

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS – SÉTIF 1



DÉPARTEMENT DE MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE

THÈSE

Pour l'obtention du

Doctorat En Sciences Médicales

Thème

**TESTOSTERONE PLASMATIQUE ET RISQUE
CARDIOVASCULAIRE CHEZ LES HOMMES
AYANT UNE MALADIE RENALE CHRONIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le 11/02/2023

par

Dr. Sara KENDRI

Maitre-Assistant Hospitalo-Universitaire en Biochimie

Directeur de thèse : Pr. Farida DJABI

Faculté de Médecine de Sétif

Président du Jury : Pr. Slimane LAOUAMRI

Faculté de Médecine de Sétif

Membres du jury :

Pr. Nouredine ABADI

Faculté de Médecine de Constantine

Pr. Ammar CHIKOUCHE

Faculté de Médecine d'Alger

Pr. Karima SIFI

Faculté de Médecine de Constantine

Pr. Djamila ADJIRI

Faculté de Médecine de Sétif

Année Universitaire 2022-2023

TABLE DES MATIERES

Remerciements.....	
Liste des Tableaux.....	
Liste des Figures	
Liste des Abréviations.....	
1. Introduction	2
1.1 La maladie rénale chronique.....	5
1.1.1 Définition et classification	5
1.1.2 Épidémiologie	9
1.1.2.1 La prévalence de la maladie rénale chronique	9
1.1.2.2 La prévalence de l'insuffisance rénale terminale traitée.....	11
1.1.3 Progression de la maladie rénale chronique et facteurs de risque	14
1.1.4 Evaluation de la fonction rénale : Mesure du DFG	16
1.1.4.1 La formule MDRD.....	17
1.1.4.2 La formule CKD-EPI.....	18
1.1.5 Les complications de la maladie rénale chronique	18
1.1.5.1 Les complications métaboliques.....	19
1.1.5.2 Les complications cardiovasculaires	22
1.2 Le risque cardiovasculaire	22
1.2.1 Facteurs de risque cardiovasculaire	23
1.2.2 Maladie rénale chronique et facteurs de risque cardiovasculaire	24
1.3 Androgènes et risque cardiovasculaire	34
1.3.1 Physiologie des androgènes chez l'homme.....	34
1.3.2 Fonction reproductrice masculine et maladie rénale chronique.....	41
1.3.3 Testostérone et maladies cardiovasculaires.....	42
1.3.4 Testostérone, maladie rénale chronique et maladies cardiovasculaires....	44
2. Objectifs.....	50
2.1 Objectif principal	50
2.2 Objectifs secondaires.....	50
3. Population et Méthodes	52

3.1	Type de l'étude	52
3.2	Population.....	52
3.2.1	Recrutement.....	52
3.2.2	Critères d'inclusion	52
3.2.3	Critères de non inclusion	52
3.3	Recueil des données	53
3.4	Les évènements incidents	53
3.4.1	Évènements coronaires.....	53
3.4.2	Accidents vasculaires cérébraux :	53
3.5	Recueil des évènements vasculaires.....	53
3.6	Évaluation de la maladie rénale chronique	54
3.7	Prise en compte des principaux facteurs de risque.....	54
3.8	Dosage des paramètres biologiques.....	55
3.8.1	Hormones sexuelles endogènes	55
3.8.2	Marqueurs cardiaques et homocystéine.....	62
3.8.3	Paramètres biologiques conventionnels	64
3.9	Analyse Statistique des données.....	70
3.9.1	Étude Descriptive	70
3.9.2	Déterminants des hormones sexuelles.....	70
3.9.3	Testostérone et évènements cliniques	70
3.9.4	Estimation des risques.....	70
4.	Résultats	73
4.1	Description des caractéristiques de la population d'étude	73
4.2	Déterminants des hormones sexuelles	78
4.2.1	Déterminants de la testostérone.....	78
4.2.2	Déterminants de la SHBG et de l'estradiol	84
4.3	Testostérone et évènements artériels ischémiques.....	89
5.	Discussion.....	97
5.1	Synthèse des principaux résultats	97
5.2	Testostérone endogène et maladies cardiovasculaires : Etudes antérieures.....	98
5.3	Interprétation des résultats	102

5.3.1	Testostérone et facteurs de risque cardiovasculaire	102
5.4	Forces et limites.....	110
5.4.1	Forces.....	110
5.4.2	Limites	110
6.	Conclusion et perspectives	114
	RÉFÉRENCES.....	118
	ANNEXES	
	RÉSUMÉ.....	
	ABSTRACT	

REMERCIEMENTS

A notre Maitre et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Slimane LAOUAMRI

Merci pour l'honneur que vous me faites en présidant le jury de cette thèse. Merci pour tout le temps consacré et pour l'énergie déployée à m'aider dans ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

A notre Maitre et Juge,

Monsieur le Professeur Noureddine ABADI

Je vous suis reconnaissante de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de mon travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que mon profond respect.

A notre Maitre et Juge,

Monsieur le Professeur Ammar CHIKOUCHE

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de juger mon travail de thèse. Recevez ici le témoignage de ma profonde considération.

A notre Maitre et Juge,

Madame le Professeur Karima SIFI

Merci d'avoir accepté de consacrer de votre temps pour juger mon travail par votre expertise. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse et sincère reconnaissance.

A notre Maitre et Juge,

Madame le Professeur Djamila ADJIRI

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Soyez assuré de ma plus grande estime.

**A notre Maitre et Directeur de Thèse,
Madame le Professeur Farida DJABI**

Toute ma reconnaissance et tous mes remerciements pour m'avoir dirigé tout au long de ces années et de m'avoir fait bénéficier tout au long de ce travail de vos compétences, vos brillantes idées et de votre efficacité certaine que je n'oublierai jamais. J'ai également été extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail. Je suis très honorée de vous avoir eu pour directeur de thèse et je souhaite à tous les futurs doctorants d'avoir un encadrant de cette envergure !

Même si cette thèse est un travail personnel, je souhaite ici rendre hommage et exprimer ma profonde gratitude à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à sa réalisation et à son aboutissement. Je n'aurai jamais pu réaliser ce travail doctoral sans le soutien d'un grand nombre de personnes dont la générosité et la bonne humeur m'ont permis de passer toutes ces années dans de bonnes conditions.

Mes remerciements s'adressent tout d'abord aux laborantines de l'unité d'hormonologie pour leur aide et soutien tout au long de ce travail de thèse. Un grand merci à **Houria HAICHOIR** pour ton aide et tes encouragements.

Je tiens à remercier : **Dr Meriem AMMARI** pour avoir pris le temps de m'aider, pour ton efficacité dans l'organisation et la résolution des problèmes ; **Dr Toumia BENCHALAL** pour ton aide, ta gentillesse et ton soutien ; **Dr Hadjer YAHI** pour ta disponibilité et ta gentillesse.

Ma vive reconnaissance s'adresse aussi à **Dr Hadjer RAHMOUNE** pour l'intérêt que tu as porté à mon travail, ton enthousiasme, tes conseils et ton amitié.

Elle s'adresse également à **Dr Fairouz CHIKHI** pour l'aide que tu m'as apportée.

Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance à :

- **Dr Imane KABACHI** du service de néphrologie pour votre précieuse aide, votre disponibilité et votre gentillesse.
- **Dr Chahinez BOUKHLIF** du service de néphrologie pour votre soutien et votre aide.
- **Dr Ismahane CHENOUF** de la maison du diabète pour votre bienveillance et votre soutien.
- **Dr Anis AMARA KORBA** pour ton aide et ton soutien.

Je remercie l'ensemble du personnel du laboratoire de Biochimie et plus spécialement le surveillant chef de service du laboratoire central Monsieur Khaled **BENSALEM**.

Ma reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail doctoral. Mes plus profonds remerciements vont à mes parents. Tout au long de mon cursus, ils m'ont toujours soutenue, encouragée et aidée. Ils ont su me donner toutes les chances pour réussir. Qu'ils trouvent, dans la réalisation de ce travail,

l'aboutissement de leurs efforts ainsi que l'expression de ma plus affectueuse gratitude. Encore un grand merci à ma chère mère, une mère exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille, de m'avoir toujours supportée, comprise et aimée.

Puisse ce jour être la récompense de tous tes efforts et l'exaucement de tes prières tant formulées.

J'exprime ma gratitude à mes frères **Samir** et **Sami**. Merci pour la joie et le plaisir que vous me faites d'être votre sœur. Je chéris les moments de simplicité et de retour en enfance que je trouvais en votre compagnie lorsque j'en avais besoin.

Enfin je renouvelle toute mon amitié et ma sympathie à ceux qui m'ont accordé du temps et m'ont témoigné un soutien constant dans ce long travail de recherche. Merci aux personnes qui ont cru en moi et m'ont permis d'arriver au bout de cette thèse.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Pronostic de la MRC selon les catégories de DFG et de l'albuminurie [21].	8
Tableau 2: Principales causes d'IRT en Algérie [39].	14
Tableau 3: Principaux facteurs d'initiation et de progression de la maladie rénale chronique [41- 44].	15
Tableau 4: Situations cliniques et médicaments modifiant le taux de la SHBG [152,153].	38
Tableau 5: Classification des stades d'évolution de la MRC (KDOQI) [19].	54
Tableau 6: Sensibilité analytique des différentes hormones sexuelles	62
Tableau 7: Caractéristiques générales des hommes inclus dans l'étude	73
Tableau 8: Caractéristiques générales des hommes selon le stade de la MRC (KDOQI).	74
Tableau 9: Caractéristiques biologiques des hommes selon les stades de MRC.	76
Tableau 10: Corrélation de Pearson entre les hormones sexuelles endogènes ajustée sur l'âge et le DFG.	77
Tableau 11: Association brute entre les différentes formes de la testostérone et les caractéristiques générales des hommes de la population d'étude.	80
Tableau 12: Association brute entre les différentes formes de la testostérone et les paramètres biologiques des hommes de la population d'étude.	81
Tableau 13: Analyse multivariée des déterminants des différentes fractions de testostérone.	83
Tableau 14: Association brute entre la SHBG, l'E2 et les caractéristiques générales des hommes de la population d'étude.	85
Tableau 15: Association brute entre la SHBG, l'E2 et les paramètres biologiques des hommes de la population d'étude.	86
Tableau 16: Analyse multivariée des déterminants de la SHBG.	88
Tableau 17: Analyse multivariée des déterminants de l'E2.	88
Tableau 18: Caractéristiques générales des hommes IRC ayant eu ou non un évènement artériel ischémique au cours des trois ans de suivi.	90
Tableau 19: Caractéristiques biologique des hommes IRC ayant eu ou non un évènement artériel ischémique au cours des 3 ans de suivi.	91
Tableau 20: Caractéristiques principales des hommes IRC par quintiles de testostérone.	92
Tableau 21: Odds Ratio de maladies artérielles ischémiques associés à chacune des formes de la testostérone.	94
Tableau 22: Odds Ratio de maladies artérielles ischémiques associés à la SHBG et l'E2.	95

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Model conceptuel de la maladie rénale chronique [24].	6
Figure 2: Prévalence standardisée sur l'âge de la maladie rénale chronique dans le monde	10
Figure 3: Répartition des causes de la MRC dans le monde [2].	11
Figure 4: Prévalence mondiale de l'IRTT pmh, âge ≥ 18 ans [34].	12
Figure 5 : Anomalies de l'axe endocrinien FGF-23-parathyroïde-vitamine D dans la MRC [63].	20
Figure 6: Proportions des différents types de lésions athérosclérotiques en fonction du stade d'IRC [80].	25
Figure 7: Facteurs de risque cardiovasculaires dans la maladie rénale chronique [139].	33
Figure 8: Stéroïdogénèse dans les cellules de Leydig [145].	35
Figure 9: Axe hypothalamo-hypophyso-gonadique chez les hommes [146].	36
Figure 10: Fractions de la testostérone plasmatique.	37
Figure 11: Évolution de la testostérone sérique avec l'âge chez les hommes [155].	39
Figure 12 : Principe compétition.	56
Figure 13: Calculateur des valeurs de testostérone libre et biodisponible à partir de la testostérone totale, de la SHBG et de l'albumine disponible sur le site de l'ISSAM [223].	58
Figure 14 : Principe sandwich.	59
Figure 15 : Principe du dosage de l'homocystéine.	63
Figure 16 : Principe de la spectrophotométrie UV- visible.	68
Figure 17: Corrélations de Pearson entre les hormones sexuelles sans ajustement.	78

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ACR:** Ratio Albumine/Créatinine Urinaire
- ADN:** Acide DésoxyriboNucléique
- AINS:** Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
- APS:** Algérie Presse Service
- AVC:** Accident Vasculaire Cérébral
- AVCI:** Année de Vie Corrigée de l'Incapacité
- AVI:** Année de Vie Vécues avec Incapacité
- AVP:** Année de Vie Perdue
- BNP :** *Brain Natriuretic Peptide*
- CBG:** *Cortisol Binding Globuline*
- CKD-EPI:** *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*
- CKDPC:** *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium*
- ⁵¹Cr-EDTA:** *⁵¹Chromium-Ethylene Diamine Tetraacetic Acid*
- CRP:** Protéine C Réactive
- CETP:** *Cholesterol Ester Transfert Protein*
- CV:** CardioVasculaire
- DFG:** Débit de Filtration Glomérulaire
- DFG_e:** Débit de Filtration Glomérulaire estimé
- DHEA:** Déhydroépiandrostérone
- DHT:** Dihydrotestostérone
- E2 :** Estradiol
- ECG:** EléctroCardioGramme
- ECLIA:** *Electro-Chemi-Luminescence Immuno-Assay*
- EPO:** Erythropoïétine
- FDR:** Facteur de Risque
- FDRCV:** Facteur de Risque CardioVasculaire
- FGF 23:** *Fibroblast Growth Factor 23*
- FSH:** *Follicle Stimulating Hormone*
- GFR:** *Glomerular Filtration Rate*
- GnRH:** *Gonadotropin-Releasing Hormone*

Hb: Hémoglobine

hCG: Hormone chorionique gonadotrope humaine

HDL: *High-Density Lipoprotein*

hsTnT : Troponine T hypersensible

HTA: Hypertension Artérielle

HVG: Hypertrophie Ventriculaire Gauche

IC : Intervalle de Confiance

IDF: *International Diabetes Federation*

IDM: Infarctus du Myocarde

IDMS: *Isotope Dilution Mass Spectrometry*

IL-1: Interleukine 1

IL-6 : Interleukine 6

IMC: Indice de Masse Corporelle

INSP: Institut National de Santé Publique

IRC: Insuffisance Rénale Chronique

IRT: Insuffisance Rénale Terminale

IRTT: Insuffisance Rénale Terminale Traitée

ISE: *Ion-Selective Electrode*

ISN: *International Society of Nephrology*

ISSAM: *International Society for the Study of the Aging Male*

JNC: *Joint National Committee*

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

KDOQI: *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*

KFREs: *Kidney Failure Risk Equations*

LCAT: Lécithine-Cholestérol Acyltransférase

LDL: *Low Density Lipoprotein*

LH: *Luteinizing Hormone*

MCV: Maladie Cardiovasculaire

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

MRC: Maladie Rénale Chronique

NKF: *National Kidney Foundation*

NO: *Nitric Oxide*

NT- proBNP: *N-Terminal prohormone of Brain Natriuretic Peptide*

OD: Odds Ratio

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

pmh: Par Million d'habitants

PRL: Prolactine

PTH: Parathormone

ROS: *Reactive Oxygen Species*

SHBG: *Sex Hormone Binding Globulin*

SM: Syndrome Métabolique

SO: Stress Oxydatif

TAHINA: *Epidemiological Transition And Health Impact In North Africa*

^{99m}Tc-DTPA: *Technetium-99m Diethylene Triamine Pentaacetic Acid*

TNF α : *Tumor Necrosis Factor alpha*

USRDS: *United States Renal Data System*

VLDL: *Very Low Density Lipoproteins*

INTRODUCTION

1. INTRODUCTION

Les Maladies rénales chroniques (MRC) représentent par leur prévalence un enjeu majeur de santé publique. Souvent considérée comme une « maladie de docteur », la MRC est mal acceptée ou perçue par les patients, vu que le marqueur de filtration rénale est un marqueur biologique, invisible pour les patients qui ne présentent aucun symptôme. Bien qu'elles soient moins présentes dans les débats publics que le cancer, les maladies cardio-vasculaires (MCV) ou le diabète, elles y sont pourtant souvent associées. Il a été estimé que la MRC affecte plus de 500 millions de personnes dans le monde, soit une prévalence mondiale de 9,1% ; la mortalité due aux maladies rénales est en nette augmentation, environ 1,2 million de décès dans le monde étaient directement attribuables à la MRC [1]. Le diabète et l'hypertension artérielle (HTA) en sont les principales causes dans tous les pays développés et dans de nombreux pays en développement [2]. Il s'agit d'une maladie à conséquences générales : elle entraîne des comorbidités, et elle affecte la qualité de vie des patients. Les risques cardio-vasculaires (CV) augmentent fortement avec les MRC : les patients ont plus de risques de décéder d'une atteinte CV que de devoir passer sous dialyse. En effet, l'atteinte CV se développe bien avant le début de la dialyse car ses facteurs de risque (FDR) sont présents dès le stade débutant de la MRC.

Généralement considérées responsables du développement et du maintien des caractères sexuels primaires et secondaires et de la reproduction, les stéroïdes sexuels ont également des fonctions très variées. Ils agissent sur le squelette, le système immunitaire, les muscles, le système cardiovasculaire et le système nerveux central en favorisant la neurogenèse, la neuroprotection, la fonction cognitive ainsi que l'apprentissage et la mémoire [3]. Les mécanismes exacts par lesquels les hormones sexuelles contribuent à la régulation de la fonction CV, et de la pression artérielle font encore l'objet de recherches. Les récepteurs des œstrogènes, de la progestérone et de la testostérone ont été identifiés dans les vaisseaux sanguins où ils semblent avoir des actions potentielles qui pourraient contribuer aux différences de tonus vasculaire entre les sexes [4]. Des différences associées au sexe dans le développement des MCV ont été décrites chez les humains [5]. En effet, les femmes ont tendance à développer des

maladies cardiaques plus tard dans leur vie que les hommes. Cette différence a été attribuée à la perte d'œstrogènes pendant la transition ménopausique ; toutefois, les explications biologiques du dimorphisme sexuel dans les MCV sont plus complexes et il semble peu probable qu'elles soient dues aux œstrogènes uniquement [6]. Les variations des niveaux hormonaux tout au long de la vie, ou dans divers états pathologiques, ont un impact sur le risque CV chez les hommes et les femmes.

La MRC s'associe à une diminution de la testostéronémie d'origine multifactorielle. En effet, le taux plasmatique de la testostérone diminue ou demeure dans les limites de la normale, contrairement aux gonadotrophines qui augmentent [7]. L'atteinte périphérique de l'axe gonadotrope s'observe par une diminution des taux de testostérone libre et totale avec une sex hormone-binding globulin (SHBG) qui reste normale [8]. L'hypogonadisme et le déficit androgénique sont une caractéristique commune aux insuffisants rénaux. Un faible taux de testostérone est supposé présent chez 26 à 66 % des patients à différents stades de la MRC [9].

Historiquement, une grande attention a été accordée aux effets cardioprotecteurs des hormones sexuelles féminines chez les femmes [10-12]. Toutefois, l'effet de la testostérone chez les hommes est moins clair. Étant la principale hormone sexuelle chez ces derniers, elle a été un candidat de choix dans les études sur le risque CV. Son rôle dans la santé des hommes est encore controversé. Bien que des preuves solides montrent que la testostérone est associée à la prévalence des MCV [13], qu'elle affecte plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) clés [14,15], et qu'elle augmente le risque de mortalité CV [16], une association indépendante significative entre les niveaux d'androgènes et ces différents événements chez les hommes n'a pas été confirmée par de grandes études prospectives [17, 18].

À cet égard, nous avons voulu évaluer, de manière prospective, le rôle étiologique de la testostérone endogène dans la survenue des maladies artérielles ischémiques ; analyser la relation entre la testostérone et l'incidence des ces maladies et étudier le lien entre les niveaux de la testostérone plasmatique et les FDRCV chez les hommes au cours de la MRC.

REVUE DE LITTÉRATURE

1.1 LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

1.1.1 DEFINITION ET CLASSIFICATION

En 2002, une définition consensuelle de la MRC et une classification en stades de sévérité ont été proposées par la « *National Kidney Foundation (NKF), Kidney / Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* » en se basant sur la mesure de la fonction rénale [19]. Ces recommandations définissent la MRC, indépendamment de la cause initiale, par la présence persistante pendant plus de trois mois, de marqueurs d'atteinte rénale (biologiques et/ou morphologiques et/ou histologiques) définissant ainsi les stades 1 et 2 chez des malades présentant un débit de filtration glomérulaire (DFG) normal ou légèrement réduit (DFG ≥ 90 et de 60 à 89 mL/min/1,73 m² respectivement); ou d'une baisse de la fonction rénale (baisse du DFG < 60 mL/min/1,73 m²), déterminant par conséquent les stades 3, 4 et 5 de la MRC (DFG de 30 à 59, de 15 à 29 et < 15 mL/min/1,73 m² respectivement) [19]. De nouvelles informations sur l'albuminurie et le DFG et leur(s) lien(s) avec la mortalité et d'autres conséquences ont vu le jour depuis la publication de la définition et de la stadification KDOQI de la MRC [20].

Une véritable approche de santé publique de la MRC a été développée grâce à cette définition [21]. D'une maladie peu fréquente car invisible jusqu'à son stade terminal, la MRC est élevée au rang de problème de santé publique du fait de sa forte prévalence ainsi définie et de son impact néfaste sur la santé [22].

La MRC est une maladie évolutive longtemps silencieuse. La progression des stades initiaux vers les stades ultimes est dépendante de facteurs de progression dont les principaux facteurs modifiables sont la protéinurie et l'HTA ; toutefois cette progression n'est pas systématique. La correction de ces facteurs permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) [23]. Ainsi, le modèle conceptuel (Figure 1) de la KDOQI a fondé une prise en charge visant à prévenir son développement et à limiter sa progression et ses complications [24].

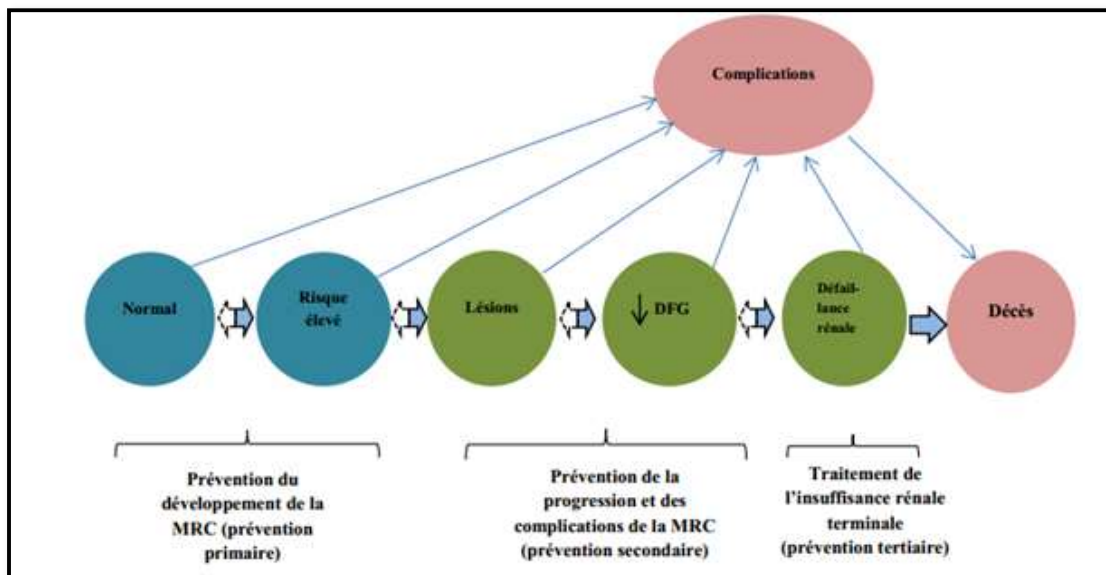


Figure 1: Model conceptuel de la maladie rénale chronique [24].

Légende : continuum de la MRC et ses complications. En bleu, les antécédents potentiels de la maladie rénale ; En vert, les stades de la MRC ; en rose, les conséquences de la MRC. Les flèches épaisses entre les cercles, représentent les risques associés au développement, à la progression et à la rémission de la MRC. Les complications concernent toutes les complications de la MRC et son traitement incluant les complications liées à la baisse du DFG estimé (DFGe) et des MCV. Les phases de la prévention sont indiquées tout au long du continuum [24].

Mis en place, en 2009, par «*Kidney Disease Improving Global Outcomes*» (KDIGO), et financé par la NKF, le consortium «*Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* » (CKDPC) avait comme but d'évaluer les effets indépendants et combinés du niveau de DFG et de protéinurie (albuminurie) sur les risques de mortalité, toutes causes confondues et CV, de progression de l'insuffisance rénale, de défaillance rénale, et d'insuffisance rénale aiguë, dans trois types de population : générale, à haut risque rénal, ou de patients atteints de MRC [25]. Le CKDPC a pu montrer un accroissement du risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) et de mortalité, toutes causes confondues et CV, lié à l'effet combiné du niveau d'albuminurie et de la baisse du DFG [26-29]. Les travaux de ce consortium ont permis de corroborer la pertinence de la définition initiale de la MRC proposée en 2002 et ont conduit à la révision de ses stades pour y inclure l'albuminurie dans les niveaux de DFG > 60 mL/min/1.73m² et à subdiviser le stade 3 en 3a et 3b [21].

En 2012, KDIGO mettait à jour le guide des bonnes pratiques pour la MRC, KDOQI 2002 [21], la définition de la maladie reste inchangée, si ce n'est qu'après "la présence persistante d'anomalies de structure et de fonction rénale" a été ajouté "avec des répercussions sur la santé".

Cependant, la classification et la stratification du risque incluent à présent « ayant des implications pour la santé ». Trois critères pertinents pour la prise en charge et le pronostic ont été à la base de la nouvelle stadification « **CGA** » : « **C** » pour cause, en raison de son importance fondamentale pour prédire l'issue de la MRC et le choix des traitements spécifiques, « **G** » pour glomerular filtration rate (GFR) category (≥ 90 ; 60 à 89 ; 30 à 59 ; 15 à 29 et <15 mL/min/1.73 m²) et « **A** » pour albuminuria category (< 3 , 3 à 30, et > 30 mg/ mmol de créatinine), marqueur de gravité de la MRC et surtout fortement associée à sa progression [21]. Le Tableau 1 illustre le pronostic associé à chacune des catégories de DFG et d'albuminurie combinées [21].

Tableau 1: Pronostic de la MRC selon les catégories de DFG et de l'albuminurie [21].

				Persistance de l'albuminurie, en catégories, Description et intervalles		
				A1	A2	A3
				Normal à moyennement élevé	Modérément élevé	Sérieusement élève
				< 30 mg/g < 3mg/mmol	30-300 mg/g 3- 30 mg/mmol	>300mg/g >30 mg/mmol
Catégories de DFGe, description et intervalle (mL/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou élevé	> 90	Vert	Jaune	Orange
	G2	Moyennement élevé	60-89			
	G3a	Moyennement à modérément diminué	45-59	Jaune	Orange	Rouge
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	Orange	Rouge	Rouge
	G4	Sévèrement diminué	15-29	Rouge	Rouge	Rouge
	G5	Défaillance rénale	<15	Rouge	Rouge	Rouge

Légende : Vert, faible risque (si absence d'autres marqueurs de MRC, pas de MRC) ; Jaune, risque modérément élevé ; Orange, risque élevé ; Rouge : risque très élevé.

1.1.2 ÉPIDEMIOLOGIE

La MRC est un fardeau sanitaire mondial majeur en raison de sa prévalence élevée et du risque associé d'IRT, de MCV et de décès prématurés [30].

La mortalité due aux MRC a augmenté de 41,5 % entre 1990 et 2017, passant de la 17^{ème} à la 12^{ème} place selon les données de l'étude Global Burden of Disease Study 2017, axée sur l'épidémiologie de la MRC dans 195 pays et exprimées en termes d'incidence, de prévalence, d'années vécues avec une incapacité (AVI), de mortalité, d'années de vie perdues (AVP) et d'années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) [1].

L'étude a estimé que 1,2 million de décès dans le monde étaient directement attribuables à la MRC [1]. Alors que de légères augmentations de la prévalence de cette maladie et de la mortalité dont elle est liée ont été estimées entre 1990 et 2017, le taux mondial normalisé selon l'âge d'AVP et d'AVI dus à la MRC ont diminué au cours de cette période de 9,6% et 4,3% respectivement [1]. Les coûts de soins de la MRC et de l'IRT sont énormes et représentent une charge financière considérable pour les familles et la société dans son ensemble.

1.1.2.1 LA PREVALENCE DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

Les patients avec IRT ne constituent que la partie visible du sommet de l'iceberg des patients avec MRC. L'incidence et la prévalence réelle de la MRC aux stades précoce ou modéré dans les collectivités sont difficiles à établir étant donné que la maladie est habituellement asymptomatique jusqu'à des stades avancés.

En 2017, on comptait 697,5 millions de cas de MRC tous stades confondus, soit une prévalence mondiale de 9,1%. La prévalence mondiale de la MRC, tous âges confondus, a augmenté de 29,3% depuis 1990, alors que la prévalence standardisée sur l'âge est restée stable avec une variation de 1,2% [1]. Elle était de 5% pour les stades 1-2 et de 3,9% pour le stade 3, tandis que les stades 4 et 5 avaient respectivement 0,16% et 0,07%. Cette prévalence était 1,29 fois plus élevée chez les femmes (9,5%) que chez les hommes (7,3%) [1]. La prévalence standardisée sur l'âge de la MRC par pays est montrée dans la Figure 2 [31].

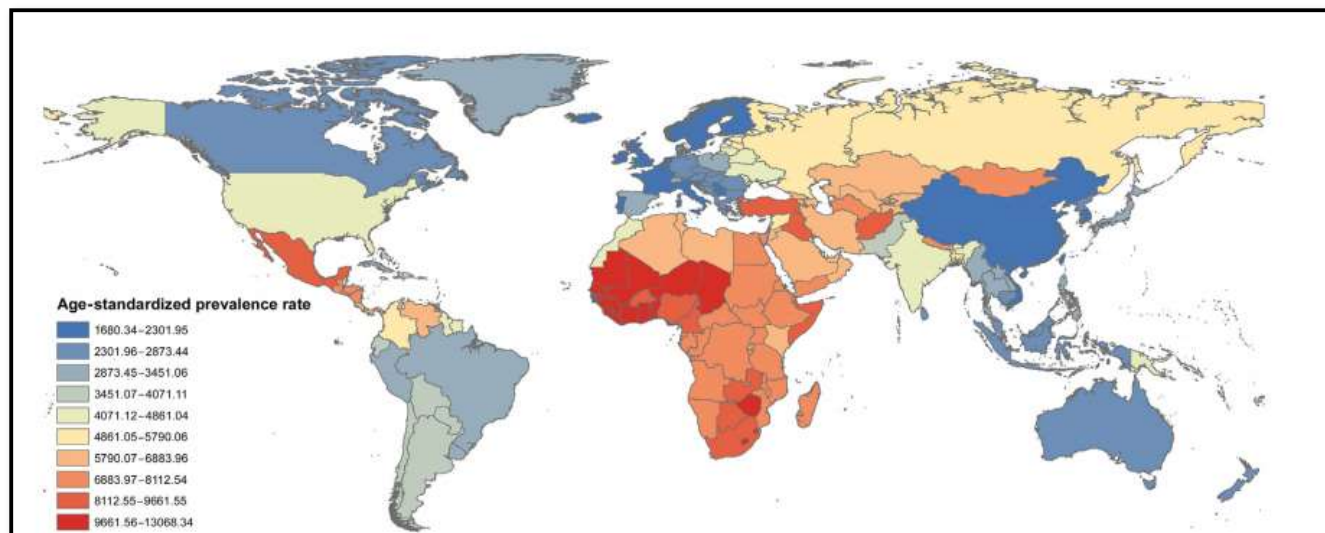


Figure 2: Prévalence standardisée sur l'âge de la maladie rénale chronique dans le monde (Pour 100 000 habitants) [31].

Le diabète et l'HTA sont les principales causes de la MRC dans tous les pays développés et dans de nombreux pays en développement (figure 3) [2]. Le diabète est impliqué dans 30 à 50% des cas, tandis que, l'HTA est à l'origine dans 10 à 25% des cas [32]. Les autres causes fréquentes sont représentées par les glomérulopathies, les sténoses des artères rénales, les causes infectieuses, urologiques et génétiques, avec en premier lieu la polykystose rénale autosomique dominante [32].

L'incidence et la prévalence de la MRC en Algérie ne sont pas connues, à l'instar de tous les pays en voie de développement.

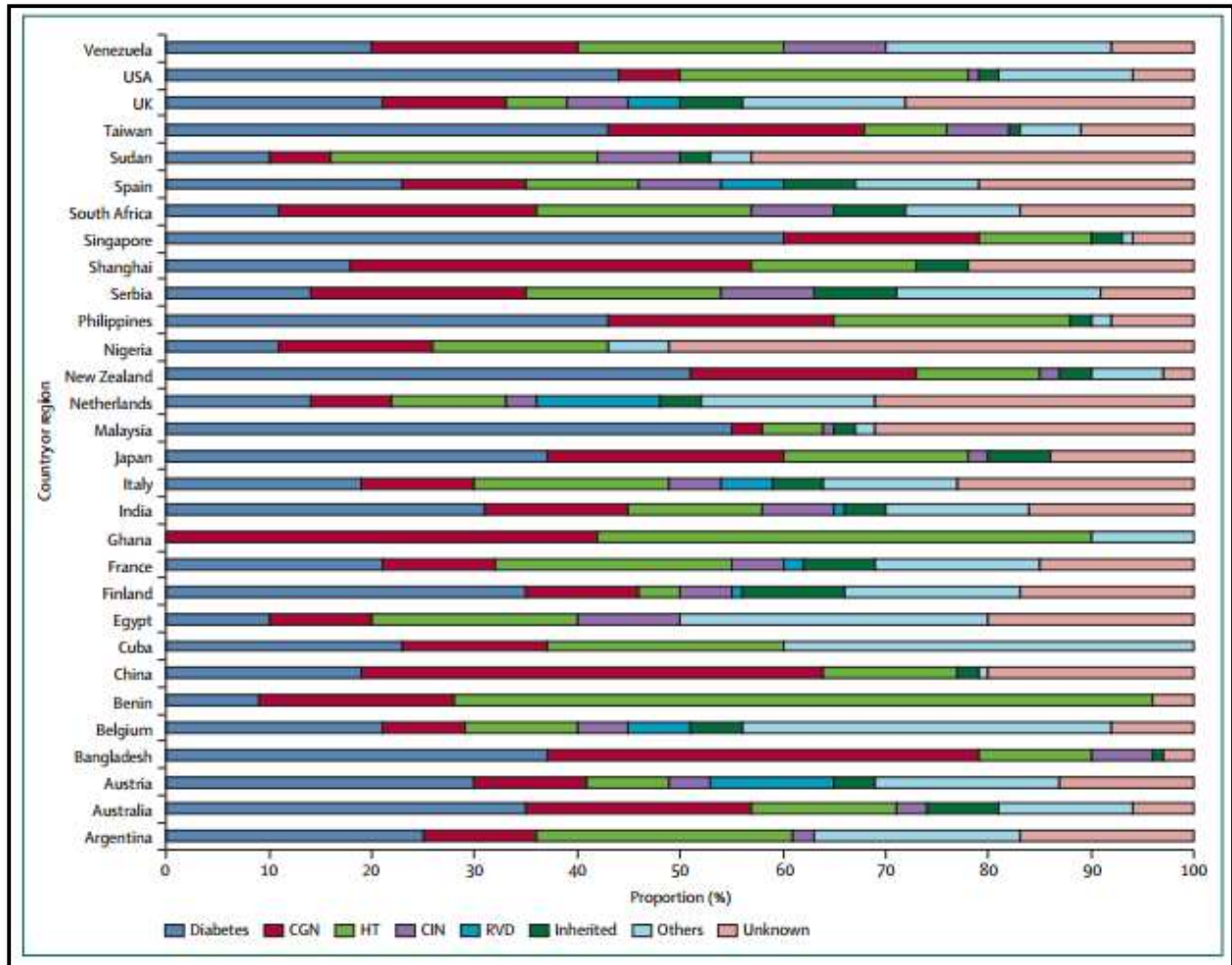


Figure 3: Répartition des causes de la MRC dans le monde [2].

Légende: CGN=chronic glomerulonephritis. HT=hypertensive nephrosclerosis. CIN=chronic interstitial nephritis. RVD=renovascular disease [2].

1.1.2.2 LA PREVALENCE DE L'INSUFFISANCE RENALE TERMINALE TRAITEE

Les données épidémiologiques sur l'IRT sont plus complètes et plus robustes, du fait que l'IRT est plus facile à diagnostiquer et à suivre, notamment en raison de l'existence de registres de patients en IRT dans de nombreux pays.

La prévalence et l'incidence de l'IRT traitée (IRTT) sont variables selon les régions. D'après les données comparatives de l'*United States Renal Data System* (USRDS) à partir des données des registres nationaux de traitement de suppléance rénale de divers pays, les pays présentant la plus forte incidence de l'IRTT en 2018 étaient Jalisco, au Mexique en première position avec 594 par million d'habitants (pmh), Taïwan (523 pmh),

la Hongrie (508 pmh), les États-Unis (395 pmh) et Aguascalientes, au Mexique (372 pmh). De nombreuses régions d'Asie présentaient une incidence élevée : outre Taïwan, des taux ≥ 300 pmh ont été signalés en Thaïlande (365 pmh), à Singapour (347pmh), en Corée du Sud (340 pmh) et au Japon (300 pmh) [33]. Un état des lieux réalisé à l'initiative de l'International Society of Nephrology (ISN) en 2019 montre des variations de prévalence de l'IRTT et le manque de données concernant l'Afrique et l'Asie du Sud [34]. Seul le Rwanda et moins de 10% des pays africains disposent des données sur la prévalence et l'incidence de l'IRTT [34]. (Figure 4)

La prévalence de l'IRTT augmente avec le niveau de revenu, passant de 966 pmh dans les pays à revenu élevé à 4,4 pmh dans les pays à faible revenu [34].

