite supérieure
PAL totales	Normes du laboratoire	Normes du laboratoire
PAL osseuses	9–20 µg/l	9–20 µg/l
25-Hydroxyvitamine-D <sub>2</sub> ou D <sub>3</sub>	30–50 µg/l	30–50 µg/l

a- Correction de l'hypocalcémie :

Comme l'absorption intestinale de calcium est altérée en insuffisance rénale chronique, il est nécessaire d'apporter une supplémentation en calcium d'au moins 1 g/j.

Les produits laitiers, qui sont une source importante de calcium, sont également riches en phosphore et protéines. Ainsi, la restriction en protéines est responsable d'une insuffisance d'apport en calcium.

Une supplémentation médicamenteuse est donc indispensable. L'utilisation de carbonate de calcium permet, outre l'apport de calcium, de chélater le phosphore.

[4]

b- Correction de l'hyperphosphatémie :

L'origine des phosphates alimentaires est essentiellement liée aux protéines animales et surtout aux laitages. Une restriction de certains de ces aliments consommés en excès doit être conseillée. Il existe également des phosphates dans les additifs alimentaires.

Les mesures diététiques sont souvent insuffisantes pour assurer un équilibre phospho-calcique adéquat et dans ces circonstances l'apport d'un médicament inhibant l'absorption du phosphore s'avère nécessaire.

Pour diminuer l'absorption digestive des phosphates, des chélateurs sont prescrits et ils doivent être pris au moment des repas.

Il en existe deux grandes catégories : ceux qui contiennent du calcium, ou chélateurs calciques comme le carbonate et l'acétate de calcium, et les chélateurs non calciques comme le Sevelamer ou les sels de lanthane Lanthanum qui sont plus récents, mais beaucoup plus chers.

Il convient de privilégier les chélateurs calciques en cas d'hyperparathyroïdie ou d'ostéomalacie ou encore d'hypocalcémie.

À l'inverse, les chélateurs non calciques sont privilégiés en cas de suspicion d'ostéopathie adynamique et d'hypercalcémie. La plupart de ces chélateurs ont en commun des effets secondaires digestifs (nausées, troubles du transit, ballonnements. . .). [6,8]

**c- Correction du déficit en vitamine D :**

Etant donné que le déficit en vitamine D est très fréquent, il est recommandé de supplémenter les malades en vitamine D au moyen du calcifédiol au stade d'insuffisance rénale modérée. Au stade d'IRC avancée, il est parfois nécessaire d'avoir recours aux dérivés  $1\alpha$ -hydroxylés de la vitamine D (calcitriol ou alfacalcidol) qui seront utilisés avec prudence en raison de leurs effets secondaires plus fréquents que ceux de la vitamine D native. [2,7]

**d- Traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire :**

L'hyperparathyroïdie est traitée par correction de l'hypocalcémie de l'hyperphosphorémie et du déficit en vitamine D.

L'administration de calcimimétiques peut être préconisée et la parathyroïdectomie est rarement envisagée.

Les calcimimétiques constituent une nouvelle classe thérapeutique spécifique du traitement de l'HPT résistante au traitement conventionnel et surtout en cas d'HPT tertiaire avec hypercalcémie. Ce sont des activateurs allostériques des récepteurs du calcium qui font diminuer la PTH et la calcémie. Leur principal effet secondaire est essentiellement digestif avec des nausées, vomissements et troubles du transit. Le seul produit disponible à l'heure actuelle est le cinacalcet que l'on prescrit en prise unique et à posologie croissante en commençant par 30 mg/j.

## **IV) Insuffisance rénale et hormones thyroïdiennes :**

Le rein joue un rôle important dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes (dégradation et excrétion). Il n'est donc pas surprenant que la dysfonction rénale conduise à une perturbation de la physiologie thyroïdienne.

L'IRC affecte l'axe hypothalamo hypophyso thyroïdien et le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes. [9]

Les hormones thyroïdiennes influencent la plupart des organes. Elles sont secrétées par la glande thyroïde sous le contrôle de la thyroïdostimuline (TSH), elle-même régulée par la thyrotropin-releasing hormone (TRH). La thyroxine T4 est produite seulement par la glande thyroïde alors que la thyronine T3 est produite initialement par la désiodation locale de la T4 par une enzyme la T4-5D-désiodase dans les autres tissus, incluant le rein. Le rein contient l'isoforme D1 de cette enzyme, qui devient moins active en cas d'urémie. Les HT exercent leur effet primaire après leur liaison à leur récepteur nucléaire.

L'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde peut être affecté, entraînant ainsi une altération de la production hormonale, de sa distribution et de son excrétion. Ainsi, les anomalies des tests des fonctions thyroïdiennes sont fréquemment retrouvées au cours de l'urémie. [9]

### **1- Anomalies biologiques :**

Il existe un profil hormonal particulier au cours de l'IRC. La T3 basse est le désordre le plus commun et l'hypothyroïdie infra clinique peut être également retrouvée au cours de l'IRC. La concentration de T4 peut être normale ou légèrement réduite. [10]

Le taux de T3 libre est à la limite inférieure de la normale ou légèrement diminué, correspondent à une diminution de la conversion périphérique de

T4 tandis que la dégradation tissulaire de T3 reste normale. Il ne s'agit toutefois pas du syndrome habituel de « basse T3 » rencontré dans de multiples pathologies, car la T3 reverse périphérique n'est pas augmentée ; les anomalies nutritionnelles de l'IRC ne sont donc pas seules en cause. [11]

Les données épidémiologiques suggèrent que les patients avec insuffisance rénale chronique en pré dialyse ont un risque élevé d'hypothyroïdie le plus souvent infraclinique. [9]

Une étude a montré qu'environ 18% des patients atteints d'IRC ont une hypothyroïdie primaire subclinique. [12]

La prévalence de l'hypothyroïdie primaire, notamment dans la forme infraclinique, augmente à mesure que le DFG diminue. Une étude récente a montré une prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique de 7% chez les patients avec DFG estimé à 90 ml / min par 1,73 m<sup>2</sup> alors qu'elle a augmenté à 17% chez des patients avec DFG à 60 ml / min par 1,73 m<sup>2</sup>. [10]

La prévalence de l'hypothyroïdie est plus élevée chez les femmes et est associée à une fréquence accrue de titres élevés des anticorps anti-thyroïdiens. [10]

Un taux de T3 et de T4 bas, même en cas de réponse adaptative lors d'une maladie rénale chronique, est associé à une mortalité cardiovasculaire augmentée, toutes causes confondues, chez le patient urémique. [9]

## 2- Mécanismes physiopathologiques :

Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent avoir un changement dans les fonctions thyroïdiennes avec un statut clinique euthyroïdien.

L'iodure est filtré au niveau glomérulaire. Ainsi, son excrétion est diminuée en cas d'insuffisance rénale avancée conduisant à son élévation plasmatique et une augmentation de sa fixation thyroïdienne. L'augmentation de l'iode inorganique

peut potentiellement bloquer la production des hormones thyroïdiennes (effet Wolff-Schaikoff), expliquant la fréquence des goitres hypothyroïdiens chez les patients avec insuffisance rénale chronique.

La plupart des patients avec insuffisance rénale terminale ont une diminution plasmatique du taux de T3 libre reflétant une diminution de la conversion de la T4 (thyroxine) en T3 périphérique et cela sans augmentation de la reverse T3 (rT3) métaboliquement inactive.

De tels changements chez les patients avec maladie rénale chronique et insuffisance rénale terminale sont dus à des altérations de la 5 $\alpha$ -désiodation périphérique.

Le taux bas de T3 total peut également être le reflet d'une acidose métabolique et d'une réduction de sa liaison protéique. En effet, les hormones thyroïdiennes circulantes sont normalement fixées à la thyroxine binding globuline (TBG) et, à un moindre degré, à la préalbumine et à l'albumine. La TBG et l'albumine circulant sont à des taux habituellement normaux en cas d'urémie (en l'absence de syndrome néphrotique). Les toxines urémiques au cours de l'insuffisance rénale peuvent inhiber les liaisons protéines/ hormones. Par exemple, l'urée, la créatinine, les indols et phénols inhibent de façon importante la liaison de la T4 [13]. Cette inhibition peut expliquer pourquoi certains patients insuffisants rénaux chroniques présentent un taux plasmatique bas de T4. [14]

Les acides gras libres et certains médicaments peuvent également interférer avec la liaison de la T4 à la TBG. L'héparine et le furosémide inhibent la liaison de la T4 aux protéines plasmatiques et peuvent transitoirement élever la T4 libre.

La concentration plasmatique de la TSH est habituellement normale au cours de l'insuffisance rénale chronique. Cependant, la réponse de la TSH à la TRH est le plus souvent altérée avec un temps de retour au taux basal prolongé. La réduction

de la clairance rénale peut contribuer à un retard de récupération d'autant que la TSH et la TRH sont normalement éliminées par le rein. Il se peut également que les toxines urémiques soient à l'origine d'une dysfonction de l'axe hypothalamo hypophysaire. En effet, comparé aux sujets normaux, les patients avec une insuffisance rénale chronique ont une difficulté à élever leur TSH et la sécrétion pulsatile de TSH est limitée en

Amplitude. [9]

Mais les patients en IRC qui développent une authentique hypothyroïdie sont capables d'avoir des chiffres de TSH très augmentés et une réponse exagérée au test à la TRH.[11]

La figure ci dessous résume les effets de la maladie rénale chronique sur les hormones thyroïdiennes.

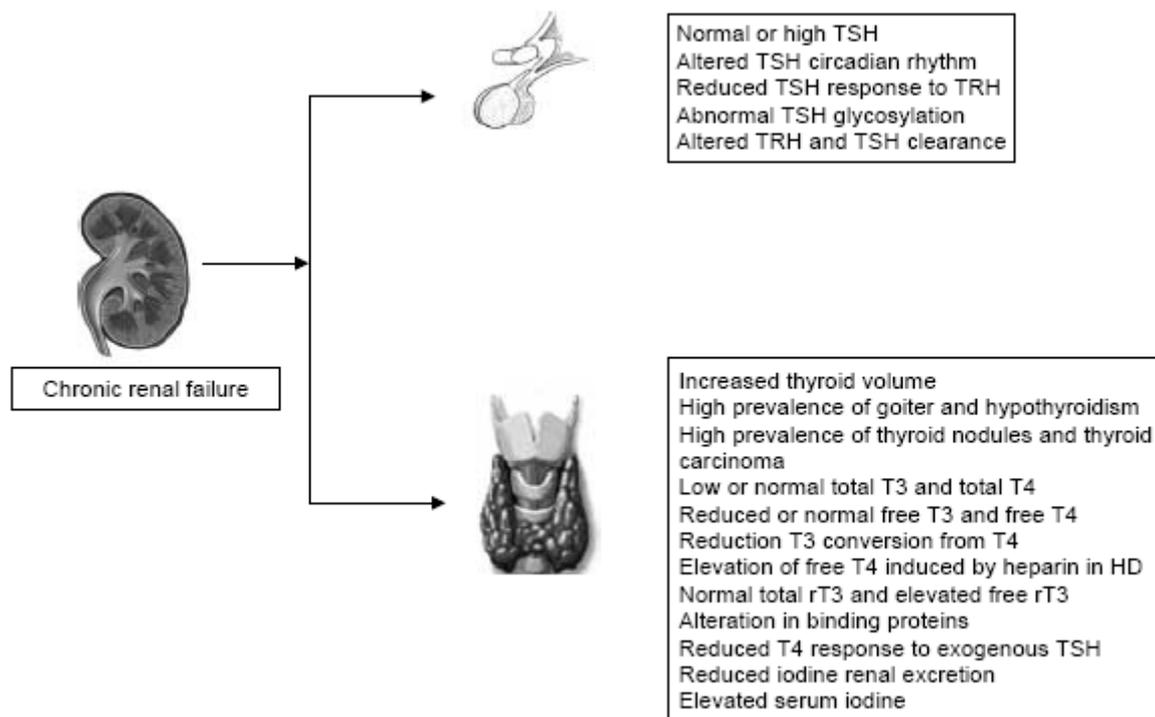


Figure 3 : Effets de la maladie rénale chronique sur l'axe hypothalamus- hypophyse- thyroïde. [10]

### **3- Goitre au cours de l'IRC :**

Il y a une augmentation de la prévalence du goitre (0-9%) chez les patients atteints d'IRC. Cela peut être dû à la diminution de la clairance des iodures minéraux, provoquant un effet hypertrophique sur le tissu de la glande thyroïde menant à goitre [15].