Le diabète sucré est la principale cause probable d'IRTT dans le monde [35]. La plus forte augmentation annuelle moyenne des taux d'incidence de l'IRT liée au diabète entre 2003 et 2016 a été enregistrée dans la région de Jalisco au Mexique et en Malaisie (7,8 et 9,5 pmh par an, respectivement) [35].

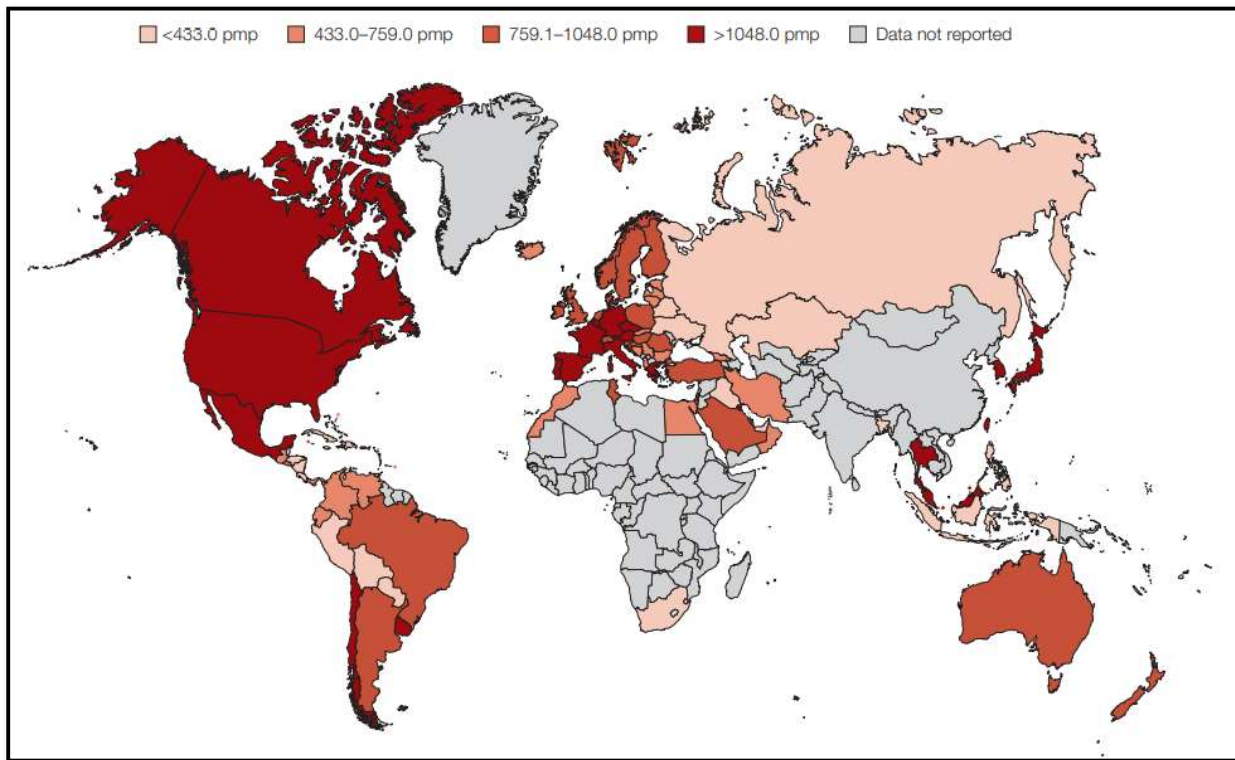


Figure 4: Prévalence mondiale de l'IRTT pmh, âge ≥ 18 ans [34].

En Algérie, le traitement de l'IRT a évolué dans le temps ; la première séance d'hémodialyse a démarré en 1973 à Alger, par la suite, ouverture du premier centre d'hémodialyse chronique d'Algérie en Avril 1978 [36]. La dialyse péritonéale continue ambulatoire a vu le jour en 1980 [36]. Les premières greffes rénales (juin 1986) ont été réalisées avec des reins de donneurs vivants apparentés [36].

L'incidence de l'IRT est en cours d'évaluation, vue le manque d'études épidémiologiques complètes et fiables. La prévalence de l'IRT est en progression continue en Algérie. En effet, au 30 décembre 2010, le nombre des patients en IRT, traités par dialyse ou par greffe était de 17 361 soit une augmentation de plus de 68% par rapport au 30 décembre 2005. Ainsi, la prévalence de l'IRT est passée de 313,32 pmh à 478,26 pmh entre 2005 et 2010, soit une augmentation de près de 52,7% [37].

Outre les 22 667 hémodialysés recensés à la fin de 2018 dans près de 380 centres publics et privés de dialyse, l'Algérie compte 860 insuffisants rénaux chroniques, traités par dialyse péritonéale a indiqué le Pr Tahar RAYAN à l'*Algérie Presse Service* (APS), en marge du 26^{em} Congrès national de néphrologie, organisé par la société algérienne de néphrologie, dialyse et transplantation. Tout en notant que le nombre des insuffisants rénaux suivis en dialyse a "doublé", passant de 1 500 à 3 000 nouveaux cas chaque année [38].

À la faveur du 1er registre national dédié aux dialysés, le Professeur en néphrologie, Tahar RAYAN a révélé : « Grâce à ce premier registre qui reflète la réalité en Algérie, nous savons désormais que l'incidence annuelle des patients qui arrivent au stade de dialyse est de 3 000. Ce recensement ne concerne que les patients pris en charge dans les différents centres de dialyse au moment où d'autres malades nécessitant peut-être d'être dialysés y ont échappé car non suivis » [38].

Le Professeur Ahsène ATIK chef de service de néphrologie, dialyse et transplantation rénale du CHU d'Annaba ; a précisé à l'occasion d'une conférence, lors du 10^{em} congrès national de la société algérienne de transplantation d'organes : « Le nombre total des IRT en Algérie est de 21 798 patients, on compte 31 000 patients hémodialysés ce qui correspond à une prévalence de 738 pmh, 2 694 patients greffés rénaux (64 pmh) et 850 patients en dialyse péritonéale (20 pmh). L'incidence de l'IRT est de 4 000 nouveaux cas/an » [39].

Il faut toujours s'efforcer de retrouver la cause de l'insuffisance rénale car certaines d'entre elles sont réversibles lorsqu'elles sont identifiées et traitées correctement. L'Institut National de Santé Publique (INSP Algérie) a réalisé, en juin 2005, une enquête nationale de santé qui rentre dans le cadre global d'un projet de recherche sur la transition épidémiologique et son impact sur la santé, dans les pays nord africains (*Epidemiological Transition And Health Impact In North Africa : TAHINA*), ses résultats ont montré que l'HTA et le diabète viennent largement en tête des dix pathologies chroniques les plus fréquentes avec un taux de 24,58% et de 12,33% respectivement [40].

A titre informatif, les principales causes d'IRT en Algérie sont données dans le Tableau 2 selon le Pr Ahsène ATIK [39].

Tableau 2: Principales causes d'IRT en Algérie [39].

Cause de l'IRT	Incidence
Glomérulonéphrites chroniques	18%
Diabète	12%
Néphropathies Vasculaires	20%
Néphropathies Héréditaires	8%
Néphropathies interstitielles chroniques : (NIC)	23%
Néphropathies Indéterminées	19%

1.1.3 PROGRESSION DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE ET FACTEURS DE RISQUE

Les études épidémiologiques ont montré la méconnaissance de la MRC et ont souligné l'intérêt d'un diagnostic et d'un traitement précoce des patients pour éviter ou ralentir la progression et les complications de l'insuffisance rénale. En effet, l'histoire naturelle de l'IRC au cours du temps n'est pas bien connue vu que la maladie est longtemps asymptomatique, et ses symptômes sont pauvres et non spécifiques.

La connaissance des facteurs intervenant lors des différents stades évolutifs permet d'envisager de façon plus appropriée la prise en charge.

Plusieurs études épidémiologiques ont permis d'identifier des facteurs d'initiation et de progression de la MRC ; le déclenchement du cycle de perte de néphrons est l'apanage des premiers, tandis que, les seconds sont impliqués dans la perpétuation de ce cycle

[41]. Ils sont susceptibles d'aggraver le dommage rénal et d'accélérer le déclin de la fonction rénale. Ils sont modifiables par une prise en charge adaptée.

Les principaux FDR d'initiation et de progression de la MRC sont listés dans le Tableau 3. Ces mêmes facteurs peuvent être classés également en facteurs modifiables et non modifiables.

Tableau 3: Principaux facteurs d'initiation et de progression de la maladie rénale chronique [41- 44].

FDR d'initiation	FDR de progression
	Albuminurie/ protéinurie
Age avancé	
Niveau socio-économique bas	
Génétique (polymorphismes des gènes liés à l'uromoduline, l'apolipoprotéine L1, au système rénine-angiotensine)	
Antécédent familial de MRC	
Petit poids de naissance	Petit poids de naissance
Obésité	Obésité
Diabète	Défaut de contrôle glycémique
HTA	Défaut de contrôle de l'hypertension
Néphrotoxiques (alcool, stupéfiants, métaux lourds, AINS)	Néphrotoxiques
Insuffisance rénale aigüe	
Lithiase rénale	
Obstruction, reflux ou infection des voies urinaires	
	Diète riche en protéine

Une prédiction précise du risque de progression de la MRC vers l'IRT est difficile en raison de la variabilité de la vitesse de progression, de la gravité de la maladie rénale et des comorbidités entre les patients [45]. En 2011, Tangri et *al.* ont mis au point les équations du risque d'insuffisance rénale ou kidney failure risk equations (KFREs) à partir de deux cohortes canadiennes indépendantes de patients atteints de MRC (stades 3 à 5) pour prédire le risque d'insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou une transplantation [46]. Le modèle le plus simple à quatre variables incluait l'âge, le sexe, le DFGe et le ratio albumine/créatinine urinaire (ACR). Tandis que le modèle le plus précis,

à huit variables, comprenait l'âge, le sexe, le DFGe, l'ACR, le calcium sérique, le phosphate sérique, le bicarbonate sérique et l'albumine sérique [46]. Les KFREs ont été largement validées dans diverses populations adultes à travers le monde, et leur précision a été prouvée sur plusieurs continents et dans plusieurs ethnies [47].

1.1.4 EVALUATION DE LA FONCTION RENALE : MESURE DU DFG

La filtration glomérulaire est l'étape initiale et déterminante de la formation des urines, en conséquence, la mesure du DFG est le meilleur index global de la « fonction rénale ». La détermination du DFG est importante pour diagnostiquer et suivre une maladie rénale ainsi que pour ajuster la posologie de certains médicaments. Les diverses méthodes existantes déterminent indirectement le DFG et font fréquemment intervenir le concept de clairance rénale qui est une propriété physiologique du rein à épurer complètement le volume plasmatique d'une substance donnée par unité de temps. Cette substance n'est ni sécrétée, ni réabsorbée dans les tubules, elle peut être d'origine endogène ou exogène. Les marqueurs exogènes fréquemment employés sont l'inuline, les radiopharmaceutiques ($^{51}\text{Cr-EDTA}$ et $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$) ou l'iohexol. L'étude de leur clairance est la méthode de référence pour déterminer le DFG. Cependant, ces méthodes de mesure restent difficiles à mettre en œuvre en pratique clinique de routine et sont pour ces raisons réservées au domaine de la recherche ou à des cas particuliers [48]. Ainsi, le DFG est le plus souvent estimé à partir d'un marqueur endogène éliminé par les reins principalement par filtration glomérulaire. La créatinine plasmatique, bien que faiblement sécrétée par le tubule rénal, possède les qualités suffisantes pour tenir ce rôle. Plusieurs formules d'estimation du DFG ont été développées utilisant la créatininémie. Cette estimation présente des limitations relatives notamment à l'usage de la créatininémie, fortement influencée par la masse musculaire. D'autre part, la signification de la sécrétion tubulaire de créatinine est plus grande en cas d'insuffisance rénale, ce qui tend à surestimer le DFG [48]. Le seul marqueur possédant une signification clinique à ce jour est la cystatine C, elle est librement filtrée au niveau glomérulaire puis entièrement catabolisée dans les tubules proximaux. Contrairement à la créatinine, elle n'est pas sécrétée. Son excrétion urinaire est ainsi très faible.

Ces formules mathématiques ont pour objectif l'estimation du DFG en réduisant les limites intrinsèques des marqueurs endogènes, en particulier celui de la créatinine plasmatique. Les autres variables intégrées dans ces équations et qui expliquent la variance du DFG sont démographiques : âge, sexe, ethnie ; et anthropométriques : poids, taille. Les deux formules les plus couramment utilisées sont l'équation de l'étude « *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* » à quatre variables [49], et celle du groupe « *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* » (CKD-EPI) basée sur la créatinine [50].

1.1.4.1 LA FORMULE MDRD

La formule MDRD a été décrite en 1999, à partir des données de 1 628 patients de la cohorte MDRD, sur un échantillon de 1 070 patients avec une MRC, sélectionnés aléatoirement. La première équation MDRD à six variables incluait l'âge, le sexe, la race, la créatinine sérique, l'urémie et l'albuminémie [51]. Cette dernière a été simplifiée en 2006 par Levey et son équipe en une équation à quatre variables et normalisée pour une surface corporelle de 1,73 m², intégrant l'âge, la race, le sexe et la créatinine sérique ; pour des dosages de créatinine standardisés grâce à la méthode de référence utilisant la spectrométrie de masse par dilution isotopique (Isotope-Dilution Mass Spectrométrie ou IDMS) [52].

Pour un dosage de créatinine standardisé par IDMS, la formule est la suivante [52] :

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times \text{S}_{\text{Cr}}(\text{mg/dl})^{-1,154} \times \text{âge (an)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si } \text{♀}\text{)} \times 1,212 \text{ (race noire)}$$

En l'absence d'étalonnage IDMS [52] :

$$\text{DFG} = 186 \times \text{S}_{\text{Cr}}(\text{mg/dl})^{-1,154} \times \text{âge (an)}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si } \text{♀}\text{)} \times 1,212 \text{ (race noire)}$$

Avec : Scr : créatinine sérique

1.1.4.2 LA FORMULE CKD-EPI

La performance de l'équation MDRD varie en fonction des caractéristiques cliniques, ethniques et en fonction du DFG ; étant meilleure pour les DFG < 60 mL/min/1,73 m², elle sous-estime les DFG > 60 mL/min/1,73 m² (un faible biais pour un DFGe < 60 mL/min par 1,73 m²) [53]. Ainsi, en 2009, Levey avec le groupe de recherche CKD-EPI ont proposé une nouvelle formule qui augmenterait la précision dans les valeurs de DFG supérieures à ce seuil [54]. Cette équation, offre une meilleure précision que l'équation MDRD dans les valeurs hautes de DFG, et elle est beaucoup plus recommandée que cette dernière [54]. De même, l'équation CKD-EPI basée sur la créatinine est plus performante que l'équation MDRD pour la stratification du risque de mortalité toutes causes confondues, de mortalité CV et d'évolution vers une IRT [55]. Les dosages de créatinine sérique ont été recalibrés afin d'avoir des mesures standardisées liées à l'IDMS. La formule peut être exprimée par une équation unique [54] :

$$\text{GFR} = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Âge}} \times 1,1018 (\text{si } \text{♀}) \times 1,159$$

(race noire)

Avec :

Scr : créatinine sérique

K : 0,7 pour les femmes et 0,9 pour les hommes

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

min indique le minimum de Scr/K ou 1

max indique le maximum de Scr/K ou 1

1.1.5 LES COMPLICATIONS DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

L'homéostasie du milieu intérieur est assurée par les reins non seulement par leur fonction excrétrice mais également par leur fonction de synthèse et de dégradation. Ainsi, la MRC peut conduire à plusieurs complications si elle n'est pas diagnostiquée et traitée précocement. Ces troubles deviennent fréquents et intenses avec la baisse progressive du DFG [56].

Les principales complications métaboliques de la MRC sont d'ordre urémique qui définit un état micro-inflammatoire et un stress oxydatif (SO).

1.1.5.1 LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES

Les fonctions rénales sont assurées tant que le DFG est supérieur ou égal à 60 ml/min/1,73 m². Avec la progression de la MRC et la baisse progressive du DFG, les différentes fonctions s'altèrent et apparaissent les complications métaboliques avec en premier lieu l'anémie, les anomalies du métabolisme phosphocalcique, l'hyperkaliémie et l'acidose métabolique.

Les troubles du métabolisme minéral et osseux surviennent précocement dès le stade 3 de la MRC [57]. Ils sont en rapport avec une rétention de phosphate liée à la baisse de la filtration glomérulaire et à un défaut d'activation de la 25 hydroxy-vitamine D en 1, 25-dihydroxy-vitamine D par la 1 α -hydroxylase rénale [58]. Elle donne lieu à des mécanismes compensateurs potentiellement délétères à savoir un tableau d'hyperparathyroïdie secondaire avec une hypocalcémie, une hyperphosphatémie et une élévation de la parathormone (PTH) [58]. Ce trouble accroît le risque de fracture, de calcifications vasculaires et d'évènements CV chez tous les patients avec IRC [59]. Les mécanismes qui expliquent le déclin de la masse osseuse chez ces patients sont multifactoriels. Le développement de l'hyperparathyroïdie secondaire chronique et l'hypersecretion du Fibroblast Growth Factor 23 (FGF 23) est la manifestation biologique la plus marquante (Figure 5) qui associée à l'acidose métabolique, vont altérer le niveau de remodelage (résorption > formation) et de minéralisation osseuse [60]. Cette atteinte de l'os se traduit par une incidence de fractures de deux à 17 fois plus élevée que celle de la population générale [61]. Les anomalies biologiques et osseuses de la MRC favorisent la survenue de calcifications vasculaires et des valves cardiaques, étant elles-mêmes sources de morbi-mortalité [60, 62].

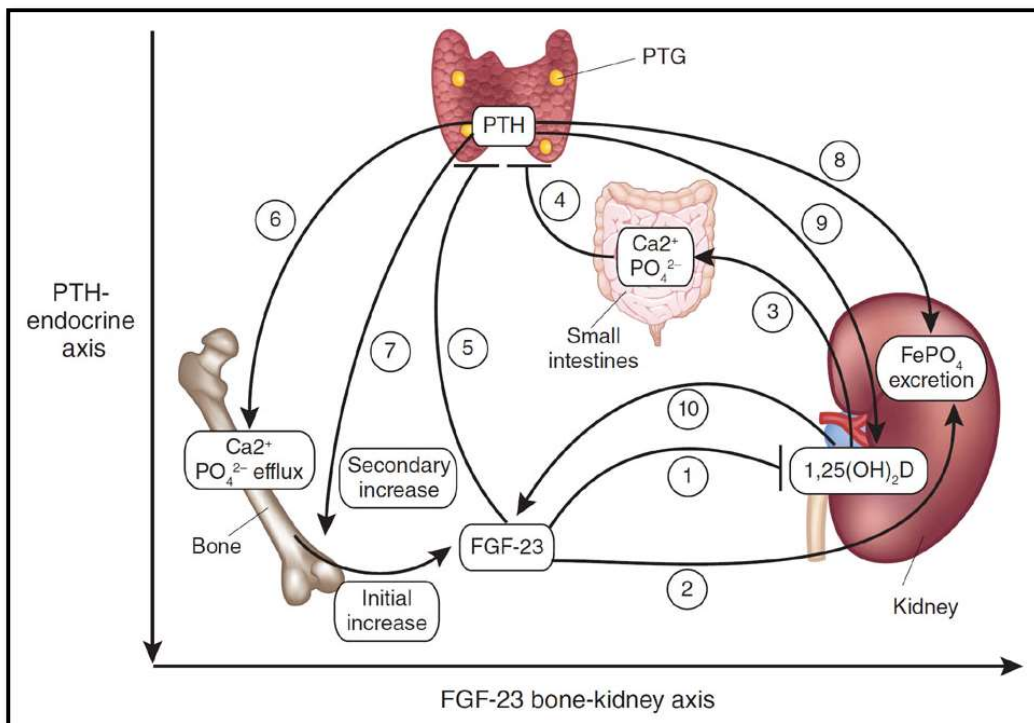


Figure 5 : Anomalies de l'axe endocrinien FGF-23-parathyroïde-vitamine D dans la MRC [63].

Les augmentations initiales de la sécrétion de FGF-23 par l'os, déclenchées par des stimuli non encore identifiés, suppriment la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en régulant à la hausse son catabolisme (1) et inhibent la réabsorption rénale du phosphate (2) pour compenser la réduction du taux de filtration glomérulaire chez les IRC. La diminution de l'absorption du calcium dans l'intestin en réponse à des quantités plus faibles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (3) stimule des augmentations secondaires de la PTH (4). Dans une autre strate moins certaine de l'axe, le FGF 23 supprime la PTH chez les individus sains (5), mais chez les personnes atteintes de MRC, le FGF récepteur α -klotho est régulé à la baisse, ce qui entraîne une augmentation de la PTH. Une augmentation qui entraîne une amélioration du remodelage osseux, une augmentation de l'efflux de calcium et de phosphate de l'os (6) et une nouvelle augmentation de la production de FGF-23, ce qui amplifie l'axe os-rein (7). À un autre niveau de l'axe, le rein, la PTH augmente l'excrétion de phosphate (8) et stimule la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (9), ce qui renforce et compense respectivement les effets du FGF-23, réalisant ainsi un équilibre favorisant les pertes nettes de phosphate tout en essayant de maintenir l'homéostasie du calcium. Une production accrue de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ par le rein ou des sources exogènes d'analogues actifs de la vitamine D augmenteront les niveaux de FGF-23 (10). [63].

L'anémie associée à la MRC est une anémie hypoproliférative résultant principalement d'un déficit en érythropoïétine (EPO) ou d'une diminution de la réponse à l'EPO mais également à une inhibition de l'érythropoïèse induite par l'urémie, à une diminution de la durée de vie des globules rouges et à un déséquilibre de l'homéostasie du fer [64]. Cette anémie peut entraîner une augmentation du débit cardiaque, une dilatation des cavités ventriculaires suivie d'une hypertrophie compensatrice et finalement, un

dysfonctionnement systolique avec une insuffisance cardiaque [65]. L'existence d'une anémie chez les patients atteints de MRC est associée à une augmentation de la morbi-mortalité CV et à une baisse importante de la qualité de vie [66].

L'acidose métabolique est une caractéristique de la MRC résultant de la capacité réduite du rein de synthétiser l'ammoniac qui est proportionnelle à la réduction néphronique et d'excréter les ions hydrogènes [67]. Ce type d'acidose métabolique est qualifié de minéral car il traduit la présence d'un excès d'acides minéraux non métabolisables. L'acidose métabolique a des effets délétères sur l'équilibre protéique, conduisant ainsi à un bilan azoté négatif, une dégradation protéique accrue et une diminution de la synthèse de l'albumine ; elle est par conséquent associée à une malnutrition protéino-calorique, à une faiblesse musculaire, à une fragilité osseuse, à une augmentation de l'inflammation systémique et à une augmentation de la mortalité [67].

Une tendance à l'hyperkaliémie chronique caractérise la MRC avancée, elle est liée à une diminution de la fonction rénale qui entraîne une excrétion potassique inadéquate face à un apport alimentaire riche en potassium mais également à l'acidose métabolique qui favorise le transfert extracellulaire du potassium [68], aux dysfonctions tubulaires intervenant dans la régulation du bilan du potassium, ainsi qu'à l'utilisation large des inhibiteurs du système rénine-angiotensine pour ses effets néphroprotecteur et cardioprotecteur. Associé à certaines comorbidités comme le diabète et l'insuffisance cardiaque, ce type de traitement potentialise le risque d'hyperkaliémie [69]. Cette dernière, peut être menaçante, elle provoque des troubles de l'excitabilité cardiaque entraînant des troubles du rythme potentiellement létaux. Elle est associée à une surmortalité [70]. L'augmentation du risque de décès associée à l'hyperkaliémie est corrélée à l'importance de l'élévation de la kaliémie mais aussi à sa rapidité d'installation et à sa durée [71].

1.1.5.2 LES COMPLICATIONS CARDIOVASCULAIRES

Les complications CV sont les conséquences les plus sévères de la MRC puisqu'elles sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité élevées. On note une fréquence des MCV liées à l'athérome (cardiopathie ischémique, accident vasculaire cérébral (AVC), artérite des membres inférieurs) mais également non liées à l'athérome (arythmie complète par fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, valvulopathie) d'autant plus élevée que le DFG est bas [72]. L'ensemble de ces complications est le résultat de l'HTA et du remodelage vasculaire associé à l'IRC. L'HTA entraîne des effets délétères sur l'ensemble du système CV, d'une part, par ses effets hémodynamiques, mais d'autre part en favorisant l'athérosclérose. L'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) est très fréquente, pratiquement constante au stade d'IRC avancée. Elle est favorisée, par l'HTA et la rigidité des grosses artères.

Le risque vasculaire des IRC est davantage élevé par rapport à la population générale. Ceci s'explique par l'apparition de lésions artérielles type athérosclérose et artériosclérose qui sont une des complications majeures de la MRC. Les calcifications vasculaires sont des pathologies dégénératives de la paroi vasculaire, fortement développées et étendues au cours de l'IRC. Elles représentent ainsi un facteur pronostique fort de mortalité et des complications CV [72].

1.2 LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Les MCV posent un important problème de santé publique, elles sont la première cause de mortalité dans le monde [73]. En 2019, elles ont été à l'origine de 17,9 millions de décès dans le monde soit 38% des décès dus aux maladies non transmissibles [73].

Les MCV désignent l'ensemble des maladies du cœur et des artères. Elles regroupent notamment les maladies coronariennes ou cardiopathies ischémiques, les maladies cérébrovasculaires (AVC, démences vasculaires), les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales et l'insuffisance cardiaque.

Les cardiopathies ischémiques, les AVC et les pathologies vasculaires périphériques ont en commun une physiopathologie liée à l'athérosclérose qui évolue pendant plusieurs années de façon silencieuse avant de se manifester au travers de ces complications.

L'athérosclérose est une pathologie inflammatoire définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme une association variable de remaniement de l'intima des grosses et moyennes artères consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média [74].

1.2.1 FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Un FDR est un élément clinique ou biologique associé à une augmentation du risque de développer une maladie avec une relation de causalité entre le facteur et la maladie. Selon le Garnier et Delamare, il s'agit en épidémiologie d'un « élément associé à une incidence accrue de la maladie considérée. Il peut s'agir d'une habitude de vie, d'un état physiologique ou pathologique ; il est distinct de la cause de la maladie » [75]. L'OMS complète cette définition : « un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme » [76]. Ainsi, un FDRCV peut être défini comme une habitude de vie, un état clinique ou biologique qui augmente la probabilité de développer une MCV.

Un investissement pour la recherche en santé et la mise en place de grandes études épidémiologiques ont été réalisés pour identifier et comprendre les FDR des MCV. Ils sont tous responsables de l'augmentation de l'incidence de l'athérosclérose. Certains facteurs sont non modifiables, d'autres le sont et donc sujets à une intervention. Les huit principaux FDR modifiables sont répartis en deux groupes : les FDR comportementaux au nombre de quatre qui sont la consommation de tabac, l'inactivité physique, la mauvaise alimentation et la consommation nocive d'alcool. Ces derniers contribuent aux risques d'une personne de développer des FDR biologiques encore appelés FDR métaboliques au nombre de quatre représentés par la pression artérielle élevée, l'obésité, l'hyperglycémie et l'hypercholestérolémie [77]. Parmi les FDR non modifiables ou constitutionnels, on recense l'âge, l'hérédité et le sexe.

1.2.2 MALADIE RENALE CHRONIQUE ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

En 1836, le médecin britannique Richard Bright a été le premier à décrire l'association entre la MRC et les MCV. Les patients IRC présentent un risque de MCV nettement supérieur à celui de la population générale [78]. Il existe, entre le cœur et le rein, une relation bidirectionnelle complexe où les lésions de l'un entraînent le dysfonctionnement de l'autre dans une sorte de cercle vicieux. La MRC apparaît désormais, au même titre que le diabète ou l'HTA, comme un FDRCV et ce, dès les premiers stades de détérioration de la fonction rénale. La présence d'une MRC est en soi un facteur de sur-risque de morbi-mortalité au décours d'événements CV graves tels que le syndrome coronaire aigu ou la décompensation cardiaque [79].

La compréhension de cette particularité clinique de la MCV du sujet insuffisant rénal est venue avec l'identification et la caractérisation de l'athérosclérose « accélérée », du fait d'un profil lipidique hautement athérogène chez l'insuffisant rénal, de la perte d'élasticité de la paroi et des anomalies échocardiographiques notamment l'HVG, la dilatation ventriculaire gauche et la dysfonction systolique. Cette accélération s'accompagne d'une augmentation de la gravité des lésions athéromateuses (Figure 6) [80].

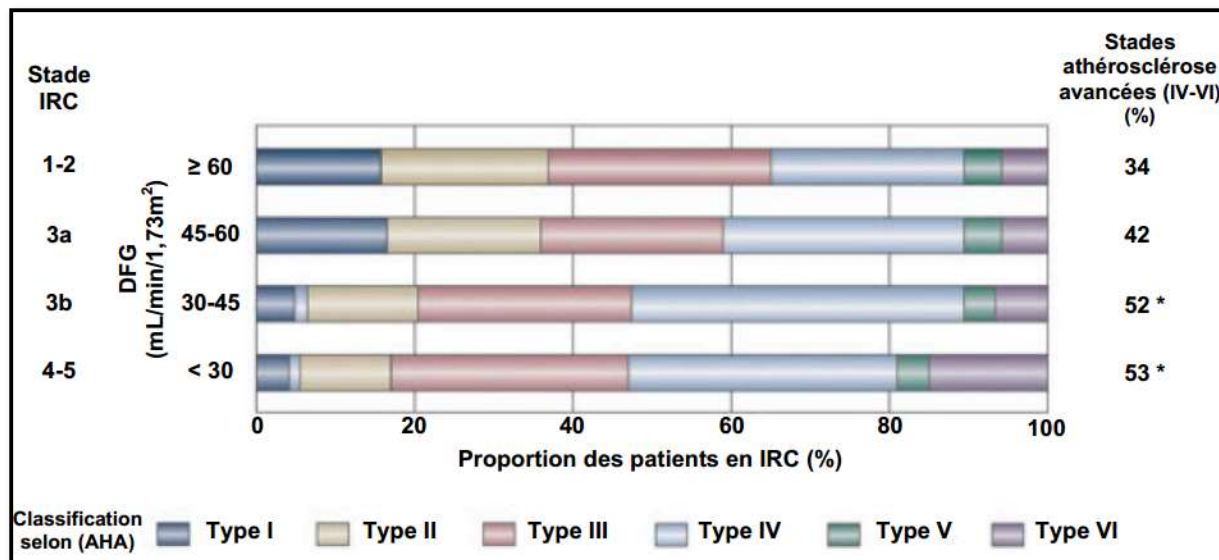


Figure 6: Proportions des différents types de lésions athérosclérotiques en fonction du stade d'IRC [80].

La sévérité des lésions athérosclérotiques (selon la classification de l'American Heart Association) retrouvées en post mortem, chez des patients de différents stades de MRC. Pour chaque stade, le DFG et la proportion des stades avancés de l'athérosclérose (types IV-VI) est représenté. *P<0,05 vs DFG≥60mL/min/1,73m² [80].

La forte morbi-mortalité CV chez les patients entrant en dialyse suggère que les phénomènes conduisant à ces pathologies surviennent au cours du développement de l'insuffisance rénale [81]. Près de 50% des décès survenant chez le patient insuffisant rénal sont dues principalement à la MCV [78] mais il est intéressant de souligner que jusqu'à 20 % de ces décès sont dues à la maladie coronarienne ischémique [82]. Les FDR traditionnels de Framingham fortement exprimés chez les patients IRC, à eux seul, ne sont pas capables de justifier l'excès de morbi-mortalité CV. De plus, la particularité de la MCV associée à la MRC peut être expliquée par la présence d'un large éventail de FDR non traditionnels propres à ces patients [83].

L'âge et le sexe masculin sont des facteurs communs aux patients urémiques et à la population générale en termes de mortalité CV. Leur influence défavorable chez les urémiques s'exprime dans les mêmes proportions que chez la population générale, mais avec une incidence de complications CV létales beaucoup plus élevée à âge égal [84].

La nicotine majore le SO et la peroxydation des lipoprotéines faisant du tabagisme un facteur majeur de développement de l'athérosclérose dans la population générale. Du fait de sa rétention chez les patients urémiques, ses effets sont amplifiés [85, 86].

L'HTA est un FDR majeur dans la MRC, dont elle est à la fois une cause et une conséquence. Sa prévalence et sa sévérité s'élèvent avec le déclin de la fonction rénale. L'augmentation du volume sanguin secondaire à la surcharge hydrosodée et la forte sécrétion de rénine, provoquant une libération importante d'angiotensine II sont les principaux mécanismes d'apparition de l'HTA chez les patients urémiques auxquels s'ajoutent l'hyperactivité du système sympathique, l'augmentation de la production d'endothéline, ainsi que la diminution de l'élasticité de la paroi de l'aorte et des grosses artères. Les fortes contraintes de tension et le SO que provoque l'HTA seront à l'origine des altérations de l'endothélium des artères favorisant le développement de l'athérosclérose [87].

Le profil lipidique au cours de la MRC se caractérise par une augmentation des triglycérides liée à une altération de la clairance des very low density lipoproteins (VLDL) et des chylomicrons, du cholestérol low density lipoprotein (LDL) et de l'apolipoprotéine B parallèlement à une diminution du cholestérol high density lipoprotein (HDL) et des apolipoprotéines A1 et A2. Une dyslipidémie fortement et particulièrement athérogène, expliquée par une altération de la régulation des enzymes et des récepteurs impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines. L'hypoHDLémie est liée à une diminution de la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), de l'apolipoprotéine A1 et de la lipase hépatique et à une augmentation de la cholesterol ester transfert protein (CETP). L'hypertriglycéridémie est en rapport avec une diminution de la lipoprotéine lipase, de la lipase hépatique et des récepteurs aux VLDL et lipoprotein receptor-related protein (LRP) [81]. Le risque d'athérosclérose est majoré chez l'urémique par l'augmentation habituellement fréquente de la lipoprotéine (a) [88, 89].

Le diabète est un FDR majeur d'athérome artériel, qui de plus potentialise l'effet néfaste de tous les autres FDR. Ainsi, chez les patients urémiques diabétiques, le risque de mortalité causée par des complications CV est deux fois plus élevé par rapport à des patients urémiques non diabétiques [90].

L'obésité, caractérisée par l'accumulation de tissu adipeux, est définie historiquement par des catégories d'indice de masse corporelle (IMC). L'obésité viscérale appréciée par la mesure du tour de taille est plus spécifique du risque CV que la surcharge pondérale seule. L'obésité peut être considérée comme un état d'inflammation systémique chronique en raison de la diminution des niveaux d'adiponectine, ce qui limite son effet anti-inflammatoire. Elle entraîne une résistance à l'insuline et un dysfonctionnement endothélial par l'intermédiaire de divers médiateurs lipidiques, hormones et cytokines pro-inflammatoires. Les liens complexes entre l'obésité, la MRC et les MCV ne sont pas complètement compris. L'obésité est un FDR majeur pour le développement et la progression vers le stade terminal de la MRC [91]. Chez les hémodialysés, un paradoxe a été rapporté concernant l'association entre l'obésité et la mortalité. L'obésité est paradoxalement associée à une plus grande survie [92]. Ce phénomène a été décrit comme le "paradoxe de l'obésité" montrant qu'un IMC élevé était paradoxalement associé à une meilleure survie et inversement [93]. Appelée parfois « épidémiologie inverse », cette relation paradoxale est observée dans certaines populations, notamment chez les patients hémodialysés, les populations de maladies chroniques (insuffisance cardiaque, broncho-pneumopathie chronique obstructive, AVC, cirrhose du foie, cancer métastatique...), les personnes âgées résidant en maison de retraite et dans une moindre mesure en dialyse péritonéale [94].

Parmi les causes possibles du paradoxe de l'obésité figurent la déperdition protéino-énergétique, l'inflammation, l'altération des cytokines circulatoires, la séquestration de la toxine urémique dans le tissu adipeux et l'interaction endotoxine-lipoprotéine [95]. Les données actuelles n'ont pas permis d'établir un lien cohérent entre l'obésité et la mortalité chez les patients IRC non dialysés. Des études observationnelles ont rapporté une hétérogénéité quant à l'association entre l'IMC et la mortalité chez cette population. Certaines études chez des IRC non dialysés, ont suggéré un "paradoxe de l'obésité", où l'obésité protège contre la mortalité toutes causes confondues et la mortalité CV [96, 97].

D'autres études ont rapporté une association en forme de U entre l'IMC et la mortalité avec un risque de décès plus élevé dans les catégories d'insuffisance pondérale et d'obésité morbide par rapport au poids normal [94, 98].

La prévalence des FDR traditionnels ne permet pas d'expliquer l'excès de morbi-mortalité CV chez les patients IRC. Cela suggère qu'outre les FDR « classiques », il existe une série d'autres facteurs qui contribuent au risque CV. Parmi eux, on retrouve certains facteurs directement associés à l'urémie tels que la rétention hydrosodée, l'anémie et les troubles du métabolisme phosphocalcique.

La surcharge hydrosodée liée à l'IRC contribue à l'HTA et donc au travail cardiaque aboutissant à l'HVG et à l'augmentation de l'épaisseur de la paroi artérielle. Cette HTA liée à l'IRC va s'auto-entretenir et entraîner une dysfonction endothéliale précoce, élément fondateur de l'athérosclérose [81].

De type normochrome normocytaire, l'anémie accompagne habituellement la MRC progressive. Sa prévalence s'accroît avec la diminution du DFG [99]. Son origine est multifactorielle : une carence en EPO sécrétée normalement par le rein, un syndrome inflammatoire biologique, une carence martiale, une thrombopathie urémique. Elle engendre une vasodilatation et une augmentation du débit cardiaque constituant ainsi un état circulatoire hyperdynamique qui contribue à l'HVG et à l'insuffisance cardiaque d'une part et à l'artériosclérose d'autre part [99].