Une diminution de la clairance de substances goitrigènes comme l'acide aryle en raison de l'IRC peut également être un facteur. L'augmentation des niveaux d'iode sérique peuvent entraîner au long cours un effet Wolff Chaikoff. [12]

L'hypertrophie de la glande thyroïde, les nodules thyroïdiens et le carcinome thyroïdien sont plus fréquents chez les patients avec une maladie rénale sévère que dans la population générale. [9]

### **4- Prise en charge thérapeutique :**

Les taux relativement bas de  $T_3$  rencontrés chez les IRC pourraient avoir un effet protecteur à l'égard du catabolisme protéique exagéré de l'urémie car l'administration d'hormones thyroïdiennes dans le but d'augmenter les taux circulants de  $T_3$  se solde par une balance azotée négative. Pour cette raison, la supplémentation hormonale doit être prudente et réservée aux patients ayant une hypothyroïdie intrinsèque. [11, 12]

## **V) Insuffisance rénale chronique et axe gonado–prolactinique :**

L'insuffisance rénale chronique est responsable de nombreux désordres métaboliques qui peuvent avoir des conséquences sur la fonction reproductive.

### **1)- Chez l'homme :**

Chez l'homme, l'insuffisance rénale chronique entraîne un hypogonadisme hypergonadotrope, une hyperprolactinémie, des altérations spermatiques, une baisse de la libido et une dysfonction érectile (DE). Tous ces éléments entraînent donc une baisse de la fertilité. [16]

La prévalence de la dysfonction érectile au cours de l'IRC est d'environ 49 à 55 %. [16, 17].

#### **a- Perturbations de la fonction gonadique :**

En cas d'IRC la testostérone plasmatique totale ou libre est modérément abaissée en dépit d'un taux normal de *thyroxin binding globulin* (TBG).

Sur le plan central, il a été observé des taux de gonadotrophines follicle stimulating hormone [FSH] et luteinizing hormone [LH] significativement augmentés chez les patients en IRC.

Au niveau testiculaire, il peut exister des anomalies de la spermatogenèse touchant les stades tardifs hormonodépendants. [11]

#### **b- Mécanismes physiopathologiques :**

L'IRC chez l'homme est associée à une atteinte mixte périphérique et centrale de l'axe gonadotrope.

L'augmentation des taux de gonadotrophines FSH et LH est essentiellement due à la levée du rétrocontrôle négatif des testicules sur l'axe hypothalamo–hypophysaire et à la baisse de l'intensité des pics de GnRH. On estime qu'environ 66 % des patients hémodialysés souffrent d'hypogonadisme hypergonadotrope, ainsi

qu'une hyperprolactinémie, entraînant alors une altération de la pulsatilité de la GnRH. [16]

La réponse de la testostérone à l'hCG (human chorionic gonadotropin) est amortie. Les anomalies testiculaires sont considérées comme le reflet d'une toxicité directe de l'urémie, mais d'autres facteurs peuvent intervenir : hémochromatose secondaire chez des patients polytransfusés, déficit en zinc. [11]

L'histologie testiculaire des patients hémodialysés retrouve des calcifications et de la fibrose interstitielle avec des lésions des tubes séminifères, ceci s'associant à une diminution du nombre de spermatoocytes matures, voire une aplasie des cellules de la lignée germinales. Ces perturbations histologiques entraînent à la fois un retentissement sur la fonction endocrine, s'observant par une diminution des taux de testostérone libre et totale avec une SHBG qui reste normale, et un retentissement sur la spermatogenèse.

En outre, une variété de médicaments couramment prescrits aux patients au cours de l'IRC tels que les IEC / ARAII, la spironolactone, le kétoconazole, les glucocorticoïdes, statine ou cinacalcet ont été signalés à interférer directement avec la synthèse d'hormones sexuelles.

L'hypogonadisme chez les patients en IRC est associée à la rigidité artérielle, la dysfonction endothéliale et le risque élevé d'événements cardiovasculaires. [17]

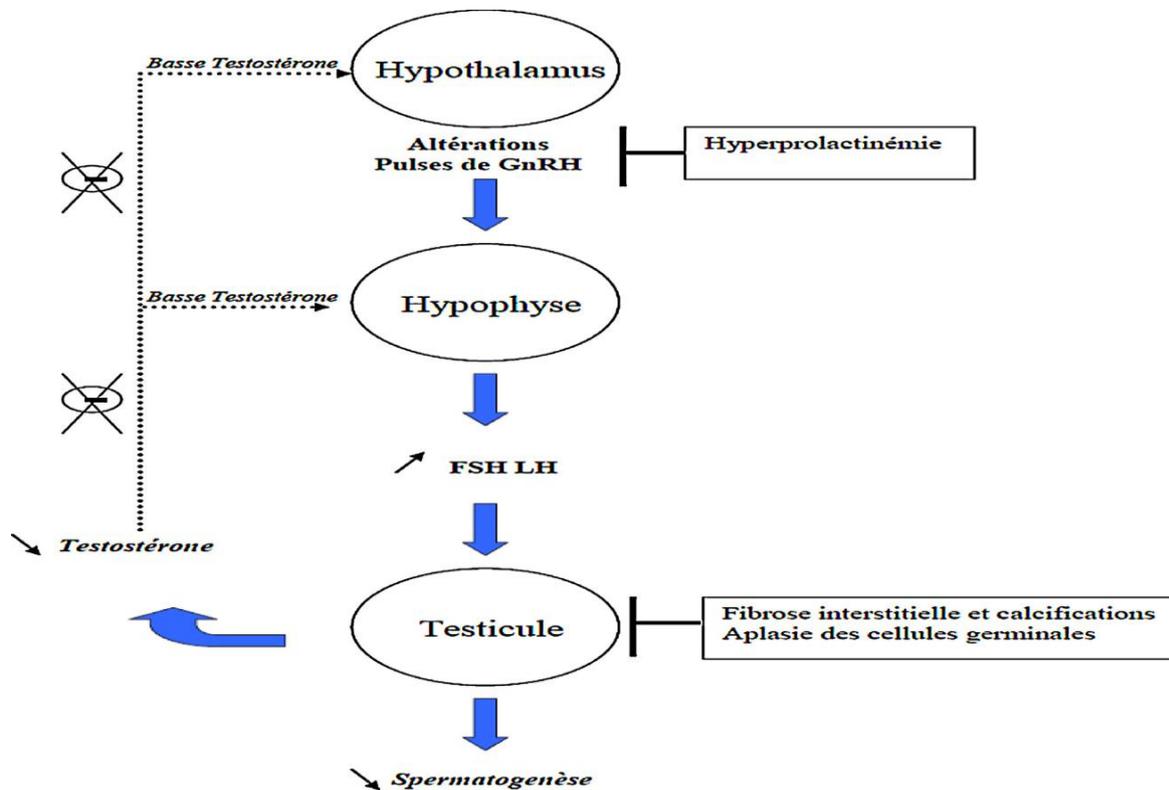


Figure 4. Axe hypothalamo–hypophyso–gonadique de l’homme insuffisant rénal chronique.[16]

c- Prise en charge thérapeutique :

- **Androgénothérapie :**

L’androgénothérapie n’améliore pas systématiquement la fonction sexuelle. Une étude contrôlée de la thérapie de substitution d’androgène chez l’homme en IRC a été rapportée, cette étude a objectivé que la testostérone augmente relativement la libido et l’activité sexuelle. [18]

Il a été suggéré par plusieurs études que la dysfonction érectile n’est pas améliorée par la substitution de la testostérone. [19]

La correction de l’hypotestostéronémie est d’efficacité limitée. En revanche, la correction de l’hyperprolactinémie (après contrôle de son étiologie) peut être envisagée lorsque celle-ci est très augmentée et s’accompagne d’une baisse de la libido. [20]

- **Correction des carences :**

Il a été montré que la correction de la carence en zinc chez les patients insuffisants rénaux pouvait entraîner une amélioration de la fonction sexuelle et de l'érection. Sur le plan biologique, cette correction entraîne une augmentation de la testostérone, une diminution de la LH, de la FSH et de la prolactine.

- **Corrections des facteurs aggravants**

La correction de l'anémie chronique par un traitement par érythropoïétine recombinante a un effet positif sur la qualité de la sexualité et sur la fonction érectile. [20]

Une prise en charge optimale de la DE chez les insuffisants rénaux permettrait certainement d'améliorer sensiblement la qualité de vie de ces patients. [20]

- **La transplantation**

La greffe rénale semble améliorer les paramètres spermatiques, les paramètres hormonaux et la vie sexuelle de ces patients. Les taux de FSH, LH et prolactine s'améliorent après la transplantation, les taux de testostérone s'élèvent mais restent cependant diminués par rapport à la population témoin, ces taux étant directement dépendants du débit de filtration glomérulaire.

Les paramètres spermatiques s'améliorent et une normalisation peut être observée à partir de 2 ans après la greffe. En revanche, l'utilisation de certains immunosuppresseurs nécessaires à la tolérance de la greffe peut parfois altérer la fonction testiculaire selon les molécules utilisées.

## **2)- Chez la femme :**

L'IRC chez la femme est responsable d'une diminution de la libido, d'une dysovulation et d'une baisse de la fertilité. [17]

### **a- Perturbations de la fonction gonadique :**

En cas d'IRC Les taux circulants de 17 · œstradiol et de progestérone sont diminuées et la morphologie endométriale est anormale chez 80 % des femmes hémodialysées.[16]

La sécrétion de LH et FSH est très perturbée avec, tout au long du cycle, des oscillations sans pic individualisé ; c'est cette disparition de la composante cyclique de la sécrétion de gonadotropines, la sécrétion tonique basale étant intacte, qui est à l'origine des anomalies du cycle. [16]

Ces perturbations endocriniennes ont pour conséquence une dysovulation d'origine multifactorielle expliquant en grande partie les troubles du cycle et donc l'infertilité.

Parallèlement, les ménorragies observées s'expliquent également en partie par une altération de la fonction plaquettaire. [16]

### **b- Mécanismes physiopathologiques :**

Chez la femme, les perturbations hypothalamiques jouent un rôle majeur et la dysfonction ovarienne ne semble directement en cause que dans la stérilité. Au stade d'IRC avancée on peut rencontrer aussi bien une aménorrhée que des ménométrorragies. Les cycles sont anovulatoires chez la majorité des patientes.

La disparition de l'ovulation entraîne un déséquilibre hormonal responsable des ménométrorragies fréquentes et parfois d'ovaires polykystiques.

Les anomalies sont hypothalamiques et non pas hypophysaires. Après la ménopause, les taux de LH et FSH s'élèvent normalement, montrant l'intégrité de la réponse hypophysaire aux variations des hormones périphériques circulantes.

Si la fécondité des femmes en IRC sévère est globalement basse, une grossesse peut survenir même chez une femme aménorrhéique. Dans le cas d'une IRC modérée, une grossesse peut être menée à terme au prix d'une hypotrophie fréquente et d'une prématurité quasi constante, avec un risque maternel non négligeable lié à l'aggravation de l'hypertension artérielle et de l'IRC. En dialyse, la grossesse est rare et le pronostic fœtal est mauvais. .[11]

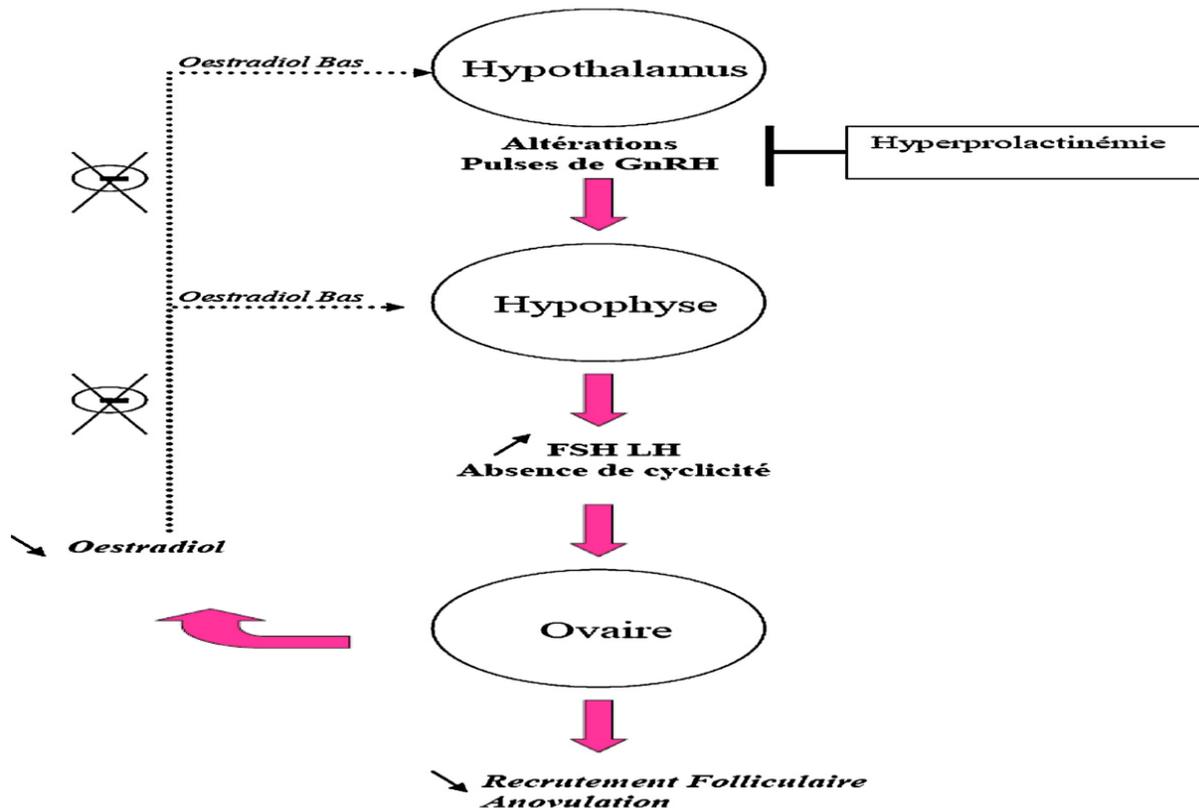


Figure 5. Axe hypothalamo–hypophyso–gonadique de la femme insuffisante rénale chronique. [16]

c- Prise en charge thérapeutique :

Le traitement progestatif est doublement justifié par la nécessité d'éviter les ménométrorragies susceptibles d'aggraver l'anémie et celle d'une contraception efficace excluant les estroprogestatifs de synthèse.