Les anomalies phosphocalciques et du métabolisme de la vitamine D sont fréquentes chez l'IRC bien avant le stade de la dialyse. La réduction de la charge filtrée des phosphates liée à la diminution de la filtration glomérulaire est responsable de la rétention phosphatée précoce. Une hyperphosphatémie qui s'accompagne d'un défaut de synthèse de la vitamine D et qui contribue à majorer l'hyperparathyroïdie. Outre ses actions délétères sur la PTH et la vitamine D, l'hyperphosphorémie est un acteur majeur dans la survenue des calcifications valvulaires, vasculaires et extravasculaires en augmentant le produit phosphocalcique [100].

D'autres facteurs non directement associés à l'urémie ont également été proposés. Un état inflammatoire chronique est fréquent dans la MRC, il apparaît bien avant le stade terminal et est maximal chez les patients hémodialysés. Son origine est multifactorielle.

Il peut être liée à la baisse de la clairance des cytokines et l'augmentation de leur production, la néphropathie causale, le SO et la carbamylation des protéines, les facteurs génétiques et épigénétiques, la carence en vitamine D et l'acidose métabolique, ainsi que les comorbidités des patients (athérosclérose, obésité et résistance à l'insuline). Les causes de cette inflammation imputables directement à la dialyse chez les patients en stade terminal incluent l'accumulation des toxines urémiques (p-cresol sulfate et indoxyl sulfate) associée à la baisse du DFG et la dialyse (bio-incompatibilité du circuit extracorporel, contamination du dialysat, infection et/ou thrombose des accès vasculaires...) qui peuvent induire une activation du système du complément et même augmenter le niveau de transcription de plusieurs cytokines pro-inflammatoires [101].

A l'état physiologique, les cytokines inflammatoires sont filtrées par le glomérule, puis réabsorbées et dégradées par les cellules tubulaires proximales. Au cours de la MRC, leur concentration est élevée suite à une augmentation directe de leur production, par l'activation des macrophages et des lymphocytes, ainsi qu'à une accumulation du fait de la diminution de leur dégradation tubulaire. Cet état est caractérisé par la présence d'une quantité importante d'interleukine 6 (IL-6), d'interleukine 1 (IL-1) et tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dans le sang. Cependant la rétention de ces molécules pro-inflammatoires participe aussi à cette inflammation chronique [102]. Ces cytokines, libérées dans la circulation, vont être responsables de la réponse systémique de la réaction inflammatoire, entre autres, une augmentation de la concentration plasmatique des protéines de la réaction inflammatoire positives à savoir, la C réactive protéine (CRP), le sérum amyloïde A protéine, le fibrinogène, l'haptoglobine et la ferritine. D'autres protéines, également d'origine hépatique, voient leur concentration plasmatique diminuer, ce sont les protéines de la réaction inflammatoire négatives telle que l'albumine et la transferrine [103]. La CRP circulante, un biomarqueur majeur d'inflammation systémique, est largement augmentée chez les sujets IRC. Elle est aussi retrouvée dans les lésions athéromateuses et a par conséquent un rôle causal dans l'athérogenèse [104]. Sachant que la CRP est un marqueur pronostique de mortalité chez les patients IRC et dialysés [105] et qu'elle est un marqueur de risque CV accru [106], ces éléments sont en faveur d'une implication de l'inflammation systémique dans le développement de l'athérosclérose au cours de la MRC. L'inflammation chronique est associée aux modifications structurelles et

fonctionnelles de l'endothélium, retrouvés au cours de l'athérosclérose. À l'échelle cellulaire, les cytokines inflammatoires ont été impliquées dans la dysfonction endothéliale, la prolifération et la modification du phénotype des cellules musculaires lisses, l'apoptose et le remodelage des cardiomyocytes, les calcifications vasculaires, la déstabilisation de plaques athéromateuses et le catabolisme protéique [102].

En revanche, l'inflammation entraîne le SO principalement via la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) par le biais des macrophages, des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses vasculaires et des fibroblastes. Ceci entraîne l'épuisement des enzymes anti-oxydantes et augmente le SO [107]. Le SO, secondaire au syndrome urémique est à la fois dû à une baisse des défenses anti-oxydantes de l'organisme et/ou à une surabondance des ROS pouvant induire des dommages cellulaires et tissulaires importants. Il est observé dès le début de la MRC et se majore au fur et à mesure de sa progression [108]. Il participe aux complications associées à l'urémie, en particulier aux complications CV [109, 110]. Les cibles privilégiées des radicaux libres sont l'ADN, les lipides et les protéines. La peroxydation lipidique, conséquence du SO et relai pour sa propagation, touche les membranes cellulaires et détériore leur fonctionnalité (altération de leur fluidité et de leur perméabilité et perte de l'activité enzymatique) [110, 111]. En situation de stress, les LDL circulantes diffusent dans la paroi vasculaire où elles vont subir des modifications oxydatives. L'attaque oxydante des LDL les fait capturer par les cellules inflammatoires (monocytes et macrophages) dites « éboueurs » (scavenger) venant accumuler les lipides dans le sous-endothélium de la paroi vasculaire et sont ainsi convertis en cellules spumeuses. Les macrophages présents sur le site de la lésion, avec le concours des cellules endothéliales, produisent des cytokines et des molécules qui entretiennent l'état inflammatoire au niveau de la lésion et donne naissance à la plaque d'athérome [112]. Les protéines peuvent être modifiées directement par les ROS ou indirectement par des composés carbonylés réactifs issus de la glyco-oxydation et de la peroxydation lipidique entraînant ainsi un stress carbonylé marqué par la génération de produits avancés de glycation ou de lipoxydation des protéines [113]. De leur part, ces molécules modifiées participent à l'athérogenèse accélérée de l'urémique [114]. L'acide nucléique est aussi une cible préférentielle pour les ROS. L'oxydation de l'ADN est connue pour induire un certain nombre de mécanismes de réparation de l'ADN

conduisant à une sénescence accélérée ou à une apoptose des cellules concernées [115]. Le SO et l'inflammation sont impliqués dans un cercle vicieux dans lequel l'activation de l'un entraîne la stimulation de l'autre. Ces deux anomalies apparaissent à un stade précoce de la MRC, augmentent avec sa progression et se majorent encore au cours du traitement par dialyse de suppléance, en particulier chez les hémodialysés [116].

Des études épidémiologiques transversales ou prospectives ont clairement démontré qu'une hyperhomocystéinémie, même modérée, constituait un FDR de mortalité CV, de cardiopathie ischémique, de pathologie cérébrovasculaire ischémique, d'artériopathie périphérique et également de thrombose veineuse dans la population générale [117,118]. L'hyperhomocystéinémie se développe de façon proportionnelle à l'altération de la fonction rénale. Elle est fortement corrélée avec le taux de filtration glomérulaire et n'est que très incomplètement corrigée par l'épuration extrarénale avec ses deux variantes [119, 120]. Elle est liée, à la fois, à une diminution de son excrétion rénale et à un défaut de son métabolisme et est majorée par la carence en vitamines B6, B9 et B12 fréquemment rencontrée chez l'urémique chronique [121]. L'hyperhomocystéinémie associée à la MRC est considérée comme un FDR indépendant d'athérogénèse [122]. Son action pro-athérogène pourrait provenir en partie d'une altération de la fonctionnalité de l'endothélium vasculaire, aboutissant à l'induction d'un état procoagulant et proinflammatoire ainsi qu'à la dérégulation du tonus vasculaire [123].

La dysfonction endothéliale est la première étape de la cascade d'évènements conduisant à l'athérosclérose. Au cours de la MRC, le SO important et l'inflammation en sont les principales causes. En effet le SO diminue la biodisponibilité et la production du monoxyde d'azote (NO) par la réduction de l'activité de la NO synthase endothéliale (eNOS) mais également par la diminution de la production de prostacycline et du facteur hyperpolarisant endothélial (EDHF). Le NO étant impliqué dans les fonctions d'homéostasie vasculaire, de vasorelaxation et d'inhibition plaquettaire, son déficit crée localement un état prothrombotique [124]. La MRC induit également une augmentation de la libération par les cellules endothéliales, de molécules prothrombotiques telles que : facteur Von Willebrand, facteur tissulaire et Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI1) [125], Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM1), InterCellular Adhesion Molecule

(ICAM1), E-sélectine et Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) [126]. Les cellules progénitrices endothéliales favorisent la réparation de l'endothélium endommagé. Néanmoins, chez l'IRC leur taux est bas et leur fonctionnalité est altérée [127].

L'équilibre hémostatique entre les facteurs pro- et anti-hémostatiques est perturbé en cas de MRC. Outre un risque hémorragique accru, diverses complications thrombotiques sont observées chez les patients atteints de MRC. Les premiers stades de la maladie sont généralement associés à une tendance prothrombotique, tandis qu'à un stade plus avancé, les patients souffrent également d'une diathèse hémorragique [128]. Les troubles hémorragiques sont le résultat d'une fonction insuffisante des plaquettes, de la cascade de coagulation et/ou de l'activation du système fibrinolytique, tandis que l'hypercoagulabilité est plutôt le résultat de troubles des facteurs de régulation de la coagulation ainsi que de l'hyperréactivité des plaquettes [129]. La dysfonction plaquettaire est causée par l'action des toxines urémiques, l'anémie, l'augmentation de la production du NO et les anomalies du facteur de von Willebrand [130].

Les calcifications vasculaires, pathologies dégénératives de la paroi vasculaire, ont longtemps été considérées comme un dépôt passif de minéraux au sein de la paroi, mais en réalité il s'agit d'un processus actif plurifactoriel consistant en une ossification vasculaire qui conduirait à la différenciation de cellules musculaires lisses en ostéoblastes en milieu urémique [131]. Chez les IRC, on retrouve deux types de calcifications vasculaires : intimale et médiale, la calcification athérosclérotique sous intimale, se développant sur un athérome préexistant, pourrait contribuer aux événements thromboemboliques. Ce phénomène n'est pas unique aux patients avec une MRC [132]. Autrefois appelée sclérose de Mönckeberg, la médiacalcosse est associée aux cellules musculaires lisses vasculaires et se caractérise par des dépôts diffus d'hydroxyapatite. Elle affecte principalement les patients atteints de MRC et de diabète mais aussi les sujets âgés, hypertendus ou présentant une ostéoporose [133]. Elle est associée au développement de rigidité artérielle, d'HTA, d'HVG, d'arythmies et d'insuffisance cardiaque [134, 135], facteurs hautement associés à une augmentation du risque de morbidité et mortalité CV [136, 137]. La MRC est caractérisée par un déséquilibre minéral favorisant le développement d'une hyperphosphatémie, principal facteur associé au développement des calcifications vasculaires chez les patients urémiques [138].

La vitamine D peut être une toxine vasculaire si elle est prise en excès en cas d'insuffisance rénale pour traiter l'hyperparathyroïdie.

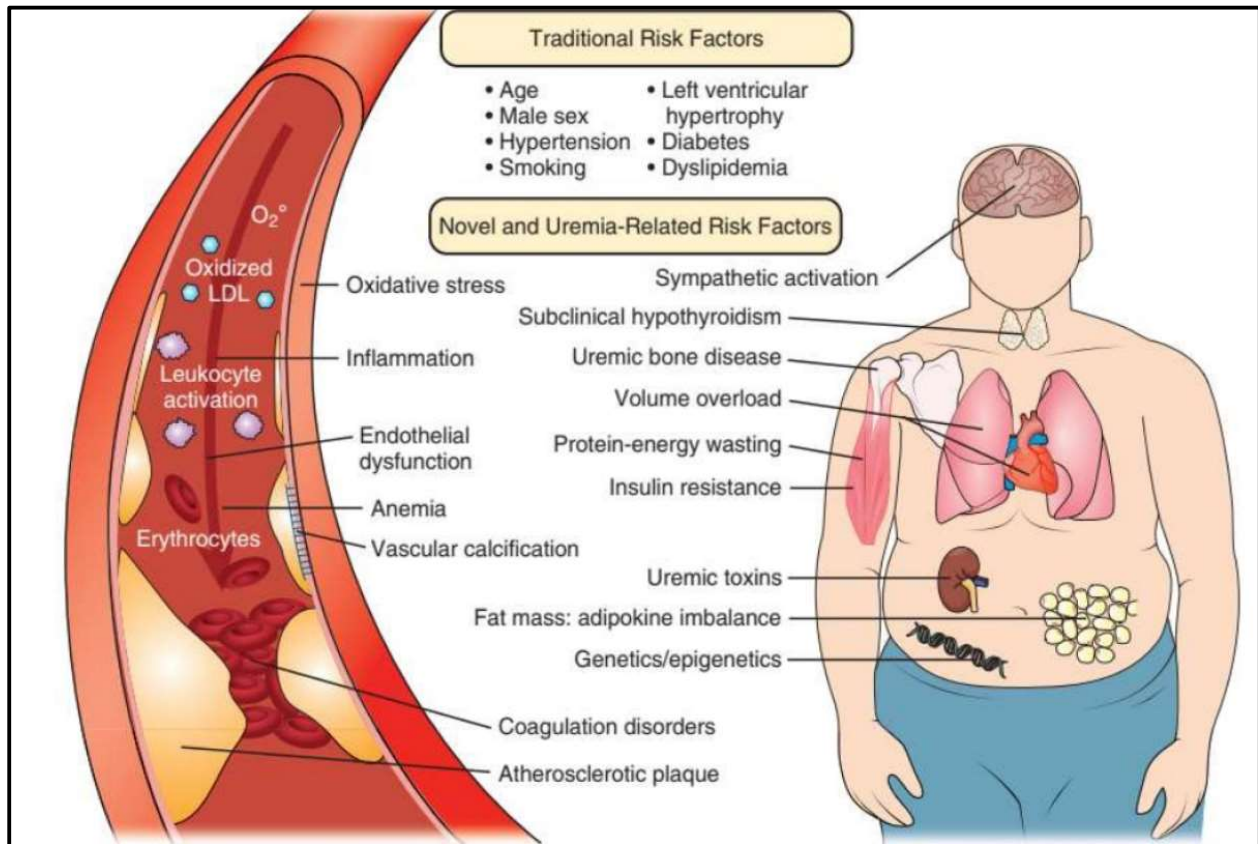


Figure 7: Facteurs de risque cardiovasculaires dans la maladie rénale chronique [139].

1.3 ANDROGENES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

1.3.1 PHYSIOLOGIE DES ANDROGENES CHEZ L'HOMME

La testostérone, hormone mâle sécrétée par le testicule, est l'androgène majeur qui exerce une action quasi ubiquitaire dans l'organisme de l'homme, elle appartient à la famille des androgènes appelés aussi hormones stéroïdiennes anabolisantes responsables de la différenciation et la maturation des organes reproducteurs masculins, et qui stimulent les caractères sexuels secondaires pour aboutir à un phénotype masculin normal [140].

Les cellules de Leydig synthétisent principalement les androgènes et l'hormone Insulin Like Peptide 3 (INSL3) nécessaires au développement et à la fonction reproductrice masculine. Parmi ces androgènes, les cellules de Leydig produisent et sécrètent essentiellement la testostérone. Cette production représente environ 95 % de la testostérone dans le plasma chez l'homme tandis que les 5 % restant résultent d'une production surrénalienne et de la conversion périphérique de l'androstènedione [140]. Elles délivrent également d'autres stéroïdes : des précurseurs hormonaux (déhydroépiandrostérone DHEA, Δ 4-androstènedione, androstènediol) et des métabolites biologiquement actifs tels que la 5 α -dihydrotestostérone (DHT) [141]. Le cholestérol est le principal substrat de la synthèse de la testostérone. En conditions physiologiques normales, les cellules de Leydig synthétisent la plupart de leur cholestérol [142, 143]. Une demande accrue dans ces cellules peut être satisfaite par une augmentation de l'incorporation de cholestérol à partir des réserves plasmatiques de lipoprotéines du type LDL par le biais de leurs récepteurs [144].

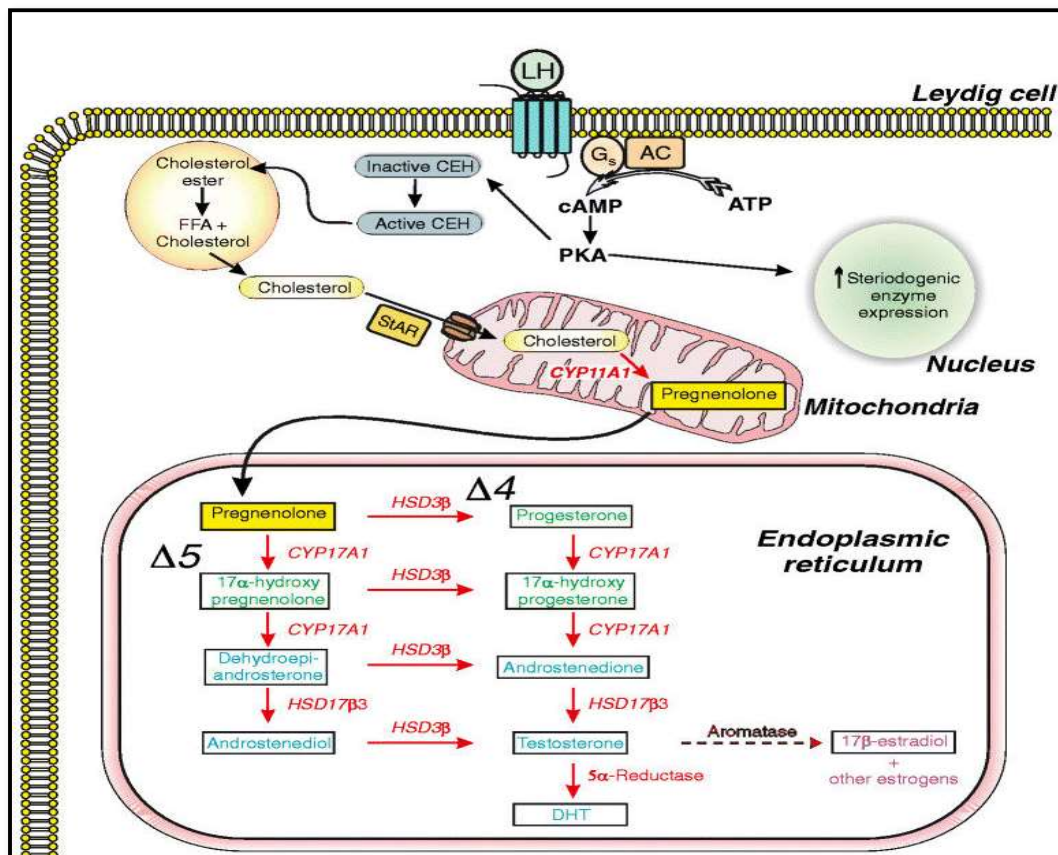


Figure 8: Stéroïdogénèse dans les cellules de Leydig [145].

Le contrôle de l'activité testiculaire est réalisé par le complexe hypothalamo-hypophysaire (ou axe gonadotrope). L'hypothalamus, situé à la base de l'encéphale et rattaché à l'hypophyse par l'intermédiaire de la tige hypophysaire, contient des amas de neurones sécréteurs d'hormones dont la gonadotropin releasing hormone (GnRH). Cette dernière, sécrétée de manière pulsatile par décharges intermittentes, agit sur l'hypophyse et régule la sécrétion de deux gonadostimulines, la follicle stimulating hormone (FSH) et la luteinizing hormone (LH) sécrétées également de façon pulsatile. La LH stimule la sécrétion, par les cellules interstitielles, de la testostérone. La FSH, quant à elle, stimule indirectement la spermatogénèse dans les testicules en rendant les cellules réceptives aux effets stimulateurs de la testostérone. Si la concentration sanguine de testostérone produite par le testicule augmente de manière importante, celle-ci exerce à son tour un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'activité de l'hypothalamus est alors réduite et permet une diminution de la testostérone suite à la baisse des gonadotrophines.

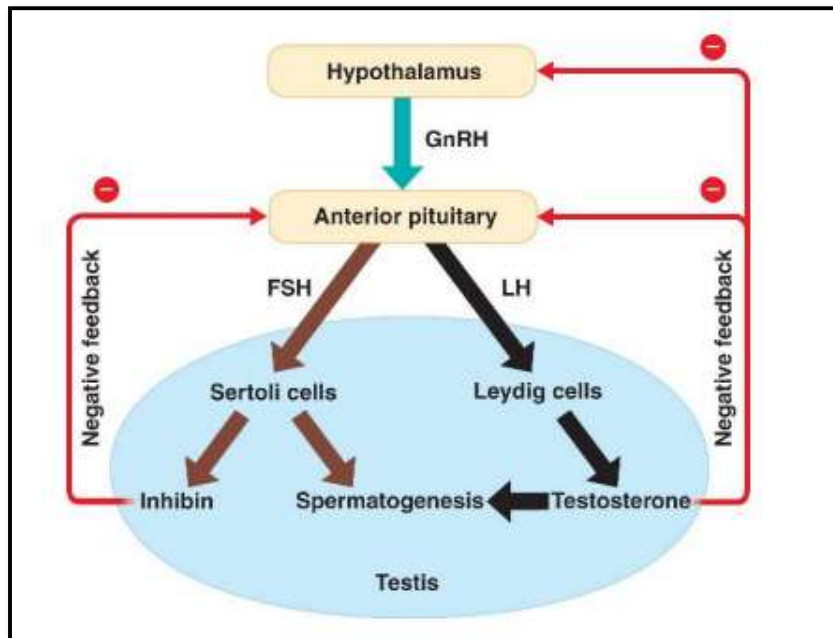


Figure 9: Axe hypothalamo-hypophysio-gonadique chez les hommes [146].

La testostérone circule dans le sang soit sous forme libre (environ 2%), en très faible quantité, soit liée à des protéines, principalement la SHBG (environ 45%), avec une forte affinité, et l'albumine (environ 50%), avec une faible affinité ainsi que la corticosteroid-binding globulin (CBG) (environ 3%) [147]. La testostérone liée à la SHBG est considérée comme inactive car elle ne peut se dissocier aisément de cette protéine, à l'inverse de la fraction liée à l'albumine.

La testostérone biodisponible est la fraction de la testostérone non liée à la SHBG. Elle est donc représentée par la testostérone libre et la testostérone liée à l'albumine. C'est la testostérone active qui pénètre facilement à l'intérieur des cellules [148].

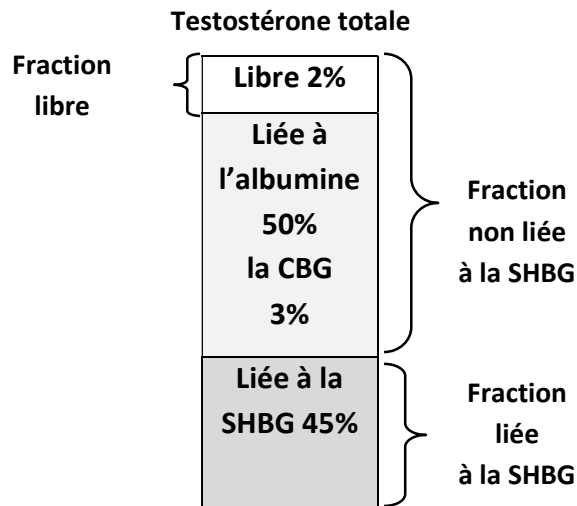


Figure 10: Fractions de la testostérone plasmatique

La SHBG est produite par le foie et présente une forte affinité avec les stéroïdes ayant une structure plane et une fonction hydroxyle en position 17 : la DHT, la testostérone, l'estradiol (E2) et l'androstènediol mais son homologue testiculaire, la testicular androgen binding protein (TABG), est sécrété par les cellules de Sertoli dans les tubes séminifères. Elle est aussi produite par le placenta ce qui expliquerait le pic sérique observé durant la grossesse [149]. La SHBG remplit son rôle de réservoir de stéroïdes en les « piégeant » et en les empêchant de remplir leur fonction au niveau des tissus cibles mais évite également leur catabolisme hépatique. Elle joue un rôle fondamental pour la régulation de la fraction libre active de la testostérone et de l'E2. Lorsque la concentration sérique de SHBG augmente, la fraction libre de testostérone diminue [150]. Chez l'homme, le taux plasmatique de la SHBG augmente progressivement avec l'âge, conduisant à un doublement entre 20 et 80 ans. À l'âge d'adulte, le taux plasmatique de la SHBG est en moyenne deux fois plus élevé chez la femme que chez l'homme. Cette différence de concentration et la plus grande affinité de liaison pour la testostérone que pour l'E2 expliqueraient le climat estrogénique dominant chez la femme et l'imprégnation androgénique chez l'homme [150].

La synthèse hépatique de la SHBG est favorisée par les œstrogènes et les hormones thyroïdiennes, inhibée par les androgènes, l'hormone de croissance, la prolactine (PRL) et l'insuline. Sa concentration plasmatique est donc réglée par la balance

androgènes/œstrogènes, les hormones thyroïdiennes, l'insuline, les glucocorticoïdes, les variables nutritionnelles et l'adiposité [151].

Tableau 4: Situations cliniques et médicaments modifiant le taux de la SHBG [152,153].

Augmentation	Diminution
<ul style="list-style-type: none">• Hyperthyroïdie• Prise d'hormones thyroïdiennes• Cirrhose• Anorexie mentale• Traitement par les antiépileptiques• Contraceptifs oraux• Excès d'œstrogènes synthétiques• Hypogonadisme• Tumeurs productrices d'estrogènes• Gynécomastie	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome des Ovaires Polykystiques, Hirsutisme, virilisation et acné• Excès d'androgènes• Hyperinsulinisme• Syndrome métabolique• Traitement par le danazol• Insuffisance hépatique et rénale• Obésité• Acromégalie• Syndrome de Cushing• Hyperprolactinémie• Hypothyroïdie• Tumeurs ovariennes androgène-sécrétant

La testostérone agit sur presque tous les tissus de l'organisme. Ses effets androgènes et anaboliques sont modulés selon le lieu où elle exercera ses fonctions dans l'organisme. L'action biologique de la testostérone dépend aussi de la conversion enzymatique de celle-ci en son métabolite actif. Elle exerce des effets directs sur certains tissus comme le muscle, les reins et l'os en se liant à son récepteur. Dans les autres tissus, la testostérone est transformée par le tissu cible en un stéroïde secondaire actif dans la cellule : soit par aromatisation en 17 β -œstradiol soit par transformation en DHT (métabolite actif) comme c'est le cas dans la peau, la prostate et les vésicules séminales. L'action globale de la testostérone reflète ainsi la réponse intégrée de chaque tissu à la testostérone, à la DHT et au 17 β -œstradiol.

Le catabolisme des androgènes se poursuit essentiellement dans le foie ; il s'agit de réactions de réduction, bien qu'il y ait aussi quelques hydroxylations. Les 17-déshydrogénases interviennent également. La testostérone est convertie en androgènes faibles et inactifs : DHEA, androstérone et étiocolanolone éliminés dans l'urine et la bile. On trouve également des sulfokinases et des glucurokinases très actives provoquant la formation de sulfo- ou de glucuro-conjugués.

La sécrétion masculine de testostérone commence dès le développement du fœtus, puis s'interrompt presque entièrement après la naissance. A la puberté, elle augmente fortement jusqu'à l'âge adulte pour permettre le développement des organes génitaux et la spermatogénèse. Le niveau de testostérone des hommes diminue lentement et progressivement avec l'âge. La baisse de production est graduelle et est très variable en fonction des individus : elle diminue à partir de l'âge de 30 ans d'environ 1–2 % par an [154]. La figure 11 résume l'évolution des concentrations sériques de la testostérone chez les hommes selon les différents stades du développement [155].

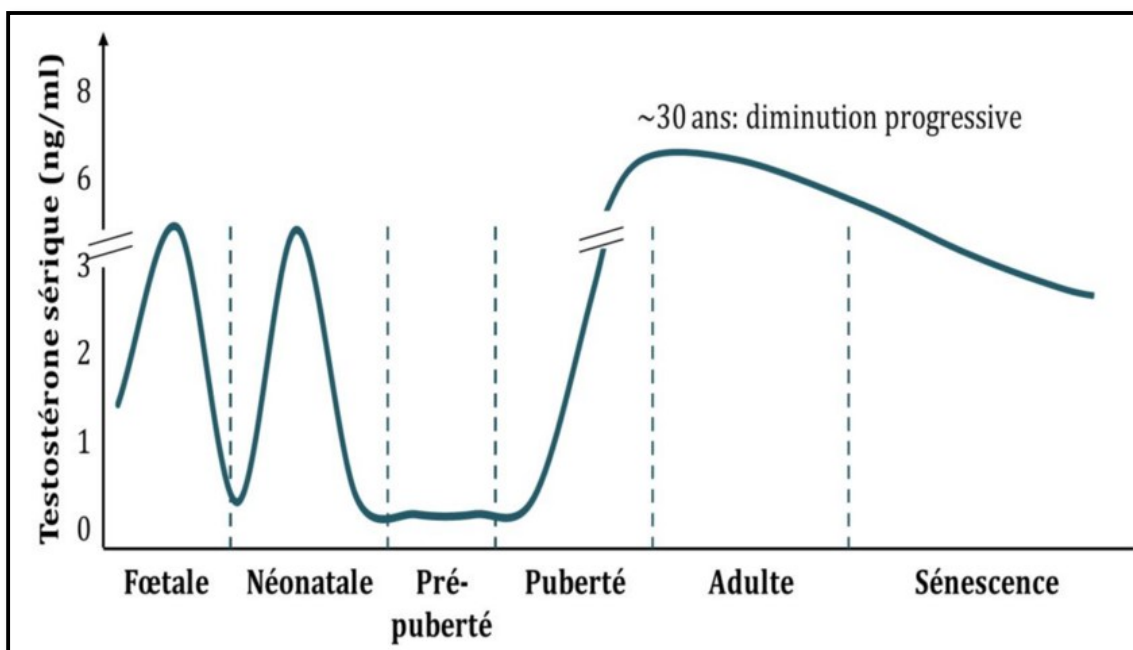


Figure 11: Évolution de la testostérone sérique avec l'âge chez les hommes [155].

Contrairement à la ménopause qui est caractérisée par une chute rapide de la fonction ovarienne et par la perte de la fertilité, la fonction gonadique reste généralement préservée chez l'homme jusqu'à un âge avancé. Les modifications hormonales survenant chez l'homme vieillissant ne se font pas de façon aussi aiguë et radicale que chez la femme ménopausée ; il s'agit bien davantage d'une très lente diminution de la fonction gonadique menant à un abaissement lent des taux de testostérone.

Plusieurs études transversales [156 -159] ont démontré une diminution progressive de la testostérone circulante au cours du vieillissement chez l'homme. Une diminution qui a été confirmée également par des études longitudinales [160-163]. Ce déclin progressif, inéluctable est très variable d'un individu à un autre. L'augmentation de la SHBG liée au vieillissement aggrave le déficit en testostérone libre et bio-efficace.

La raison de ce déclin en testostérone avec l'âge est multifactorielle et résulte du déclin simultané de la fonction testiculaire et de la régulation hypothalamique par la GnRH, alors que les capacités sécrétoires des cellules gonadotropes hypophysaires sont préservées. Le vieillissement normal s'accompagne d'une diminution de la réserve sécrétoire testiculaire qui semble impliquer une réduction du nombre de cellules de Leydig [164]. L'avancée en âge entraîne un dysfonctionnement de la régulation neuroendocrine avec une sécrétion pulsatile de GnRH atténuée, une diminution de la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH aboutissant à une élévation lente, mais inadéquate de la LH et émoussement du rythme circadien de sa sécrétion (dérégulation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH) [165].

1.3.2 FONCTION REPRODUCTRICE MASCULINE ET MALADIE RENALE CHRONIQUE

La MRC s'associe fréquemment à des désordres endocriniens et à une altération de la fonction reproductrice portant sur la spermatogenèse et les fonctions endocrines du testicule.

Il est démontré que la MRC s'associe à une diminution de la testostéronémie d'origine multifactorielle. En effet, le taux plasmatique de la testostérone diminue ou demeure dans les limites de la normale, contrairement aux gonadotrophines qui augmentent [166]. L'atteinte périphérique de l'axe gonadotrope, responsable d'un hypogonadisme primitif, s'observe par une diminution des taux de testostérone libre et totale avec une SHBG qui reste normale, et un retentissement sur la spermatogenèse. Ceci est en rapport avec une perte de la sensibilité des cellules de Leydig à l'hormone chorionique gonadotrope humaine (hCG) [167] et une inhibition de leurs récepteurs à la LH [168]. Chez l'homme, insuffisant rénal, on trouve des taux plasmatiques de LH élevés et ceux-ci augmentent progressivement au fur et à mesure que la fonction rénale se détériore [168]. Cet hypergonadotropisme inefficace résulte : primo, d'une diminution du feedback négatif exercé par la testostérone sur la production hypophysaire de la LH [169] ; secundo, d'une baisse de l'intensité des pics de GnRH [170] et tertio, d'une diminution de la clairance métabolique de la LH et de la GnRH par le rein [169, 170].

La PRL, physiologiquement éliminée par le métabolisme rénal, trouve une clairance réduite chez le sujet urémique et une sécrétion augmentée par les cellules lactotropes qui sont moins sensibles à l'inhibition dopaminergique. La fréquence des pics sécrétoires de PRL observée dans la MRC résulterait d'une diminution de la libération de dopamine par l'hypothalamus et/ou d'une action inhibitrice réduite de la dopamine sur les cellules lactotropes [171]. En outre, l'hyperparathyroïdie stimule également la sécrétion de PRL, ce qui contribue à l'hyperprolactinémie [172]. En effet, la PRL diminue après contrôle de l'hyperparathyroïdie par administration de vitamine D. Elle stimule la synthèse rénale de 1,25-dihydroxycholecalciferol [172]. Ainsi, la carence en calcitriol expliquerait les taux élevés de PRL et de PTH chez l'IRC [168].

Outre l'urémie, divers médicaments couramment prescrits aux patients atteints de MRC, semblent interférer directement avec la synthèse des hormones sexuelles [173].

La biosynthèse de la testostérone est inhibée par la spironolactone et la cimétidine par compétition pour les récepteurs des androgènes. De plus, la spironolactone et le kétoconazole réduisent l'activité de la 17- α hydroxylase et de la C17-20 lyase, ce qui contribue également à une réduction de la synthèse de la testostérone. Les glucocorticoïdes interagissent à la fois au niveau des récepteurs stéroïdiens gonadiques et au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire [174]. Il est intéressant de noter que deux médicaments récemment introduits, le carbonate de lanthane et le cinacalcet, utilisés pour le traitement de l'hyperphosphatémie et de l'hyperparathyroïdie secondaire, ont été associés à une carence en testostérone [175]. En outre, le diabète persistant, l'âge avancé, l'inflammation chronique, la malnutrition et l'athérosclérose accélérée sont des facteurs communs contribuant au déficit en androgènes [176].

Par ailleurs les surrénales sont également dysfonctionnelles chez les patients en IRT. La concentration plasmatique en DHEA et en sulfate de DHEA, sécrétée par la zone réticulée des glandes surrénales, a été rapportée comme étant inversement corrélée à la fonction rénale [177].

1.3.3 TESTOSTERONE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Les MCV prédominent chez les hommes par rapport aux femmes préménopausées, mais cette différence diminue après la ménopause. De plus, les MCV se développent à un âge plus précoce, chez les hommes que chez les femmes vieillissants. Ce phénomène coïncide étroitement avec la baisse globale des hormones sexuelles, principalement de la testostérone [178, 179] ; une diminution qui s'associe à un profil de risque CV défavorable, incluant des comorbidités notamment l'obésité, le syndrome métabolique (SM) et le diabète [178]. La testostérone peut être indirectement liée aux complications CV par son association avec des FDR tels que la dyslipidémie, l'obésité, le diabète, le SM ou la vieillesse, qui peuvent contribuer au dysfonctionnement endothélial et à l'athérosclérose [176].

L'explication de cette différence entre les sexes a été largement basée sur la supposition que les hormones sexuelles sont cardioprotectrices chez les femmes et ont des actions négatives chez les hommes. Cependant, il existe peu de preuves médicales pour soutenir l'hypothèse que la testostérone est "mauvaise pour le cœur". Si l'effet protecteur des œstrogènes sur la santé CV est bien établi [180], celui de la testostérone l'est moins clair. Les liens entre les androgènes et l'augmentation du risque CV chez les hommes, restent controversés. De nombreuses études [181-183] ont mis en évidence une corrélation inverse entre les taux de testostérone endogène et la mortalité toutes causes confondues et CV, en particulier chez les hommes âgés. De faibles niveaux de testostérone endogène ont été associés à l'HTA, à l'inflammation systémique et à une mortalité accrue due aux MCV dans la population générale [181]. Les données d'une récente méta-analyse suggèrent qu'un faible taux de testostérone chez les hommes les prédispose à un risque accru de morbidité CV [182]. De plus, Les données d'une vaste étude prospective de population, incluant 11 606 hommes âgés de 40 à 79 ans, suggèrent que de faibles taux de testostérone chez les hommes devraient être considérés comme un marqueur prédictif pour l'identification des patients à haut risque de MCV et de mortalité accrue [183].

En revanche, d'autres études [184, 185] n'ont trouvé aucune association statistiquement significative entre la testostérone et la mortalité CV. L'étude Cardiovascular Health Study n'a pas montré une association entre la testostérone totale et libre et l'incidence des MCV ou la mortalité chez les hommes âgés [184]. Une étude prospective portant sur 552 hommes âgés n'a trouvé aucune relation entre les niveaux de testostérone endogène et le risque d'événements coronariens, cérébrovasculaires et artériels périphériques [185]. Il est intéressant de noter que les données de l'étude prospective française Trois-Cités suggèrent une association en « forme de J » entre la testostérone totale sérique et le risque d'artériopathie ischémique chez les hommes âgés [186]. Les personnes appartenant aux quintiles les plus élevés et les plus bas présentaient un risque accru de maladie artérielle ischémique par rapport à celles du deuxième quintile [186].

Les mécanismes potentiels par lesquels la testostérone pourrait exercer des actions bénéfiques sur le système vasculaire comprennent la réduction de l'accumulation de cholestérol, la modulation de l'inflammation et l'amélioration de la fonction endothéliale.

Ainsi, bien que de nombreuses études aient trouvé des associations inverses entre les taux de testostérone endogène et le risque CV et la mortalité, des résultats contradictoires et des populations étudiées hétérogènes ont empêché de tirer des conclusions définitives.

1.3.4 TESTOSTERONE, MALADIE RENALE CHRONIQUE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Il existe une étroite interrelation entre les systèmes CV et rénal qui entraîne un cercle vicieux accélérant l'altération des fonctions cardiaque et rénale. Ainsi, la MRC contribue au développement des MCV qui à leur tour, contribuent au déclin de la fonction rénale [187]. Ces deux situations cliniques se caractérisent par un dysfonctionnement endothélial, une athérosclérose, une inflammation systémique et une mortalité accrue [188]. En outre, chez les patients atteints de MRC, un processus accéléré d'athérosclérose dû à une inflammation chronique et à un dysfonctionnement endothélial a été décrit, entraînant un risque CV plus élevé [189]. Il convient de souligner qu'il existe une corrélation entre la MRC et les MCV, d'une part, et un faible taux de testostérone, d'autre part. Une relation d'interdépendance entre la MRC, les MCV et les niveaux de testostérone endogène semble exister chez les hommes souffrant de MRC ou d'IRT [187]. Les hommes ont entre deux et trois fois plus de risques de mourir prématurément de MCV que les femmes. De même, chez les patients dialysés, la mortalité due aux MCV est plus élevée chez les hommes que chez les femmes [190]. En outre, l'association d'un déficit en testostérone avec de nombreux FDR des MCV, notamment l'athérosclérose, le dysfonctionnement endothélial, la résistance à l'insuline et le diabète, l'élévation des facteurs pro-inflammatoires, les cardiopathies ischémiques et l'augmentation des taux de cholestérol total, de LDL et de triglycérides est bien connue [191].

La relation de causalité entre de faibles taux de testostérone endogène et toutes ces comorbidités communes à la MRC et des MCV est souvent bidirectionnelle. La relation de cause à effet est difficile à déterminer en raison de la méconnaissance des mécanismes sous-jacents.

L'hypogonadisme et le déficit androgénique sont une caractéristique commune aux insuffisants rénaux. Un faible taux de testostérone est supposé présent chez 26 à 66 % des patients à différents stades de la MRC [9].

Selon l'étude HEMO, près de 80 % des patients en hémodialyse présentent une maladie cardiaque au départ, qui est la principale cause de décès chez ces patients [192], ce qui s'explique en partie par la prévalence accrue des MCV avant l'instauration de la dialyse et par la prévalence accrue des FDRCV associés à une IRC avancée [192].

Des études épidémiologiques chez des hommes hémodialysés [193-196] et chez des insuffisants rénaux chroniques de sexe masculin [197-200] ont objectivés une forte association entre le taux de testostérone totale, les MCV et la mortalité toutes causes confondues. Le risque de MCV et/ou de décès semble augmenter lorsque le taux de testostérone totale diminue. Dans une étude d'observation prospective portant sur 126 hommes hémodialysés, des taux de testostérone réduits ont permis de prédire une augmentation du risque de mortalité toutes causes confondues, avec une prévalence plus élevée des causes liées aux MCV [193]. Les auteurs ont conclu que les taux de testostérone ont une valeur pronostique élevée et doivent être considérés comme un marqueur de MCV préexistante et un risque indépendant de mortalité par MCV. De plus, le déficit en testostérone augmente les besoins en EPO chez ces patients [193]. En outre, il existe des preuves que le déficit en testostérone augmente le risque de mortalité toutes causes confondues et de MCV chez les hommes en hémodialyse, un lien qui est attribué à la rigidité artérielle elle-même conséquence de l'athérosclérose [194]. Par conséquent, un déficit en testostérone peut favoriser l'athérosclérose et avoir un impact sur les paramètres CV. D'autre part, Gungor et *al.* dans une étude transversale portant sur 420 hommes hémodialysés ont signalé qu'un faible taux de testostérone prédisait un risque de mortalité plus élevé qui dépendait largement de l'âge (relation parabolique entre la testostérone et l'âge) et que sa diminution est également due à l'augmentation de l'âge [195]. Récemment, une autre étude de Carrero et *al.* a rapporté que 44 % des patients

de sexe masculin atteints d'IRT présentaient une carence en testostérone (< 10 nmol/L) et 33 % une insuffisance en testostérone (entre 10–14 nmol/L) [196]. Les auteurs ont signalé que l'IRT est indépendamment associée à des marqueurs inflammatoires élevés, notamment la CRP, l'IL-6 et le fibrinogène, à la comorbidité CV et à la mortalité à trois ans [196]. Ces résultats suggèrent que l'inflammation chronique est un lien entre MRC et la comorbidité CV et que les faibles niveaux de testostérone sont en partie le résultat de l'inflammation.

Les études précédentes ont été réalisées principalement dans la population hémodialysée. Cependant, les études portant sur les taux de testostérone chez les hommes atteints de MRC non dialysés sont limitées. Dans une étude faite sur 2 419 hommes atteints d'une MRC de stade 3-4, Khurana et *al.* ont constaté qu'un taux de testostérone plus élevé pourrait être associé à une mortalité significativement plus faible, lorsqu'il est examiné en tant que variable continue ou en comparant le deuxième quintile le plus bas au quintile le plus haut [197]. Haring et son équipe ont pu démontrer, pour la première fois, comment le risque de mortalité attribuable au dysfonctionnement des reins varie en fonction des faibles concentrations de testostérone totale, lors d'une étude menée auprès de 1 822 hommes atteints de MRC de stade 3 ou plus [198]. Récemment, Yilmaz et *al.* ont étudié les liens possibles entre les faibles niveaux de testostérone endogène et le dysfonctionnement endothélial chez 239 hommes atteints de MRC non dialysés. Les auteurs ont signalé une diminution du risque d'événements CV de 22 % pour chaque augmentation de la concentration de testostérone totale de l'ordre de 1nmol/L [199]. Karakitsos et *al.* ont étudié la corrélation entre l'hypogonadisme chez les hommes atteints de MRC/IRT et la dysfonction endothéliale, et ont signalé une corrélation inverse entre les niveaux de testostérone et l'épaisseur intima-média de l'artère carotide et l'indice de masse ventriculaire gauche, deux paramètres de la dysfonction endothéliale [200].

La testostérone peut être indirectement liée aux complications CV par son association avec des FDR tels que la dyslipidémie, l'obésité, le diabète, le SM ou la vieillesse, qui peuvent contribuer au dysfonctionnement endothélial et à l'athérosclérose. Néanmoins, la testostérone semble jouer un rôle en soi dans le métabolisme des lipides en affectant la lipoprotéine lipase et la lipolyse, et dans plusieurs populations malades, la

supplémentation en testostérone a entraîné des réductions modestes du cholestérol total et du LDL sans affecter les triglycérides [185]. L'hypogonadisme peut également avoir un impact indirect sur la santé CV par le biais de la sensibilité à l'insuline, qui semble améliorée après une supplémentation en testostérone chez les patients diabétiques de type 2 [201]. L'urémie est une condition pro-inflammatoire, et l'inflammation est un promoteur établi de l'athérosclérose [202, 203]. L'axe hypothalamo-hypophysotesticulaire est supprimé par les cytokines inflammatoires [204, 205], et par conséquent, toute maladie inflammatoire peut induire un déficit en testostérone. Ainsi, un faible taux de testostérone pourrait être considéré comme un biomarqueur de cette maladie. À l'appui de cette hypothèse, des études montrent une forte association inverse entre la testostérone endogène et les marqueurs de l'inflammation dans diverses populations de MRC [193,194, 196, 200]. Cependant, il est également possible que la testostérone ait des actions immunomodulatrices en soi, comme le suggère la suppression de la production de cytokines chez les hommes hypogonadiques atteints de diabète, de maladie coronarienne et de SM après supplémentation en testostérone [206-208]. Le traitement par testostérone transdermique a amélioré l'ischémie myocardique induite par l'exercice lors d'une épreuve d'effort chez des hommes souffrant d'angine stable [209]. Ces effets vasodilatateurs de la testostérone sur les coronaires et d'autres vaisseaux ont été confirmés par la découverte que les hommes atteints d'un cancer de la prostate et soumis à une thérapie de privation androgénique subissent une augmentation de la pression artérielle [210]. Pour n'en citer que quelques-uns, les expériences sur les animaux suggèrent également des effets inhibiteurs de la supplémentation en testostérone sur le développement de la plaque néointimale [211]. D'autres mécanismes d'action de la testostérone comprennent la stimulation des cellules progénitrices endothéliales [212], l'augmentation de la libération de NO par les cellules endothéliales vasculaires [213], ou l'amélioration de la perfusion dans le myocarde [214].

L'interprétation de ces données, concernant la corrélation inverse entre la testostérone et la comorbidité et la mortalité masculines, est difficile : Des niveaux plus faibles de testostérone endogène peuvent refléter la diminution de son effet anabolique, avec une augmentation concomitante de l'état hypercatabolique caractéristique de l'inflammation et de l'augmentation de la mortalité associées à la MRC et aux MCV.

Par ailleurs, les faibles niveaux de testostérone observés à la fois dans la MRC et les MCV pourraient être un mécanisme adaptatif visant à éliminer les demandes énergétiques de la maladie chronique et de la cachexie concomitante, mais ne parvenant pas à assurer la survie.

OBJECTIFS

2. OBJECTIFS

2.1 OBJECTIF PRINCIPAL

L'objectif principal de cette thèse était d'évaluer l'effet de la testostérone endogène dans le développement de maladies artérielles ischémiques chez les hommes avec une MRC.

2.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- Étudier le lien entre les niveaux de testostérone plasmatique et les FDRCV chez des hommes insuffisants rénaux chroniques,
- Étudier la relation entre la testostérone et l'incidence des maladies artérielles ischémiques chez les hommes ayant une MRC,
- Evaluer le statut hormonal gonadique masculin chez les patients atteints de MRC,
- Rechercher de possibles associations entre les anomalies hormonales constatées et les différents paramètres métaboliques,
- Etudier les FDR classiques et spécifiques de la MRC ainsi que les complications CV,
- Etudier la prévalence du SM de notre population.

POPULATION ET MÉTHODES

3. POPULATION ET METHODES

3.1 TYPE DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude de cohorte portant sur 124 sujets atteints de MRC de sexe masculin réalisée entre Juin 2019 et Juin 2022.

3.2 POPULATION

3.2.1 RECRUTEMENT

Les sujets ont été recrutés à partir du :

- La consultation de néphrologie de la wilaya de Sétif
- Service d'hospitalisation de néphrologie du CHU de Sétif
- La consultation de diabétologie (Maison du Diabète)

Le recueil des données s'est fait par notification passive sur des fiches uniformisées préétablies.

3.2.2 CRITERES D'INCLUSION

Ont été inclus dans l'étude tout patient de sexe masculin âgé de plus de 18 ans et moins de 75 ans et présentant une MRC d'étiologies diverses à différents stades d'évolution.

Consentement éclairé : accord préalable des participants (Annexe 1).

3.2.3 CRITERES DE NON INCLUSION

- Patients présentant une cardiopathie ou une maladie artérielle ischémique préexistante à la MRC ;
- Une MRC avec un DFG ≥ 90 ml/min ;
- Une MRC avec un DFG < 15 ml/min ;
- Patients sous traitement hormonal ;
- Patients avec un cancer de la prostate.

3.3 RECUEIL DES DONNEES

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'enquête comportant un questionnaire (Annexe 2) qui a permis la collecte des renseignements concernant les variables sociodémographiques, la profession, les habitudes de vie (les consommations d'alcool et de tabac) et la consommation de médicaments. Les informations sur les antécédents personnels et familiaux principalement de maladies cardiovasculaires ont également été recueillies.

A l'inclusion, les mesures anthropométriques (poids, taille) ont été obtenus lors de l'examen clinique fait par le néphrologue ou le médecin généraliste. Les pressions artérielles systoliques et diastoliques ont également été mesurées avec un tensiomètre électronique (Yuwell/Omron M4).

3.4 LES EVENEMENTS INCIDENTS

Les évènements incidents ont été identifiés et validés à partir des comptes rendus d'hospitalisation et des dossiers médicaux.

3.4.1 EVENEMENTS CORONAIRES

Un évènement coronaire était défini comme un infarctus du myocarde (IDM), une angine de poitrine, une revascularisation ou un décès pour une cause coronaire.

3.4.2 ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX :

Pour l'étude des maladies artérielles ischémiques, les AVC hémorragiques ont été exclus.

3.5 RECUEIL DES EVENEMENTS VASCULAIRES

Les évènements étaient recherchés lors de l'entretien, pour un éventuel évènement déclaré par le participant. Pour tout évènement déclaré, une recherche d'informations complémentaires était effectuée auprès du médecin traitant et/ou des services d'hospitalisation.

3.6 ÉVALUATION DE LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

A l'inclusion, la créatinine a été dosée dans un seul laboratoire par la méthode de Jaffé. Nous avons utilisé les équations MDRD, pour estimer le DFG.

Une stratification par niveau de fonction rénale a été faite selon la classification KDOQI [19]. (Tableau 5).

Tableau 5: Classification des stades d'évolution de la MRC (KDOQI) [19].

Stade	DFGe (mL/min/1,73m ²)	Définition
1	≥ 90	MRC* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	MRC* avec DFG légèrement diminué
3	Entre 30 et 59	IRC modérée
4	Entre 15 et 29	IRC sévère
5	<15	IRT

* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

3.7 PRISE EN COMPTE DES PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE

Les variables d'ajustement les plus utilisées dans nos modèles statistiques étaient représentés essentiellement par les principaux FDRCV à savoir, l'âge, le tabac, l'IMC, l'HTA, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'hémoglobine (Hb), l'homocystéine, le phosphore et la CRP.

Le statut en matière de tabagisme a permis de classer les participants en : non-fumeur, ancien fumeur (arrêt du tabac depuis au moins 6 mois) et fumeur actuel (fume régulièrement ou a arrêté de fumer depuis moins de 6 mois).

Le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille en mètres ou IMC a été utilisé pour déterminer et classer le surpoids et l'obésité chez les adultes selon la classification de l'OMS [215].

Les critères du *Joint National Committee 7 (JNC7)* ont été utilisés pour classer les sujets avec une MRC comme étant hypertendus [216-218].

Le statut SM (présence/absence) à l'inclusion a été défini selon les critères de l'« *International Diabetes Federation* » (*IDF*) [219].

3.8 DOSAGE DES PARAMETRES BIOLOGIQUES

Lors du recrutement une prise de sang a été réalisée le matin, au repos et à jeun depuis 12h chez les participants. Ces prélèvements veineux ont permis de constituer une biothèque pour conserver le plasma et le sérum ayant notamment servi aux dosages des différents paramètres biologiques. La mesure de plusieurs paramètres biologiques a été effectuée à l'inclusion à partir de sang frais. Les différents dosages ont été réalisés au laboratoire central du CHU de Sétif.

L'ensemble des paramètres spécialisés (hormones sexuelles endogènes & marqueurs cardiaques) ont été dosés sur l'analyseur cobas e 411 de Roche diagnostics. Cependant, le module de chimie clinique cobas c 501 de Roche diagnostics était l'analyseur utilisé pour le dosage des paramètres biologiques conventionnels.

Un contrôle de qualité strict réalisé au laboratoire a permis d'assurer une bonne validité interne des dosages.

3.8.1 HORMONES SEXUELLES ENDOGENES

➤ DOSAGE DE LA TESTOSTERONE TOTALE

La testostérone a été mesurée par un dosage immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA). Le test Elecsys Testosterone II fait appel à un principe de compétition (Figure 12).

La limite de détection pour cette mesure est de 0,025 ng/mL ou 0,087 nmol/L.

Dosage de la testostérone : Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

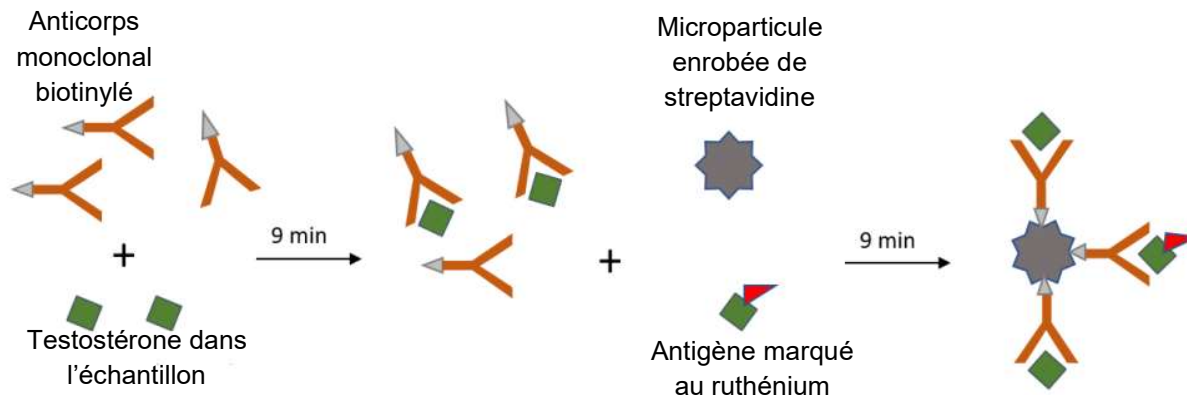


Figure 12 : Principe compétition.

- 1ère incubation : 12 μ L d'échantillon sont incubés avec un anticorps monoclonal anti-testostérone biotinyllé. Les sites de liaison de l'anticorps marqué sont occupés par l'analyte contenu dans l'échantillon (en fonction de sa concentration).
- 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine et un dérivé de testostérone marqué au ruthénium sont ajoutés à la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou de ProCell II M. Une différence de potentiels appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence.

➤ TESTOSTERONE LIBRE ET TESTOSTERONE BIODISPONIBLE

Le dosage de la testostérone libre, fraction immédiatement bioactive, serait sans discussion le « gold standard », s'il ne s'avérait consommateur de temps et très délicat, nécessitant une technique de dialyse à l'équilibre suivie d'un dosage radio-immunologique inaccessible en dehors des laboratoires de recherche ou très spécialisés [220].

La testostérone biodisponible correspond à la testostérone non liée à la SHBG. Les fluctuations de la CBG et de l'albumine étant de faible amplitude, sa mesure donne un bon reflet de l'androgénicité plasmatique. Son dosage plus complexe, réalisé par des laboratoires de référence, comporte un premier temps de précipitation de la testostérone liée à la SHBG par le sulfate d'ammonium, puis un second temps d'extraction de la testostérone libre et liée à l'albumine dans le surnageant, suivie de la séparation chromatographique des stéroïdes et d'un dosage radio-immunologique [220].

Vu que ces mesures ne sont pas de pratique courante, les deux fractions, libre et biodisponible de la testostérone, ont été estimées par une équation du second degré utilisant la loi d'action de masse, l'équation de Vermeulen [221], à partir de la testostérone totale, de la SHBG mesurée par dosage radio-immunologique et de l'albumine.

La formule suivante donne directement l'estimation de la concentration de testostérone libre :

$$[TL] = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4 * a * (-[TT])}}{2a}$$

Avec,

$a = kt * (1 + ka * [Alb])$ et $b = kt * ([SHBG] - [TT]) + 1 + kt * ka * [Alb]$

TT: testostérone totale, TL: testostérone libre

Où K_t est la constante d'association entre la testostérone et la SHBG, estimée à 10^9 et la K_a , constante d'association entre la testostérone et l'albumine $3,6 \times 10^4$ L/mol. La masse molaire de l'albumine est 69 000 g/mol et pour convertir la testostérone en nmol/L à partir de sa concentration en ng/mL, il faut la multiplier par 3,47 [221].

Le site internet de l'«*International Society for the Study of the Aging Male*» (ISSAM) (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>) permet l'accès à un calculateur instantané (Figure 13). Sous réserve que le patient ne soit pas soumis à un traitement par DHT transdermique ou à un traitement oral par testostérone ou mestérolone ou danazol [222] responsable d'une interférence majeure avec les stéroïdes se liant à la SHBG, les résultats sont comparables à ceux obtenus par les méthodes de référence [221]. La mesure de l'albumine, qui intervient dans le calcul, n'est nécessaire que dans les rares affections affectant sa concentration [220].

Free & Bioavailable Testosterone calculator

These calculated parameters more accurately reflect the level of bioactive testosterone than does the sole measurement of total serum testosterone. Testosterone and dihydrotestosterone (DHT) circulate in plasma unbound (free approximately 2 - 3%) ,bound to specific plasma proteins (sex hormone-binding globulin SHBG) and weakly bound to nonspecific proteins such as albumin. The SHBG-bound fraction is biologically inactive because of the high binding affinity of SHBG for testosterone. Free testosterone measures the free fraction, bioavailable testosterone includes free plus weakly bound to albumin.

Albumin [Explanation and examples](#)

SHBG

Testosterone

Free Testosterone

Bioavailable Testosterone

Disclaimer: Results from this calculator should NOT be solely relied upon in making (or refraining from making) any decision in any case/ circumstances without the prior consultation of experts or professional persons. No responsibility whatsoever is assumed for its correctness or suitability for any given purpose.

WARNING! The calculated free and bioavailable testosterone are reliable in most clinical situations, but should not be relied upon in situations with potential massive interference by steroids binding to SHBG; e.g. in women during pregnancy, in men during treatment inducing high levels of DHT (e.g. transdermal DHT, oral testosterone) or mesterolone

Figure 13: Calculateur des valeurs de testostérone libre et biodisponible à partir de la testostérone totale, de la SHBG et de l'albumine disponible sur le site de l'ISSAM [223].

➤ LES AUTRES HORMONES SEXUELLES

Le dosage immunologique par ECLIA a été utilisé pour la détermination de la SHBG (sandwich), LH (sandwich), FSH (sandwich) et E2 (compétition).

Dosage de la SHBG : Méthode « sandwich » (Figure 14). Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

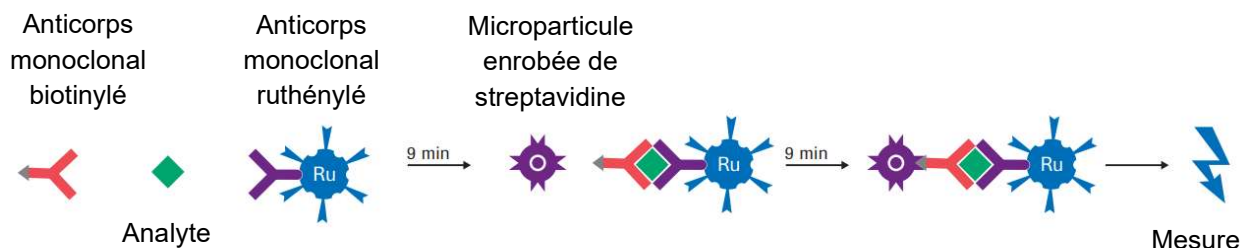


Figure 14 : Principe sandwich.

- 1ère incubation : 10 µL d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-SHBG spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-SHBG spécifique marqué au ruthénium ((Ru (bpy)) : Tris (2,2'-bipyridyl) ruthénium (II)). Il se forme un « sandwich ».
- 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunitaire est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

Dosage de la LH : Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1ère incubation : 20 µL d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-LH biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-LH ruthénylé. Il se forme un « sandwich ».
- 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

Dosage de la FSH : Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1ère incubation : 40 µL d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-FSH marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-FSH marqué au ruthénium. a {(Ru (bpy)) : Tris (2,2'-bipyridyl) ruthénium(II)}. Il se forme un « sandwich ».
- 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

▪ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

Dosage de l'E2 : Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

▪ 1ère incubation : 25 µL d'échantillon sont incubés avec deux anticorps anti-E2 biotinylés. Il se forme des complexes immuns en quantité proportionnelle à la concentration en E2 contenue dans l'échantillon.

▪ 2ème incubation : Un dérivé d'E2 ruthénylé est ajouté dans la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine et vient se fixer sur les sites encore disponibles des anticorps biotinylés avec formation d'un complexe anticorps-haptène. Le complexe entier est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine.

▪ Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

▪ Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif

Dosage de la PRL : Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

▪ 1ère incubation : 10 µL d'échantillon et un anticorps monoclonal antiprolactine spécifique biotinylé forment un premier complexe.

▪ 2ème incubation : Un anticorps monoclonal anti-prolactine marqué au ruthénium ((Ru (bpy)) : Tris (2,2'-bipyridyl) ruthénium (II)) et les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutés dans la cuvette réactionnelle. Il se forme un complexe « sandwich » qui est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

▪ Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de

potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

▪Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.

Tableau 6: Sensibilité analytique des différentes hormones sexuelles

Paramètre	Sensibilité Analytique
Testostérone	0,025 ng/mL
SHBG	0,350 nmol/L
LH	0,1 mUI/mL
FSH	0,1 mUI/mL
E2	18,4 pmol/L
PRL	0,047 ng/mL

3.8.2 MARQUEURS CARDIAQUES ET HOMOCYSTEINE

➤ DOSAGE DU NT PRO BNP ET DE LA TROPONINE

Selon un principe sandwich par ECLIA la troponine T_{hs} (hsTnT) et le NT pro BNP ont été dosés.

La limite de Détection du dosage de la hsTnT est de 5 ng/L (pg/mL). Tandis que la sensibilité analytique du NT pro-BNP est de 5 pg/mL (0,6 pmol/L).

➤ DOSAGE DE L'HOMOCYSTEINE

Le test Homocysteine Enzymatic Assay est basé sur un principe d'analyse innovant qui utilise un cycle enzymatique permettant d'évaluer le produit de conversion du co-substrat plutôt que le co-substrat lui-même ou les produits de conversion homocystéinés de l'homocystéine. L'homocystéine oxydée est d'abord réduite en homocystéine libre qui réagit par la suite avec un co-substrat, la S-adénosyl-méthionine, pour former de la

méthionine et de la S- adénosyl-L-homocystéine dans une réaction catalysée par une homocystéine S-méthyltransférase. La S- adénosyl-L-homocystéine est déterminée par une réaction enzymatique couplée lors de laquelle elle est hydrolysée en adénosine (Ado) et homocystéine en présence de S- adénosyl-L-homocystéine -hydrolase.

L'homocystéine est réinjectée dans le cycle de conversion, ce qui induit une amplification du signal de détection. L'adénosine formée est immédiatement hydrolysée en inosine et ammoniac. Dans la dernière étape, l'enzyme glutamate déshydrogénase catalyse la réaction de l'ammoniac en présence de 2-oxoglutarate et de NADH pour former du NAD⁺ (Figure 15). La concentration en homocystéine de l'échantillon est directement proportionnelle à la quantité de NADH converti en NAD⁺ ($\Delta A_{340\text{ nm}}$).

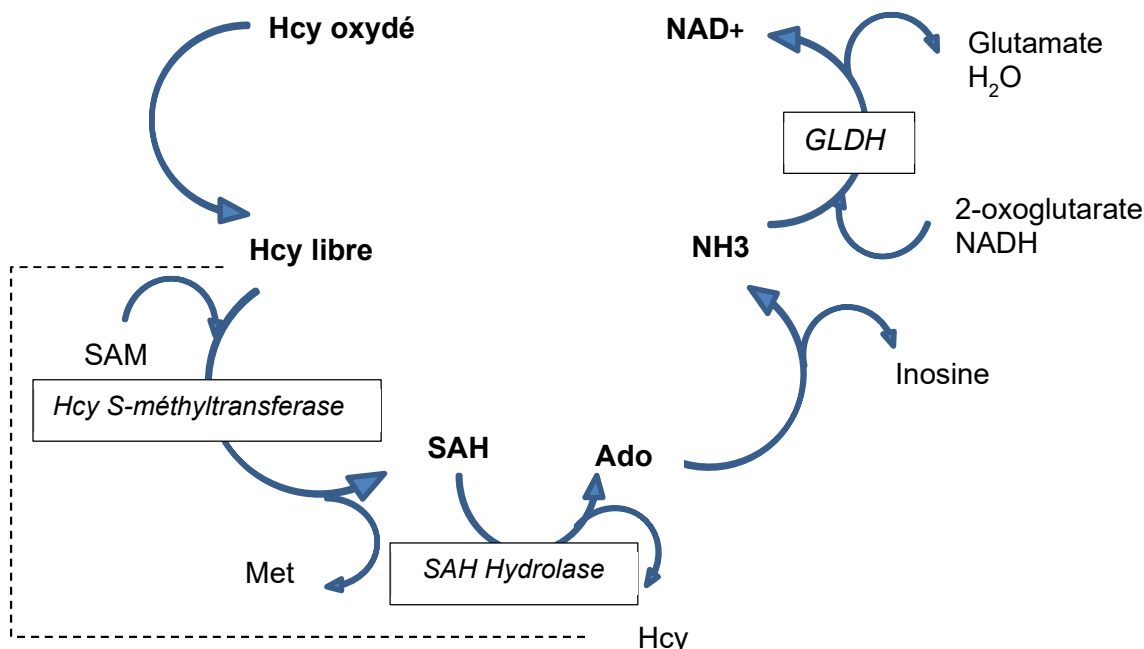


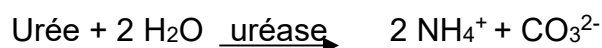
Figure 15 : Principe du dosage de l'homocystéine.

3.8.3 PARAMETRES BIOLOGIQUES CONVENTIONNELS

➤ BILAN RENAL, ACIDE URIQUE ET IONOGRAMME

Dosage de la créatinine : Ce test colorimétrique cinétique se fonde sur la méthode de Jaffé. En milieu alcalin, la créatinine forme avec le picrate un complexe jaune orangé. La vitesse de formation de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon.

Dosage de l'urée : Test cinétique utilisant l'uréase et la glutamate déshydrogénase. Sous l'action de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammoniac et carbonate.



Lors d'une seconde réaction, le 2-oxoglutarate réagit avec l'ammoniac en présence de glutamate déshydrogénase (GLDH) et de la coenzyme NADH pour former du L-glutamate. Dans cette réaction, deux moles de NADH sont oxydées en NAD⁺ pour chaque mole d'urée hydrolysée.



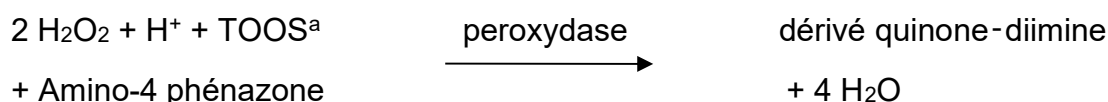
La vitesse de diminution du NADH est directement proportionnelle à la concentration en urée de l'échantillon et est mesurée par photométrie.

Dosage de l'acide urique : Test colorimétrique enzymatique.

L'acide urique est catalysé par l'uricase pour former de l'allantoïne et de l'eau oxygénée.



En présence de peroxydase, l'amino-4 phénazone est oxydé par l'eau oxygénée pour former un dérivé coloré (quinone-diimine).



L'intensité de la couleur de la quinone-diimine formée est directement proportionnelle à la concentration d'acide urique et est mesurée avec l'augmentation de l'absorbance.

a : [N-éthyl-(3-méthylanilino)]-2-hydroxypropyl-3-sulfonate de sodium.

Dosage des électrolytes : le sodium (Na⁺) et le potassium (K⁺) ont été dosés par une électrode sélective d'ions (ISE) qui utilise les propriétés spécifiques d'une membrane sélective d'ions pour créer un potentiel électrique (force électromotrice FEM). La FEM de

la membrane est déterminée par la différence entre la concentration de l'ion testé dans la solution analysée et celle de la solution interne.

➤ ALBUMINE

À un pH de 4.1, l'albumine présente un caractère suffisamment cationique pour se combiner avec le vert de bromocrésol (BCG = bromocresol green) sous forme d'anion pour former un complexe bleu-vert.



L'intensité de la coloration bleu-vert développée est directement proportionnelle à la concentration en albumine et est mesurée par photométrie.

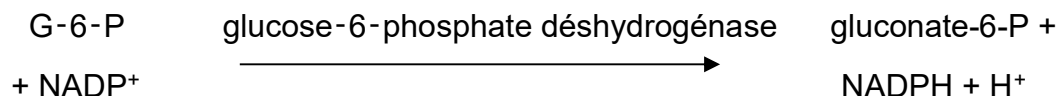
➤ LIPIDES PLASMATIQUES ET GLYCEMIE

Dosage de la glycémie : Méthode de référence enzymatique à l'hexokinase.

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'hexokinase.



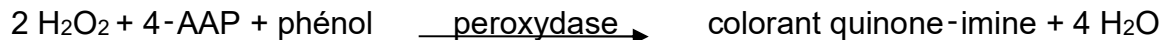
Le glucose-6-phosphate est oxydé en gluconate-6-phosphate par la glucose-6-phosphate déshydrogénase en présence de NADP. Les autres hydrates de carbone ne sont pas oxydés. La vitesse de l'augmentation du NADPH est directement proportionnelle à la concentration en glucose et mesurée par photométrie.



Dosage du cholestérol : Méthode colorimétrique enzymatique.

Sous l'action de la cholestérol-estérase, les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol libre et en acides gras. Dans une réaction ultérieure, catalysée par la cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholest-4-ène-3-one avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec le phénol et l'amino-4 phénazone pour former un dérivé coloré rouge (quinone-imine).





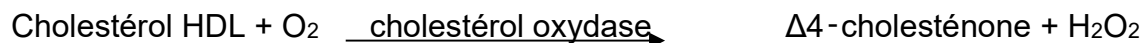
L'intensité du dérivé coloré formé est directement proportionnelle au taux de cholestérol. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

Dosage du cholestérol HDL : Test colorimétrique enzymatique en phase homogène.

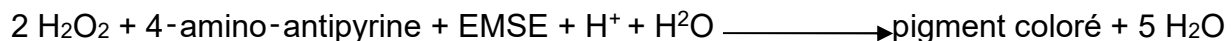
Les lipoprotéines non-HDL (LDL, VLDL et chylomicrons) sont mis en présence de polyanions et un détergent pour former un complexe hydrosoluble. Dans ce complexe, la réaction enzymatique de cholestérol estérase et cholestérol oxydase envers les lipoprotéines non-HDL est bloquée. Seules les particules de HDL peuvent réagir avec cholestérol estérase et cholestérol oxydase. La concentration de cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol estérase et cholestérol oxydase. Les esters du cholestérol sont scindés quantitativement en cholestérol libre et en acides gras sous l'action de cholestérol estérase.



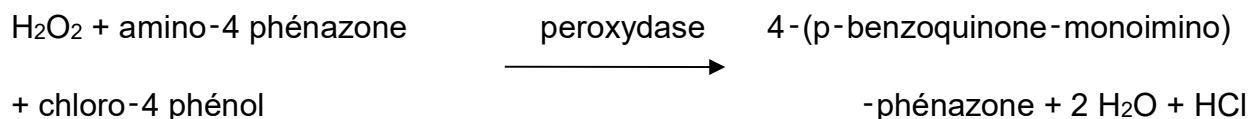
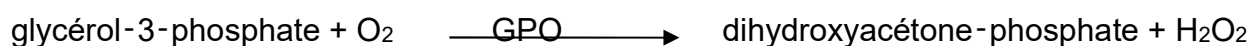
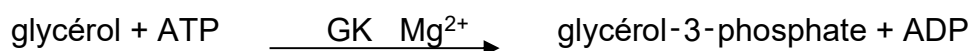
Dans une réaction catalysée par la cholestérol oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ^4 -cholesténone avec formation d'eau oxygénée.



En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec la 4-amino-antipyrine et l'EMSE pour former un dérivé coloré. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol et mesurée par photométrie.



Dosage des triglycérides : Test colorimétrique enzymatique.



La présente méthode fait appel, pour l'hydrolyse rapide et complète des triglycérides en glycérol et acides gras, à une lipoprotéine-lipase de microorganismes ; le glycérol formé est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate, puis oxydé en dihydroxyacétone-phosphate avec formation d'eau oxygénée. En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone et le chloro-4 phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge (méthode en point final selon Trinder). L'intensité de la coloration rouge développée est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides et est mesurée par photométrie

Calcul du cholestérol LDL :

La fraction LDL cholestérol a été estimée par la formule de Friedewald. La formule est applicable uniquement aux sujets dont la concentration de triglycérides est inférieure à 4,5 g/L (5,08 mmol/L). La formule est la suivante :

Cholestérol-LDL = cholestérol Total – [cholestérol-HDL + triglycérides / 5] (en g/L). Dans le cas de notre échantillon, toutes les valeurs de LDL-cholestérol ont été estimées.

Calcul du cholestérol non HDL :

Le calcul du cholestérol non HDL a été fait en utilisant la formule suivante :

Cholestérol non HDL-C = cholestérol total – HDL-C

➤ **BILAN PHOSPHOCALCIQUE**

L'exploration de ce bilan correspond au dosage de la PTH, du calcium et du phosphore.

Dosage du calcium :

Les ions calcium réagissent avec le 5-nitro-5'-méthyl-BAPTA (NMBAPTA) en milieu alcalin pour former un complexe. Dans un second temps, ce complexe réagit en présence d'EDTA.

$Ca^{2+} + NM-BAPTA \text{ complexe} \longrightarrow \text{calcium-NM-BAPTA}$

$\text{complexe calcium-NM-BAPTA} + EDTA \longrightarrow NM-BAPTA + \text{complexe calcium EDTA}$

L'intensité de la coloration du complexe développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium et mesurée par photométrie.

Dosage du phosphore : Molybdate UV.

En présence d'acide sulfurique, le phosphate inorganique réagit avec le molybdate d'ammonium pour former du phosphomolybdate $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$.

Phosphate + molybdate d'ammonium $\xrightarrow{\text{H}_2\text{SO}_4}$ ammonium phosphomolybdate

La concentration en phosphomolybdate formé est directement proportionnelle à la concentration en phosphate inorganique et est mesurée par photométrie.

- **Principe de la photométrie**

La spectrophotométrie, méthode analytique quantitative, est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée (Figure 16). Elle consiste à mesurer l'absorbance ou la densité optique d'une substance chimique donnée en solution. Plus cette substance est concentrée plus elle absorbe la lumière dans les limites de proportionnalités énoncées par la loi de Beer-Lambert (relation entre la concentration et l'absorbance) [224].