La transplantation normalise les fonctions gonadiques, en tout cas lorsque la fonction rénale est normale, et si l'on conseille habituellement aux patientes

transplantées d'attendre 1 à 2 ans avant de débuter une grossesse afin que la fonction rénale soit parfaitement stabilisée, le pronostic, aussi bien fœtal que maternel, est excellent. [11]

**Tableau 2. Impact de l'insuffisance rénale sur la fonction reproductive. [16]**

Insuffisance rénale chronique		Insuffisance rénale chronique	
<p><i>Altération de la spermatogenèse</i>            Oligozoospermie, azoospermie            Diminution de la mobilité            Hypospermie            Lésions testiculaires</p>		<p><i>Anovulation d'origine centrale</i>            Altération de la pulsativité de la GnRH            Absence de cyclicité de la LH            Élévation des taux de FSH            Hyperprolactinémie</p>	
<p>Aplasie des cellules germinales            Diminution des spermatoocytes matures            Fibrose interstitielle et calcifications            Altération de la fonction endocrine :            diminution de la testostérone plasmatique  <i>Perturbation de l'axe gonadotrope</i>            Taux de LH et de FSH augmentés            Hyperprolactinémie</p>		<p><i>Conséquences périphériques</i>            Diminution des taux de progestérone et d'œstradiol            Morphologie endométriale anormale</p>	

### 3) Insuffisance rénale chronique et hyperprolactinémie :

L'hyperprolactinémie est une altération endocrinienne fréquente au cours de l'IRC, chez les deux sexes sa prévalence chez les IRC varie de 30% à 65%. [21]

L'hyperprolactinémie est généralement modérée qui n'entraîne qu'exceptionnellement une galactorrhée, mais participe aux perturbations fonctionnelles hypothalamo-hypophysaires. [11]

Cette hyperprolactinémie s'explique à la fois par la diminution de sa clairance métabolique d'environ 33 %, mais aussi par l'augmentation de sa sécrétion par les cellules lactotropes qui sont moins sensibles à l'inhibition dopaminergique. Cette diminution de sensibilité s'explique soit par altération de la liaison du récepteur avec son ligand, soit par altération directe du récepteur membranaire lié à la maladie chronique. [16]

L'administration de bromocriptine à faible dose est parfois efficace. La correction de l'anémie par l'EPO réduit l'hyperprolactinémie. [11]

## VI) insuffisance rénale chronique et axe somatotrope :

### 1- Perturbations de l'axe somatotrope :

Au cours de l'IRC, les différents troubles nutritionnels, hydro-électrolytiques, métaboliques et osseux, retentissent sur le fonctionnement de l'axe somatotrope.

On a longtemps cru qu'il existait une hypersécrétion de GH au cours de l'IRC, à cause de la présence d'oligomères et de produits de dégradation immunoréactifs. Grâce aux techniques actuelles de dosage et de calcul de la sécrétion intégrée sur 24 heures, ont été mises en évidence des perturbations complexes. [11]

Les anomalies de la fonction somatotrope dans l'insuffisance rénale chronique sont dominées par une insensibilité partielle à la GH et à l'IGF I :

- ✓ L'insensibilité partielle à la GH se traduit par des taux plasmatiques de GH élevés, de GHBP (protéine liante de la GH) abaissés, et d'IGF I bas compte tenu des taux élevés de GH; elle pourrait être due à l'insuffisance rénale elle même, à l'acidose, ainsi qu'à une sous-nutrition fréquemment associée.
- ✓ L'insensibilité partielle à l'IGF I se traduit par des taux plasmatiques d'IGF I normaux ou élevés, mais avec bioactivité réduite, des IGFBP (protéines liantes des IGFI) mal éliminés par le rein jouant un rôle de séquestration et d'inhibition de l'activité des IGF, et un possible dysfonctionnement du récepteur d'IGF I. [22,23]

## 2- Mécanismes physiopathologiques :

La sécrétion spontanée nocturne de GH demeure pulsatile. Les taux de base, les pics de GH et la concentration intégrée de GH en 24 heures sont plus élevés en cas d'insuffisance rénale chronique sévère ou de dialyse que chez les sujets normaux. [22,23]

Chez les enfants ayant une IRC. L'absence de corrélation entre le taux de GH circulant et la

vitesse de croissance sont en faveur d'une résistance partielle à la GH.

Chez l'homme, l'abaissement de la GHBP, quel que soit le stade de l'insuffisance rénale chronique, est un argument supplémentaire en faveur d'une insensibilité à la GH en relation avec l'insuffisance rénale.

Le taux d'IGF I varie en fonction de l'âge et du degré d'insuffisance rénale. Il est influencé par la sous-nutrition fréquemment associée à l'insuffisance rénale chronique. L'acidose métabolique est également responsable d'une diminution de la synthèse d'IGF I.

Quel que soit le stade de l'insuffisance rénale chronique, les taux d'IGFBP sont élevés à des degrés variables. Cette augmentation semble liée à l'altération de l'épuration rénale.

Le ratio IGF I/IGFBP est ainsi fortement perturbé et un excès d'IGFBP inhiberait l'action d'IGF I au niveau de son récepteur et serait une des causes principales du retard de croissance dans l'insuffisance rénale chronique. [22,23]

L'axe somatotrope est donc affecté à différents niveaux chez les patients atteints d'IRC, avec des conséquences sur la croissance qui sont observées chez les enfants. Concernant l'adulte c'est le métabolisme global et surtout protéique qui est altéré. [23]

Les données concernant des adultes ayant un hypopituitarisme avec un déficit sévère en GH non traité montrent qu'ils ont une masse musculaire réduite et une force musculaire diminuée par rapport aux témoins sains. Aussi, les adultes avec un déficit isolé en GH héréditaire due à une mutation dans le gène GH-récepteur de l'hormone et les adultes ayant une insensibilité à la GH ont un phénotype similaire.

GH et IGF-I stimulent la synthèse des protéines et réduisent leur oxydation, mais n'ont aucun effet sur la protéolyse. [23]

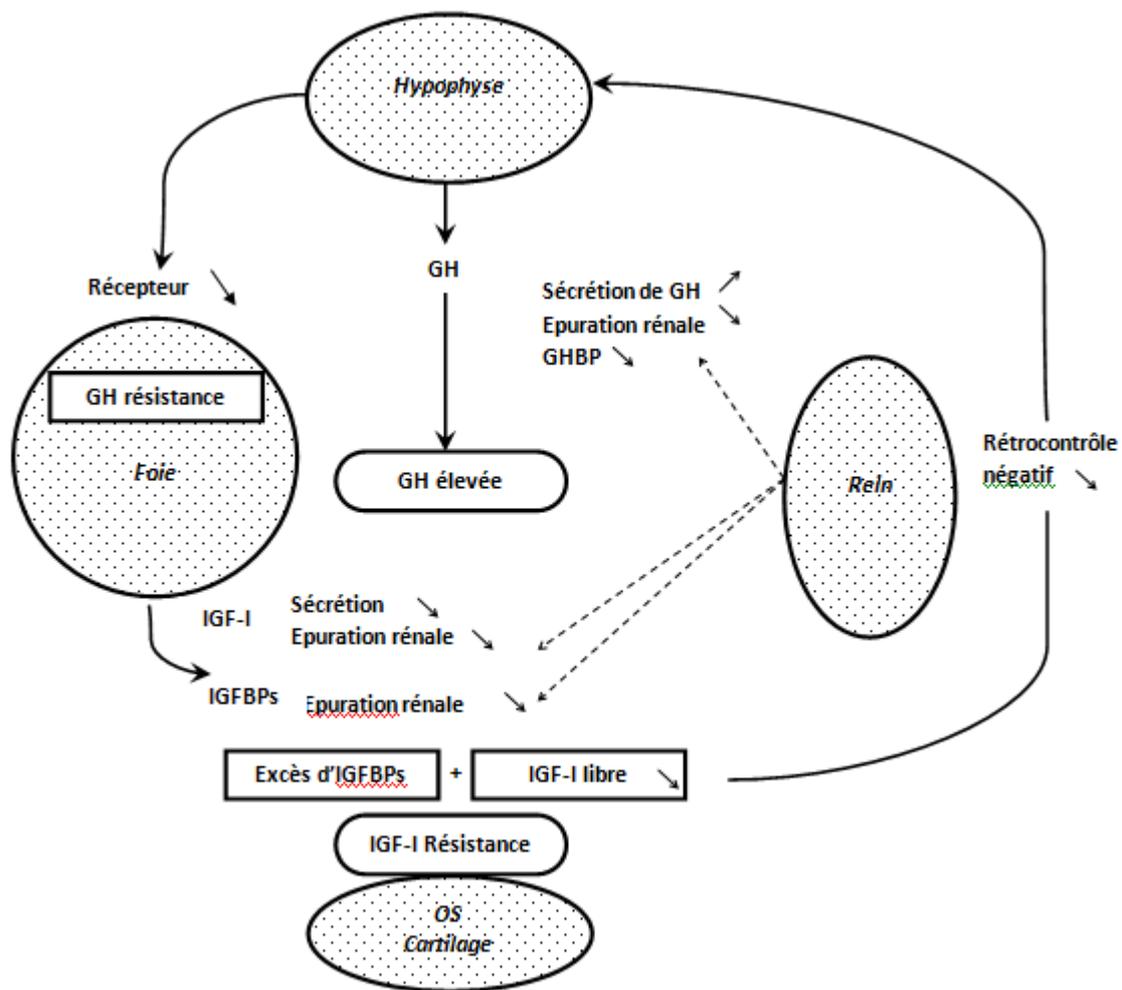


Figure 6. Axe somatotrope dans l'insuffisance rénale. [22]

### 3- Traitement par GH :

Le traitement par Growth hormone (rhGH) est constamment efficace sur la croissance et l'anabolisme protidique, sans accélérer la maturation osseuse. Ce traitement est proposé chez l'adulte à titre anabolique. [11]

Chez l'enfant généralement les doses de GHr utilisées pour le traitement des enfants IRC sont supérieures à celles utilisées pour les enfants avec déficit en GH.

Des études ont montré que l'administration à court terme de la GH chez des patients adultes en dialyse aboutit à la réduction des niveaux de l'urée sanguine et du catabolisme des protéines. L'apport protéique et calorique chez ces patients n'a pas été changé, ce qui indique un effet anabolisant et une meilleure utilisation des protéines alimentaires en réponse à l'hormone de croissance.

La réduction du catabolisme protéique nette en réponse au traitement par GH a été associée à une augmentation sérique du rapport IGF-I / IGFBP-3 et une diminution des taux sériques de l'IGFBP-1, indiquant une augmentation possible de la fraction sérique libre d'IGF-I disponible pour une action périphérique et permettant d'atteindre les effets anabolisants de GH qui ont été observés dans ce groupe de patients.

Ceci indique que l'état nutritionnel des patients est améliorée et / ou le catabolisme est atténuée en réponse à un traitement par GH.