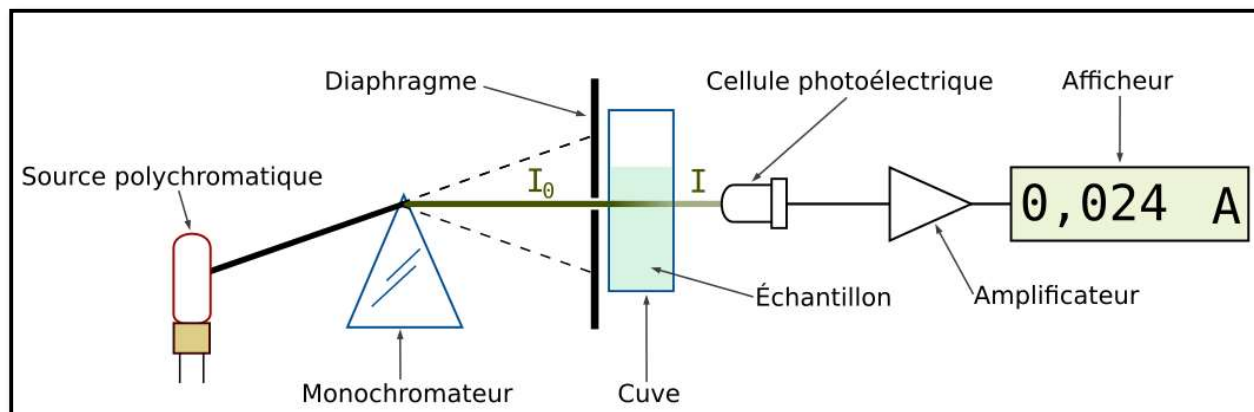


Figure 16 : Principe de la spectrophotométrie UV- visible.

Une source de lumière blanche traverse un monochromateur qui sélectionne une radiation de longueur d'onde λ . Lorsqu'un faisceau d'intensité I_0 traverse une solution de molécules absorbantes, le faisceau transmis présente une intensité I inférieure à I_0 . Un photodétecteur convertit l'intensité lumineuse transmise I en un signal électrique. Enfin un analyseur traite le signal électrique et affiche la valeur de l'absorbance.

Dosage de la PTH : Test immunologique par ECLIA de type « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

- 1ère incubation : 50 µL d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-PTH biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-PTH ruthénylé. Il se forme un « sandwich ».
 - 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
 - Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules sont maintenues au niveau de la surface de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
 - Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le e-code-barres du réactif.
- 1,20 pg/mL (0,127pmol/L) est la limite inférieure de détection du test.

➤ **PROTEINE C- REACTIVE**

La protéine C-réactive a été mesurée par une technique d'immunodosage turbidimétrique améliorée de particules (PETIA) sur automate Dimension RXL (Siemens). La sensibilité analytique est de 0,5 mg/L.

Des particules de synthèse recourent les anticorps dirigés contre la protéine C-réactive (AbPR) s'agrègent en présence la protéine C-réactive présente dans l'échantillon. L'augmentation de la turbidité qui accompagne l'agrégation est proportionnelle à la concentration de la protéine C-réactive.

CRP + AbPR —————> Agrégat (absorption à 340 nm)

➤ **NUMÉRATION FORMULE SANGUINE (NFS)**

La numération formule sanguine a été déterminée sur l'automate d'hématologie Médonic M-series. Chez les IRC du stade 2, 3 et 4 ; qui ne recevaient pas d'EPO, l'anémie a été définie par un taux d'Hb < 13g/dl chez l'homme suivant les recommandations du KDIGO 2012 [21].

3.9 ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES

Les données ont été analysées à l'aide des procédures courantes du logiciel SPSS.

3.9.1 ÉTUDE DESCRIPTIVE

Les caractéristiques des hommes ont été présentées par : la moyenne et l'écart-type pour les variables continues, ou par l'effectif et le pourcentage de la catégorie pour les variables catégorielles.

La corrélation entre les hormones sexuelles a été évaluée à l'aide des coefficients partiels de Pearson, ajustés sur l'âge et le DFG.

La comparaison des niveaux moyens d'hormones a été réalisée à l'aide de test de Student.

3.9.2 DETERMINANTS DES HORMONES SEXUELLES

Les associations brutes entre chaque hormone sexuelle endogène et les différentes variables explicatives (âge, IMC, diabète, HTA, etc) ont été étudiées à l'aide de régression linéaire simple. Les variables associées avec une probabilité inférieure ou égale à 0,15 et les facteurs de risque traditionnels et spécifiques à l'urémie ont été inclus dans un modèle de régression logistique multinomiale.

3.9.3 TESTOSTERONE ET EVENEMENTS CLINIQUES

Les moyennes arithmétiques et les proportions ont été comparées selon le statut cas/non cas en utilisant un test t de Student et un test du Chi-deux. Les moyennes des variables explicatives ont été également représentées selon la distribution par quintiles des niveaux de testostérone totale. Un test de tendance a été réalisé pour observer l'évolution des variables explicatives en fonction des quintiles de testostérone.

3.9.4 ESTIMATION DES RISQUES

Nous avons évalué le risque de maladies artérielles ischémiques (maladies coronaires et AVC ischémiques) associés aux hormones sexuelles endogènes.

Les Odds Ratio et leurs intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés selon trois modèles. Le premier modèle brute, le deuxième prend en compte les FDRCV usuels

(IMC, diabète, HTA, hypercholestérolémie et consommation de tabac) et le troisième prend en considération les FDRCV spécifiques à l'urémie (Hb, homocystéine, phosphore et CRP).

RÉSULTATS

4. RESULTATS

4.1 DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE

Les hommes étaient en moyenne âgés de 55,96 ±14,18 ans, et en surpoids avec un IMC moyen de 27,67 (3,78) Kg/m². Ils étaient majoritairement hypertendus (79,8%) et à moitié diabétiques (57,9%). La proportion d'hommes avec une hypercholestérolémie était de 29%. Plus de la moitié était non-fumeurs (54,8%). Le Tableau 7 présente les caractéristiques générales des hommes avec MRC au moment de leur entrée dans l'étude.

Tableau 7: Caractéristiques générales des hommes inclus dans l'étude

Caractéristiques	Echantillon total (n= 124) Moyenne (ET) ou n (%)
Âge, années	55,96 (14,18)
Profession	
Retraité	68 (54,8)
Autres	56 (45,2)
Statut matrimonial	
Célibataire	11 (8,9)
Marié	113 (91,1)
Tour de taille cm	95,49 (11,61)
IMC kg /m²	27,67 (3,78)
Obésité	35 (28,2)
Consommation tabagique	
Non-fumeur	68 (54,8)
Ancien fumeur	29 (23,4)
Fumeur	27 (21,8)
Diabète	73 (57,9)
HTA	99 (79,8)
Hypercholestérolémie	36 (29)
SM	105 (84,7)

Les moyennes arithmétiques (écart-types) des hormones dans cet échantillon sont respectivement 4,05 (2,04) ng/mL pour la testostérone totale, 1,54 (0,72) ng/mL pour la testostérone biodisponible, 68,57 (31,32) pg/mL pour la testostérone libre, 47,00 (22,11) nmol/L pour la SHBG et 134,73 (70,22) pmol/L pour l'E2.

Le Tableau 8 résume les caractéristiques générales des hommes de l'échantillon d'étude classés selon le stade de MRC (KDOQI). Le pourcentage des hommes diabétiques appartenant au stade 2 et 3, dépasse largement 50% contrairement à celui des diabétiques du stade 4 (80,8 %, 63,5 % respectivement vs 41,3 % ; p=0,003). Cependant, les hommes qui font partie des stades 3 et 4 ont des faibles proportions d'hypercholestérolémie comparativement à ceux du stade 2 (30,8 %, 10,9 % vs 57,7 % ; p< 0,001).

Tableau 8: Caractéristiques générales des hommes selon le stade de la MRC (KDOQI).

Caractéristiques	Stade 2 (n = 26) ^a	Stade 3 (n = 52) ^a	Stade 4 (n = 46) ^a	p ^b
Âge, années	59,15 (13,64)	55,08 (14,65)	55,15 (13,99)	0,438
IMC kg /m ²	28,25 (3,15)	28,20 (4,19)	26,73 (3,5)	0,106
Obésité	8 (30,8)	18 (34,6)	9 (19,6)	0,166
Consommation tabagique				0,031
Non-fumeur	13 (50)	33 (63,5)	22 (47,8)	
Ancien fumeur	11 (42,3)	8 (15,4)	10 (21,8)	
Fumeur	2 (7,7)	11 (21,1)	14 (30,4)	
DFG ml/min	74,96 (9,02)	42,78 (8,69)	21,02 (4,21)	0,000
Diabète	21 (80,8)	33 (63,5)	19 (41,3)	0,003
HTA	21 (80,8)	44 (84,6)	34 (73,9)	0,416
Hypercholestérolémie	15 (57,7)	16 (30,8)	5 (10,9)	0,000
SM	25 (96,2)	45 (86,5)	35 (76,1)	0,067

^a Les données sont exprimées en moyenne (ET) ou n (%).

^b Tests de comparaison de moyennes.

Les moyennes des différentes hormones sexuelles et des autres paramètres biologiques conventionnels sont présentées selon les stades de la MRC (KDOQI) dans le Tableau 9.

a) les moyennes de la prolactine augmentent avec le degré de l'insuffisance rénale passant de 9,70 ng/mL (stade 2) à 36,86 ng/mL (stade 4) ($p=0,018$) ; b) de même que les moyennes des marqueurs cardiaques (NT pro-BNP et hsTnT) ($p < 0,001$ pour NT pro-BNP et $p=0,002$ pour la hsTnT) ; c) la CRP et l'homocystéine montrent un accroissement de leurs moyennes au fur et à mesure de la dégradation de la fonction rénale allant de 4,17mg/L à 17,10 mg/L ($p=0,013$) pour la CRP et de 15,64 à 29,63 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0,001$) pour l'homocystéine ; d) une corrélation positive a été objectivée entre la prolactine, le NT pro-BNP, la hsTnT, la CRP et l'homocystéine et les stades de la MRC ($r= 0,238$, $p= 0,008$; $r= 0,317$, $p < 0,001$; $r= 0,298$, $p= 0,001$; $r= 0,249$, $p=0,005$; $r= 0,449$, $p < 0,001$ respectivement) ; e) la progression de la MRC du stade 2 au stade 4 s'accompagne d'une hausse des moyennes de la PTH et du phosphore avec $p < 0,001$; f) une corrélation positive a été mise en évidence entre ces 2 paramètres et le déclin de la fonction rénale ($r=0,461$, $p < 0,001$ pour la PTH et $r= 0,375$, $p < 0,001$ pour le phosphore) ; g) contrairement à ce qui a été décrit ci-dessus, l'Hb voit ses moyennes diminuer avec le déclin de la fonction rénale ($p < 0,001$), avec une corrélation négative entre ces deux derniers ($r= - 0,374$, $p < 0,001$).

Tableau 9: Caractéristiques biologiques des hommes selon les stades de MRC.

Caractéristiques	Stade 2 (n = 26) ^a	Stade 3 (n = 52) ^a	Stade 4 (n = 46) ^a	<i>p</i> ^b
E2 pmol/L	122,94 (47,43)	135,07 (74,01)	141 (76,80)	0,581
FSH m UI/mL	13,86 (17,44)	6,80 (5,18)	8,01 (6,29)	0,008
LH m UI/mL	11,66 (8,49)	9,47 (5,58)	12,53 (7,36)	0,086
PRL ng/mL	9,70 (3,93)	15,01 (10,16)	36,86 (72,41)	0,018
SHBG nmol/L	54,91 (27,22)	42,53 (16,95)	47,59 (23,24)	0,064
Testostérone totale ng/mL	4,88 (2,37)	3,90 (1,82)	3,75 (1,99)	0,062
Testostérone libre pg/mL	75,30 (29,70)	68,71 (31,61)	64,61 (31,88)	0,383
Testostérone biodisponible ng/mL	1,72 (0,73)	1,59 (0,75)	1,37 (0,66)	0,109
NPro-BNP pg/mL	364,39 (1486,94)	455,25 (974,71)	5604,44 (10518,42)	< 0,001
hsTnT ng/mL	0,013 (0,012)	0,028 (0,028)	0,066 (0,10)	0,002
CRP mg/L	4,17 (6,01)	7,17 (14,47)	17,10 (28,81)	0,013
Homocysteine µmol/L	15,64 (3,80)	25,33 (10,41)	29,63 (11,54)	< 0,001
PTH pg/MI	40,96 (16,78)	75,50 (64,94)	146,14 (108,90)	< 0,001
Calcium g/L	95,43 (6,37)	96,29 (10,23)	92,86 (10,87)	0,216
Phosphore mg/L	34,67 (5,07)	35,13 (9,98)	45,55 (14,04)	< 0,001
Glycémie g/L	1,40 (0,45)	1,33 (0,59)	1,17 (0,63)	0,197
Triglycerides g/L	1,24 (0,62)	1,70 (1,17)	1,32 (0,80)	0,06
Cholestérol g/L	1,39 (0,57)	1,48 (0,43)	1,58 (0,55)	0,293
HDL mg/dL	38,92 (9,33)	36,52 (7,66)	36,78 (8,75)	0,469
LDL g/L ^c	0,74 (0,51)	0,77 (0,46)	0,85 (0,38)	0,508
Hb g/dL	13,86 (1,67)	12,69 (2,28)	11,64 (2,00)	< 0,001
Sodium meq/l	137,86 (3,33)	140,76 (5,35)	138,63 (5,19)	0,026
Potassium meq/l	4,40 (0,56)	4,55 (0,50)	4,83 (0,91)	0,028

^a Les données sont exprimées en moyenne (ET) ou n (%).

^b Tests de comparaison de moyennes.

^c Données manquantes n=5

Les coefficients de corrélation partielle (ajustés sur l'âge et le DFG) entre les différentes hormones sexuelles sont présentés dans le Tableau 10. Les coefficients de corrélation sans ajustement en sont similaires (Figure 17). On retrouve une forte corrélation positive et significative entre les différentes fractions de la testostérone. La testostérone totale est corrélée positivement et significativement à la SHBG ($r=0,54$, $p<0,001$).

Tableau 10: Corrélation de Pearson entre les hormones sexuelles endogènes ajustée sur l'âge et le DFG.

	Testostérone totale	Testostérone libre	Testostérone biodisponible	SHBG	E2
Testostérone totale	1				
Testostérone libre	$r= 0,786^{***}$	1			
Testostérone biodisponible	$r= 0,807^{***}$	$r= 0,953^{***}$	1		
SHBG	$r= 0,540^{***}$	$r= 0,012$	$r= 0,026$	1	
E2	$r= 0,104$	$r= 0,016$	$r= 0,029$	$r= 0,105$	1

* $p<0,05$, ** $p<0,01$ *** $p< 0,001$

La Figure 17 correspond à la représentation graphique des corrélations de Pearson entre les hormones sexuelles sans ajustement.

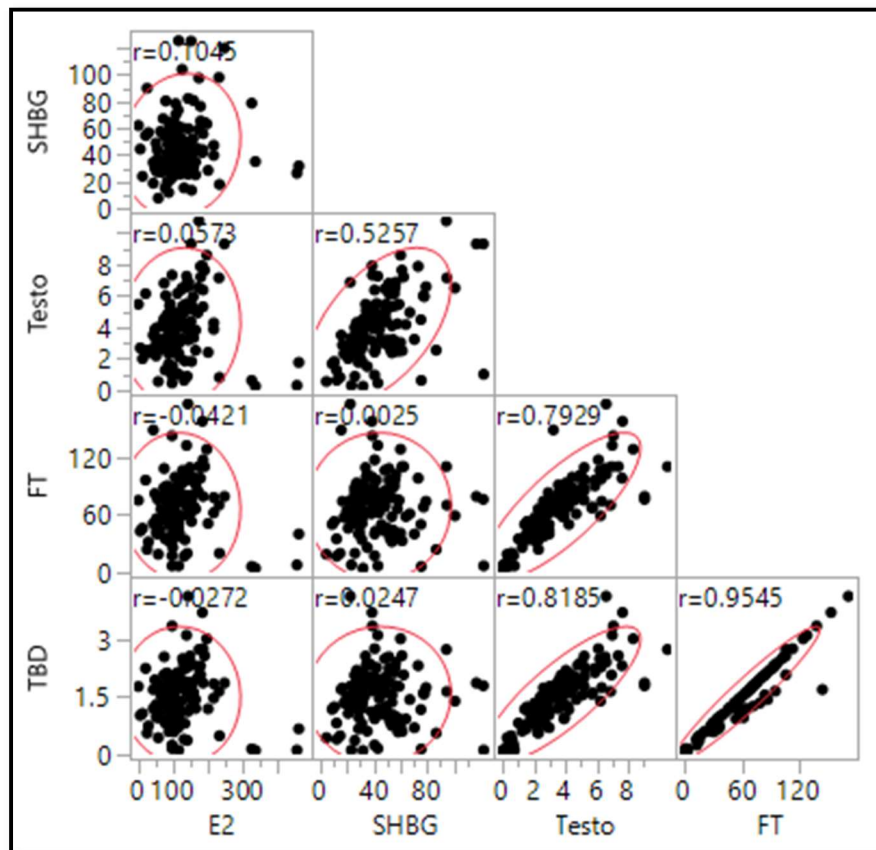


Figure 17: Corrélations de Pearson entre les hormones sexuelles sans ajustement.

Testo: testostérone total, FT: testostérone libre, TBD: testostérone biodisponible, E2: estradiol

4.2 DETERMINANTS DES HORMONES SEXUELLES

4.2.1 DETERMINANTS DE LA TESTOSTERONE

Le Tableau 11 présente les associations brutes entre les différentes formes de la testostérone et les caractéristiques générales des hommes. Les niveaux de testostérone sont faibles chez les insuffisants rénaux de plus de 55 ans. Cette association entre l'âge et la testostérone est significative pour la fraction libre. L'âge et la testostérone sont négativement corrélés ($r= -0,283$, $p=0,001$ pour la libre et $r= -0,229$, $p=0,011$ pour la biodisponible). Dans notre étude, les hommes diabétiques ont des taux de testostérone

plus bas que les hommes non diabétiques, une diminution qui n'est significative que pour la testostérone libre ($p= 0,016$). Les niveaux de testostérone diminuent avec le déclin de la fonction rénale, la testostérone totale, libre et biodisponible sont plus basses pour les hommes du stade 4 de la MRC. Une corrélation négative a été constatée entre le stade de la MRC et la testostérone ($r= -0,187$, $p= 0,037$ pour la testostérone totale et $r= -0,187$, $p= 0,038$ pour la testostérone biodisponible). Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la testostérone et l'HTA, l'hypercholestérolémie ou l'IMC.

Le Tableau 12 présente les associations brutes entre la testostérone et les paramètres biologiques. Les niveaux de testostérone diminuent significativement avec le statut inflammatoire, estimé par les niveaux de la CRP ($\leq 6\text{mg/L}$ ou $> 6\text{ mg/L}$). Une corrélation négative entre la testostérone totale, libre et biodisponible et la CRP a été objectivée ($r= - 0,290$, $p= 0,001$ pour la totale ; $r= -0,291$, $p= 0,001$ pour la libre et $r= -0,334$, $p<0,001$ pour la biodisponible). Les marqueurs cardiaques (NT pro-BNP et hsTnT) sont significativement et inversement liés aux taux de testostérone. Plus les hommes ont un niveau de LDL-cholestérol élevé plus les niveaux de testostérone totale et libre sont significativement augmentés. Les taux de testostérone ne diffèrent pas significativement avec le cholestérol total et le HDL-cholestérol. Cependant, le calcium et le phosphore sont significativement et inversement liés aux niveaux de la testostérone biodisponible. La testostérone dans ses trois formes est négativement corrélée avec le phosphore ($r = -0,236$, $p= 0,008$ pour la testostérone totale, $r= -0,179$, $p= 0,047$ pour la libre et $r= -0,276$, $p= 0,002$ pour la biodisponible). Plus les valeurs de l'Hb augmentent plus les taux de testostérone sont significativement élevés.

Tableau 11: Association brute entre les différentes formes de la testostérone et les caractéristiques générales des hommes de la population d'étude.

		Testostérone totale (ng/mL) Moyenne (ET)	Testostérone libre (pg/mL) Moyenne (ET)	Testostérone biodisponible (ng/mL) Moyenne (ET)
Âge, années				
< 55 ans	n= 49	4,25 (1,76)	76,57 (29,67)	1,68 (0,68)
≥ 55 ans	n= 75	3,92 (2,20)	63,35 (31,45)	1,44 (0,74)
	<i>p</i>	<i>0,375</i>	0,021	<i>0,078</i>
Tabac				
Non-fumeur	n= 68	4,05 (2,20)	68,28 (33,85)	1,54 (0,77)
Ancien fumeur	n= 29	3,93 (1,88)	65,62 (27,00)	1,44 (0,62)
Fumeur	n= 27	4,18 (1,82)	72,48 (29,60)	1,64 (0,71)
	<i>p</i> *	<i>0,856*</i>	<i>0,660*</i>	<i>0,656*</i>
Diabète				
Non	n= 51	4,29 (1,73)	76,64 (31,07)	1,68 (0,71)
Oui	n= 73	3,88 (2,22)	62,93 (30,44)	1,44 (0,72)
	<i>p</i>	<i>0,271</i>	0,016	<i>0,075</i>
HTA				
Non	n= 25	4,50 (2,35)	70,04 (38,91)	1,50 (0,92)
Oui	n= 99	3,94 (1,95)	68,20 (29,32)	1,54 (0,67)
	<i>p</i>	<i>0,226</i>	<i>0,795</i>	<i>0,800</i>
Hypercholestérolémie				
Non	n= 88	4,03 (2,13)	66,91 (31,44)	1,49 (0,72)
Oui	n= 36	4,11 (1,83)	72,62 (31,09)	1,65 (0,73)
	<i>p</i>	<i>0,851</i>	<i>0,359</i>	<i>0,276</i>
IMC kg /m²				
Normal	n= 35	4,13 (2,32)	68,70 (34,42)	1,54 (0,75)
Surpoids	n= 54	3,89 (1,76)	66,71 (28,39)	1,46 (0,69)
Obésité	n= 35	4,23 (2,17)	71,31 (33,08)	1,64 (0,75)
	<i>p</i> *	<i>0,852*</i>	<i>0,729*</i>	<i>0,594*</i>
Stade de MRC (KDOQI)				
Stade 2	n= 26	4,88 (2,37)	75,30 (29,70)	1,72 (0,73)
Stade 3	n= 52	3,90 (1,82)	68,71 (31,61)	1,59 (0,75)
Stade 4	n= 46	3,75 (1,99)	64,61 (31,88)	1,37 (0,66)
	<i>p</i> *	0,037*	<i>0,172*</i>	0,038*

*Test de tendance linéaire

Tableau 12: Association brute entre les différentes formes de la testostérone et les paramètres biologiques des hommes de la population d'étude.

		Testostérone totale (ng/mL) moyenne (ET)	Testostérone libre (pg/mL) moyenne (ET)	Testostérone biodisponible (ng/mL) moyenne (ET)
NT pro-BNP pg/mL				
< 500	n= 84	4,54 (1,98)	75,55 (28,88)	1,72 (0,70)
[500 – 1000]	n= 17	3,43 (1,87)	61,14 (26,96)	1,37 (0,62)
> 1000	n= 23	2,74 (1,70)	48,58 (34,08)	0,98 (0,58)
	<i>p</i> *	<0,001*	0,001*	<0,001*
hsTnT ng/mL				
< 0,1	n= 28	5,07 (2,07)	80,57 (23,61)	1,83 (0,59)
[0,1 – 0,2]	n= 33	3,92 (1,91)	69,42 (33,90)	1,51 (0,71)
>0,2	n= 63	3,67 (1,96)	62,79 (31,79)	1,42 (0,76)
	<i>p</i> *	0,004*	0,013*	0,015*
CRP mg/L				
≤ 6	n= 83	4,59 (1,85)	77,03 (28,86)	1,75 (0,66)
> 6	n= 41	2,96 (1,97)	51,43 (29,32)	1,10 (0,65)
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001
Homocystéine μmol/L				
< 15	n= 22	3,78 (1,76)	73,90 (37,14)	1,58 (0,80)
[15 - 30[n= 70	4,40 (2,08)	70,82 (37,14)	1,61 (0,72)
[30 - 45[n= 25	3,77 (2,09)	63,12 (29,09)	1,40 (0,67)
[45 – 60]	n= 7	2,44 (1,35)	48,75 (29,66)	1,15 (0,69)
	<i>p</i> *	0,432*	0,461*	0,082*
Cholestérol g/L				
< 1	n= 13	4,09 (2,24)	62,94 (27,36)	1,44 (0,65)
[1 – 2,4]	n= 107	4,05 (2,05)	68,76 (31,20)	1,56 (0,74)
> 2,4	n= 4	3,89 (1,19)	81,75 (49,56)	1,19 (0,51)
	<i>p</i> *	0,891*	0,324*	0,959*
HDL mg/dL				
< 46	n= 102	4,02 (2,02)	68,08 (31,53)	1,52 (0,72)
≥ 46	n= 22	4,19 (2,17)	70,86 (30,92)	1,63 (0,74)
	<i>p</i>	0,728	0,707	0,523

LDL g/L ^a				
≤ 1	n= 83	3,79 (2,04)	64,19 (30,23)	1,45 (0,71)
> 1	n= 36	4,72 (2,04)	76,52 (31,79)	1,73 (0,78)
	<i>p</i>	0,024	0,047	0,057
Non HDL g/L				
< 1	n= 51	3,99 (2,03)	66,87 (32,65)	1,50 (0,77)
[1 – 1,5 [n= 57	4,10 (2,13)	69,35 (27,54)	1,59 (0,65)
≥ 1,5	n= 16	4,06 (1,83)	71,18 (40,48)	1,47 (0,86)
	<i>p</i> [*]	0,835 [*]	0,591 [*]	0,872 [*]
TG g/L				
[0,5 – 1,5]	n= 81	4,29 (2,19)	63,34 (31,85)	1,57 (0,76)
> 1,5	n= 43	3,60 (1,65)	67,11 (30,61)	1,48 (0,65)
	<i>p</i>	0,072	0,707	0,543
PTH pg/mL				
< 100	n= 86	4,06 (2,06)	69,39 (31,26)	1,56 (0,72)
[100 - 200[n= 25	4,29 (2,14)	71,88 (33,53)	1,58 (0,79)
≥ 200	n= 13	3,51 (1,74)	56,76 (26,53)	1,29 (0,64)
	<i>p</i> [*]	0,601 [*]	0,340 [*]	0,324 [*]
Calcium g/L				
< 90	n= 30	3,73 (2,05)	65,80 (34,77)	1,42 (0,71)
[90 - 100[n= 75	4,35 (2,09)	72,26 (29,83)	1,66 (0,73)
≥ 100	n= 19	3,37 (1,64)	58,38 (30,30)	1,23 (0,62)
	<i>p</i> [*]	0,805 [*]	0,610 [*]	0,041[*]
Phosphore mg/L				
< 25	n= 6	4,78 (1,44)	84,50 (21,19)	1,98 (0,49)
[25 - 45]	n= 96	4,17 (2,10)	68,58 (29,30)	1,57 (0,70)
> 45	n= 22	3,34 (1,75)	64,19 (40,77)	1,28 (0,81)
	<i>p</i> [*]	0,053 [*]	0,231 [*]	0,024[*]
Hb g/dL				
<13	n= 70	3,67 (2,09)	62,21 (31,54)	1,36 (0,70)
≥ 13	n= 54	4,54 (1,87)	76,81 (29,30)	1,76 (0,70)
	<i>p</i>	0,018	0,010	0,002

*Test de tendance linéaire

^a Données manquantes n=5

Les résultats des analyses de régression logistique multinomiale, de chaque forme de la testostérone sont présentés dans le Tableau 13. La CRP a été trouvée comme déterminant indépendant de la testostérone libre et biodisponible. Cependant, le phosphore était le facteur indépendant associé aux niveaux de la testostérone biodisponible.

Tableau 13: Analyse multivariée des déterminants des différentes fractions de testostérone.

	OR	IC (95%)	p
Testostérone totale (ng/mL)			
DFGe	1,005	0,98 – 1,02	0,682
NT pro-BNP	1,11	0,40 – 3,03	0,835
hsTnT	1	0,37 – 2,67	0,999
CRP	1,02	0,99 – 1,06	0,099
Triglycérides	1,44	0,94 – 2,22	0,091
Phosphore	1,04	0,99 – 1,08	0,06
Hb	1,94	0,84 – 4,47	0,118
Testostérone libre (pg/mL)			
Âge	1,01	0,98 – 1,05	0,373
Diabète	1,55	0,54 – 4,42	0,407
NT pro-BNP	1,58	0,55 – 4,49	0,391
hsTnT	1,88	0,53 – 6,69	0,327
CRP	1,02	1,002 – 1,04	0,029
Testostérone biodisponible (ng/mL)			
Âge	1,009	0,97 – 1,04	0,630
Diabète	2,22	0,68 – 7,13	0,179
DFGe	1,01	0,98 – 1,04	0,427
NT pro-BNP	2,53	0,71 – 9	0,150
hsTnT	0,51	0,15 – 1,8	0,302
CRP	1,05	1,01 – 1,09	0,010
Homocystéine	1,02	0,97 – 1,07	0,333
Phosphore	1,06	1,01 – 1,11	0,013
Calcium	1,03	0,99 – 1,08	0,119
Hb	0,85	0,67 – 1,09	0,217

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance

4.2.2 DETERMINANTS DE LA SHBG ET DE L'ESTRADIOL

Le Tableau 14 présente les niveaux moyens de SHBG et d'E2 en fonction des caractéristiques générales des insuffisants rénaux hommes. Bien que non significative, on retrouve une augmentation du taux de SHBG avec l'âge et chez les hommes diabétiques par rapport aux non diabétiques. Contrairement à l'HTA et l'hypercholestérolémie où une diminution est constatée. Les mêmes variations sont observées pour l'E2, avec une nette significativité pour le diabète ($p= 0,023$).

Le Tableau 15 montre les taux moyens de SHBG et d'E2 selon les paramètres biologiques conventionnels. Une tendance linéaire significative entre la SHBG et l'homocysteine a été trouvée ($p = 0,01$). Les niveaux d'E2 tendent significativement vers la diminution selon les taux de cholestérol total et de cholestérol non-HDL ($p= 0,001$ et $p= 0,044$ respectivement). Une corrélation négative entre l'E2 et le cholestérol total et cholestérol non HDL a été mise en évidence ($r= - 0,222$, $p= 0,013$ pour le cholestérol total, $r= - 0,214$, $p= 0,017$ pour le cholestérol non HDL).

Tableau 14: Association brute entre la SHBG, l'E2 et les caractéristiques générales des hommes de la population d'étude.

		SHBG (nmol/L) Moyenne (ET)	E2 (pg/mL) Moyenne (ET)
Âge, années			
< 55 ans	n= 49	43,48 (20,32)	122,63 (68,53)
≥ 55 ans	n= 75	49,30 (23,05)	142,63 (70,63)
	<i>p</i>	0,153	0,121
Tabac			
Non-fumeur	n= 68	47,86 (24,16)	137,10 (70,23)
Ancien fumeur	n= 29	47,41 (19,33)	141,00 (79,83)
Fumeur	n= 27	44,40 (19,95)	122,00 (59,39)
	<i>p</i> *	0,522*	0,428*
Diabète			
Non	n= 51	44,51 (15,51)	117,64 (47,51)
Oui	n= 73	48,74 (25,71)	146,66 (80,65)
	<i>p</i>	0,297	0,023
HTA			
Non	n= 25	57,88 (26,45)	145,52 (77,59)
Oui	n= 99	48,74 (25,71)	132,00 (68,39)
	<i>p</i>	0,297	0,392
Hypercholestérolémie			
Non	n= 88	47,54 (22,75)	136,18 (79,15)
Oui	n= 36	45,69 (20,73)	131,16 (41,69)
	<i>p</i>	0,673	0,719
IMC kg /m²			
Normal	n= 35	47,41 (23,42)	124,71 (64,71)
Surpoids	n= 54	46,14 (18,04)	141,04 (82,04)
Obésité	n= 35	47,94 (26,66)	135,00 (54,69)
	<i>p</i> *	0,921*	0,543*
Stade de MRC (KDOQI)			
Stade 2	n= 26	54,91 (27,22)	122,94 (47,43)
Stade 3	n= 52	42,53 (16,95)	135,07 (74,01)
Stade 4	n= 46	47,59 (23,24)	141,00 (76,80)
	<i>p</i> *	0,325*	0,311*

*Test de tendance linéaire

Tableau 15: Association brute entre la SHBG, l'E2 et les paramètres biologiques des hommes de la population d'étude.

		SHBG (nmol/L) moyenne (ET)	E2 (pg/mL) moyenne (ET)
NT pro-BNP pg/mL			
< 500	n= 84	48,61 (22,52)	133,99 (53,33)
[500 – 1000]	n= 17	39,30 (17,00)	129,38 (94,33)
> 1000	n= 23	46,82 (23,55)	141,35 (101,47)
	<i>p</i> *	<i>0,473*</i>	<i>0,731*</i>
hsTnT ng/mL			
< 0,1	n= 28	52,27 (26,12)	119,34 (46,13)
[0,1 – 0,2]	n= 33	43,78 (18,75)	129,71 (44,10)
>0,2	n= 63	46,35 (21,75)	144,19 (87,41)
	<i>p</i> *	<i>0,346 *</i>	<i>0,106*</i>
CRP mg/L			
≤ 6	n= 83	48,73 (22,10)	128,68 (51,91)
> 6	n= 41	43,50 (22,00)	146,96 (97,00)
	<i>p</i>	<i>0,216</i>	<i>0,174</i>
Homocystéine μmol/L			
< 15	n= 22	39,75 (20,23)	123,74 (92,37)
[15 - 30[n= 70	49,95 (20,91)	134,76 (48,80)
[30 - 45[n= 25	47,80 (26,20)	141,16 (89,33)
[45 – 60]	n= 7	37,44 (20,38)	145,95 (105,61)
	<i>p</i> *	<i>0,010*</i>	<i>0,342*</i>
Cholestérol g/L			
< 1	n= 13	52,63 (25,33)	192,08 (108,52)
[1 – 2,4]	n= 107	46,14 (21,79)	129,63 (62,06)
> 2,4	n= 4	51,91 (22,49)	84,62 (21,56)
	<i>p</i> *	<i>0,552*</i>	<i>0,001*</i>
HDL mg/dL			
< 46	n= 102	47,42 (23,06)	136,53 (75,56)
≥ 46	n= 22	45,05 (17,39)	126,36 (36,47)
	<i>p</i>	<i>0,650</i>	<i>0,540</i>
LDL g/L ^a			
≤ 1	n= 83	45,83 (21,21)	138,32 (77,27)
> 1	n= 36	51,39 (24,42)	126,26 (52,24)
	<i>p</i>	<i>0,212</i>	<i>0,394</i>

Non HDL g/L			
< 1	n= 51	47,74 (18,89)	149,79 (86,07)
[1 – 1,5 [n= 57	44,05 (23,04)	126,54 (54,88)
≥ 1,5	n= 16	55,18 (27,07)	115,87 (55,56)
	<i>p</i> *	0,576*	0,044*
TG g/L			
[0,5 – 1,5]	n= 81	50,01 (23,08)	137,50 (69,78)
> 1,5	n= 43	41,34 (19,15)	129,51 (71,57)
	<i>p</i>	0,072	0,549
PTH pg/mL			
< 100	n= 86	45,92 (20,57)	130,57 (69,01)
[100 - 200[n= 25	47,65 (23,34)	153,06 (86,38)
≥ 200	n= 13	52,90 (29,62)	126,97 (31,53)
	<i>p</i> *	0,309*	0,626*
Calcium g/L			
< 90	n= 30	46,41 (26,41)	128,45 (78,39)
[90 - 100[n= 75	46,63 (21,20)	142,32 (66,99)
≥ 100	n= 19	49,42 (19,05)	114,67 (67,92)
	<i>p</i> *	0,680*	0,692*
Phosphore mg/L			
< 25	n= 6	43,15 (13,26)	119,67 (46,48)
[25 - 45]	n= 96	47,91 (23,23)	132,95 (65,30)
≥ 45	n= 22	44,12 (19,10)	146,59 (94,05)
	<i>p</i> *	0,722*	0,330*
Hb g/dL			
<13	n= 70	47,36 (24,46)	136,27 (85,21)
≥ 13	n= 54	46,54 (18,85)	132,72 (44,53)
	<i>p</i>	0,839	0,782
Sodium mEq/L			
<135	n= 19	52,30 (27,96)	177,79 (123,55)
[135- 150]	n= 100	46,48 (21,03)	129,29 (52,91)
>150	n= 5	37,36 (17,65)	79,86 (18,29)
	<i>p</i> *	0,157*	0,001*
Potassium mEq/L			
<3	n= 2	36,67 (14,53)	293,40 (248,76)
[3 - 5]	n= 89	46,46 (22,36)	133,35 (65,12)
>5	n= 33	49,10 (22,04)	128,83 (61,17)
	<i>p</i> *	0,440*	0.005*

*Test de tendance linéaire. ^aDonnées manquantes n=5

Le Tableau 16 présente les déterminants indépendants de la SHBG. L'âge était indépendamment associé à la SHBG.

Tableau 16: Analyse multivariée des déterminants de la SHBG.

	OR	IC (95%)	p
SHBG			
Âge	0,96	0,93 – 0,99	0,017
Homocystéine	1,005	0,96 – 1,05	0,812
Triglycérides	0,48	0,20 – 1,13	0,094

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance

Le Tableau 17 donne les facteurs indépendants de l'E2. Aucun facteur n'a été trouvé comme déterminant indépendant de l'E2.

Tableau 17: Analyse multivariée des déterminants de l'E2.