Des études ont montré que la masse maigre a augmenté à 6 mois en réponse à un traitement par GH, reflétant ainsi un effet anabolisant protéique à long terme du traitement.

Les résultats d'une étude randomisée montrent une augmentation des niveaux musculaires et de l'albumine sérique sous traitement par GH, indiquant donc une amélioration de l'état nutritionnel des patients de l'étude. Il a été noté également une légère amélioration de la qualité de vie en réponse au traitement par GH. [23]

## VII) Insuffisance rénale chronique et axe hypothalamo

### hypophyso surrénalien :

L'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien a été peu étudié en cas d'IRC. Parce que les symptômes de l'hypercortisolisme (par exemple, l'ostéopénie, la distribution anormale des graisses, susceptibilité aux infections), et d'hyperaldostéronémie (par exemple, l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, des troubles électrolytiques) sont fréquents au cours de l'IRC.

Les glucocorticoïdes et l'aldostérone sont excrétés par les reins et le métabolisme du cortisol est en partie régulé par les reins.

Les patients IRC présentent des altérations de la dynamique de cortisol dans laquelle les niveaux de cortisol plasmatique sont augmentés, avec un rythme circadien respecté et une résistance au freinage par la dexaméthasone. [17]

#### **1– ACTH (Adrenocorticotropic Hormone) :**

Les taux d'ACTH sont généralement normaux au cours de l'insuffisance rénale chronique.

Il paraît que la relation entre l'ACTH et le cortisol plasmatique semble intacte chez les patients en IRT. [24]

En plus de contrôler la stéroïdogénèse, l'ACTH se distingue également comme un agoniste physiologique du système de la mélanocortine. Les données cliniques et expérimentales suggèrent que l'ACTH peut avoir un effet antiprotéinurique, hypolipémiant et néphroprotecteur, qui ne sont pas entièrement expliqués par ses effets sur la stéroïdogène.[17]

## 2- Cortisol et aldostérone :

Au cours de l'IRC la demi-vie du cortisol est prolongée et sa liaison à la CBG est diminuée. Le rétrocontrôle négatif est altéré, mais le rythme circadien du cortisol est conservé. Il existerait une résistance périphérique au cortisol expliquant l'absence d'anomalie clinique en présence de concentrations légèrement augmentées de cortisol libre dans le plasma. [11]

Il a été suggéré que les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ont une diminution de la sensibilité au rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes évaluée par le freinage à la dexaméthasone. [24]

Les récepteurs minéralocorticoïdes (RM) lient à la fois l'aldostérone et le cortisol avec une affinité similaire. Dans les conditions normales le cortisol est incapable d'activer le RM car il est converti en métabolite inactif de cortisone par la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (11 $\beta$ HSD2).

L'activité de 11 $\beta$ HSD2 est réduite chez les patients hémodialysés avec une augmentation de métabolites du cortisol consécutive, ce qui peut expliquer l'amélioration observée de l'effet négatif de l'aldostérone par la coexistence de concentrations élevée de cortisol.

En outre, les concentrations de cortisol peuvent être particulièrement importantes dans des cellules n'exprimant pas la 11 $\beta$ HSD2, alors que cette enzyme est présente principalement dans les artères des reins et, il est très peu exprimé dans le cœur. [17]

Dans une analyse récente, Dreschler et al. ont évalué les concentrations de cortisol et de l'aldostérone dans 1255 patients hémodialysés diabétiques participant à l'étude allemande du diabète et de dialyse. La présence conjointe des niveaux élevés de cortisol et d'aldostérone est associée à la mort subite d'origine cardiaque, ainsi que la mortalité toutes causes confondues.

En conclusion, la présente étude a démontré que les niveaux de cortisol augmentent progressivement que la fonction rénale diminue. [25]

La mesure de Cortisol salivaire est une alternative utile au dosage du cortisol plasmatique chez les patients en IRT. Ceci devrait faciliter l'exploration des patients en IRT avec suspicion de syndrome de Cushing. [24]

Une augmentation du cortisol salivaire le soir chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale doit être interprétée avec beaucoup de prudence. Par conséquent, en raison des niveaux élevés de cortisol salivaire et plasmatiques chez les patients en IRC, l'exploration d'un syndrome de cushing chez les patients en IRC continue d'être un challenge. [24]

### **3- Androgènes surrénaliens :**

Une étude a montré que les niveaux de DHEA sont abaissés en cas d'IRC. [26]

Des études ont montré que le taux de DHEA-S plasmatique a été significativement réduit chez les patients hémodialysés et qu'un niveau de DHEA-S bas était un facteur prédicteur important de mortalité liées aux maladies cardiovasculaires. [27]

La baisse de la concentration circulante d DHEA-S a été également impliquée comme un facteur de risque de progression de l'atteinte glomérulaire. [17]

Le DHEA-S peut avoir des fonctions de protection contre l'athérosclérose et les maladies cardiovasculaires, car la supplémentation en DHEA-S améliore la fonction endothéliale et la sensibilité à l'insuline chez l'homme. [17]

#### **4- Les anomalies du système rénine angiotensine : [2,11,17]**

La réponse de l'aldostérone au stimulus volémique, à l'orthostatisme, à l'ACTH et à l'angiotensine est diminuée, chez l'IRC terminal, c'est la kaliémie qui constitue le stimulus sécrétoire majeur.

On considère que la progression de l'IRC est due à l'évolution de la maladie causale jusqu'à la perte de la moitié des néphrons. Ensuite elle relève d'un processus d'auto-aggravation commun à toutes les maladies rénales, qui se traduit par une fibrose tubulo-interstitielle, une raréfaction des capillaires péri-tubulaires et une atrophie des tubules.

Au cours de l'IRC, l'activation du système rénine-angiotensine et donc la production excessive d'angiotensine II sont d'autant plus importantes que l'IRC progresse. Or l'angiotensine II joue un rôle central dans la progression de l'IRC et dans le développement des complications cardiovasculaires qui y sont liées. D'une part, elle est responsable d'une augmentation de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires qui conduit à une glomérulosclérose progressive de tous les néphrons. D'autre part, en augmentant la perméabilité des capillaires intra-glomérulaires aux macromolécules, elle majore la protéinurie qui concourt très largement au développement de la fibrose tubulo-interstitielle. Ces lésions glomérulaires entraînent une hypoxie du parenchyme rénal, qui est aggravée par l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II et par l'anémie et aboutit à l'atrophie des tubules.

De plus, l'IRC constitue un facteur de risque autonome d'une atteinte cardiovasculaire particulière qui associe une athérosclérose accélérée, plus précoce et plus sévère que dans la population générale, une artériosclérose qui est à l'origine d'une HTA systolique et d'une hypertrophie ventriculaire gauche et une

cardiomyopathie urémique associant fibrose interstitielle et raréfaction des capillaires.

Les mécanismes impliqués dans la progression de l'IRC et l'atteinte cardiovasculaire sont en relation avec un état de micro-inflammation chronique et de stress oxydant et certaines toxines urémiques liées aux protéines.

Il est donc important d'intervenir le plus tôt possible au cours des maladies rénales afin de tenter de ralentir, voire de stopper, la progression vers l'insuffisance rénale terminale. Dans ce cadre, la prévention de l'atteinte cardiovasculaire est un enjeu majeur. Il s'avère que les moyens thérapeutiques mis en œuvre pour la néphro-protection contribuent en même temps à la cardio-protection.

La diminution de la protéinurie sous l'effet du traitement est le meilleur indice prédictif de son efficacité néphroprotectrice, qui est attestée par un ralentissement ou un arrêt de la décroissance du DFG avec un retour à des valeurs correspondant au déclin physiologique. Chez les patients atteints d'IRC, un contrôle strict de la pression artérielle est fondamental à la fois pour ralentir la progression de l'IRC et pour prévenir l'atteinte cardiovasculaire.

À égalité de contrôle de la pression artérielle, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont un effet néphroprotecteur supérieur à celui des autres antihypertenseurs, particulièrement chez les patients protéinuriques.

## 5- Les catécholamines :

Les catécholamines sont généralement élevées en raison du ralentissement de la dégradation liée à une activité cathécol-O-méthyltransférase (COMT) réduite au cours de l'IRC. [11]

Notre objectif était de mettre en évidence les perturbations endocriniennes associées à l'insuffisance rénale chronique et de détailler leurs mécanismes physiopathologiques et les modalités de leur prise en charge.

Notre étude concerne 75 patients en IRC chez qui un bilan hydro électrolytique et hormonal a été réalisé.

# MATERIELS

# ET METHODES

## **VIII– Matériels et méthodes :**

### **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective, intéressant des patients en insuffisance rénale chronique hospitalisés au service d'endocrinologie, diabétologie et au service de néphrologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

Critères d'inclusion : Patients hospitalisés, présentant une insuffisance rénale chronique.

Critères d'exclusion : Patients présentant une insuffisance rénale aiguë, patients présentant une pathologie thyroïdienne préexistante, patients sous biphosphonates.

### **2–Modalités du recueil des données :**

Une fiche d'exploitation a été utilisée, où ont été recueillies les données suivantes :

- Les données démographiques.
- Les antécédents personnels et familiaux.
- Les données de l'examen clinique et du bilan biologique incluant le bilan hydro-électrolytique et le bilan hormonal.
- Les traitements prescrits.

### **3– Analyse statistique :**

Les données ont été saisies et analysées sur Excel 2010.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes, et les variables qualitatives en effectifs et pourcentages.

# RESULTATS

## IX- Résultats :

### 1-Description de la population :

#### L'âge :

L'âge de nos patients variait entre 17 ans et 87 ans, avec une moyenne d'âge de 55 ans et une prédominance de la tranche d'âge des patients âgés de plus de 60 ans (50,66% des cas).

**Tableau 1 : répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.**

L'âge	Effectif	Pourcentage
10 - 20	4	5,33%
21- 30	3	4 %
31 - 40	9	12%
41 - 50	8	10,66%
51 - 60	13	17,33%
>60	38	50,66%

### Le sexe :

Les femmes présentaient 57% de la population étudiée, par rapport à 43 % des hommes avec un sexe ratio de 1,3.

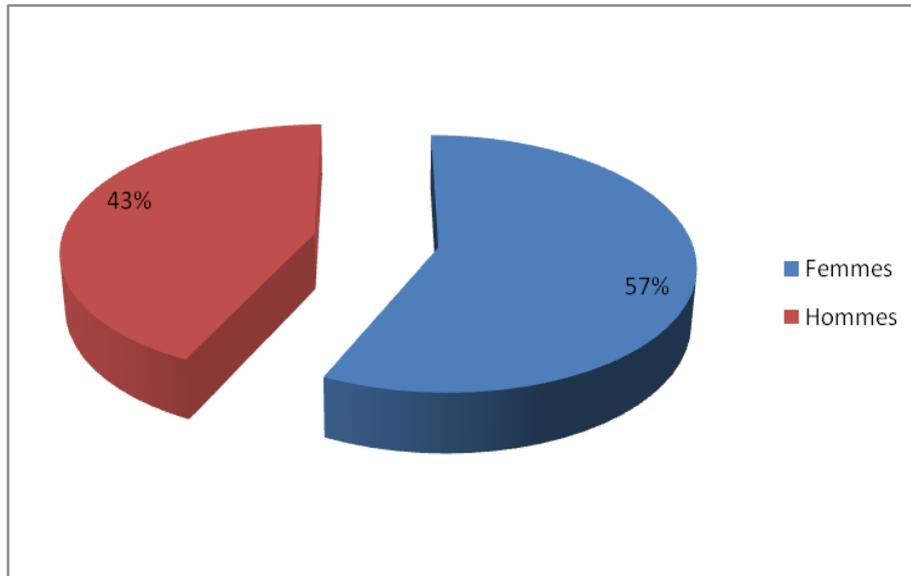


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe.

### Les antécédents :

Soixante quatre pour cent des patients sont des diabétiques et 49 % des hypertendus.