	OR	IC (95%)	p
E2			
Âge	0,99	0,95 – 1,03	0,730
Diabète	1,84	0,63 – 5,31	0,257
hsTnT	0,91	0,35 – 2,39	0,859
Cholestérol	0,25	0,007 – 9,82	0,465
Cholestérol Non HDL	1,98	0,04 – 84,44	0,721

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance

4.3 TESTOSTERONE ET EVENEMENTS ARTERIELS ISCHEMIQUES

Le Tableau 18 montre les caractéristiques générales des hommes IRC sans et avec un premier évènement artériel ischémique au cours des trois années de suivi. Les cas de maladies artérielles ischémiques sont plus âgés que les témoins (62,9 ans et 55,35 ans respectivement), et ont un IMC supérieur à celui des témoins (29,18 kg/m² contre 27,53 kg/m² respectivement). En matière d'obésité, le pourcentage des hommes ayant eu un évènement artériel ischémique est plus important. Les hommes avec un évènement de maladies artérielles ischémiques sont plus fréquemment diabétiques, hypertendus et hypercholestérolémiques que les hommes sans évènements (80% vs 57%, 80% vs 79,8% et 50% vs 27,2% respectivement). Le stade 2 de MRC a la plus grande proportion dans le groupe des cas de maladies artérielles ischémiques.

Tableau 18: Caractéristiques générales des hommes IRC ayant eu ou non un évènement artériel ischémique au cours des trois ans de suivi.

	Témoins (n = 114)	Cas de maladies artérielles ischémiques (n = 10)	p
Âge année	55,35 (14,42)	62,90 (8,88)	0,107
IMC Kg/m²	27,53 (3,81)	29,18 (3,29)	0,188
Obésité	29 (25,4)	6 (60)	0,063
SM	96 (84,2)	9 (90)	0,626
DFG ml/min	40,63 (20,77)	50,80 (24,65)	0,146
Consommation tabagique			
Non fumeur	62 (54,4)	7 (70)	0,622
Ancien fumeur	26 (22,8)	2 (20)	
Fumeur	26 (22,8)	1 (10)	
Antécédents médicaux			
Diabète	65 (57)	8 (80)	0,157
HTA	91 (79,8)	8 (80)	0,989
Hypercholestérolémie	31 (27,2)	5 (50)	0,128
Stade de MRC (KDOQI)			
Stade 2	22 (19,3)	4 (40)	0,302
Stade 3	49 (43)	3 (30)	
Stade 4	43 (37,7)	3 (30)	

Les moyennes (écart-type), la fréquence (%) sont données respectivement pour les variables continues et qualitatives.

Le Tableau 19 donne les résultats des différents paramètres biologiques chez les hommes de la population d'étude ayant eu ou non un évènement artériel ischémique. Globalement, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les hormones sexuelles endogènes d'une part, et les paramètres biologiques conventionnels d'autre part, et les cas et les non-cas d'évènements artériels ischémiques à l'exception du LDL-cholestérol (p = 0,037).

Tableau 19: Caractéristiques biologique des hommes IRC ayant eu ou non un évènement artériel ischémique au cours des 3 ans de suivi.

	Témoins (n = 114)	Cas de maladies artérielles ischémiques (n = 10)	<i>p</i>
E2 pmol/L	133,47 (72,16)	149,06 (42,05)	0,503
SHBG nmol/L	46,98 (22,08)	47,27 (23,70)	0,968
Testostérone totale ng/mL	3,99 (2,00)	4,79 (2,40)	0,233
Testostérone libre pg/mL	67,37 (30,13)	82,20 (42,20)	0,152
Testostérone biodisponible ng/ml	1,51 (0,69)	1,87 (1,03)	0,131
NTPro-BNP pg/mL	2225,17 (6743,42)	3728,26 (8816,00)	0,511
hsTnT ng/mL	0,039 (0,072)	0,037 (0,046)	0,911
CRP mg/L	10,01 (21,19)	12,68 (13,95)	0,698
Homocysteine µmol/L	25,16 (11,37)	21,91 (6,92)	0,377
PTH pg/mL	94,31 (88,73)	96,14 (95,54)	0,951
Calcium g/L	95,19 (10,03)	90,86 (6,98)	0,185
Phosphore mg/L	38,98 (12,43)	37,98 (6,40)	0,803
Glycémie g/L	1,27 (0,60)	1,43(0,43)	0,425
Triglycerides g/L	1,49 (0,99)	1,15 (0,48)	0,297
Cholestérol g/L	1,53 (0,51)	1,20 (0,40)	0,053
HDL mg/dL	37,17 (8,63)	36,60 (5,73)	0,839
LDL g/L ^a	0,85 (0,42)	0,56 (0,34)	0,037
Hb g/dL	12,50 (2,10)	13,00 (3,29)	0,502

Les moyennes (écart-type), la fréquence (%) sont données respectivement pour les variables continues et qualitatives.

^a Données manquantes n=5

Le Tableau 20 présente les caractéristiques des hommes selon la distribution en quintile de la testostérone totale. L'âge est lié négativement aux niveaux de testostérone totale (p de tendance linéaire = 0,04). Les insuffisants rénaux avec des niveaux de testostérone les plus faibles (1^{er} quintile) sont majoritairement diabétiques et ont le plus faible DFG (p de tendance linéaire = 0,04). La proportion la plus importante des hypertendus se voit pour les 4 premiers quintiles de testostérone totale (p de tendance linéaire = 0,024). Les niveaux de SHBG et d'E2 augmentent linéairement avec les taux de testostérone totale (p de tendance linéaire = 0,004 et < 0,001 respectivement).

Tableau 20: Caractéristiques principales des hommes IRC par quintiles de testostérone.

	Echantillon Total (n = 124)	< 2,49 ng/mL (n = 24)	2,49 – 3,24 ng/mL (n = 24)	3,24 - 4,3 ng/mL (n = 25)	4,3 – 5,4 ng/mL (n = 24)	≥ 5,4 ng/mL (n = 27)	p tendance linéaire
Âge année	55,96 (14,18)	60,96 (11,59)	56,71 (12,39)	54,60 (14,93)	55,92 (11,75)	52,15 (18,12)	0,04
IMC kg /m²	27,67 (3,78)	28,80 (3,88)	26,49 (3,49)	27,99 (3,37)	27,05 (3,59)	27,95 (4,34)	0,249
Tabac							0,872
Non-fumeur	68 (54,8)	14 (58,3)	12 (50)	13 (52)	14 (58,3)	15 (55,6)	
Ancien-fumeur	29 (23,4)	7 (29,2)	4 (16,7)	7 (28)	5 (20,85)	6 (22,2)	
Fumeur	27 (21,8)	3 (12,5)	8 (33,3)	5 (20)	5 (20,85)	6 (22,2)	
Diabète	73 (58,9)	18 (75)	15 (62,5)	12 (48)	14 (58,3)	14 (51,9)	0,345
HTA	99 (79,8)	20 (83,3)	20 (83,3)	20 (80)	23 (95,8)	16 (59,3)	0,024
Hypercholest érolémie	36 (29)	6 (25)	7 (29,2)	6 (24)	10 (41,7)	7 (25,9)	0,648
DFG ml/min	41,45 (21,18)	31,32 (15,17)	43,69 (18,82)	42,70 (22,11)	43,91 (24,61)	45,14 (22,29)	0,04
Hb							
<13 g/dL	70 (56,5)	18 (75)	15 (62,5)	14 (56)	12 (50)	11 (40)	0,145
E2 pmol/L	134,73 (70,22)	167,31 (122,84)	96,49 (35,61)	124,27 (46,38)	129,45 (30,41)	154,11 (56,60)	0,004
SHBG nmol/L	47,00 (22,11)	34,81 (24,93)	42,96 (17,55)	40,66 (13,13)	48,00 (11,31)	66,43 (25,20)	<0,001
Testo totale	4,05 (2,04)	1,45 (0,75)	2,84 (0,25)	3,81 (0,33)	4,79 (0,35)	7,01 (1,29)	<0,001

Testo libre	68,57 (31,32)	30,13 (17,07)	51,75 (14,60)	73,72 (19,28)	81,58 (12,54)	101,37 (28,09)	<0,001
Testo biodispo	1,54 (0,72)	0,68 (0,41)	1,13 (0,32)	1,56 (0,34)	1,84 (0,31)	2,36 (0,66)	<0,001
SM	105 (84,7)	22 (91,7)	18 (75)	21 (84)	21 (87,5)	23 (85,2)	0,592

Les moyennes (écart-type), la fréquence (%) sont données respectivement pour les variables continues et qualitatives,

Le Tableau 21 présente les Odds ratios de maladies artérielles ischémiques associés à chacune des formes de la testostérone (totale, libre et biodisponible). Aucune association n'a été mise en évidence entre les trois formes de la testostérone et le risque d'évènements artériels ischémiques chez la population d'étude même après les différents ajustements.

Tableau 21: Odds Ratio de maladies artérielles ischémiques associés à chacune des formes de la testostérone.

	N	Nombre de cas	OR (IC 95%) Modèle 1	OR (IC 95%) Modèle 2	OR (IC 95%) Modèle 3
Testostérone totale, ng/mL					
< 2,88	36	2	0,60 (0,11 – 3,21)	0,47 (0,08 – 2,76)	0,57 (0,08 - 3,76)
[2,88 – 4,03]	31	3	3,23 (0,12 – 81,48)	1,32 (0,27 – 6,38)	1,22 (0,26 – 5,71)
> 4,03	57	5	1,51 (0,896 – 2,57)	2,12 (0,36–12,49)	1,73 (0,26 – 11,3)
Testostérone libre, pg/mL					
≤ 50	34	2	0,99 (0,89 – 1,10)	0,49 (0,09 – 2,74)	0,67 (0,11 – 3,85)
> 50	90	8	1,02 (0,99 – 1,04)	2,00 (0,36–11,06)	1,48 (0,26 – 8,45)
Testostérone biodisponible (ng/mL)					
≤ 1,29	45	3	1,28 (0,04 – 37,63)	0,67 (0,15 – 2,95)	0,66 (0,13 – 3,32)
> 1,29	79	7	2,82 (0,89 – 8,95)	1,47 (0,33 – 6,43)	1,51 (0,30 – 7,62)

Modèle 1, brute.

Modèle 2, ajusté sur âge, tabac, IMC, diabète, HTA et hypercholestérolémie.

Modèle 3, ajusté sur Hb, homocystéine, phosphore et CRP.

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance.

Le Tableau 22 présente les Odds ratios de maladies artérielles ischémiques associés à la SHBG et l'E2. Aucune association n'a été mise en évidence entre ces hormones et le risque d'évènements artériels ischémiques.

Tableau 22: Odds Ratio de maladies artérielles ischémiques associés à la SHBG et l'E2.

	n	Nombre de cas	OR (IC 95%) Modèle 1	OR (IC 95%) Modèle 2	OR (IC 95%) Modèle 3
SHBG nmol/L					
Normale	96	8	0,95 (0,89 – 1,02)	0,57 (0,08 – 3,82)	0,80 (0,15 – 4,20)
Elevée	21	2	1,01 (0,95 – 1,08)	1,74 (0,26 – 11,69)	1,23 (0,23 – 6,42)
E2 pmol/L					
[41,4 – 159 [87	8	1,03 (1,00 – 1,07)	1,49 (0,28 – 7,91)	1,37 (0,27 – 6,99)
≥ 159	31	2	1 (0,98 – 1,01)	0,66 (0,12 – 3,54)	0,72 (0,14 – 3,69)

Modèle 1, brute.

Modèle 2, ajusté sur âge, tabac, IMC, diabète, HTA et hypercholestérolémie.

Modèle 3, ajusté sur Hb, homocystéine, phosphore et CRP.

OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance.

DISCUSSION

5. DISCUSSION

5.1 SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS

Le lien entre la testostérone endogène et le risque de maladies artérielles ischémiques a été étudié dans une population d'hommes avec une MRC en tenant compte des taux plasmatiques d'E2 et de SHBG.

Dans un premier temps, on a étudié la relation des hormones sexuelles endogènes avec les FDR traditionnels et spécifiques à l'urémie. Nous avons trouvé que la testostérone libre diminuait avec l'âge et le diabète, tandis que la testostérone totale et libre diminuaient avec le déclin de la fonction rénale (tableau 11). L'inflammation a fait diminuer les niveaux de la testostérone avec ses trois formes (tableau 12). Une association inverse a été trouvée entre les formes de la testostérone et les marqueurs cardiaques (NT pro-BNP et TnT_{hs}) d'un côté, et entre la testostérone biodisponible et le calcium et le phosphore de l'autre côté (tableau 12). Plus les hommes ont un niveau de LDL-cholestérol élevé plus les niveaux de testostérone totale et libre sont significativement augmentés (tableau 12). Cependant, les taux sériques des différentes formes de la testostérone augmentaient avec l'Hb (tableau 12). Dans notre étude l'état inflammatoire était le seul déterminant lié indépendamment à la testostérone libre et biodisponible (tableau 13) tandis que le phosphore était le facteur indépendant associé aux niveaux de la testostérone biodisponible (tableau 13). Les taux plasmatiques d'E2 étaient quant à eux corrélés positivement au diabète (tableau 14) et négativement au cholestérol total et au cholestérol non HDL (tableau 15). L'âge était indépendamment associé à la SHBG (tableau 16).

Dans l'analyse finale, aucune association entre les niveaux plasmatiques de testostérone et le risque de maladies artérielles ischémiques n'a été observée, ainsi que pour les taux sanguins d'E2 ou de SHBG.

5.2 TESTOSTERONE ENDOGENE ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES : ÉTUDES ANTERIEURES

Des résultats hétérogènes entre la relation de la testostérone plasmatique et le risque de MCV ont découlés des différentes études antérieures chez la population générale ou bien chez des sous-populations spécifiques, notamment les hommes atteints de MRC.

De nombreuses études n'ont montré aucune association statistiquement significative entre la testostérone et la mortalité CV. L'étude Cardiovascular Health Study n'a pas trouvé une association entre la testostérone totale et libre et l'incidence des MCV ou la mortalité chez les hommes âgés. La DHT, en revanche, a été associée à ces résultats [184]. Une étude prospective récente portant sur 552 hommes âgés n'a trouvé aucune relation entre les niveaux de testostérone endogène et le risque d'événements coronariens, cérébrovasculaires et artériels périphériques [185]. De même, les données de certaines études n'ont en général pas mis en évidence d'association entre les niveaux de testostérone et le risque CV. Citant l'étude Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) dont les auteurs ont montré que la testostérone endogène était associée à de nombreux FDRCV classiques, mais n'était pas associée transversalement à l'épaisseur intima -média de l'artère carotide ou prospectivement aux événements CV incidents, à la mortalité toutes causes confondues ou à la mortalité cardiaque [225]. Ainsi, les résultats de la Caerphilly Study n'étaient pas en faveur du rôle de la testostérone comme FDR CV [226]. Les résultats rapportés par les auteurs de la Tromsø Study (1 568 hommes avec 395 décès toutes causes confondues, 130 décès par MCV et 80 décès par cardiopathie ischémique, tandis que 144 hommes ont eu un premier IDM) n'ont trouvé aucune association significative entre la testostérone totale et le risque d'événements CV et de mortalité. Toute fois, les hommes dont le taux de testostérone libre se situait dans le quartile le plus bas présentaient un risque accru de 24 % de mortalité toutes causes confondues [227].

En revanche, d'autres études ont mis en évidence une corrélation inverse entre les niveaux de testostérone endogène et la mortalité toutes causes confondues et CV, en particulier chez les hommes âgés. Une étude prospective de Laughlin et *al.* a révélé que les hommes dont les niveaux de testostérone totale se situant dans le quartile le plus bas avaient une probabilité de mortalité à 20 ans, 40 % plus élevée que ceux ayant des taux plus élevés, chose qui ne pouvait pas être expliquée par plusieurs comorbidités et FDR, y compris l'âge. Ils ont également associé un taux de testostérone bas à une mortalité CV accrue [181]. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude prospective Rotterdam study, qui a signalé une association inverse entre les taux de testostérone et le risque et la progression de l'athérosclérose aortique sévère chez les hommes âgés [228]. Dans la cohorte suédoise Osteoporotic Fractures in Men (MrOS), sur 2 416 hommes âgés de plus de 69 ans, 485 ont développé des événements CV (302 cas de maladies coronaires et 225 AVC). Les auteurs ont montré que les taux de testostérone totale et de SHBG étaient tous deux inversement associés au risque d'événements CV à cinq ans. Les hommes avec des taux de testostérone se situant dans le quartile le plus élevé présentaient un risque plus faible d'événements CV par rapport aux hommes avec des taux dans les trois premiers quartiles. Le dosage de la testostérone totale a été effectué, pour la première fois, par la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (méthode considérée comme le "gold standard"). Cependant, l'association entre la testostérone libre et le risque CV n'était pas statistiquement significative [229]. Des taux plus élevés de testostérone ou de DHT étaient associés à une incidence plus faible d'AVC mais pas d'IDM dans une étude australienne portant sur 3 690 hommes âgés (344 cas d'IDM et 300 cas d'AVC) [230]. Dans l'étude Copenhagen City Heart Study (Danemark), les hommes dont la testostérone était inférieure ou égale au 10^{ème} percentile avaient un risque plus élevé d'AVC ischémique par rapport à celle du 11^{ème} - 90^{ème} percentiles [231]. La première étude qui a montré la relation entre la testostérone endogène et les événements CV dans la population asiatique est bien celle menée par Masahiro Akishita et son équipe au Japon, une étude plus restreinte portant sur 171 hommes japonais âgés de 30 à 69 ans. Les auteurs ont trouvé que les sujets ayant des niveaux dans le tertile de testostérone le plus bas étaient plus susceptibles de développer des événements CV avec un risque environ quatre fois plus élevé que ceux présentant des niveaux de

testostérone dans les tertiles les plus élevés. La présente étude a montré une association positive entre un faible taux de testostérone et des événements CV chez des hommes d'âge moyen présentant des FDR coronaire, ce qui implique l'importance clinique de mesurer le taux de testostérone plasmatique chez les patients à risque, même s'ils ne sont pas âgés [232]. Cependant, une autre étude évoque une relation non linéaire entre la testostérone et les événements CV. Les données de l'étude de cohorte prospective multicentrique française Trois Cités, portant sur des hommes de plus de 65 ans suggèrent une association en forme de J entre la testostérone totale et le risque de maladies artérielles ischémiques. Les individus appartenant aux quintiles les plus élevés et les plus bas présentaient un risque artériel ischémique accru par rapport à ceux du deuxième quintile [186]. Prises ensemble, ces études suggèrent un risque accru de mortalité et de MCV associé à des taux faibles de testostérone chez les hommes âgés. Cette conclusion est renforcée par les résultats d'une méta-analyse regroupant une trentaine d'études montrant qu'un faible taux de testostérone est un marqueur de risque CV [233].

Parmi les 37 études prospectives observationnelles prises en compte par cette méta-analyse, certaines ont été réalisées chez des sujets atteints de MRC. Commençant par les résultats trouvés par Carrero et son équipe qui étaient en faveur d'une corrélation inverse entre la testostérone et la mortalité toutes causes confondues et la mortalité CV chez une population de 126 hommes hémodialysés suédois. Ils ont pu identifier un faible taux de testostérone (le tertile le plus bas) comme un FDR de mortalité. Cette association était indépendante de l'âge, de la SHBG, de l'inflammation et de plusieurs comorbidités [193]. De tels résultats n'ont pas été confirmés par Gungor et son groupe de travail, dans une étude portant sur 420 hémodialysés turcs de sexe masculin. En effet, les auteurs ont trouvé qu'un faible taux de testostérone est un prédicteur significatif de la mortalité globale tout en étant dépendant largement de l'âge [195]. Restant toujours en Turquie avec l'équipe de Yilmaz qui ont étudié les liens plausibles entre les niveaux de testostérone, le dysfonctionnement endothélial et les événements CV chez les hommes ayant une MRC (239 hommes avec 22 décès d'origine CV et 50 événements CV incidents). Ils ont montré que la testostérone totale et libre qui diminuaient parallèlement au déclin du DFG, apparaissaient comme des déterminants importants et indépendants de la vasodilatation médiée par le flux et comme des prédicteurs d'événements CV.

La testostérone libre a été dosée, et non pas calculée par une équation, pour la première fois par immunodosage [199]. En utilisant les données de Canadian Kidney Disease Cohort Study (CKDCS), l'étude prospective multicentrique observationnelle de Bello et *al.* a suggéré qu'un faible taux de testostérone pourrait contribuer à une surmortalité toutes causes confondues et à une mauvaise qualité de vie chez les hémodialysés [234]. En effet, les résultats retrouvés par l'équipe de Khurana ont évoqué qu'un taux de testostérone plus élevé pourrait être associé à une mortalité significativement plus faible, étudié en tant que variable continue ou en comparant le deuxième quintile le plus bas au quintile le plus haut [197].

Dans notre étude, aucune association n'a été mise en évidence entre les niveaux sanguins des hormones sexuelles endogènes et le risque de maladies artérielles ischémiques. Ce résultat est cohérent avec les résultats antérieurs suscités [184,185, 225, 226, 227]. Ceci peut être en rapport avec la faible proportion d'évènements ischémiques incidents dans la population d'étude. Généralement, plus le phénomène d'intérêt (maladies, expositions) est rare, plus les associations FDR - maladie sont faibles. En revanche, la relation bidirectionnelle entre de faibles niveaux de testostérone endogène et la MRC complique les tentatives de validation de la causalité de cette association. Nous pouvons supposer que les faibles taux de testostérone chez les hommes souffrant de MRC et de MCV soient le résultat de l'inflammation observée dans ces pathologies et soient associés à une détérioration de l'état de santé, principalement en tant qu'épiphénomène.

5.3 INTERPRETATION DES RESULTATS

Le surrisque CV de la testostérone a été évoqué depuis de nombreuses années mais fait toujours débat. Une association indépendante entre des taux bas de testostérone chez les hommes et la survenue ultérieure d'un événement CV a été montrée par plusieurs études de cohorte [228, 229, 231]. Cependant, la liaison entre la testostérone et les FDRCV chez l'homme évaluée par de nombreuses études a été exprimée par une association entre différents éléments, sans permettre d'établir le lien de causalité ni indiquer dans quel sens s'exercerait une éventuelle relation causale [225]. En effet, la testostérone circulante subit des fluctuations physiologiques (rythme circadien, stress, effort et vieillissement) et pathologiques (affections aiguës tel qu'un IDM, ou chronique tel que diabète, MRC), ce qui complique l'évaluation d'une relation de cause à effet potentielle entre les taux de testostérone et les MCV.

Ces maladies surviennent le plus souvent chez les hommes âgés avec des morbidités chroniques et ces derniers présentent généralement des taux de testostérone sériques plus faibles. Bien qu'il existe un lien entre un faible taux de testostérone et le risque CV (événement fatal et non fatal) dans de multiples études de cohorte, la relation de cause à effet n'est pas claire puisqu'un faible taux de testostérone peut être lié au vieillissement ou être un biomarqueur d'un état de santé général altéré.

5.3.1 TESTOSTERONE ET FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

➤ TESTOSTERONE ET AGE

La testostérone totale diminue avec l'âge, en moyenne de 1,6 % par an, tandis que les taux de testostérone libre et biodisponible baissent de 2 à 3 % par an [154]. Une réduction plus importante qui est en rapport avec une augmentation des taux de SHBG liée au vieillissement. Dans notre étude, la testostérone libre diminuait avec l'âge. Ce déclin lié à l'âge est multifactoriel, il résulte du déclin simultané de la fonction testiculaire et de la régulation hypothalamique par la GnRH. L'avancée en âge entraîne un dysfonctionnement de la régulation neuroendocrine avec une sécrétion pulsatile de GnRH atténuée, une diminution de la sensibilité de l'hypophyse à la GnRH aboutissant à

une élévation lente, mais inadéquate de la LH et émoussement du rythme circadien de sa sécrétion (dérégulation de la fréquence et de l'amplitude des pulses de LH) [165].

➤ TESTOSTERONE ET MRC

On ne sait toujours pas si la baisse du taux de testostérone au cours de la MRC résulte de l'augmentation du taux de clairance métabolique ou de la réduction de son taux de production (par inhibition de la production d'AMPc associée au récepteur de l'hormone lutéinisante) dans les cellules de Leydig [189]. L'hypogonadisme associé à la MRC est clairement d'origine multifactorielle et est influencé par un large éventail de facteurs physiologiques et pathologiques. Parmi ces facteurs, on peut citer le vieillissement accéléré (SO associé à l'urémie), la malnutrition, les troubles endocriniens (diabète, hyperprolactinémie), l'inflammation chronique, l'HTA et l'athérosclérose accélérée, certains traitements des maladies concomitantes et les carences multiples ou la résistance à l'action des vitamines (A et D) et des oligo-éléments essentiels (zinc) [235]. Une corrélation négative entre les niveaux de testostérone endogène et les différents stades de la MRC a été trouvée par certaines études [199,236]. Les auteurs ont constaté une diminution graduelle des concentrations de la testostérone totale et de la testostérone libre avec la progression de la MRC. La testostérone libre était dosée, par immunodosage, par Yilmaz et al [199] ; tandis que l'équipe de Skiba a utilisé la formule de l'ISSAM pour la calculer [236]. La baisse des taux de testostérone libre et l'altération de la sensibilité des cellules de Leydig à l'hCG sont détectables avec des réductions modérées du DFG et avant la chute des taux de testostérone [237]. Dans notre étude les niveaux de testostérone diminuaient avec le déclin de la fonction rénale, les hommes du stade 4 avaient les plus faibles taux de testostérone, le mécanisme de ce phénomène est en rapport avec une altération du profil hormonal de l'axe reproducteur masculin. La gravité du dysfonctionnement endocrinien est proportionnelle au degré d'IR [238]. Les niveaux de la SHBG étaient inchangés entre les stades de la MRC, un tel résultat était trouvé par l'équipe de Hylander dans une étude portant sur 101 hommes porteurs d'une MRC de stades 1-5 âgés entre 18 et 50 ans et dont le but était d'évaluer les effets de la MRC sur les hormones sexuelles et les lipides [235]. L'hyperprolactinémie est fréquente dans l'IRC, avec une prévalence de 30 à 65 % [239]. Elle est la conséquence, à la fois, d'une diminution de sa clairance rénale et d'une augmentation de sa production. L'étude

de Hylander et Lehtihet [235] et celle de Skiba et Matyjek [236] ont révélé une augmentation de la concentration sérique de prolactine avec la progression de la MRC, ce qui corrobore nos résultats.

➤ TESTOSTERONE ET DIABÈTE

Les hommes atteints de diabète de type 2 présentent des taux de testostérone faibles par rapport aux individus sains. La prévalence de l'hypogonadisme rapportée dans différentes études varie de 11,8 % à 97,2%, principalement en raison des différences de contrôle du diabète dans la population étudiée [240, 241]. La littérature suggère qu'environ la moitié des hommes IRT auraient de faibles niveaux de testostérone totale et qu'environ un tiers des hommes avec des stades précoces de MRC auraient également de faibles taux de testostérone totale. Ces études ont également montré que les concentrations de la testostérone totale étaient plus faibles chez les hommes souffrant de diabète de type 2 et de MRC que chez les hommes non diabétiques et sans MRC [197, 199, 234, 238]. Nos résultats sont cohérents avec ces études et avec l'étude de Dhindsa et Reddy [242] qui a montré que deux tiers des hommes souffrant de MRC et de diabète de type 2 ont de faibles concentrations de testostérone libre. Le diabète et le SM peuvent être des FDR d'hypogonadisme par le biais de la diminution de la production de la SHBG, l'augmentation du poids corporel, la suppression de la libération de gonadotrophine ou de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

➤ TESTOSTERONE ET INFLAMMATION

Dans notre étude, une corrélation négative entre la testostérone totale, libre et biodisponible et la CRP a été objectivée. Les IRC, présentent un état inflammatoire de bas grade. De multiples facteurs peuvent contribuer à la dérégulation immunitaire et à l'activation inflammatoire dans la MRC. Certains d'entre eux peuvent être liés à la maladie qui était à l'origine de l'IRC plutôt qu'à l'urémie elle-même. D'autres modificateurs proviennent du contexte génétique et épigénétique (alimentation, mode de vie et environnement). La diminution de la clairance rénale explique clairement les niveaux plus élevés de cytokines circulantes, bien qu'une production accrue ait également été décrite. Le milieu urémique produit un SO et un stress carbonylé qui sont hautement pro-inflammatoires. L'acidose métabolique en est une autre cause [243].

La perte progressive de la fonction rénale au cours de la MRC est inversement proportionnelle à l'augmentation des marqueurs de l'inflammation, en particulier la CRP et le fibrinogène, et à l'augmentation des médiateurs pro-inflammatoires (IL-6, TNF α et IL-1) [244]. En effet, les androgènes peuvent agir comme un modulateur de l'inflammation chez les hommes [245]. En outre, des études transversales ont évoqué une relation inverse entre le niveau de testostérone sérique et les marqueurs inflammatoires chez les hommes souffrant d'une maladie coronarienne stable [246], les hommes jeunes [247] et les hommes âgés [248]. D'autres études chez des insuffisants rénaux de sexe masculin ont rapporté que de faibles taux de testostérone ont une corrélation inverse avec les concentrations des marqueurs inflammatoires tels que l'IL-6, la CRP et le fibrinogène [195, 188, 196, 236]. En plus, le rôle des androgènes en tant qu'hormones anti-inflammatoires est également démontré par des essais thérapeutiques de supplémentation en testostérone qui ont montré une répression de la synthèse des marqueurs pro-inflammatoires chez les hommes hypogonadiques jeunes ou âgés [249]. En agissant sur le tissu adipeux et cellules immunitaires, la testostérone peut moduler la sécrétion de cytokines, faisant ainsi montrer ses effets anti-inflammatoires [245].

➤ TESTOSTERONE ET LIPIDES

La testostérone a des effets complexes sur le métabolisme lipidique, elle peut être à l'origine d'un profil lipidique positif protecteur contre le développement de l'athérosclérose, comme elle peut augmenter le risque d'athérosclérose [250]. Dans la population générale, des relations entre la testostérone totale et un profil lipidique "athéroprotecteur", associant un cholestérol HDL élevé et des triglycérides abaissés, ont été décrites dans de nombreuses études transversales [251, 252]. En contre partie, le déficit en testostérone est associé à une augmentation des concentrations de cholestérol et de triglycérides, ainsi qu'à une diminution du taux de HDL [253]. Dans l'étude de Gungor et *al.* les auteurs ont observé des associations entre un faible taux de testostérone et des valeurs élevées des paramètres lipidiques (cholestérol et triglycérides) [195]. Cependant, Hylander et Lehtihet ont trouvé des corrélations négatives entre la testostérone libre d'une part et la testostérone totale d'autre part et les concentrations sériques de triglycérides [235]. Dans une autre étude faite par Skiba et *al.* aucune corrélation n'a été observé entre les concentrations de la testostérone totale ou

de la testostérone libre et les paramètres lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL et LDL). De plus, le groupe de MRC avancée présentait des concentrations de cholestérol total et de LDL plus faibles [236]. Dans notre étude, nous n'avons pas objectivé de corrélations entre la testostérone dans ses trois formes et les composantes du bilan lipidiques, en dehors de l'association entre LDL-cholestérol et les niveaux de testostérone totale et libre, ce qui pourrait être associé à l'utilisation fréquente de statines et/ou à la possibilité d'une perte d'énergie protéique coexistante dans le groupe de MRC avancée. On sait que le traitement par les statines a des effets à la fois sur les profils lipidiques et le SO [254], ce qui rend impossible l'interprétation de la corrélation entre la testostérone et le profil lipidique.

➤ TESTOSTERONE ET OBESITE

Les effets métaboliques de la testostérone sont nombreux, l'un de ces mécanismes est la modification de la composition corporelle et de la répartition de la graisse viscérale, fraction la plus active sur le plan métabolique. De plus, il existe une relation bidirectionnelle entre la graisse viscérale et les niveaux de testostérone, créant un cycle auto-entretenu ou la boucle hypogonado-adipocytaire potentiellement impliquée dans la résistance à l'insuline et l'étiologie du diabète. La testostérone est convertie en E2 par l'activité enzymatique de l'aromatase dans le tissu adipeux. Ainsi, une augmentation de l'expression de l'aromatase dans les adipocytes s'accompagne d'une réduction de la testostérone circulante. En plus, La chute de la testostérone favorise l'augmentation du nombre d'adipocytes et le dépôt de graisse, ce qui entraîne progressivement une nouvelle baisse du taux de la testostérone. L'E2 et les adipocytokines inflammatoires sécrétés par le tissu adipeux (TNF α , IL6) inhibent la production hypothalamique de GnRH et la libération subséquente de LH et de FSH par l'hypophyse. Ce qui inhibe la libération de testostérone [255, 256]. Dans notre étude l'IMC n'avait pas de corrélation ni avec les différentes formes de la testostérone ni avec la SHBG et l'E2, cela pourrait s'expliquer par le nombre limité de participants et le faible pourcentage des obèses inclus (28,2%). Un même résultat a été trouvé dans l'étude faite par l'équipe de Hylander [235]. Néanmoins, une association entre l'augmentation de l'IMC et la baisse du taux de la testostérone totale a été observée dans d'autres études portant sur des hommes atteints

de MRC [197, 199] ainsi que chez des hommes atteints d'hypogonadisme sans MRC [141, 257]. La cause n'est pas encore claire, mais la SHBG a été suggérée [141].

➤ TESTOSTERONE ET PHOSPHORE

Des taux de phosphore sérique plus élevés sont associés aux MCV et à la mortalité toutes causes confondues, indépendamment des FDR traditionnels, associations qui sont évidentes même pour des taux normaux de phosphore sérique, et chez des personnes ayant une fonction rénale normale [258]. Meng et *al.* ont signalé une association inverse inattendue entre les niveaux de testostérone et le phosphore sérique chez 1 346 hommes âgés, dont 18% avaient une MRC (stade 3), même après ajustement pour le DFGe et l'E2. Les auteurs ont supposé que cette association pourrait refléter un dépôt accru de phosphore dans l'os, une résorption osseuse réduite ou des effets non reconnus de la testostérone sur l'absorption gastro-intestinale ou l'excrétion rénale du phosphore [258]. Cependant, une analyse ultérieure chez des patients atteints de MRC (non dialysé) n'a pas pu confirmer ce résultat, car l'association entre la testostérone et le phosphore dépendait largement de la PTH [199]. Dans notre étude, On a trouvé une corrélation inverse entre la testostérone et les niveaux de phosphore sérique. L'ajustement pour l'âge, le DFGe et le calcium sérique n'a pas affecté cette association significative. Cependant, un ajustement supplémentaire sur la PTH a fait disparaître cette association. Un tel résultat a été trouvé par Yilmaz et son équipe [199]. Il est possible que les troubles minéraux et osseux de la MRC puissent annuler les associations entre la testostérone endogène et le phosphore observées chez la population générale.

➤ TESTOSTERONE ET ANEMIE

D'étiologie multifactorielle, l'anémie est une complication fréquente de la MRC. Elle est principalement due à une diminution de la synthèse de l'EPO. Historiquement, les androgènes ont été les premières drogues efficaces pour augmenter l'hématopoïèse, avec des résultats portant surtout sur la lignée érythroblastique. Avant l'introduction des agents stimulant l'érythropoïèse, les androgènes étaient utilisés dans la prise en charge de l'anémie rénale chez les patients hémodialysés [187]. En plus, les différences de taux d'Hb entre les deux sexes ont été en partie attribuées aux taux de testostérone plus élevés chez les hommes. La testostérone stimule également l'incorporation du fer dans

les globules rouges [259]. Carrero et *al.* ont étudié l'association entre la testostérone et l'anémie chez 239 patients de sexe masculin atteints de MRC (stades 1 à 5) et 126 hommes hémodialysés traités à l'EPO, et ont constaté que de faibles taux de testostérone sont fortement associés à l'anémie d'origine rénale et ont réduit la réponse au traitement par l'EPO [260]. Les auteurs ont suggéré que la restauration des niveaux de testostérone pourrait réduire la fréquence de l'anémie rénale et améliorer la réponse à l'EPO [260]. De même Grossmann et *al.* ont montré qu'une déficience en testostérone contribuait à une fréquence accrue d'anémie chez les hommes diabétiques de type 2 [261]. Bhatia et *al.* ont également démontré qu'un faible taux de testostérone et une inflammation chronique favorisaient une légère anémie chez les hommes atteints de diabète de type 2 [262]. Tous ces résultats renforcent ce que nous avons trouvé concernant l'association entre la testostérone et l'Hb. Il convient de noter que l'actuelle directive KDIGO sur l'anémie dans l'IRC ne recommande pas l'utilisation d'androgènes comme adjuvant au traitement par EPO [21].

➤ TESTOSTERONE ET MARQUEURS CARDIAQUES

Il a été suggéré que les troponines et les peptides natriurétiques pourraient être utilisés en plus des FDRCV "conventionnels" pour améliorer l'estimation du risque CV [263]. La troponine T, un marqueur sensible et spécifique des lésions ischémiques du myocarde, est largement utilisée pour prédire les événements CV [264]. La hsTnT s'est avérée être un puissant facteur prédictif de mortalité [265]. Les peptides natriurétiques, (BNP, NT-proBNP) sont des biomarqueurs de diagnostic et de pronostic et pour guider la prise en charge des patients atteints de MCV et d'insuffisance cardiaque [263]. Il a été démontré que le NT-pro-BNP plasmatique prédit de manière indépendante la mortalité toutes causes confondues et les événements CV [266]. Cependant, La valeur de ces biomarqueurs (troponines et peptides natriurétiques) chez les sujets avec une MRC a été débattue. Il a été évoqué qu'ils pourraient être faussement élevés en raison d'une diminution de la clairance rénale [267-270]. En revanche, il a été démontré que la valeur prédictive de la TnT et du NT-pro-BNP pour les événements CV se maintient chez ces patients [271-273]. Scheven et son équipe ont constaté que la hsTnT et le NT-pro-BNP sont inversement associés au DFGe et positivement associés à l'albuminurie. De plus, ils ont montré que ces deux biomarqueurs sont toujours associés aux événements CV

même après ajustement pour le DFGe, l'albuminurie et les FDRCV [263]. Nos données concernant l'augmentation des taux de la hsTnT et du NT-pro-BNP avec la diminution du DFG sont en accord avec la littérature [263, 273, 274]. Il est intéressant de noter que les taux de peptides natriurétiques circulants sont environ 40 % plus faibles chez les hommes que chez les femmes en bonne santé. Cela fait du sexe le plus grand déterminant de la variabilité interindividuelle des niveaux de peptides natriurétiques chez les individus sains [275]. Ce phénomène soulève la possibilité qu'une « déficience relative » en peptides natriurétiques chez les hommes puisse contribuer à leur plus grande tendance à développer l'HTA et les MCV. Les données des études transversales suggèrent que la testostérone pourrait expliquer certaines des différences de niveaux de peptides natriurétiques entre les 2 sexes [276, 277]. Lam et *al.* à partir de la cohorte de Framingham Heart Study, ont élargi l'observation d'une association inverse des androgènes et du NT-proBNP aux hommes [276]. Dans une autre étude menée chez des hommes atteints de cancer de la prostate, l'inhibition androgénique a été associée à une augmentation des taux de NT-proBNP [278]. Dans un essai contrôlé randomisé portant sur 51 femmes souffrant d'hypopituitarisme, l'administration transdermique de testostérone a diminué les taux de NT-proBNP proportionnellement à l'augmentation de la testostérone libre [279]. De même, dans un autre essai contrôlé randomisé portant sur 88 hommes atteints de diabète et présentant un faible taux de testostérone, des injections intramusculaires de testostérone ont permis de réduire le NTproBNP par rapport au placebo [280]. Nos résultats sont en concordance avec toutes ces données.