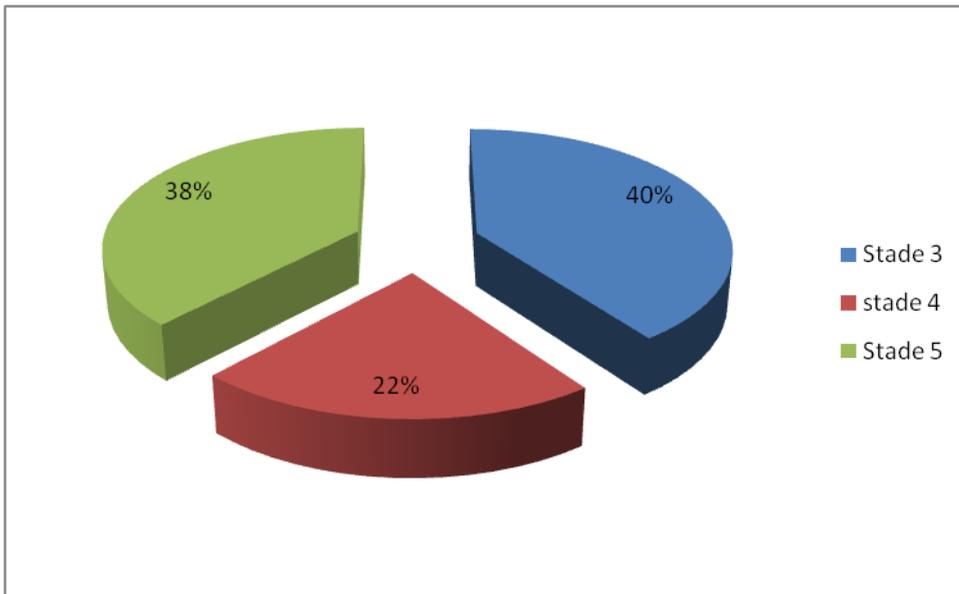
Une dyslipidémie a été retrouvée dans les antécédents de 32% de nos patients ; une goutte dans 6% des cas.

Des antécédents de goitre dans la famille ont été notés dans 9 % des cas.

Huit pour cent des patients étaient sous antidiabétiques oraux, 60% sous insuline, 20% sous statines.

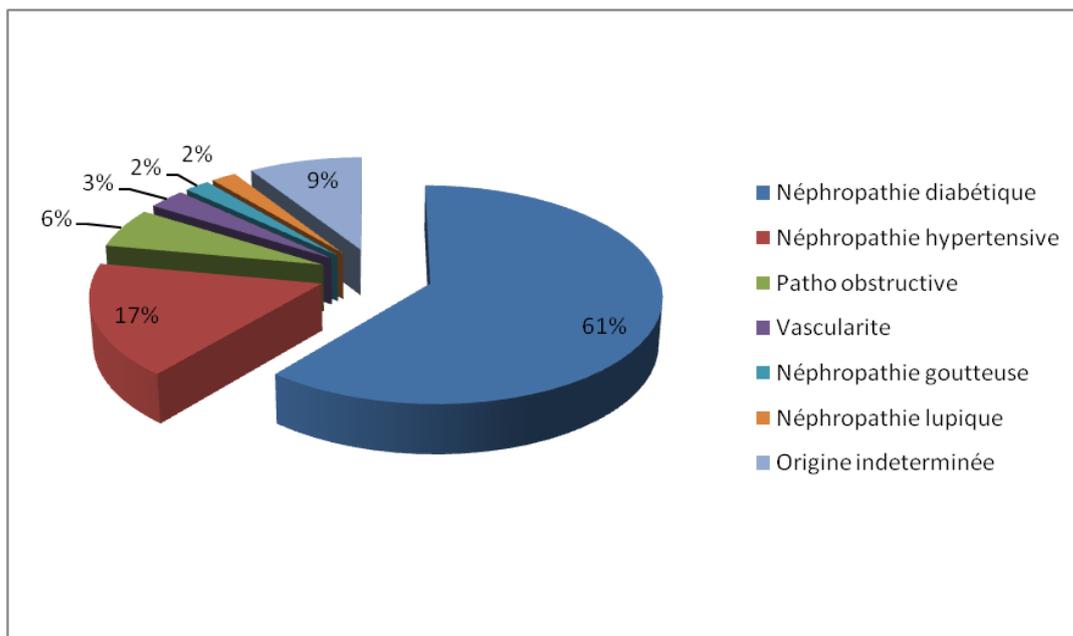
La durée moyenne d'évolution de l'insuffisance rénale chronique était de 14 mois.

L'insuffisance rénale était stade 3 dans 40% des cas, stade 4 dans 22% des cas, et stade 5 dans 38% des cas.



**Figure 2 : stades de l'insuffisance rénale chronique.**

L'insuffisance rénale a été liée à une néphropathie diabétique dans 61% des cas, une néphropathie hypertensive dans 17% des cas, une origine obstructive dans 6% des cas, une vascularite dans 3% des cas, une néphropathie goutteuse dans 2%, une néphropathie lupique dans 2% des cas et l'origine de l'insuffisance rénale était indéterminée dans 9% des cas.



**Figure 3 : les étiologies de l'insuffisance rénale.**

## 2- Les données cliniques et paracliniques :

### a- Examen clinique :

A l'interrogatoire :

- Des fourmillements des extrémités ont été retrouvés dans 8% des cas.
- Des douleurs osseuses ont été retrouvées dans 10% des cas.
- Les signes cliniques de dysthyroïdie n'ont été notés chez aucun de nos patients.
- Des troubles du cycle menstruel ont été rapportés dans 1,3% des cas, et 94,7% des patientes sont ménopausées.
- Une baisse de la libido a été notée dans 23% des cas.

Concernant les données de l'examen clinique, la moyenne de l'indice de masse corporelle était à 24kg/m<sup>2</sup> ; 33% des patients étaient en surpoids et 14 % des patients étaient obèses.

Une élévation de la tension artérielle a été retrouvée dans 15 % des cas.

### b- Résultats du bilan biologique :

#### Bilan phosphocalcique :

Chez nos patients les perturbations du bilan phospho calcique ont été comme suit :

- Une hypocalcémie a été retrouvée dans 32% des cas, avec une hypocalcémie sévère dans 4% des cas.

**Tableau 2 : Répartition des malades en fonction des résultats de la calcémie.**

Hypocalcémie	Effectif	Pourcentage
Hypocalcémie modéré	21	28%
Hypocalcémie sévère	3	4%
Calcémie normale	51	68%

- Une hyperphosphorémie a été objectivée dans 46 % des cas, la phosphorémie moyenne chez nos patients est de 52,8mg/l.

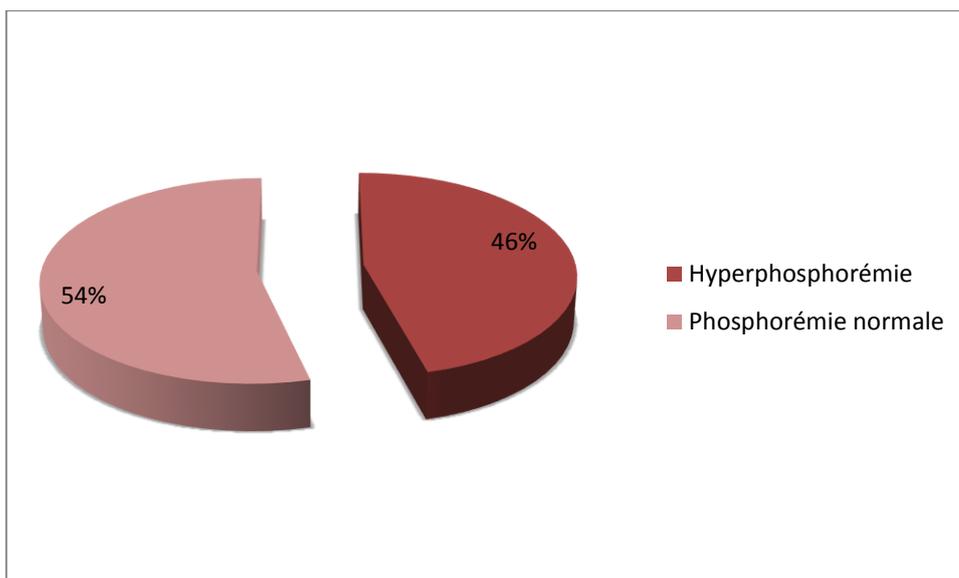


Figure 4 : répartition des patients selon les résultats de la phosphorémie.

Une association de l'hypocalcémie avec l'hyperphosphorémie a été notée dans 20% des cas.

Les phosphatases alcalines ont été élevées dans 12,5% des cas, avec une moyenne de 110UI/l et un taux maximal de phosphatases alcalines de 1062UI/l (soit 8,8 fois la normale).

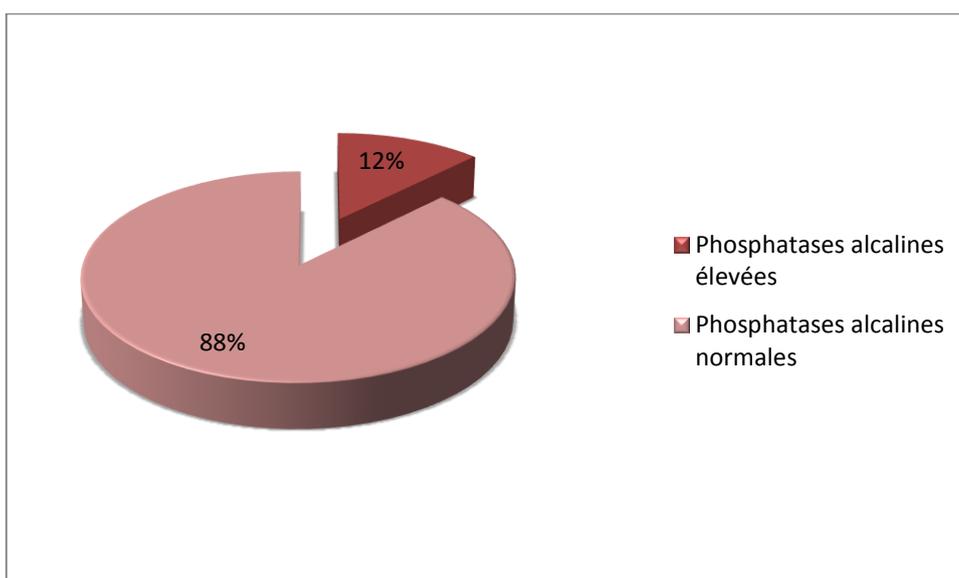


Figure 5: répartition des patients selon les résultats des phosphatases alcalines.

Une hyperparathormonémie a été observée dans 94 % des cas, avec un taux de PTH moyenne à 395pg/ml (soit 5 fois la normale), la valeur de PTH maximale chez nos patient a été de 1125pg/ml (soit 14 fois la normale) retrouvée chez un patient en insuffisance rénale terminale.

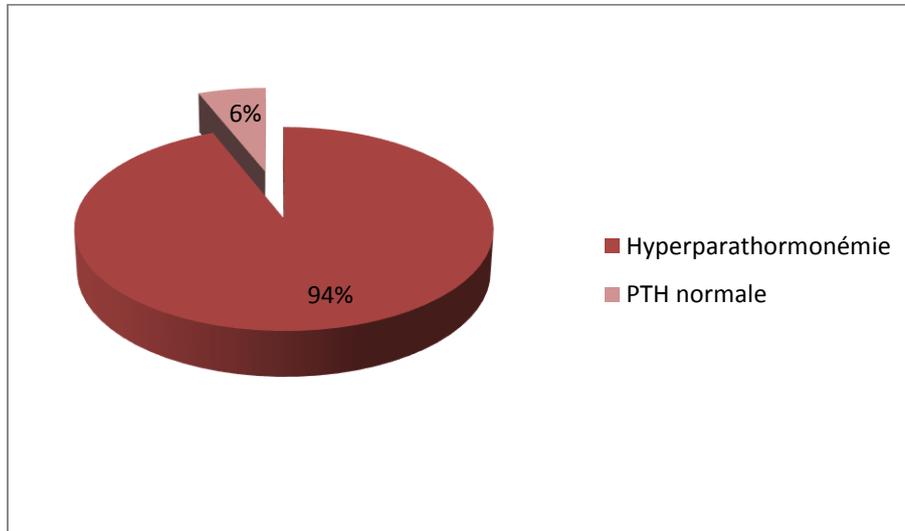


Figure 6: répartition des patients selon les résultats de la parathormone.

Dans 60% des cas les patients étaient en insuffisance en vitamine D et dans 37% des cas les patients étaient en carence, le taux minimal de vitamine D chez nos patients a été de 5ng/ml.

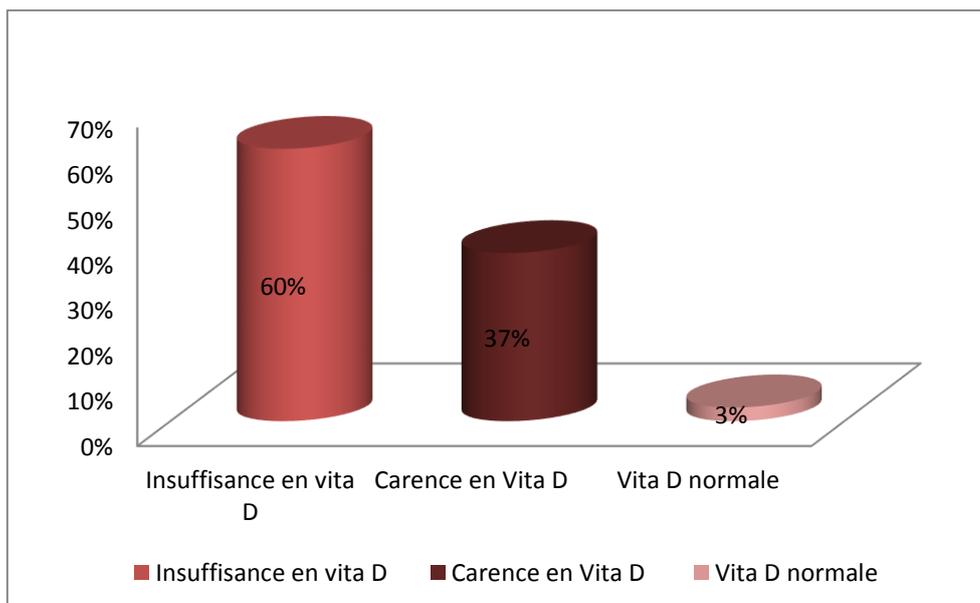


Figure 7 : répartition des patients selon les résultats de la vitamine D.

### Le bilan thyroïdien :

Une perturbation du bilan thyroïdien a été notée dans 13% des cas, avec une LT3 basse dans 9% des cas, TSH élevée dans 3% des cas, et T4 basse dans 1% des cas.

Un goitre a été retrouvé à l'examen clinique chez 3 patients soit dans 4% des cas, l'échographie cervicale avait objectivé un goitre multi hétéro nodulaire chez les 3 patients.

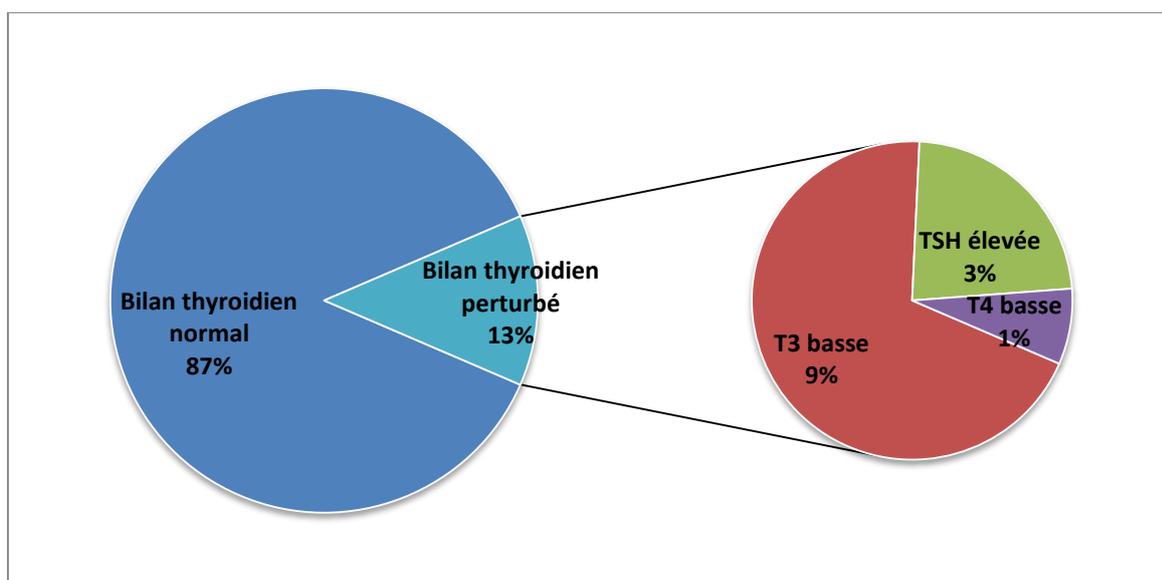


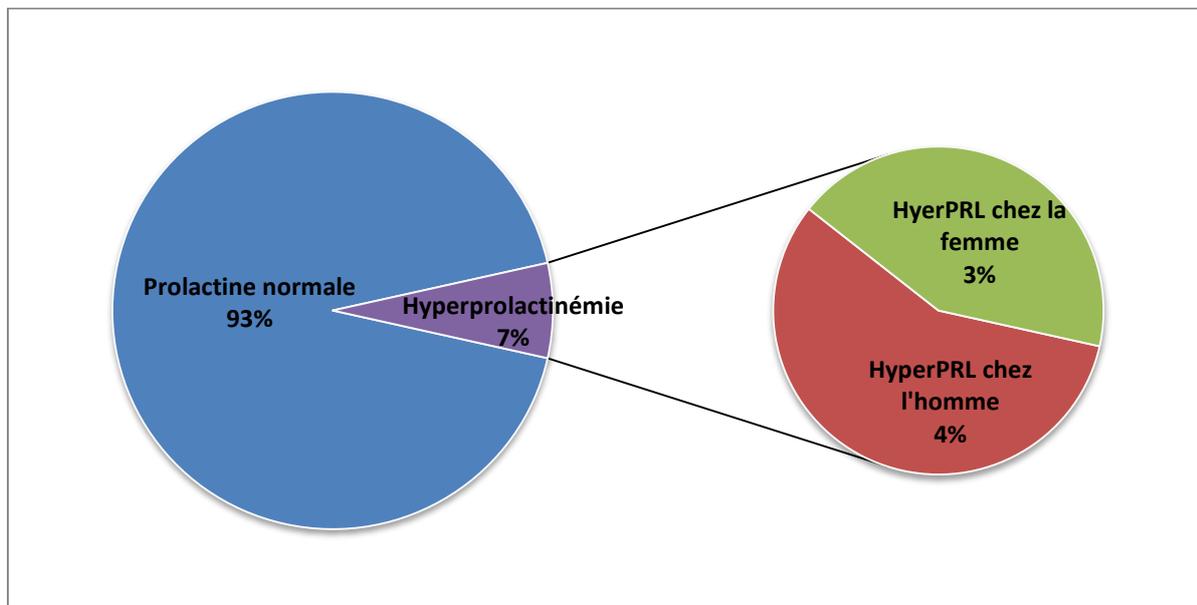
Figure 8 : répartition des patients selon les résultats du bilan thyroïdien.

### Bilan gonado prolactinique :

Une hyperprolactinémie a été observée chez 7% des cas. Cette hyperprolactinémie a été notée dans 4% des cas chez des hommes et dans 3% des cas chez des femmes.

Le taux le plus élevé de prolactine a été de 47ng/ml (2,58-18,12) retrouvé chez un patient de 62 ans.

L'hyperprolactinémie n'a pas été associée à des galactorrhées chez nos patients.



**Figure 8 : répartition des patients selon les résultats de la prolactine.**

Chez les hommes, un hypogonadisme hypergonadotrope a été observé dans 5,3% des cas et un hypogonadisme hypogonadotrope a été retrouvé dans 1,3% des cas.

Dans notre série 86% de nos patientes étaient âgées de plus de 40 ans et un hypogonadisme hypogonadotrope a été retrouvé chez une patiente de 32 ans, soit dans 1,3% des cas.

#### **Le cortisol :**

Chez nos patients, il n'a pas été noté d'élévation de la sécrétion de cortisol plasmatique.

#### **L'hormone de croissance :**

Le dosage de l'hormone de croissance a été réalisé dans 41% des cas et n'a pas objectivé d'anomalies chez nos patients.

### **3- Prise en charge thérapeutique :**

Les patients en hypocalcémie et/ou hyperphosphorémie ont été mis sous carbonate de calcium et le déficit en vitamine D a été corrigé chez tous nos patients.

Les patients ayant une dysthyroïdie ont été mis sous surveillance biologique rapprochée.

Les patients ayant une hyperprolactinémie et/ou un hypogonadisme vont également bénéficier d'une surveillance biologique rapprochée.

Les patients en insuffisance rénale terminale ont commencé, ou sont en cours de préparation pour épuration extra rénale par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

# DISCUSSION

## **X- Discussion :**

Compte tenu de l'augmentation régulière de l'incidence et de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique, cette pathologie est devenue un problème de santé publique.

Les perturbations endocriniennes associées à l'insuffisance rénale chronique doivent être dépistées précocement et une prise en charge adéquate doit être réalisée afin d'assurer une meilleure prise en charge de cette pathologie.

### **1- L'âge :**

L'âge moyen de nos patients était de 55 ans.

Dans la série de A. Mondé et al l'âge des patients en IRC a été en moyenne 39 ans.[28]

Dans l'étude de M. Abdi Ibrahim et al, les patients avaient un âge moyen de  $40 \pm 16$  ans.[29]

### **2- Stades de l'insuffisance rénale :**

Dans notre série l'insuffisance rénale était stade 3 dans 40% des cas, stade 4 dans 22% des cas, et stade 5 dans 38% des cas.

Dans la série de A. Mondé et al, l'IRC a été au stade 4 dans 27 % des cas et terminale dans 51,43% des cas. [28]

Dans la série de M. ABIDI Ibrahim 82,69% des patients ont été au stade terminal de l'IRC contre 11,54% et 5,77% respectivement pour le stade sévère et modéré. [29]

Diallo et al ont rapporté une fréquence de 10,55% ; 39,55% et 49,51% respectivement pour le stade 1, 2 et 3 de la maladie rénale chronique. [30]

### **3- Etiologies de l'IRC :**

Dans notre série, l'insuffisance rénale a été liée à une néphropathie diabétique dans 61% des cas, une néphropathie hypertensive dans 17% des cas, une origine obstructive dans 6% des cas, une vascularite dans 3% des cas, une néphropathie goutteuse dans 2%, une néphropathie lupique dans 2% des cas et l'origine de l'insuffisance rénale était indéterminée dans 9% des cas.

Dans l'étude de M. Abdi Ibrahim et al les étiologies de l'IRC rencontrées étaient : la néphropathie vasculaire chronique dans 44% des cas, la néphropathie glomérulaire chronique dans 28% des cas, la néphrite interstitielle chronique dans 19%, la néphropathie diabétique dans 4% des cas et les causes indéterminées dans 4% des cas. [29]

L'étude de Diallo. A avait révélé une prédominance de la néphropathie glomérulaire chronique dans 49% des cas suivie de la néphropathie vasculaire chronique dans 25% des cas. [30]

Dans l'étude d'A.M Kob Ngassa et al 39% des causes d'IRC sont indéterminées, 27% sont dues à une hypertension artérielle et 13% à un diabète. [31]

### **4- Bilan phosphocalcique :**

Les troubles phosphocalciques en cas d'insuffisance rénale chronique sont très fréquents. Leurs conséquences métaboliques, osseuses et cardiovasculaires justifient une prévention et un traitement adapté basé sur les connaissances physiopathologiques.

Dans notre série une hypocalcémie a été retrouvée dans 32% des cas, une hyperphosphorémie dans 46 % des cas, une association hypocalcémie avec hyperphosphorémie dans 20 % des cas et une élévation des phosphatases alcalines dans 12,5% des cas.

Une hyperparathormonémie a été observée dans 94 % des cas, avec un taux de PTH moyenne à 369pg/ml soit 5 fois la normale.

Dans 60% des cas les patients étaient en insuffisance en vitamine D et dans 37% des cas les patients étaient en carence.

A. Mondé et al rapportent dans leur étude concernant 70 malades des perturbations du métabolisme phosphocalcique avec une hypocalcémie observée dans 87 % des cas, une hyperphosphorémie dans 51 % des cas et une hyperparathyroïdie secondaire dans 87,12 % des cas. [28]

Dans l'étude de M. Abdi Ibrahim et al l'hypocalcémie était présente chez 67,31% des patients et l'hyperphosphorémie chez 88% des patients. [29]

Diarra et al avaient rapporté des troubles phosphocalciques chez 80% des patients en IRC. [31]

Sidikath et al ont objectivé une hypocalcémie et une hyperphosphorémie dans respectivement 93,1% et 71,3% des cas. [32]

L'étude de Coulibaly avait objectivé des troubles phosphocalciques dans 66% des cas avec une hypocalcémie dans 94% des cas, une hyperphosphorémie isolée dans 2% des cas, et une calcémie et une phosphorémie normales dans 6% des cas. [33]

**Tableau : résultats comparatifs du bilan phospho calcique.**

	Hypocalcémie	Hyperphosphorémie	PAL élevées	PTH élevée	Déficit en vitamine D
Notre Série	32%	46%	12,5%	94%	97%
Série A.Mondé	87%	51%	-	87%	-
Série de Sidikath	93%	71%	-	-	-
Série de Coulibaly	94%	66%	-	-	-
Série de M. Abdi	67%	88%	-	-	-

### Aspects thérapeutiques des perturbations du bilan phospho calcique :

Dans notre série 56 % des patients étaient sous carbonate de calcium, et le traitement par dérivés de D a été prescrit chez 97% pour corriger leur déficit en vitamine D.