Les inégalités entre les sexes, en matière de taux de troponines cardiaques chez les femmes et les hommes apparemment sains, sont devenues évidentes depuis l'avènement des tests de troponines hypersensibles [281]. Bien qu'il soit aujourd'hui bien établi que les taux de base de troponines cardiaques sont significativement plus faibles chez les femmes que chez les hommes [282], les mécanismes sous-jacents de ces divergences ne sont pas encore complètement élucidés et compris, mais il s'agit très probablement de mécanismes multifactoriels [283].

5.4 FORCES ET LIMITES

5.4.1 FORCES

La principale force de cette étude réside dans son caractère prospectif, qui est caractérisé par une supériorité épistémologique : en évitant les biais de mémoire auxquels est sujette une enquête cas-témoins et en suivant la progression de la cause vers l'effet, il permettrait des inférences étiologiques plus solides. De plus, l'étude prospective est en effet considérée comme permettant le meilleur contrôle des données d'observation, se rapprochant ainsi du schéma expérimental de l'essai clinique randomisé. Par ailleurs, les données d'exposition étant recueillies avant la survenue des effets analysés, limitent ainsi certains biais potentiels des études rétrospectives.

La recherche systématique des médicaments pris par chacun des participants, traitements hormonaux et traitements interférant avec le dosage des hormones est une autre force de l'étude surtout dans le contexte de la MRC. De plus, la quantité et la richesse des informations collectées ont permis la prise en compte de nombreux facteurs de confusion dans l'estimation des risques.

Un autre point fort de cette étude est la sélection des hommes avec une MRC et sans antécédents personnels de maladies artérielles ischémiques, pour pouvoir étudier le lien de causalité réel entre la testostérone et le risque artériel ischémique puisque l'existence d'une maladie artérielle ischémique antérieure constitue un terrain déjà prédisposé à avoir des événements identiques et peut être prise comme un facteur de confusion.

5.4.2 LIMITES

La période de surveillance fixée à trois ans ne permet pas d'évaluer l'influence à long-terme des hormones sexuelles sur le risque CV. De plus, le faible nombre de cas incidents ne confère pas à nos analyses une puissance statistique optimale. Cette limitation peut en partie expliquer certains résultats négatifs observés.

L'effectif de l'échantillon d'étude constitue une autre limite. Pour l'estimation d'une mesure d'association entre exposition à un FDR et une maladie, l'effectif de l'échantillon à observer permettant de mettre en évidence une association avec une « puissance

statistique » donnée dépend de l'incidence de la maladie dans la population non exposée, de la valeur supposée de l'indice d'association (risque relatif), et de la fréquence du FDR dans la population étudiée. D'une façon générale, plus les phénomènes d'intérêt (maladies, expositions) sont rares, plus les associations FDR - maladie sont faibles, et plus l'effectif doit être important, pour une précision ou une puissance données.

Les méthodes d'immunodosage pour la détermination de la testostérone libre ne sont plus recommandées par les sociétés savantes [284]. Elles ont été développées en kits commerciaux afin de pallier les difficultés de réalisation du dosage de la testostérone libre par méthode de référence (dialyse à l'équilibre) dans la majorité des laboratoires d'analyses médicales. Pour cette raison, des algorithmes d'estimation de la testostérone libre à partir des valeurs de testostérone totale, de SHBG et d'albumine ont été développés [285, 286]. Ces formules sont discutées dans la littérature [285], leur comparaison a montré une grande variabilité des mesures dépendant notamment de la concentration des protéines de liaison [287]. En plus, il n'est pas indiqué de norme de référence à laquelle comparer la valeur calculée [288]. Des travaux récents ont montré que la testostérone libre calculée, avec la formule de Vermeulen, est fortement corrélée à la testostérone libre mesurée par la méthode de référence, mais avec une surestimation de 20 à 30 % [287, 289]. Cependant, la relation entre la testostérone libre calculée et mesurée s'est avérée être linéaire et indépendante des concentrations sériques de testostérone, d'albumine et de SHBG. L'absence de dépendance à la SHBG dans l'équation de Vermeulen a été considérée comme une force de la testostérone libre calculée par cette formule, puisque son évaluation est particulièrement importante chez les patients se situant aux extrêmes de la gamme de concentration de SHBG. Le biais est probablement dû à des estimations imparfaites des constantes d'association pour la liaison de la testostérone à la SHBG et à l'albumine [290]. Bien qu'il s'agit d'une mesure secondaire, la validité de la testostérone libre reste ainsi problématique dans notre cas.

Dans notre étude, les prises de sang ont été toutes réalisées le matin à jeun réduisant ainsi les effets des variations circadiennes bien connues de la testostérone [291]. Cependant, les hormones sexuelles endogènes ont été mesurées une seule fois, ainsi un dosage unique n'est pas adéquat pour l'évaluation du statut androgénique, étant donné la variabilité intra-individuelle significative des taux sériques de ces hormones, qui

n'a pas été entièrement contrôlée par l'effort de standardisation des prélèvements. Une variabilité qui peut conduire à une sous-estimation des risques relatifs et finalement contribuer à un manque de puissance.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

6. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse avait pour objectif d'améliorer les connaissances concernant le rôle causal de la testostérone dans le développement des maladies artérielles ischémiques. Pour répondre à cette question, nous avons utilisé les données d'une population d'hommes de différents âges avec une MRC (stades 2, 3 et 4).

Dans un premier temps, on a montré un lien entre la testostérone endogène et certains FDRCV traditionnels, et spécifiques à l'urémie (âge, diabète, NT pro-BNP, CRP, TnT_{hs}, calcium, phosphore et Hb). La variabilité de la testostérone est en effet expliquée par le statut inflammatoire. Tout de même, il est difficile d'indiquer dans quel sens s'exercerait une éventuelle relation causale. Il est bien connu que la MRC est caractérisée par un état inflammatoire de bas grade. Il n'est pas possible, cependant, d'établir si les faibles niveaux de testostérone sont responsables d'un état inflammatoire réel ou contribuent à l'aggravation de l'inflammation préexistante.

Dans un second temps, aucune association statistiquement significative entre la testostérone et les maladies artérielles ischémiques n'a été trouvée. Ce résultat est concordant avec les données récentes de la littérature. Certains arguments plaident en faveur d'une interprétation non causale. La baisse des androgènes pourrait être le reflet de comorbidités et/ou de traitements associés ou refléter simplement le vieillissement indiquant l'âge biologique plutôt que l'âge réel des sujets, sans être réellement impliquée dans l'étiologie des MCV.

Nos résultats pourraient contribuer à améliorer la connaissance du rôle étiologique de la testostérone dans le risque de survenue de MCV chez les hommes.

L'un des défis de l'urémie est que l'insuffisance rénale affecte pratiquement tous les organes et toutes les voies physiopathologiques de l'organisme. Dans l'impossibilité de résoudre toutes les complications qui surviennent, les néphrologues doivent par nécessité se concentrer sur les risques les plus cruciaux et les plus directs. Jusqu'à présent, la plupart des néphrologues ont peut-être relégué le déficit en testostérone dans la case des " passants urémiques innocents " qui peuvent parfois tomber dans l'oubli. La méconnaissance du sujet, la réticence à utiliser l'hormonothérapie ou le " nihilisme

thérapeutique" dû au grand nombre d'essais randomisés contrôlés négatifs chez ces patients peuvent également y contribuer.

Au terme de ce travail de recherche, les perspectives envisageables en prolongement direct de cette thèse sont nombreuses.

Tout d'abord, il serait important de signaler que les sujets de la cohorte sont encore suivis bien que la durée de suivi ait été initialement fixée à 3 ans, et ce dans le même contexte et dans le cadre d'investigations supplémentaires.

Par ailleurs, les conséquences gonadiques de la MRC conduisent à un hypogonadisme hypergonadotrope qui s'accroît avec le degré de sévérité de cette maladie. Cette diminution de la testostéronémie est corrélée à une augmentation de la mortalité globale et d'origine CV. Il serait intéressant de ce point de vue d'étudier chez cette population la mortalité après 10 ans de surveillance (mortalité CV et mortalité toutes causes confondues), pour pouvoir identifier le rôle étiologique de la testostérone voire même de l'E2 dans le risque de décès et la stratification du risque de mortalité en identifiant des sous-groupes de sujets à haut risque pour lesquels un suivi et une prise en charge particulière pourrait s'avérer nécessaire.

La médecine du genre est devenue en quelques années une vraie réalité, une vraie nécessité pour agir efficacement sur le cœur des hommes et des femmes. Les bons outils doivent être utilisés pour un dépistage et une prise en charge adaptés d'où la nécessité de stratifications prenant en compte les spécificités hormonales du risque CV. Pour cela, nous pourrions étudier l'ajout des dosages hormonaux comme biomarqueurs ayant le potentiel d'améliorer la stratification du risque CV, en comblant les lacunes dans la détection entre les FDR traditionnels et la multitude de facteurs impossibles à mesurer qui contribuent au risque CV. On sait également que, bien qu'un faible taux de testostérone sérique puisse être le signe d'un mauvais état de santé général, la testostérone n'est pas mesurée lors des examens médicaux de routine. Par conséquent, on sait peu de choses sur l'importance de la testostérone et son effet possible sur le risque CV chez les jeunes hommes en bonne santé.

En conclusion, ce travail vient alimenter un débat déjà très nourri concernant une éventuelle supplémentation hormonale au cours du vieillissement ou de certaines situations pathologiques qui pourrait s'avérer bénéfique chez certains individus. Cependant, les faibles niveaux de testostérone endogène devraient être examinés séparément des effets de la testostérone exogène, qui peut être une approche potentiellement prometteuse pour améliorer l'état de santé des hommes atteints de MRC ou hémodialysés. Cependant, des données expérimentales supplémentaires et des études interventionnelles prospectives randomisées et suffisamment puissantes sont nécessaires pour clarifier le rôle exact de la testostérone et les éventuels avantages ou inconvénients de son administration chez les hommes atteints de MRC.

RÉFÉRENCES

RÉFÉRENCES

- [1] Chronic Kidney Disease Collaboration Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020; 395(10225): 709–33. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
- [2] Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013; 382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X
- [3] Pillerová M, Borbélyová V, Hodosy J, Riljak V, Renczés E, Frick KM et al. On the role of sex steroids in biological functions by classical and non-classical pathways. An update. *Front Neuroendocrinol*. 2021 ;62 :100926. doi: 10.1016/j.yfrne.2021.100926.
- [4] dos Santos RL, da Silva FB, Ribeiro RF Jr, Stefanon I. Sex hormones in the cardiovascular system. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014 ;18(2) :89-103. doi : 10.1515/hmbci-2013-0048.
- [5] Pérez-López FR, Larrad-Mur L, Kallen A, Chedraui P, Taylor HS. Gender differences in cardiovascular disease: hormonal and biochemical influences. *Reprod Sci*. 2010 ;17(6):511-31. doi: 10.1177/1933719110367829.
- [6] Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. *Womens Health (Lond)*. 2010 ; 6(1):77-95. doi: 10.2217/whe.09.80.
- [7] Edey MM. Male Sexual Dysfunction and Chronic Kidney Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 32. doi: 10.3389/fmed.2017.00032.
- [8] Romejko K, Rymarz A, Sadownik H, Niemczyk S. Testosterone Deficiency as One of the Major Endocrine Disorders in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2022 Aug 21;14(16):3438. doi: 10.3390/nu14163438. PMID: 36014945; PMCID: PMC9415930.
- [9] Cigarrán S, Coronel F, Florit E, Calvino J, Villa J, Gonzalez Tabares L et al. Testosterone deficiency in dialysis patients: Difference between dialysis techniques. *Nefrologia*. 2017;37(5):526–30. doi : 10.1016/j.nefro.2017.03.014
- [10] Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999 ;340(23):1801-11. doi: 10.1056/NEJM199906103402306.
- [11] Moolman JA. Unravelling the cardioprotective mechanism of action of estrogens. *Cardiovasc Res*. 2006 ;69(4):777-80. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.01.001.
- [12] Iorga A, Cunningham CM, Moazeni S, Ruffenach G, Umar S, Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol Sex Differ*. 2017;8(1):33. doi: 10.1186/s13293-017-0152-8.

- [13] Ruige JB, Mahmoud AM, De Bacquer D, Kaufman JM. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart*. 2011 ; 97(11):870-5. doi: 10.1136/hrt.2010.210757.
- [14] Kelly DM, Jones TH. Testosterone and cardiovascular risk in men. *Front Horm Res*. 2014 ;43:1-20. doi: 10.1159/000360553.
- [15] Soisson V, Brailly-Tabard S, Empana JP, Féart C, Ryan J, Bertrand M, Guiochon-Mantel A, Scarabin PY. Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness: importance of low-grade inflammation in elderly men. *Atherosclerosis*. 2012 ;223(1):244-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.009.
- [16] Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, Almeida OP, McCaul KA, et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: The Health in Men Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 ;97(1):179-189
- [17] Mikulec KH, Holloway L, Krasnow RE, Javitz H, Swan GE, Reed T, Marcus R, Carmelli D. Relationship of endogenous sex hormones to coronary heart disease: a twin study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 ;89(3):1240-5. doi: 10.1210/jc.2003-031333.
- [18] Arnlöv J, Pencina MJ, Amin S, Nam BH, Benjamin EJ, Murabito JM, Wang TJ, Knapp PE, D'Agostino RB Sr, Bhasin S, Vasan RS. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med*. 2006 Aug 1;145(3):176-84. doi: 10.7326/0003-4819-145-3-200608010-00005.
- [19] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* [En ligne]. 2002 [cité le 14 août 2021]; 39(suppl 1): S1–266. Disponible : https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf
- [20] Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011; 79(12):1331-40. doi: 10.1038/ki.2010.550
- [21] Kidney Disease Improving Global Outcome. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [En ligne]. *Kidney Int Suppl*. 2013[cité le 14 août 2021];3(1):1-150. Disponible : https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
- [22] Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. Chronic kidney disease: common, harmful, and treatable--World Kidney Day 2007. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(2):401-5. doi:10.2215/CJN.04041206
- [23] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte : Ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale chronique stratégie

- thérapeutique [En ligne]. Saint-Denis La Plaine: ANAES; 2004 [cité le 14 août 2021]. Disponible :
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/IRC_2006_recos.pdf
- [24] Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl 3):S4-16. doi:10.1053/j.ajkd.2008.07.048
- [25] Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC). [En ligne]. [cité le 15 août 2021]. Disponible: <https://hopkinsglobalhealth.org/faculty-research/project-map/chronic-kidney-disease-prognosis-consortium/>
- [26] Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010; 375(9731):2073–81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
- [27] van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79(12):1341-52. doi:10.1038/ki.2010.536
- [28] Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes in both general and high-risk populations. *Kidney Int.* 2011; 80(1):93-104. doi:10.1038/ki.2010.531
- [29] Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int.* 2011 ;79(12):1331-40. doi:10.1038/ki.2010.550
- [30] Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen C-S, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* 2015;88(5):950–7 doi:10.1038/ki.2015.230.
- [31] Xie Y, Bowe B, Mokdad AH, Xian H, Yan Y, Li T, et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016. *Kidney Int.* 2018;94(3):567–81. doi: 10.1016/j.kint.2018.04.011
- [32] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017; 389(10075):1238-52. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5
- [33] United States Renal Data System. Annual Data Report. End Stage Renal Disease: Chapter 11 International Comparisons [En ligne]. 2020 [cité le 15 août 2021]. Disponible : <https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons>

- [34] Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang G, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the Global Burden of End-stage Kidney Disease and Capacity for Kidney Replacement Therapy and Conservative Care across World Countries and Regions. [En ligne]. 2019 [cité le 16 août 2021]. Disponible : https://www.theisn.org/wp-content/uploads/2021/05/GKHAtlas_2019_WebFile-1.pdf
- [35] United States Renal Data System. Annual Data Report. End Stage Renal Disease: Chapter 11 International Comparisons [En ligne]. 2017 [cité le 16 août 2021]. Disponible : https://www.usrds.org/media/1738/v2_c11_intcomp_18_usrds.pdf
- [36] Rayane T. «Epidémiologie et aspects thérapeutiques de l'insuffisance rénale chronique en Algérie». Colloque France-Maghreb « Quelle politique de coopération en matière de greffes pour les pays du Maghreb ? ». [En ligne]. 3-4 octobre 2003 Marseille. [cité le 16 août 2021]. Disponible : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/maghreb.pdf>
- [37] Cheurfa T, Kaïd Tlilane N. L'insuffisance Rénale Chronique Terminale en Algérie : Aspect Epidémiologiques et Economiques.les cahiers du cread [En ligne]. 2016 [cité le 17 août 2021];112 (2015): 113-35. Disponible : <https://www.ajol.info/index.php/cread/article/view/133102>
- [38] Algérie Presse Service [En ligne]. Registre National des Dialysés : Plus de 23.500 cas recensés à la fin de 2018. [cité le 19 août 2021]. Disponible : <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/98260-registre-national-des-dialyses-plus-de-23-500-cas-recenses-a-fin-2018>
- [39] Atik A. « Troubles du métabolisme minéral et osseux chez les IRC dialysés et transplantés ». 10ème Congrès National de la Société Algérienne de transplantation d'organes. [En ligne]. 11-12 janvier 2019 Alger. [cité le 17 août 2021]. Disponible : <https://evenements.sante-dz.com/sato/articles/troubles-du-metabolisme-mineral-et-osseux-chez-les-irc-dialyses-et-transplantes?edition=10#>
- [40] Institut National de Santé Publique. Transition épidémiologique et système de santé. Projet TAHINA : Enquête Nationale Santé [En ligne]. Alger : 2007 [cité le 20 août 2021]. Disponible : <https://www.insp.dz/images/PDF/ENQUETES/Transition%20%C3%A9pid%C3%A9miologique%20et%20syst%C3%A8me%20de%20sant%C3%A9%202007.pdf>
- [41] Tsai WC, Wu HY, Peng YS, Ko MJ, Wu MS, Hung KY et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016; 95(11): e3013. doi:10.1097/MD.0000000000003013
- [42] Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int.* 2003 ;64(1):370-78. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.t01-2-00052.x
- [43] Kazancıoğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* (2011).2013 ; 3(4) : 368-71. doi:10.1038/kisup.2013.79

- [44]McClellan WM, Flanders WD. Risk Factors for Progressive Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(suppl 2):S65-S70. doi:10.1097/01.ASN.0000070147.10399.9E
- [45]Kang M.W, Tangri N, Kim Y.C, An J.N, Lee J, Li L et *al.* An independent validation of the kidney failure risk equation in an Asian population. *Sci Rep.* 2020; 10 : 12920. doi : 10.1038/s41598-020-69715-3
- [46]Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D et *al.* A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305(15):1553–9.doi: 10.1001/jama.2011.451
- [47]Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC et *al.* Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Metaanalysis. *JAMA.* 2016; 315(2):164–74
- [48]Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate.*N Engl J Med.*2006 ; 354(23) :2473–83.doi: 10.1056/NEJMra054415
- [49]Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen Set *al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54.doi: 10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004
- [50]Montañés Bermúdez R, Bover Sanjuán J, Oliver Samper A, Ballarín Castán JA, Gràcia García S. Assessment of the new CKD-EPI equation to estimate the glomerular filtration rate. *Nefrologia.* 2010;30(2):185-94. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2009.Dic.5838
- [51]Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70.doi: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
- [52]Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW et *al.* Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53(4):766-72.doi: 10.1373/clinchem.2006.077180
- [53]Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG et *al.* Evaluation of the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation in a Large Diverse Population. *J Am Soc Nephrol.* 2007 ; 18(10): 2749–57. doi: 10.1681/ASN.2007020199
- [54]Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW et *al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- [55]Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH et *al.* Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD Study equation for estimated glomerular filtration rate. *J Am Med Assoc.* 2012; 307(18): 1941-51. doi:10.1001/jama.2012.3954

- [56] Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011).2017; 7(2):122–9. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.007
- [57] Jean G, Chazot C. Complications et prises en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique. *EMC- Néphrologie & Thérapeutique* 15. 2019; 242–58. Doi : 10.1016/j.nephro.2019.05.001
- [58] Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, Fang Y. The Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (CKD-MBD): Advances in Pathophysiology. *Bone*. 2017; 100:80–6. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.023
- [59] Mac Way F, Lessard M, Lafage-Proust MH. Pathophysiology of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Joint bone spine*. 2012;79(6):544-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.014
- [60] Babayev R, Nickolas TL. Bone Disorders in Chronic Kidney Disease: An Update in Diagnosis and Management. *Semin Dial*. 2015;28(6):645–53. doi: 10.1111/sdi.12423
- [61] Damasiewicz MJ, Nickolas TL. Rethinking Bone Disease in Kidney Disease. *JBMR plus*. 2018;2(6):309-22. doi : 10.1002/jbm4.10117
- [62] Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(Suppl 1):53–63. doi: 10.1007/s10157-016-1363-8
- [63] Quarles LD. The bone and beyond: 'Dem bones' are made for more than walking. *Nat Med*. 2011 ;17(4):428-30. doi: 10.1038/nm0411-428
- [64] Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(10):1631–4. doi : 10.1681/ASN.2011111078
- [65] O'Riordan E, Foley RN. Effects of anemia on cardiovascular status. *Nephrol Dialysis Transplant* 2000; 15(Suppl 3): 19-22. doi: 10.1093/oxfordjournals.ndt.a027971
- [66] Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care*. 2008; 35(2):329–44, vii. doi: 10.1016/j.pop.2008.01.008
- [67] Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67(2):307–17. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.028
- [68] Palmer BF. Regulation of potassium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(6):1050-60 doi: 10.2215/CJN.08580813
- [69] Kovesdy CP. Management of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(11):653–62. doi: 10.1038/nrneph.2014.168
- [70] Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. *Rev. Assoc. Med. Bras* 2020; 66 (Suppl 1):S31-6. doi : 10.1590/1806-9282.66.S1.31
- [71] Montford JR, Linas S. How Dangerous Is Hyperkalemia? *J Am Soc Nephrol*. 2017 ; 28(11):3155–65. doi: 10.1681/ASN.2016121344

- [72] Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031
- [73] World Health Organization [En ligne]. Cardiovascular diseases (CVDs), 11 June 2021. [cité le 30 oct 2021]. Disponible : [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- [74] Organisation mondiale de la Santé [En ligne]. Classification des lésions d'athérosclérose : rapport d'un groupe d'étude [cité le 30 oct 2021]. Disponible : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37030>
- [75] Garnier M, Delamare V, Delamare J, Delamare T. Dictionnaire des termes de médecine. 27^{ème} éd. Paris : Maloine ; 2002
- [76] Bonita R, de Courten M, Dwyer T, Jamrozik K, Winkelmann R. Surveillance des facteurs de risque des maladies non transmissibles: l'approche STEPwise de l'OMS. [En ligne]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2001 [cité le 30 oct 2021]. Disponible : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/67397/WHO_NMH_CCS_01.01_f_re.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [77] World Health Organization. STEPS Surveillance Manual: The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance [En ligne]. Geneva: World Health Organization; 2005 (Last Updated: 13 June 2008) [cité le 01 nov 2021]. Disponible : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43376>
- [78] Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation.* 2021; 143 (11):1157-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686
- [79] Dumain R. Insuffisance rénale et risque cardiovasculaire. *Corresp. risque cardiovasc* [En ligne] 2007 [cité le 01 nov 2021]; V (3) : 93- 7. Disponible : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/13537.pdf>
- [80] Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsies samples from Japanese elders: The Hisayama study, "Am.J. Kidney Dis. 2010;55 (1) :21–30. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.06.034
- [81] Charriere S, Rognant N, Chiche F, Cremer A, Deray G, Priou M. Insuffisance rénale chronique et maladie cardiovasculaire. *EMC- Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2008; 58 (2009) : 40–52. doi: 10.1016/j.ancard.2008.07.010
- [82] Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 9(4):331-9. doi: 10.2174/1573403x10666140214122234
- [83] Santoro A, Mandreoli M. Chronic renal disease and risk of cardiovascular morbidity-mortality. *Kidney Blood Press Res.* 2014;39(2-3):142-6. doi: 10.1159/000355789

- [84] Longenecker JC, Coresh J, Powe NR, Levey AS, Fink NE, Martin A, Klag MJ. Traditional cardiovascular disease risk factors in dialysis patients compared with the general population: the CHOICE Study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(7):1918-27. doi: 10.1097/01.asn.0000019641.41496.1e
- [85] Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1997; 337(8):516-22. doi: 10.1056/NEJM199708213370802
- [86] Perry RJ, Griffiths W, Dextraze P, Solomon RJ, Trebbin WM. Elevated nicotine levels in patients undergoing hemodialysis. A role in cardiovascular mortality and morbidity? *Am J Med.* 1984; 76(2):241-6. doi: 10.1016/0002-9343(84)90780-0
- [87] London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1997 ; 51(6):1678-95. doi: 10.1038/ki.1997.233
- [88] Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, Fumeron C, Labrunie M, Lacour B et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12(12):2597-602. doi: 10.1093/ndt/12.12.2597
- [89] Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E, Bach D, Grabensee B, Dieplinger H et al. Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein (a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1997; 8(12):1889-98. doi: 10.1681/ASN.V8121889
- [90] Foley RN, Culeton BF, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia.* 1997; 40(11):1307-12. doi: 10.1007/s001250050825
- [91] Rhee C, Ahmadi SF, Kalantar-Zadeh K. The dual roles of obesity in chronic kidney disease: a review of the current literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016; 25(3): 208–16. doi:10.1097/MNH.0000000000000212
- [92] Park J, Ahmadi SF, Streja E, Molnar MZ, Flegal KM, Gillen D et al. Obesity paradox in end-stage kidney disease patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56(4):415-25. doi: 10.1016/j.pcad.2013.10.005
- [93] Kunz K, Hannedouche T. Obésité et hémodialyse : le paradoxe. *EMC-Néphrologie & Thérapeutique* 2009; 5 : S339-45. doi : 10.1016/S1769-7255(09)75167-3
- [94] Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, Streja E, Rhee CM, Gillen DL et al. Association of Body Mass Index with Clinical Outcomes in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiorenal Med.* 2015; 6(1):37–49. doi: 10.1159/000437277
- [95] Kalantar-Zadeh K, Rhee CM, Chou J, Ahmadi SF, Park J, Chen JL, Amin AN. The Obesity Paradox in Kidney Disease: How to Reconcile it with Obesity Management. *Kidney Int Rep.* 2017; 2(2):271-281. doi: 10.1016/j.ekir.2017.01.009
- [96] Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-

- based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis.* 2005 ; 46(5):863-70. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.07.040
- [97] Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Paradoxical association between body mass index and mortality in men with CKD not yet on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(5):581–91. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.02.277
- [98] Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 ;25(9) :2088–96. doi: 10.1681/ASN.2013070754
- [99] Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002;162(12):1401-8. doi: 10.1001/archinte.162.12.1401
- [100] Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Nov;12(11):2511-2516. doi: 10.1681/ASN.V12112511
- [101] Nlandu Y, Padden M, Seidowsky A, Hamaz S, Vilaine E, Cheddani L et al. Toxines urémiques de moyen poids moléculaire : un véritable regain d'intérêt. *EMC-Néphrologie & Thérapeutique.* 2019; 15 (2) :82-90
- [102] Jofré R, Rodriguez-Benitez P, López-Gómez JM, Pérez-García R. Inflammatory syndrome in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12 Suppl 3):S274-80. doi: 10.1681/ASN.2006080926
- [103] Hamlett L, Haragsim L. Quotidian hemodialysis and inflammation associated with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14(3): e35-42. doi: 10.1053/j.ackd.2007.03.006
- [104] Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J et al. C-reactive protein in the arterial intima: Role of c-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(9):2094-9. doi: 10.1161/01.atv.20.9.2094
- [105] Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999; 55(2) : 648–58. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00273.x
- [106] Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347(20):1557-65. doi: 10.1056/NEJMoa021993
- [107] Vaziri, N.D, Rodriguez-Iturbe B. Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006; 2(10): 582-93. doi: 10.1038/ncpneph0283
- [108] Bargnoux A-S, Morena M, Badiou S, Dupuy A-M, Canaud B, Cristol J-P. Stress carbonylé et modifications oxydatives des protéines au cours de l'insuffisance rénale chronique. *Ann Biol Clin.* 2009; 67 (2):153-8. doi: 10.1684/abc.2009.0295

- [109] Kim HJ, Vaziri ND. Contribution of impaired Nrf2-Keap1 pathway to oxidative stress and inflammation in chronic renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 298(3):F662-71. doi: 10.1152/ajprenal.00421.2009
- [110] Libetta C, Sepe V, Esposito P, Galli F, Dal Canton A. Oxidative stress and inflammation: Implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem*. 2011;44(14-15):1189-98. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.988
- [111] Cillard J, Cillard P. Mécanismes de la peroxydation lipidique et des antioxydants. *OCL*. 2006; 13(1): 24-9. doi: 10.1051/ocl.2006.6666
- [112] Galle J, Wanner C. Oxidative stress and vascular injury — relevant for atherogenesis in uraemic patients? *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12(12) : 2480-3. doi: 10.1093/ndt/12.12.2480
- [113] Miyata T, Van Ypersele De Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of « carbonyl stress » in long-term uremic complications. *Kidney Int*. 1999; 55(2): 389-99. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00302.x
- [114] Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, London GM et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(1):39 – 47. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.09.011
- [115] Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 2007;130(2):223- 33. doi: 10.1016/j.cell.2007.07.003
- [116] Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen-Khoa T, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* [En ligne].1998 [cité le 05 nov 2021]; 161(5):2524-32. Disponible : <https://www.jimmunol.org/content/161/5/2524.long>
- [117] Welch G.N., Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Eng J Med*. 1998 ; 338(15) : 1042-50. doi: 10.1056/NEJM199804093381507
- [118] Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 1998; 49:31-62. doi: 10.1146/annurev.med.49.1.31
- [119] Van Guldener C, Robinson K. Homocysteine and renal disease. *Semin Thromb Hemost*. 2000; 26(3):313-24. doi: 10.1055/s-2000-8407
- [120] Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int*. 1997; 52(1) : 10-20. doi: 10.1038/ki.1997.298
- [121] Robinson K, Gupta A, Dennis V, Arheart K, Chaudhary D, Green R et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation*. 1996; 94: 2743-8. doi : 10.1161/01.CIR.94.11.2743

- [122] Bostom A G, Culleton F. Hyperhomocysteinemia in Chronic Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10 (4): 891–900.doi: 10.1681/ASN.V104891
- [123] Demuth K, Drunat S, Paul J-L, Moatti N. Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *m/s* [En ligne]. 2000 [cité le 06 nov 2021]; 16 (10): 1081-90. Disponible : https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1529/MS_2000_10_1081.pdf?sequence=4&isAllowed=y
- [124] Picard F, Adjedj J, Varenne O. Diabetes Mellitus, a prothrombotic disease. *Ann CardiolAngéiol*. 2017; 66(6) : 385–92. doi: 10.1016/j.ancard.2017.10.011
- [125] Aguilera A, Selgas R. Effect of recombinant human erythropoietin on inflammatory status in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 (Suppl 5) :V46-53. doi: 10.1093/ndt/gfh1056
- [126] Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Kyropoulos T, Voliotis G, Potamianos S, Zengos N et al. Hemodialysis procedure does not affect the levels of sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with end stage renal disease. *Ren Fail* [En ligne]. 2005 [cité le 06 nov 2021];27(3):315-21. Disponible : <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1081/JDI-56603>
- [127] Jourde-Chiche N, Dou L, Sabatier F, Calaf R, Cerini C, Robert S et al. Levels of circulating endothelial progenitor cells are related to uremic toxins and vascular injury in hemodialysis patients. *J. Thromb. Haemost*.2009; 7(9) : 1576–84.doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03540.x
- [128] Jalal DI, Chonchol M, Targher G: Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(1):34–40.doi: 10.1055/s-0030-1248722
- [129] Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2014 ; 29(1): 29–40. doi: 10.1093/ndt/gft209
- [130] van Bladel ER, de Jager RL, Walter D, Cornelissen L, Gaillard CA, Boven LA et al. Platelets of patients with chronic kidney disease demonstrate deficient platelet reactivity in vitro. *BMC Nephrol*. 2012 ; 13:127.doi: 10.1186/1471-2369-13-127
- [131] Jablonski KL, Chonchol M. Vascular calcification in end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2013;17(0 1):S17-21. doi: 10.1111/hdi.12084
- [132] Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC Basic Transl Sci*. 2020; 5(4):398-412. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.002
- [133] Hénaut L, Mentaverri R, Liabeuf S, Bargnoux AS, Delanaye P, Cavalier É et al. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des calcifications vasculaires. *Ann Biol Clin* 2015 ; 73(3) : 271-87 doi:10.1684/abc.2015.1044

- [134] London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(9): 1827-35. doi: 10.1681/ASN.2007050622
- [135] Hwang HS, Cho JS, Hong YA, Chang YK, Kim SY, Shin SJ et al. Vascular calcification and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: interrelationship and clinical impacts. *Int J Med Sci.* 2018;15(6):557-63. doi: 10.7150/ijms.23700
- [136] San Norberto EM, Revilla Á, Fernández-Urbón A, Gómez-Giralda B, Taylor JH, Vaquero C. Vascular calcification progression in patients with end-stage chronic kidney disease. *Int Angiol.* 2021;40(6):528-536. doi: 10.23736/S0392-9590.21.04698-8
- [137] Hsu BG, Tsai JP. Vascular calcification of chronic kidney disease: A brief review. *Tzu Chi Med J.* 2020 Jul 29;33(1):34-41. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_36_20
- [138] Byon CH, Chen Y. Molecular Mechanisms of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Link between Bone and the Vasculature. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(4):206-15. doi: 10.1007/s11914-015-0270-3
- [139] Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: how do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):505-21. doi: 10.2215/CJN.03670807
- [140] Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol [En ligne].* 2004 [cité le 14 oct 2021]; 14(5):639-60. Disponible : <https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2004/PU-2004-00140639/TEXF-PU-2004-00140639.PDF>
- [141] Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2005; 26(6):833-76. doi: 10.1210/er.2004-0013
- [142] Azhar S, Leers-Sucheta S, Reaven E. Cholesterol uptake in adrenal and gonadal tissues: the SR-BI and 'selective' pathway connection. *Front Biosci.* 2003 Sep 1; 8:s998-1029. doi: 10.2741/1165
- [143] Hu J, Zhang Z, Shen WJ, Azhar S. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutr Metab.* 2010 1; 7:47. doi: 10.1186/1743-7075-7-47
- [144] Afonso MS, Machado RM, Lavrador MS, Quintao ECR, Moore KJ, Lottenberg AM. Molecular Pathways Underlying Cholesterol Homeostasis. *Nutrients.* 2018 Jun 13;10(6):760. doi: 10.3390/nu10060760
- [145] Ayaz O, Howlett S. Testosterone modulates cardiac contraction and calcium homeostasis: cellular and molecular mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2015 ; 6:9. doi : 10.1186/s13293-015-0027-9.