Dans l'étude de M. Henry et al les spécialités pharmaceutiques destinées au traitement des troubles phosphocalciques au cours de l'IRC ont été prescrites chez 92% des patients. [34]

Dans l'étude de M.Abdi, outre l'apport suffisant en calcium une substitution calcique par carbonate de calcium a été prescrite dans 90% des cas. [29]

De nombreuses études de cohortes ont démontré un lien étroit entre les désordres du métabolisme phosphocalcique et les fractures, les événements cardiovasculaires et la mortalité. [29]

### **5- Bilan thyroïdien et IRC :**

Il existe une relation étroite entre la thyroïde et le rein. Les hormones thyroïdiennes sont essentielles pour la croissance et le développement rénal. Le rein est à la fois nécessaire au métabolisme et à l'élimination des hormones thyroïdiennes, et une cible de l'action des hormones thyroïdiennes.

Les patients avec une atteinte rénale aigue ou chronique peuvent avoir des altérations de la physiologie de la glande thyroïdienne pouvant entraîner un impact sur la fonction thyroïdienne.

Dans notre série aucun signe clinique de dysthyroïdie n'a été retrouvé chez nos patients.

Un goitre a été retrouvé à l'examen clinique chez 3 patients soit dans 4% des cas.

Une perturbation du bilan thyroïdien a été notée dans 13% des cas, avec une LT3 basse dans 9% des cas, TSH basse dans 3% des cas, et T4 basse dans 1% des cas.

L'échographie cervicale chez les 3 patients ayant un goitre avait objectivé un goitre multi hétéro nodulaire.

Il y a une augmentation de la prévalence du goitre (0-9%) chez les patients atteints d'IRC. Cela peut être dû à la diminution de la clairance des iodures inorganiques, en provoquant un effet hypertrophique sur le tissu de la glande thyroïde menant à un goitre. [12]

Dans l'étude de G. Avasthi et al, 6,6% des patients avaient une hypothyroïdie clinique avec T3, T4 et FT4 basses et TSH sérique élevée ; 13,3% des patients avaient un goitre clinique, mais étaient en euthyroïdie. Le bilan thyroïdien des patients en IRC a été comparé au bilan de témoins qui étaient cliniquement euthyroïdiens avec bonne fonction rénale. Les valeurs sériques moyennes de T3, T4 et T4 libre étaient significativement plus faibles et TSH sérique était significativement plus élevée par rapport aux témoins. [35]

Plusieurs études ont montré qu'au cours de l'IRC les valeurs sériques moyennes de T3 et T4 étaient significativement faibles. Spector et al et Tamirez et al ont trouvé des niveaux normaux de TSH sérique avec des taux de T3 sérique faibles chez les patients en IRC. [35]

En leur tentative pour évaluer les hormones thyroïdiennes chez les patients IRC, Xess et al ont montré que les patients atteints d'IRC ont montré une diminution significative des niveaux de T3 et T4 totales par rapport aux contrôles normaux, mais les niveaux de TSH sériques étaient similaires chez les patients par rapport aux témoins. [36]

L'étude de K.Alsaran et al, a montré qu'il y avait une augmentation statistiquement significative des taux de FT3 et FT4 après le début de l'hémodialyse en comparant ces patients à des patients en IRC non hémodialysés, mais les niveaux de TSH n'ont pas montré un changement significatif. Cette étude suggère que la mesure de la TSH seule pourrait être plus fiable dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne chez les patients sous hémodialyse régulière par rapport à FT3 et FT4. [37]

## **6- Bilan gonado- prolactinique :**

Dans notre étude une hyperprolactinémie a été observée chez 7% des cas. Cette hyperprolactinémie a été notée dans 4% des cas chez des hommes et dans 3% des cas chez des femmes.

Le taux le plus élevé de prolactine a été de 47ng/ml (pour des valeurs normales du laboratoire de 2,58 à 18,12 chez l'homme).

L'hyperprolactinémie a été asymptomatique sur le plan clinique chez nos patients.

Chez les hommes, un hypogonadisme hypergonadotrope a été observé dans 5,3% des cas et un hypogonadisme hypogonadotrope a été retrouvé dans 1,3% des cas.

Dans notre série 86% de nos patientes étaient âgées de plus de 40 ans et un hypogonadisme hypogonadotrope a été retrouvé chez une patiente de 32 ans, soit dans 1,3% des cas.

Selon F. Akbari et al 50% des hommes en IRC terminale souffrent de troubles sexuels avec une baisse de la libido. [38]

La prévalence de la dysfonction érectile au cours de l'IRC est d'environ 49 à 55 %. [39]

On estime qu'environ 66 % des hommes hémodialysés souffrent d'hypogonadisme hypergonado-trope, ainsi qu'une hyperprolactinémie.[40]

Les taux de grossesse spontanée au cours de l'IRC varient selon les séries de 1 à 7 %, soit bien inférieur aux taux observés dans la population de femmes en âge de procréer. Soixante-quinze à 94% des femmes hémodialysées en âge de procréer présentent des troubles du cycle, marqués principalement par des irrégularités menstruelles (oligo-spaniomenorrhée, aménorrhée) et des ménorragies. Le degré de sévérité de ces symptômes est lié à la durée et à la gravité de l'insuffisance rénale. [41]

Lors de la grossesse, chez les patientes en IRC il existe un risque accru de fausse couche précoce (21%), d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie, d'anémie, d'infection urinaire basse, de mort fœtale in-utéro, de retard de croissance intra-utérin et de prématurité. Le risque de survenue de complication pendant la grossesse est estimé à 70%. [42]

Une hyperprolactinémie s'observe chez 60% des femmes sous hémodialyse.[16]

Vingt à 30 % des filles au stade d'IRC préterminale et 50 % des filles au stade terminal présentent un retard pubertaire, des taux élevés de gonadotrophines et de prolactine. Dès les premiers stades d'altération de la fonction rénale, la fertilité des femmes apparaît diminuée, elle l'est chez toutes celles en IRC sévère. [43]

## **7- Axe corticotrope :**

Chez nos patients, il n'a pas été noté d'élévation de la sécrétion de cortisol plasmatique.

L'étude de Hershel et al a constaté que les sujets en insuffisance rénale terminale avaient un nadir significativement augmenté des concentrations de cortisol salivaire et plasmatique. [24]

Il a été suggéré que les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ont une diminution de la sensibilité au feedback négatif par les glucocorticoïdes évaluée par le freinage à la dexaméthasone.[24]

Il y a des études qui ont montré un rythme nycthéméral de cortisol normal chez les patients en IRT, alors que des études plus récentes ont objectivé une rupture du rythme circadien de cortisol en cas d'IRT. [44]

Selon Carroll T et al, compte tenu de l'élévation du cortisol de minuit, l'augmentation de l'ACTH plasmatique, et la diminution de la sensibilité au freinage par dexamétasone, il a été suggéré que l'IRT peut représenter un état d'hypercortisolisme ACTH dépendant. Par conséquent, l'augmentation du cortisol salivaire de minuit chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale doit être interprétée avec beaucoup de prudence, alors que ce dosage de cortisol salivaire de minuit a une sensibilité et une spécificité de 95% du syndrome de Cushing chez les patients sans maladie rénale chronique. [45]

Par conséquent, en raison de l'élévation des taux de cortisol salivaire et la rupture du cycle nycthéméral du cortisol chez les patients en IRC, la confirmation d'un diagnostic du syndrome de Cushing vrai chez le patient insuffisant rénal chronique reste toujours un challenge. Ainsi une prochaine étape importante serait d'évaluer un grand nombre de patients présentant divers stades d'insuffisance rénale et établir des fourchettes de références du cortisol de minuit spécifiques pour les insuffisants rénaux chroniques. [24]

## 8- Axe somatotrope :

Le dosage de l'hormone de croissance a été fait dans 41% des cas et n'a pas objectivé d'anomalies chez nos patients.

Dans l'insuffisance rénale chronique les taux d'IGF ont été décrits comme normaux, ou élevés en particulier chez les hémodialysés tandis que les taux d'IGF I sont variables en fonction des études : normaux, élevés ou ailleurs abaissés.

Chez les enfants ayant une insuffisance rénale, les taux plasmatiques de base de GH sont souvent élevés et cette élévation est corrélée au degré de l'insuffisance rénale. La sécrétion spontanée nocturne de GH demeure pulsatile. Les taux de base, les pics de GH et la concentration intégrée de GH en 24 heures sont plus élevées en cas d'insuffisance rénale chronique sévère ou de dialyse que chez les sujets normaux ou transplantés. [46]

Des résultats semblables observés chez des sujets malnutris suggèrent que la malnutrition joue un rôle dans ces anomalies. [47]

# CONCLUSION

## **XI- Conclusion :**

Les perturbations du bilan hormonal sont fréquentes chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Le diagnostic biologique précoce de ces perturbations permet d'instaurer un traitement adéquat qui est la meilleure arme pour lutter contre les complications de l'IRC.

Avec le déclin de la fonction rénale, apparaissent les désordres du métabolisme phosphocalcique incluant des modifications de la calcémie, de la phosphatémie, des taux circulants de PTH et de la vitamine D.

Au cours de l'IRC la T3 basse est le désordre le plus commun et l'hypothyroïdie infra clinique peut être également retrouvée. La concentration de T4 peut être normale ou légèrement réduite.

Chez l'homme, l'insuffisance rénale chronique entraîne un hypogonadisme hypergonadotrope, une hyperprolactinémie, des altérations spermatiques, une baisse de la libido et une dysfonction érectile.

L'IRC chez la femme est responsable d'une diminution de la libido, d'une dysovulation et d'une baisse de la fertilité.

Les anomalies de la fonction somatotrope dans l'insuffisance rénale chronique sont dominées par une insensibilité partielle à la GH et à l'IGF I.

Les patients en IRC présentent des altérations de la dynamique de cortisol dans laquelle les niveaux de cortisol plasmatique sont augmentés, avec un rythme circadien respecté et une résistance au freinage par la dexaméthasone.

Une connaissance de la physiopathologie et des dernières recommandations permet d'appliquer une stratégie thérapeutique individualisée afin d'optimiser la prise en charge et de diminuer la morbi-mortalité des patients porteurs d'une maladie rénale chronique.

Une prise en charge multidisciplinaire et une bonne collaboration entre néphrologue et endocrinologue permet de diminuer les complications de l'insuffisance rénale chronique et le ralentissement de sa progression.

# RESUME

L'insuffisance rénale chronique est une maladie générale, résultant de la perte du contrôle normale de l'homéostasie secondaire à la réduction néphronique, elle aboutit progressivement à des altérations métaboliques et des dysfonctions nutritionnelles et hormonales nombreuses.

À long terme, ces altérations sont à l'origine de complications telles que les perturbations du métabolisme phosphocalcique et les anomalies hypothalamo-hypophysaires qui sont à l'origine de perturbations complexes des sécrétions gonadiques, thyroïdienne et d'hormone de croissance.

Nous avons réalisé une étude prospective chez 72 patients hospitalisés au service d'endocrinologie, diabétologie et au service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès, il s'agit de patients en insuffisance rénale chronique chez qui on a réalisé un bilan hydro-électrolytique et hormonal.

Notre objectif était de mettre en évidence les perturbations endocriniennes associées à l'insuffisance rénale chronique et de détailler leurs mécanismes physiopathologiques et les modalités de leur prise en charge.

Critères d'inclusion : Patients hospitalisés, présentant une insuffisance rénale chronique.

Critères d'exclusion : Patients présentant une insuffisance rénale aiguë, patients sous hémodialyse, patients présentant une pathologie thyroïdienne préexistante, patients sous biphosphonates.

L'âge de nos patients variait entre 17 ans et 87 ans, avec une moyenne d'âge de 55 ans.

Les femmes représentaient 57% de la population étudiée, par rapport à 43 % des hommes avec un sexe ratio de 1,3.

La durée moyenne d'évolution de l'insuffisance rénale chronique était de 14 mois.

L'insuffisance rénale était stade 3 dans 40% des cas, stade 4 dans 22% des cas, et stade 5 dans 38% des cas.

Les étiologies de l'insuffisance rénale ont été liées à une néphropathie diabétique dans 61% des cas, une néphropathie hypertensive dans 17% des cas, une origine obstructive dans 6% des cas, une vascularite dans 5% des cas, une néphropathie goutteuse dans 3%, une néphropathie lupique dans 3% des cas et l'origine de l'insuffisance rénale était indéterminée dans 5% des cas.