- [146] PregWorld [En ligne]. Fertility & Infertility, Hormones [cité le 15 oct 2021]. Disponible : <https://www.pregworld.org/which-male-hormone-inhibits-the-secretion-of-fsh/>
- [147] Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981 Jul;53(1):58-68. doi: 10.1210/jcem-53-1-58
- [148] Wheeler MJ, Barnes SC. Measurement of testosterone in the diagnosis of hypogonadism in the ageing male. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69(4):515-525. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03325.x
- [149] Hoppé E, Bouvard B, Royer M, Audran M, Legrand E. Sex hormone-binding globulin in osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2010; 77(4):306-12. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.03.011
- [150] Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016; 230(1):R13-25. doi: 10.1530/JOE-16-0070
- [151] Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, Raverot G, Déchaud H, Grenot C. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: Drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010; 316(1) 53–9. doi : 10.1016/j.mce.2009.09.020
- [152] Simó R, Sáez-López C, Barbosa-Desongles A, Hernández C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26(7):376-83. doi: 10.1016/j.tem.2015.05.001
- [153] Kohler S. Partie 2: hypogonadisme. *Prim Hosp Care* [En ligne].2018 [cité le 17 oct 2021]; 18(10):176–9. Disponible : https://pdfs.semanticscholar.org/f01c/823b688c58ee48bd9d281feba6be57e1637b.pdf?_ga=2.88034264.1364483967.1661093355-2033628232.1656176878
- [154] Feldman HA, Longcope C, Derby CA, Johannes CB, Araujo AB, Coviello AD, BremnerWJ, McKinlay JB Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87 (2):589-98. doi: 10.1210/jcem.87.2.8201
- [155] Véronique Soisson. Testostérone plasmatique et risque cardiovasculaire chez les hommes après 65 ans [Thèse en ligne]. Paris : Université Paris- Sud 11- Ecole doctorale 420- Santé Publique ; 2013 [cité le 18 oct 2021]. Disponible : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00974695/document>
- [156] Shelton JB, Rajfer J. Androgen deficiency in aging and metabolically challenged men. *Urol Clin North Am.* 2012; 39(1):63-75. doi: 10.1016/j.ucl.2011.09.007
- [157] FERRINI R.L., BARRETT-CONNOR E. Sex hormones and age: a cross sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in

- community-dwelling men. *Am J Epidemiol.* 1998; 147(8): 750-4. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009519
- [158] Gray A, Berlin JA, McKinlay JB, Longcope C. An examination of research design effects on the association of testosterone and male aging: results of a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2001; 44 (7), 671-684. doi: 10.1016/0895-4356(91)90028-8
- [159] Kaufman JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Baillieres Clin Endocrinol Metab,* 1997;11(2): 289-309. doi: 10.1016/s0950-351x(97)80302-3
- [160] Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2), 724-31. doi: 10.1210/jcem.86.2.7219
- [161] Simon D, Charles MA, Nahoul K, Orssaud G, Kremiski J, Hully V et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(2), 6825. doi: 10.1210/jcem.82.2.3766
- [162] Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* 1997; 46(4), 410-3. doi: 10.1016/s0026-0495(97)90057-3
- [163] Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, Wilcox CJ, Batter SJ, Brown M et al. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *J Endocrinol.* 1999; 162(1), 137-42. doi: 10.1677/joe.0.1620137
- [164] Mularoni V, Esposito V, Di Persio S, Vicini E, Spadetta G, Berloco Pet al. Age-related changes in human Leydig cell status. *Hum Reprod.* 2020; 35(12):2663-76. doi: 10.1093/humrep/deaa271
- [165] Matsumoto AM. Andropause: clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57 (2):M76–99. doi: 10.1093/gerona/57.2.m76.
- [166] Thirumavalavan N, Wilken NA, Ramasamy R. Hypogonadism and renal failure: An update. *Indian J Urol.* 2015 ;31(2) :89-93. doi: 10.4103/0970-1591.154297
- [167] Ayub W, Fletcher S. End-stage renal disease and erectile dysfunction. Is there any hope ? *Nephrol Dial Transplant.* 2000 ;15(10) :1525—8. doi : 10.1093/ndt/15.10.1525
- [168] Edey MM. Male Sexual Dysfunction and Chronic Kidney Disease. *Front Med.* 2017; 4:32. doi: 10.3389/fmed.2017.00032
- [169] Neuzillet Y, Thuret R, Kleinclauss F, Timsit MO. Conséquences andrologiques de l'insuffisance rénale chronique: état de l'art pour le rapport annuel

- de l'Association française d'urologie. EMC- Progrès en urologie. 2016 ; 26 : 1088-93. doi : 10.1016/j.purol.2016.08.013
- [170] Schmidt A, Luger A, Hörl WH. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):368–71. doi: 10.1093/ndt/17.3.368. doi: 10.1210/jcem.76.3.8445020.
- [171] Veldhuis JD, Iranmanesh A, Wilkowski MJ, Samojlik E. Neuroendocrine alterations in the somatotrophic and lactotropic axes in uremic men. *Eur J Endocrinol.* 1994 ; 131(5) :489-98. doi: 10.1530/eje.0.1310489.
- [172] Papadopoulou E, Varouktsi A, Lazaridis A, Boutari C, Doumas M. Erectile dysfunction in chronic kidney disease: From pathophysiology to management. *World J Nephrol.* 2015 ; 4(3) :379-87. doi : 10.5527/wjn.v4.i3.379
- [173] Carrero JJ, Stenvinkel P. The vulnerable man: impact of testosterone deficiency on the uraemic phenotype. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 ;27(11):4030-41. doi : 10.1093/ndt/gfs383.
- [174] Thirumavalavan N, Wilken NA, Ramasamy R. Hypogonadism and renal failure: An update. *Indian J Urol.* 2015 ;31(2) : 89-93. doi : 10.4103/0970-1591.154297
- [175] Bacchetta J, Plotton I, Ranchin B, Vial T, Nicolino M, Morel Y et al. Precocious puberty and unlicensed paediatric drugs for severe hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.*2009;24(8):2595–8. doi: 10.1093/ndt/gfp211
- [176] Grossmann M, Gianatti EJ, Zajac JD. Testosterone and type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.*2010 ;17(3): 247–56. doi: 10.1097/MED.0b013e32833919cf
- [177] Tomaszewski M, Charchar FJ, Maric C, Kuzniewicz R, Gola M, Grzeszczak W, et al. Inverse associations between androgens and renal function: The young men cardiovascular association (YMCA) study. *Am J Hypertens.* 2009; 22(1):100-5. doi:10.1038/ajh.2008.307
- [178] Yeap BB. Are declining testosterone levels a major risk factor for ill-health in aging men? *Int J Impot Res.* 2009 ; 21(1) :24–36. doi : 10.1038/ijir.2008.60
- [179] Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SA, Jamrozik K et al. Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 ; 94(7) :2353–9. doi : 10.1210/jc.2008-2416
- [180] Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE et al. Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(22):2555-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.083
- [181] Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 ;93(1) :68-75. doi :10.1210/jc.2007-1792

- [182] Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol.* 2011 ; 165(5):687-701. doi: 10.1530/EJE-11-0447
- [183] Khaw KT, Dowsett M, Folkerd E, Bingham S, Wareham N, Luben R et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation.* 2007;116(23):2694-701. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.719005
- [184] Shores MM, Biggs ML, Arnold AM, Smith NL, Longstreth WT Jr, Kizer JR et al. Testosterone, dihydrotestosterone, and incident cardiovascular disease and mortality in the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):2061-8. doi:10.1210/jc.2013-3576
- [185] Collet TH, Ewing SK, Ensrud KE, Laughlin GA, Hoffman AR, Varosy PD et al. Endogenous Testosterone Levels and the Risk of Incident Cardiovascular Events in Elderly Men: The MrOS Prospective Study. *J Endocr Soc.* 2020;4(5):1-15. doi:10.1210/jendso/bvaa038
- [186] Soisson V, Brailly-Tabard S, Helmer C, Rouaud O, Ancelin ML, Zerhouni C et al. A J-shaped association between plasma testosterone and risk of ischemic arterial event in elderly men: The French 3C cohort study. *Maturitas.* 2013;75(3):282-8. doi:10.1016/j.maturitas.2013.04.012
- [187] Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas, Bargman JM. Role of Testosterone in the Pathogenesis, Progression, Prognosis and Comorbidity of Men With Chronic Kidney Disease. *Ther Apher Dial.* 2014; 18(3):220–30. doi: 10.1111/1744-9987.12101
- [188] Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol.* 2006 ; 17(4 Suppl 2):S61-3. doi: 10.1681/ASN.2005121344
- [189] Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options. *Journal of Nephrology.* 2012 ; 25(1):31-42. DOI: 10.5301/jn.2011.8481
- [190] Carrero JJ, de Jager DJ, Verduijn M, Ravani P, De Meester J, Heaf JG, Finne P, Hoitsma AJ, Pascual J, Jarraya F, Reisaeter AV, Collart F, Dekker FW, Jager KJ. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among men and women starting dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 ; 6(7):1722-30. doi: 10.2215/CJN.11331210
- [191] Fahed AC, Gholmieh JM, Azar ST. Connecting the Lines between Hypogonadism and Atherosclerosis. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012: 793953. doi: 10.1155/2012/793953
- [192] Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS; HEMO Study Group. Cardiac

- diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int.* 2004 ; 65(6):2380-9. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00657.x
- [193] Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P, Arver S, Lindholm B, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P. Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009 ; 20(3):613-20. doi: 10.1681/ASN.2008060664
- [194] Kyriazis J, Tzanakis I, Stylianou K, Katsipi I, Moisiadis D, Papadaki A, Mavroei V, Kagia S, Karkavitsas N, Daphnis E. Low serum testosterone, arterial stiffness and mortality in male haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 ; 26(9):2971-7. doi: 10.1093/ndt/gfq847
- [195] Gungor O, Kircelli F, Carrero JJ, Asci G, Toz H, Tatar E, Hur E, Sever MS, Arinsoy T, Ok E. Endogenous testosterone and mortality in male hemodialysis patients: is it the result of aging? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 ;5(11):2018-23. doi: 10.2215/CJN.0360041
- [196] Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, Arver S, Parini P, Lindholm B, Bárány P, Heimbürger O, Stenvinkel P. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 ;26(1) :184-90. doi : 10.1093/ndt/gfq397
- [197] Khurana KK, Navaneethan SD, Arrigain S, Shold JD, Nally JVJr, Shoskes DA. Serum testosterone levels and mortality in men with CKD stages 3-4. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(3): 367-74. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.03.0
- [198] Haring R, Nauck M, Volzke H, Endlich K, Lendeckel U, Friedrich N et al. Low serum testosterone is associated with increased mortality in men with stage 3 or greater nephropathy. *Am J Nephro.* 2011; 33 (3): 209–17. doi: 10.1159/000324562
- [199] Yilmaz MI, Sonmez A, Qureshi AR, Saglam M, Stenvinkel P, Yaman H et al. Endogenous testosterone, endothelial dysfunction, and cardiovascular events in men with nondialysis chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 ;6(7):1617-25. doi: 10.2215/CJN.10681210
- [200] Karakitsos D, Patrianakos AP, De Groot E, Boletis J, Karabinis A, Kyriazis J, Samonis G, Parthenakis FI, Vardas PE, Daphnis E. Androgen deficiency and endothelial dysfunction in men with end-stage kidney disease receiving maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2006 ;26(6):536-43. doi : 10.1159/000097816
- [201] Surampudi PN, Wang C, Swerdloff R. Hypogonadism in the aging male diagnosis, potential benefits, and risks of testosterone replacement therapy. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:625434. doi: 10.1155/2012/625434
- [202] Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease--what have we learned in 10 years? *Semin Dial.* 2010 ;23(5):498-509. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00784.x

- [203] Carrero JJ, Park SH, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad. *Semin Dial.* 2009; 22(4):381-6. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00585.x
- [204] Fukata J, Imura H, Nakao K. Cytokines as mediators in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *J Endocrinol Invest.* 1994 ;17(2):141-55. doi: 10.1007/BF03347705
- [205] Jones TH, Kennedy RL. Cytokines and hypothalamic-pituitary function. *Cytokine.* 1993 Nov; 5(6):531-8. doi: 10.1016/s1043-4666(05)80001-8
- [206] Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, Gooren LJ, Giltay EJ, Saad F. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 ;73(5):602-12. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x
- [207] Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3313-8. doi: 10.1210/jc.2003-031069
- [208] Corrales JJ, Almeida M, Burgo R, Mories MT, Miralles JM, Orfao A. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulating antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency. *J Endocrinol.* 2006; 189(3):595-604. doi: 10.1677/joe.1.06779
- [209] English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Circulation.* 2000; 102(16):1906-11. doi: 10.1161/01.cir.102.16.1906
- [210] Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(9):4261-7. doi: 10.1210/jcem.86.9.7851
- [211] Hanke H, Lenz C, Hess B, Spindler KD, Weidemann W. Effect of testosterone on plaque development and androgen receptor expression in the arterial vessel wall. *Circulation.* 2001 Mar 13; 103(10):1382-5. doi: 10.1161/01.cir.103.10.1382
- [212] Foresta C, Zuccarello D, De Toni L, Garolla A, Caretta N, Ferlin A. Androgens stimulate endothelial progenitor cells through an androgen receptor-mediated pathway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(2):284-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03036.x
- [213] Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor. *Steroids.* 2004 ;69(4):279-89. doi: 10.1016/j.steroids.2004.02.004

- [214] Webb CM, Elkington AG, Kraidly MM, Keenan N, Pennell DJ, Collins P. Effects of oral testosterone treatment on myocardial perfusion and vascular function in men with low plasma testosterone and coronary heart disease. *Am J Cardiol.* 2008; 101(5):618-24. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.09.114
- [215] World Health Organization [En ligne]. A healthy lifestyle - WHO recommendations [cité le 26 jan 2022]. Disponible : <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
- [216] Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney int.* 2014; 85(1):49–61. doi: 10.1038/ki.2013.444
- [217] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206–52. doi: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- [218] National Clinical Guideline Centre (UK). Blood pressure control in people with CKD. Dans: *Chronic Kidney Disease (Partial Update): Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care* [En ligne]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [cité le 28 jan 2022]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248058>
- [219] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30; 366(9491):1059-62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
- [220] Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol* [En ligne]. 2004 [cité le 06 fév 2022];14(5):639-60.
- [221] Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 ; 84(10):3666-72. doi : 10.1210/jcem.84.10.6079
- [222] Pugeat MM, Dunn JF, Nisula BC. Transport of steroid hormones: interaction of 70 drugs with testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;53(1):69-75. doi: 10.1210/jcem-53-1-69
- [223] International Society for the Study of the Aging Male. Free & Bioavailable Testosterone calculator [En ligne]. [cité le 06 fév 2022]. Disponible : <http://www.issam.ch/freetesto.htm>
- [224] Passos MLC, Saraiva MLMFS. Detection in UV-visible spectrophotometry: Detectors, detection systems, and detection strategies. *Measurement.* 2018; 135 : 896-904. doi: 10.1016/j.measurement.2018.12.045
- [225] Srinath R, Hill Golden S, Carson KA, Dobs A. Endogenous testosterone and its relationship to preclinical and clinical measures of cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(4):1602-8. doi: 10.1210/jc.2014-3934

- [226] Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, Yarnell J, Lightman S, Elwood P. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation*. 2005; 112(3):332-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.489088
- [227] Vikan T, Schirmer H, Njølstad I, Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161(3):435-42. doi: 10.1530/EJE-09-0284
- [228] Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HA. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(8):3632-9. doi: 10.1210/jcem.87.8.8762
- [229] Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK et al. High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(16):1674-81. doi: 10.1016/j.jacc.2011.07.019
- [230] Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Hankey GJ, Handelsman DJ, Golledge J et al. In older men, higher plasma testosterone or dihydrotestosterone is an independent predictor for reduced incidence of stroke but not myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(12):4565-73. doi: 10.1210/jc.2014-2664
- [231] Holmegard HN, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Sex Hormones and Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study and Meta-Analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 ; 101(1):69-78. doi: 10.1210/jc.2015-2687
- [232] Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, Ogawa S, Iijima K, Eto M et al. Low testosterone level as a predictor of cardiovascular events in Japanese men with coronary risk factors. *Atherosclerosis*. 2010; 210(1):232-6. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.037
- [233] Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Endogenous Testosterone Levels and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Observational Studies. *J Sex Med*. 2018; 15(9):1260-1271. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012
- [234] Bello AK, Stenvinkel P, Lin M, Hemmelgarn B, Thadhani R, Klarenbach S et al. Serum testosterone levels and clinical outcomes in male hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63(2):268-75. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.06.010
- [235] Hylander B, Lehtihet M. Testosterone and gonadotropins but not SHBG vary with CKD stages in young and middle aged men. *Basic Clin Androl*. 2015; 25:9. doi: 10.1186/s12610-015-0027-y
- [236] Skiba R, Matyjek A, Stryło T, Niemczyk S, Rymarz A. Advanced Chronic Kidney Disease is a Strong Predictor of Hypogonadism and is Associated with Decreased Lean Tissue Mass. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2020; 13:319-327. doi: 10.2147/IJNRD.S275554

- [237] Palmer BF. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10(6):1381-8. doi: 10.1681/ASN.V1061381
- [238] Grossmann M, Hoermann R, Ng Tang Fui M, Zajac JD, Ierino FL, Roberts MA. Sex steroids levels in chronic kidney disease and kidney transplant recipients: associations with disease severity and prediction of mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82(5):767-75. doi: 10.1111/cen.12656
- [239] Carrero JJ, Kyriazis J, Sonmez A, Tzanakis I, Qureshi AR, Stenvinkel Pet *al.* Prolactin levels, endothelial dysfunction, and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(2):207-15. doi: 10.2215/CJN.06840711
- [240] Afkhamizadeh M, Ghaderian SB, Rajabian R, Aleali AM. Prevalence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes Male Patients. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.* 2015 ; 5: 29-36. doi:10.4236/ojemd.2015.53004
- [241] Ahmed I, Aamir Au, Anwar E, Ali SS, Ali A, Ali A. Erectile dysfunction and type 2 diabetes mellitus in northern Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2013; 63(12):1486-90
- [242] Dhindsa S, Reddy A, Karam JS, Bilkis S, Chaurasia A, Mehta A *et al.* Prevalence of subnormal testosterone concentrations in men with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173(3):359-66. doi: 10.1530/EJE-15-0359
- [243] Akchurin OM, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2015;39(1-3):84-92. doi: 10.1159/000368940
- [244] Tinti F, Lai S, Noce A, Rotondi S, Marrone G, Mazzaferro S *et al.* Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel).* 2021; 11(5):419. doi: 10.3390/life11050419
- [245] Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, Jolly JJ, Nur-Farhana MF, Ima-Nirwana S, Chin KY. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male.* 2019 ; 22(2):129-140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487
- [246] Nettleship JE, Pugh PJ, Channer KS, Jones T, Jones RD. Inverse relationship between serum levels of interleukin-1beta and testosterone in men with stable coronary artery disease. *Horm Metab Res.* 2007; 39(5):366-71. doi: 10.1055/s-2007-976543
- [247] Bobjer J, Katrinaki M, Tsatsanis C, Lundberg Giwercman Y, Giwercman A. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study. *PLoS One.* 2013; 8(4):e61466. doi: 10.1371/journal.pone.0061466
- [248] Maggio M, Basaria S, Ble A, Lauretani F, Bandinelli S, Ceda GP *et al.* Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-

- 6 receptor in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 ; 91(1):345-7. doi: 10.1210/jc.2005-1097
- [249] Maggio M, Blackford A, Taub D, Carducci M, Ble A, Metter EJ et al. Circulating inflammatory cytokine expression in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *J Androl.* 2006; 27(6):725-8. doi: 10.2164/jandrol.106.000141
- [250] Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, De Backer G, Kaufman JM. Differential contribution of testosterone and estradiol in the determination of cholesterol and lipoprotein profile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis.* 2003 ;166(1):95-102. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00308-8
- [251] Gyllenborg J, Rasmussen SL, Borch-Johnsen K, Heitmann BL, Skakkebaek NE, Juul A. Cardiovascular risk factors in men: The role of gonadal steroids and sex hormone-binding globulin. *Metabolism.* 2001; 50(8):882-8. doi: 10.1053/meta.2001.24916
- [252] Mingrone G, Greco AV, Giancaterini A, Scarfone A, Castagneto M, Pugeat M. Sex hormone-binding globulin levels and cardiovascular risk factors in morbidly obese subjects before and after weight reduction induced by diet or malabsorptive surgery. *Atherosclerosis.* 2002 ; 161(2):455-62. doi: 10.1016/s0021-9150(01)00667-0
- [253] Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013; 217(3):R25-45. doi: 10.1530/JOE-12-0455
- [254] Aydemir H, Guney I, Duran C, Gencer V, Akbayrak S, Kurku H et al. The association of decreased testosterone with atherosclerosis and inflammation in male predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Investig Arterioscler.* 2020; 32(4):135-143. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.01.002
- [255] Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol.* 2019; 15(2):83-90. doi: 10.17925/EE.2019.15.2.83
- [256] Molina-Vega M, Muñoz-Garach A, Damas-Fuentes M, Fernández-García JC, Tinahones FJ. Secondary male hypogonadism: A prevalent but overlooked comorbidity of obesity. *Asian J Androl.* 2018; 20(6):531-538. doi: 10.4103/aja.aja_44_18
- [257] Corona G, Mannucci E, Fisher AD, Lotti F, Petrone L, Balercia G et al. Low levels of androgens in men with erectile dysfunction and obesity. *J Sex Med.* 2008; 5(10):2454-63. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00856.x
- [258] Meng J, Ohlsson C, Laughlin GA, Chonchol M, Wassel CL, Ljunggren O et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOs) Study Group. Associations of estradiol and testosterone with serum phosphorus in older men: the Osteoporotic Fractures in Men study. *Kidney Int.* 2010; 78(4):415-22. doi: 10.1038/ki.2010.161
- [259] Sébahoun G, Costello R, Rossi D, Tostain J. Androgènes et hématopoïèse. *Prog Urol [En ligne].* 2004 [cité le 04 sep 2022]; 14(5):797-800. Disponible :

<https://www.urofrance.org/fileadmin/documents2/data/PU/2004/PU-2004-00140797/TEXF-PU-2004-00140797.PDF>

- [260] Carrero JJ, Bány P, Yilmaz MI, Qureshi AR, Sonmez A, Heimbürger O et al. Testosterone deficiency is a cause of anaemia and reduced responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(2):709-15. doi: 10.1093/ndt/gfr288
- [261] Grossmann M, Panagiotopoulos S, Sharpe K, MacIsaac RJ, Clarke S, Zajac JD et al. Low testosterone and anaemia in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(4):547-53. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03357.x
- [262] Bhatia V, Chaudhuri A, Tomar R, Dhindsa S, Ghanim H, Dandona P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(10):2289-94. doi: 10.2337/dc06-0637
- [263] Scheven L, de Jong PE, Hillege HL, Lambers Heerspink HJ, van Pelt LJ, Kootstra JE et al. High-sensitive troponin T and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with cardiovascular events despite the cross-sectional association with albuminuria and glomerular filtration rate. *Eur Heart J*. 2012; 33(18):2272-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehs163
- [264] de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA*. 2010; 304(22):2503-12. doi: 10.1001/jama.2010.1768
- [265] McGill D, Talaulikar G, Potter JM, Koerbin G, Hickman PE. Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure. *Clin Chim Acta*. 2010; 411(13-14):936-9. doi: 10.1016/j.cca.2010.03.004
- [266] Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, de Jong PE et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. *Eur Heart J*. 2010; 31(1):120-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehp420
- [267] Freda BJ, Tang WH, Van Lente F, Peacock WF, Francis GS. Cardiac troponins in renal insufficiency: review and clinical implications. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(12):2065-71. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02608-6
- [268] McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41(3):571-9. doi: 10.1053/ajkd.2003.50118
- [269] Abbas NA, John RI, Webb MC, Kempson ME, Potter AN, Price CP et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem*. 2005; 51(11):2059-66. doi: 10.1373/clinchem.2005.055665
- [270] deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of renal disease on natriuretic peptide testing for diagnosing decompensated heart failure

- and predicting mortality. *Clin Chem.* 2007; 53(8):1511-9. doi: 10.1373/clinchem.2006.084533
- [271] Manzano-Fernández S, Januzzi JL, Boronat-García M, Pastor P, Albaladejo-Otón MD, Garrido IP et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010; 16(5):214-20. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00153.x
- [272] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48(8):1621-7. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.056
- [273] Wiley CL, Switzer SP, Berg RL, Glurich I, Dart RA. Association of B-type natriuretic Peptide levels with estimated glomerular filtration rate and congestive heart failure. *Clin Med Res.* 2010; 8(1):7-12. doi: 10.3121/cmr.2009.867
- [274] Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(6):1644-51. doi: 10.2215/CJN.00850208
- [275] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol.* 2002; 90(3):254-8. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02464-5
- [276] Lam CS, Cheng S, Choong K, Larson MG, Murabito JM, Newton-Cheh C et al. Influence of sex and hormone status on circulating natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(6):618-26. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.042
- [277] Ying W, Zhao D, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE et al. Sex Hormones and Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11):4304-4314. doi: 10.1210/jc.2018-01437
- [278] Dockery F, Bulpitt CJ, Agarwal S, Vernon C, Nihoyannopoulos P, Kemp M et al. Anti-androgens increase N-terminal pro-BNP levels in men with prostate cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 68(1):59-65. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02999.x
- [279] Lin E, McCabe E, Newton-Cheh C, Bloch K, Buys E, Wang T et al. Effects of transdermal testosterone on natriuretic peptide levels in women: a randomized placebo-controlled pilot study. *Fertil Steril.* 2012; 97(2):489-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.001
- [280] Gianatti EJ, Hoermann R, Lam Q, Dupuis P, Zajac JD, Grossmann M. Effect of testosterone treatment on cardiac biomarkers in a randomized controlled trial of men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84(1):55-62. doi: 10.1111/cen.12842
- [281] Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem.* 2009; 55(1):101-8. doi: 10.1373/clinchem.2008.106427

- [282] Welsh P, Preiss D, Shah ASV, McAllister D, Briggs A, Boachie C et al. Comparison between High-Sensitivity Cardiac Troponin T and Cardiac Troponin I in a Large General Population Cohort. *Clin Chem*. 2018; 64(11):1607-1616. doi: 10.1373/clinchem.2018.292086
- [283] Eggers KM, Lindahl B. Impact of Sex on Cardiac Troponin Concentrations- A Critical Appraisal. *Clin Chem*. 2017; 63(9):1457-1464. doi: 10.1373/clinchem.2017.271684
- [284] Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2):405-13. doi: 10.1210/jc.2006-1864
- [285] Ly LP, Sartorius G, Hull L, Leung A, Swerdloff RS, Wang C et al. Accuracy of calculated free testosterone formulae in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(3):382-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03804.x
- [286] Hackbarth JS, Hoyne JB, Grebe SK, Singh RJ. Accuracy of calculated free testosterone differs between equations and depends on gender and SHBG concentration. *Steroids*. 2011; 76(1-2):48-55. doi: 10.1016/j.steroids.2010.08.008
- [287] Ly LP, Handelsman DJ. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152(3):471-8. doi: 10.1530/eje.1.01844
- [288] McLachlan RI, Allan CA. Defining the prevalence and incidence of androgen deficiency in aging men: where are the goal posts? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(12):5916-9. doi: 10.1210/jc.2004-2035
- [289] Fiers T, Delanghe J, T'Sjoen G, Van Caenegem E, Wierckx K, Kaufman JM. A critical evaluation of salivary testosterone as a method for the assessment of serum testosterone. *Steroids*. 2014 ; 86: 5-9. doi: 10.1016/j.steroids.2014.04.013
- [290] Keevil BG, Adaway J. Assessment of free testosterone concentration. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 190:207-211. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.04.008
- [291] Brambilla DJ, Matsumoto AM, Araujo AB, McKinlay JB. The effect of diurnal variation on clinical measurement of serum testosterone and other sex hormone levels in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(3):907-13. doi: 10.1210/jc.2008-1902

ANNEXES

ANNEXE 1

FORMULAIRE DE RECUEIL DE CONSENTEMENT CLINIQUE

Je confirme que j'ai été invité à prendre part à l'étude de recherche "**Testostérone et risque cardiovasculaire chez les hommes ayant une maladie rénale chronique**".

J'ai été informé des objectifs et procédures de l'étude. J'ai eu la possibilité de demander des explications supplémentaires sur cette étude et j'ai disposé du temps de réflexion qui m'était nécessaire pour prendre ma décision.

Je consens de mon plein gré à participer à cette étude. Je donne mon accord pour que les échantillons et produits dérivés, ainsi que les données biocliniques associées puissent être gérés afin qu'ils puissent être :

- ✓ Utilisés à des fins de recherche fondamentale et appliquée dans le domaine de ma pathologie.
- ✓ Utilisés à des fins de toute autre recherche scientifique.

J'ai bien conscience que:

- ✓ Mes données personnelles seront traitées et je donne la permission d'avoir accès à ces données.
- ✓ Je n'aurai aucun retour financier.
- ✓ Aucun bénéfice direct ne peut être attendu des recherches scientifiques qui pourront être faites grâce à mes échantillons.
- ✓ Je pourrai obtenir des informations globales sur les activités et les avancées de la recherche.

J'accepte que les prélèvements biologiques me concernant puissent être utilisés à des fins de recherche.

Partie réservée au patient donnant son consentement

Nom & Prénom : _____

Fait à : _____

Le : _____

Signature:

ANNEXE 2

Fiche de Renseignement

PATIENT	
Nom :
Prénom :
Âge :
Adresse :

DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES	
Activité socio-professionnelle	<input type="checkbox"/> Fonctionnaire <input type="checkbox"/> Commerçant <input type="checkbox"/> Agriculteur <input type="checkbox"/> Autre <input type="checkbox"/> Etudiant <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Ouvrier
Statut matrimonial	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> Marié <input type="checkbox"/> Divorcé <input type="checkbox"/> Veuf
Habitudes & mode de vie	<input type="checkbox"/> Sédentaire <input type="checkbox"/> Actif <input type="checkbox"/> Sportif Tabac <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ancien <input type="checkbox"/> Actuel
ATCDF	<input type="checkbox"/> Obésité <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> HTA <input type="checkbox"/> Maladies artérielles ischémiques (AVC, IDM) <input type="checkbox"/> Autres
ATCDP	<input type="checkbox"/> Dyslipidémie si oui Traitement----- <input type="checkbox"/> Diabète si oui traitement----- <input type="checkbox"/> HTA si oui traitement----- <input type="checkbox"/> Cardiopathie (type) ----- <input type="checkbox"/> Maladies artérielles ischémiques (AVC, IDM) <input type="checkbox"/> Autres-----
Médication en cours	----- ----- -----

DONNÉES CLINIQUES	
Anthropométrie	<input type="checkbox"/> Poids (Kg) /-----/ <input type="checkbox"/> Taille (m) /-----/ <input type="checkbox"/> Tour de taille (cm) /-----/ <input type="checkbox"/> IMC /-----/
	<input type="checkbox"/> TA <input type="checkbox"/> Date de découverte de la MRC <input type="checkbox"/> Néphropathie initiale

ANNEXE 3

Paramètre	Valeurs Normales
FSH mUI/ml	1,5 – 12,4
LH mUI/ml	1,7 – 8,6
E2 pmol/L	41,4 – 159
PRL ng/ml	4,04 – 15,2
SHBG nmol/L	
20 – 49 ans	18,3 – 54,1
≥ 50 ans	20,6 – 76,7
Testostérone ng/ml	
20 – 49 ans	2,49 – 8,36
≥ 50 ans	1,93 – 7,40
NT Pro-BNP pg/mL	seuil de décision de 125 pg/mL
hsTnT ng/mL	0 – 0,014
CRP mg/L	0 – 6
Homocystéine µmol/L	valeur seuil 12
PTH pg/mL	15 – 65
Albumine g/L	35 – 45
Urée g/L	0,16 – 0,48
Créatinine mg/L	5 – 12
Glycémie g/L	0,74 – 1,1
Triglycérides g/L	0,5 – 1,5
Cholestérol g/L	1 – 2,40
HDL g/L	0,55 – 1
LDL g/L	0 – 1
Ca²⁺ g/L	80 – 110
Phosphore mg/L	25 – 45
Na⁺ meq/L	135 – 150
K⁺ meq/L	3 – 5

RÉSUMÉ

Testostérone plasmatique et risque cardiovasculaire chez les hommes ayant une maladie rénale chronique

Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique est fréquemment rencontré dans la maladie rénale chronique (MRC). La dégradation de la fonction rénale altère la production de testostérone ; ainsi, l'hypogonadisme étant fréquent chez les hommes atteints de cette maladie. Dans les populations sans MRC, il est suggéré que la testostérone participerait au processus d'athérosclérose. Nous avons étudié ici les liens plausibles entre les niveaux de testostérone, les facteurs de risque cardiovasculaire et la survenue d'événements artériels ischémiques chez les hommes atteints de MRC et non dialysés. Pour cela, les taux sériques de la testostérone totale, libre et biodisponible, de la sex hormone-binding globulin (SHBG), d'estradiol, de protéine C-réactive (CRP), de troponine T_{hs}, du NT pro BNP et d'homocystéine, ainsi que les paramètres biologiques conventionnels, ont été évalués chez 124 hommes atteints de MRC (stades 2 à 4 ; âge moyen de 55,96 ± 14,18 ans), et suivis pour la survenue de maladies artérielles ischémiques lors d'une étude de cohorte. La testostérone totale et libre diminuaient parallèlement à la réduction de la fonction rénale, tandis que les niveaux de testostérone libre décroissaient avec l'âge et le diabète. Une association inverse a été trouvée entre les formes de la testostérone et les marqueurs cardiaques (NT pro-BNP et troponine T_{hs}) d'un côté, et entre la testostérone biodisponible et le calcium et le phosphore de l'autre côté. Cependant, les taux sériques des différentes formes de la testostérone augmentaient avec l'hémoglobine. Dans notre étude l'état inflammatoire était le seul déterminant lié indépendamment à la testostérone libre et biodisponible, alors que l'âge était indépendamment associé à la SHBG. Après un suivi de trois ans, 10 événements artériels ischémiques sont survenus. Dans l'analyse finale, aucune association entre les niveaux plasmatiques de testostérone et le risque de maladies artérielles ischémiques n'a été observée, ainsi que pour les taux sanguins d'estradiol ou de SHBG. En conclusion, dans ce travail, la testostérone plasmatique n'apparaît pas comme prédicteur des futurs événements artériels ischémiques chez les hommes avec MRC et non dialysés. Ces données ainsi que les précédentes, pourraient déclencher de nouvelles recherches visant à confirmer ou à infirmer l'hypothèse d'une relation de cause à effet entre cette hormone et les maladies cardiovasculaires chez les hommes atteints de MRC et inciter à des études interventionnelles pour traiter ce trouble endocrinien.

Mots clés : Testostérone, Risque cardiovasculaire, Homme, Maladie rénale chronique, Non dialysés.

ABSTRACT

Plasma testosterone and cardiovascular risk in men with chronic kidney disease

Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction has been frequently encountered in chronic kidney disease (CKD). Deterioration of kidney function impairs testosterone production, with hypogonadism being common in men with chronic kidney disease (CKD). In nonrenal populations, testosterone is suggested to participate in the atherosclerotic process. We here studied plausible links among testosterone levels, cardiovascular risk factors, and cardiovascular ischemic events in non-dialysis CKD men. To reach this goal, serum total testosterone, free testosterone, bioavailable testosterone, sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol, C-reactive protein (CRP), Troponin T-high sensitive, NT pro BNP and homocysteine together with routine measurements, was assessed in 124 CKD male patients (stages 2 to 4; mean age 55.96 ± 14.18 years), and follow-up for cardiovascular ischemic outcomes in a cohort study. Total and free testosterone levels decreased in parallel with the reduction of kidney function while, free testosterone levels declined with age and diabetes. An inverse association was found between forms of testosterone and cardiac markers (NT pro-BNP and Troponin T-high sensitive) on the one hand, and between bioavailable testosterone and calcium and phosphorus on the other. However, serum levels of the different forms of testosterone increased with hemoglobin. In our study, inflammatory status was the only determinant independently related to free and bioavailable testosterone, while age was independently associated with SHBG. After a follow-up of 3 years, 10 nonfatal cardiovascular ischemic events occurred. In the final analysis, no association between plasma testosterone levels and risk of ischemic arterial disease was observed, as well as for blood estradiol or SHBG levels. Finally, the findings of our study indicate that endogenous testosterone does not emerge as predictor of future cardiovascular outcomes in non-dialysis CKD patients. This and previous evidence may trigger further research to confirm or reject the hypothesis of a causative relationship between this hormone and cardiovascular outcomes in male CKD patients and incite interventional studies to treat this modifiable endocrine disorder.

Keywords: Testosterone, Cardiovascular risk, Men, Chronic kidney disease, Non-dialysis.

ملخص

كثيرا ما يرافق مرض الكلى المزمن اختلال وظيفي على مستوى محور الوطاء — الغدة النخامية والغدد التناسلية مما يؤدي إلى اضطراب في إنتاج هرمون التستوستيرون أو ما يعرف بقصور الغدد التناسلية الذكرية، وهي ظاهرة شائعة لدى الرجال المصابين بمرض الكلى المزمن.

لقد تبين لنا أنّ لهرمون التستوستيرون دورا في سيرورة عملية تصلب الشرايين من خلال الدراسات التي أجريت على مختلف الفئات المرضية والتي لا تعاني من مرض الكلى المزمن ومن خلال دراستنا هذه نحاول أن نحقق في الروابط المعقولة بين التستوستيرون وعوامل خطر الإصابة بأمراض القلب من جهة وحدوث الإصابة بأمراض انسداد الأوعية الدموية من جهة أخرى لدى الرجال المصابين بمرض الكلى المزمن دون مرضى الغسيل الكلوي.

قامت هذه الدراسة الفوجية ذات الأثر المرتقب على تحديد مستويات المعايير التالية في مصل الدم: التستوستيرون الكلي، الحر، والمتوفر بيولوجيا، الإستراديول E_2 ، البروتين التفاعلي C (CRP)، البروتين المرتبط بالهرمونات الجنسية (SHBG)، التروبونين (Troponine T_{hs})، أيضا البروتين الدماغي الأولي (NT-ProBNP) و الهوموسيستين. بالإضافة إلى القياسات البيولوجية الروتينية لدى 124 رجل مصاب بمرض الكلى المزمن (طور 2-4 المتوسط العمري: 55.96 ± 14.18 سنة) ومتابعة ظهور أو حدوث أمراض انسداد الأوعية الدموية لدى هذه الفئة.

من خلال ما لاحظناه تبين لنا ما يلي: انخفاض هرمون التستوستيرون الكلي والحر بالموازاة مع انخفاض وظائف الكلى، وتراجع عكسي لمستوى هرمون التستوستيرون الحر مع تقدم السن ومرض السكري. أيضا وجود علاقة بين التستوستيرون واختبارات أمراض القلب [NT-ProBNP + Troponine T_{hs}] من جهة والكالسيوم والفسفور من جهة أخرى، ولاحظنا أيضا زيادة مستويات التستوستيرون بأشكاله المختلفة مع زيادة الهيموغلوبين. إن الحالة الإلتهابية هي المحدد الوحيد المرتبط بشكل مستقل بالتستوستيرون الحر والمتوفر بيولوجيا. بعد ثلاث سنوات من متابعتنا لهذه الفئة من المرضى ظهرت 10 حالات لإمراض انسداد الأوعية الدموية. في الأخير لم نجد أي ارتباط بين مستويات التستوستيرون في الدم وخطر الإصابة بأمراض انسداد الأوعية الدموية وكذلك هو الأمر بالنسبة لمستويات الإستراديول و SHBG.

من خلال دراستنا لم يتبين لنا أنّ التستوستيرون يرتبط بظهور أمراض انسداد الأوعية الدموية عند فئة الرجال المصابين بمرض الكلى المزمن. ومن خلال هذه المعطيات والبيانات السابقة يمكن إثارة العديد من الأبحاث لتأكيد أو دحض فرضية هذه العلاقة السببية ومحاولة علاج هذا الاختلال الهرموني.

الكلمات المفتاحية : التستوستيرون، تصلب الشرايين، مرض الكلى المزمن، الرجال .