Une hypocalcémie a été retrouvée dans 32% des cas, une hyperphosphorémie dans 46 % des cas et une élévation des phosphatases alcalines dans 12,5% des cas.

Une hyperparathormonémie a été observée dans 94 % des cas, avec un taux de PTH moyenne à 5 fois la normale.

Dans 60% des cas les patients étaient en insuffisance en vitamine D et dans 37% des cas les patients étaient en carence.

Une perturbation du bilan thyroïdien a été notée dans 13% des cas.

Une hyperprolactinémie a été observée chez 7% des hommes et 3% des femmes.

Un hypogonadisme hypergonadotrope a été observé dans 3% des cas chez les hommes.

Chez nos patients, il n'a pas été noté d'élévation de la sécrétion de cortisol.

Le dosage de l'hormone de croissance a été fait dans 41% des cas et n'a pas objectivé d'anomalies chez nos patients.

Vue la fréquence des perturbations endocriniennes au cours de l'insuffisance rénale chronique, une prise en charge multi disciplinaire des patients en insuffisance rénale chronique et ainsi, une bonne collaboration entre endocrinologue et néphrologue est nécessaire pour assurer une meilleure prise en charge de ces patients.

## ABREVIATIONS :

IRC	: Insuffisance rénale chronique.
IRT	: Insuffisance rénale terminale.
DFG	: débit de filtration glomérulaire.
MRC	: maladie rénale chronique.
E.E.R	: Epuration extra rénale.
PTH	: parathormone.
PAL	: Phosphatase alcaline.
HPT	: Hyperparathyroïdie.
PTX	: parathyroïdectomie.
TSH	: thyroïdostimuline.
TRH	: thyrotropin-releasing hormone.
DE	: dysfonction érectile.
TBG	: thyroxin binding globulin.
FSH	: follicle stimulating hormone.
LH	: luteinizing hormone.
HCG	: human chorionic gonadotropin.
GH	: Hormone de croissance.
IGF	: insulin-like growth factor
GHBP	: Growth hormone-binding protein
IGFBP	: Insulin-like growth factor-binding protein
ACTH	: Adrenocorticotropic Hormone.
DHEA	: Dehydroépiandrosterone.
DHEA-S	: dehydroépiandrosterone sulfate.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1)- HAS. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Recommandations Septembre 2002.
- 2)- Bernard Lacour, Ziad Massy. Diagnostic, suivi biologique de l'insuffisance rénale chronique et prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale. Revue Francophone des Laboratoires Volume 2013, Issue 451, April 2013, Pages 59-73.
- 3)- Fitsum Guebre-Egziabher, Denis Fouque. Altérations métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique. Nutrition clinique et métabolisme, Vol 18 - N° 1, P. 3-6 - mars 2004.
- 4)- FMC, Faculté de Médecine de Tours. Nutrition et insuffisance rénale. Cah. Nutr. Diét., 36, hors série 1, 2001.
- 5)- Richard M Edwards. Disorders of phosphate metabolism in chronic renal disease. Curr Opin Pharmacol 2002 Apr;2(2):171-6.
- 6)- Xavier Belenfant, Wided Tabbi Anani, Mélanie Roland, Marie-Christine Mavel, Joelle Laederich. Traitement de l'insuffisance rénale chronique : stratégie thérapeutique. La Presse Médicale, Vol 41, Issue 3, Part 1, March 2012, Pages 304-310.
- 7)- T. Krummel a, D. Bazin a, A.-L. Faller a, b, T. Hannedouche. Diagnostic, facteurs de risque et traitement de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. EMC Néphrologie [18-060-A-05]
- 8)- Guillaume Jean. Comment je traite les troubles phosphocalciques en cas d'insuffisance rénale Chronique. Presse Med, Vol 40 - N° 11, P. 1043-1052 - novembre 2011.
- 9)- Matthieu Ponsoye, Romain Paule, Victor Gueutin, Gilbert Deray, Hassane Izzedine. Rein et dysthyroïdies. Néphrologie & Thérapeutique, Vol 9, Issue 1, February 2013, Pages 13-20.

- 10)– P Iglesias and J J Diez. Thyroid dysfunction and kidney disease. *European Journal of Endocrinology* 2009 Apr 160(4):503–15.
- 11)– Béatrice Viron, Catherine Michel, Françoise Mignon. Complications de l'insuffisance rénale chronique (autres que cardiovasculaires et ostéo-articulaires). EMC, Néphrologie, [18-062-E-10].
- 12) – Mohamed Mohamedali, Srikanth Reddy Maddika, Anix Vyas, Viswanathan Iyer, and Pramil Cheriya. Thyroid Disorders and Chronic Kidney Disease. *International Journal of Nephrology*, Volume 2014, Article ID 520281, 6 pages.
- 13)– Spaulding SW, Gregerman RI. Free thyroxine in serum by equilibrium dialysis: effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding. *J Clin Endocrinol, Metab* 1972;34:974.
- 14)– Hochstetler LA, Flanigan MJ, Lim VS. Abnormal endocrine tests in a hemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1994 Apr; 4(10):1754–9.
- 15)– G. Basu and A. Mohapatra. Interactions between thyroid disorders and kidney disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, vol. 16, no. 2, pp. 204–213, 2012.
- 16)– A.-S. Delesalle, G. Robin, F. Provotc, D. Dewailly, M. Leroy-Billiard, M. Peigne. Impact de l'insuffisance rénale chronique et de la greffe rénale sur la fonction reproductive. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Vol 43 – N° 1 P. 33–40 – janvier 2015.
- 17)– Christiaan Lucas Meuwesea,b and Juan Jes\_us Carrero. Chronic Kidney Disease and HypothalamicePituitary Axis Dysfunction : The Chicken or the Egg? *Archives of Medical Research*, 2013 Nov;44(8):591–600.

- 18)– DAVID J. HANDELSMAN, PETER Y. LIU. Androgen therapy in chronic renal failure. *Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 Oct;12(3):485–500.
- 19)– Toshiki Moriyama. Sexual dysfunction in chronic renal failure. *Journal of Men's Health*; April 2011, 8(S1): S29–S32.
- 20)– V. Phéa, M. Roupret, K. Ferhi, B. Barrou et al. Étiologie et prise en charge de la dysfonction érectile chez l'insuffisant rénal chronique. *Progrès en urologie* Volume 19, Issue 1, January 2009, Pages 1–7.
- 21)– SILVIA ROS, JUAN J. CARRERO, Endocrine alterations and cardiovascular risk in CKD: Is there a link? *Nefrologia* 2013;33(2):181–187.
- 22)– S Cabrol, M Houang, Y Le Bouc. Physiopathologie de l'axe somatotrope dans l'insuffisance rénale chronique. *Archives de Pédiatrie* ; Volume 5, Supplement 4, 1998, Pages S348–S353.
- 23)– Gudmundur Johannsson, Jarl Ahlmen. End-stage renal disease: endocrine aspects of treatment. *Growth Hormone & IGF Research* 2003 Aug; 13 Suppl A:S94–S101.
- 24)– Hershel Raff and Hariprasad Trivedi. Circadian rhythm of salivary cortisol, plasma cortisol, and plasma ACTH in end-stage renal disease. *Endocr Connect.* 2013 Mar 1; 2(1): 23–31.
- 25)– Baris Afsar. The Relationship of Serum Cortisol Levels with Depression, Cognitive Function and Sleep Disorders in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients. *Psychiatr Q.* 2014 Dec; 85(4):479–86

- 26)– Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, et al. Inverse associations between androgens and renal function: the Young Men Cardiovascular Association (YMCA) study. *Am J Hypertens*. 2009 Jan; 22(1):100–5
- 27)– Kakiya R, Shoji T, Hayashi T, et al. Decreased serum adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10) : 3915–22.
- 28)– A.A. Mondé et al. Variations du calcium, du phosphore et de la parathormone au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) en Côte d'Ivoire. *Médecine Nucléaire* Volume 37, Issues 10–11, October–November 2013, Pages 451–454.
- 29)– Moustapha ABDI IBRAHIM. Profil biologique de l'insuffisance rénale chronique : cas de l'ionogramme sanguin et de l'hémogramme dans le Service de Néphrologie et d'Hémodialyse du CHU du Point G. Thèse de médecine (République du MALI).
- 30)– DIALLO A.D., ADOM A.H., TOUTOU T., NIAMKEY E.K., BEDA B.Y. LES NEPHROPATHIES CHRONIQUES HYPERTENSIVES EN COTE D'IVOIRE Etude de 311 cas observés en milieu hospitalier à Abidjan. *Médecine d'Afrique Noire* : 1998, 45 (10).
- 31)– ANNICE MBA KOB NGASSA. ETAT PARODONTAL DE L'INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE : ETUDE CAS–TEMOINS PORTANT SUR 200 PATIENTS AU SERVICE DE NEPHROLOGIE DE L'HOPITAL ARISTIDE LE DANTEC DE DAKAR. Thèse de médecine.
- 31)– Diarra S. Apport de l'échographie doppler dans l'insuffisance rénale chronique. A propos de 40 cas dans le Service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU du Point G. Thèse Med, Bamako, 2006 ; n°57.

- 32)– Ref : Sidikath S. Profil biologique de l'IRC au service de médecine interne du CHN-YO de Ouagadougou. Thèse Med, Ouagadougou, 2003 ; no27.
- 33)– Coulibaly J. Etude des troubles phosphocalciques au cours de l'insuffisance rénale chronique dans le service de néphrologie et d'hémodialyse du CHU Point G. Thèse Med, Bamako, 2005 ; no33.
- 34)– Muriel HENRY. LA PRISE EN CHARGE DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE TERMINALE, ETUDE DES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES DANS UN SERVICE D'HEMODIALYSE. Thèse de pharmacie 2010. Université Henri Poincaré, NANCY I.
- 35)– G Avasthi, S Malhotra, APS Narang, S Sengupta. Study of thyroid function in patients of chronic renal failure. Indian J Nephrol 2001;11: 165–169.
- 36)– Xess A1, Gupta A, Kumar U, Sharma HP, Prasad KM. Evaluation of thyroid hormones in chronic renal failure. Indian J Pathol Microbiol. 1999 Apr; 42(2):129–33.
- 37)– Alsaran K1, Sabry A, Alshahhat H, Babgy E, Alzahrani F. Free thyroxine, free triiodothyronine and thyroid–stimulating hormone before and after hemodialysis in Saudi patients with end–stage renal disease: is there any difference? Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011 Sep;22(5):917–21.
- 38)– Akbari F1, Alavi M, Esteghamati A, Mehraei A, Djaladat H, Zohrevand R, Pourmand G. Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels. BJU Int. 2003 Aug;92(3):281–3.
- 39)– Barrou B, Cuzin B, Malavaud B, Petit J, Pariente JL, Buchler M, et al. Early experience with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2003;18(2):411–7.

- 40)– Albaaj F, Sivalingham M, Haynes P, McKinnon G, Foley RN, Waldek S, et al. Prevalence of hypogonadism in male patients with renal failure. *Postgrad Med J* 2006;82(972):693–6.
- 41)– Douglas NC, Shah M, Shah M, Sauer MV. Fertility and reproductive disorders in female solid organ transplant recipients. *Semin Perinatol* 2007;31(6):332–8.
- 42)– Lessan–Pezeshki M. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(5):703–7.
- 43)– A. Thébaut, M. Amouyal, et al ; Puberté, fertilité et maladies chroniques ; *Archives de pédiatrie*, Volume 20, numéro 6, pages 673–684 (juin 2013).
- 44)– Ref : Morineau G, Boudi A, Barka A, Gourmelen M, Degeilh F, Hardy N, Al–Halnak A, Soliman H, Gosling JP, Julien R et al. Radioimmunoassay of cortisone in serum, urine, and saliva to assess the status of the cortisol–cortisone shuttle. *Clinical Chemistry* 1997 43 1397–1407.
- 45)– Carroll T, Raff H & Findling JW. Late–night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing’s syndrome: a meta–analysis. *Endocrine Practice* 2009 15 335–342.
- 46)– Schaefer F, Veldhuis JD, Stanhope R, Jones J, Shtier K. Alterations in growth hormone secretion and clearance in peripubertal boys with chronic renal failure and after transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 1298–306.
- 47)– Mehls O, Tonshoff B et al ; Growth hormone and insulin–like growth factor I in chronic renal failure. Pathophysiology and rationale for growth hormone treatment. *Acta Paediatr Scand* 1990 ; 370 suppl : 28–34.