



**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES**  
**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**Projet de Fin d'Etudes**

**Licence Sciences & Techniques**  
**Sciences Biologiques Appliquées et Santé**  
**(LST - SBAS)**

**L'apport de l'érythropoïétine dans le traitement des anémies  
rénales chez les malades hémodialysés au CHP IBN BAJA  
TAZA**

**Présenté par : ZERIOUH Fatima Zahra**

**Encadré par : Pr. TAHRI JOUTI Mohammed Ali, Professeur à la FST de Fès.**

**Dr. DERFOUFI Omar, Médecin Biologiste au CHP TAZA.**

**Soutenu le : Jeudi : 07-06-2018**

**Devant le jury composé de :**

- Pr. TAHRI JOUTI Mohammed Ali
- Pr. EL ABIDA Kaouakib
- Dr. DERFOUFI Omar

**Stage effectué à : Laboratoire de Biologie Médicale du CHP IBN BAJA, TAZA**

**Année universitaire 2017-2018**

# Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude et mes sentiments **A ALLAH le tout puissant**, le très miséricordieux et à son **prophète Mohamed** (paix et salut sur lui) pour m'avoir donné le courage, la force et la santé nécessaires de mener à bien ce travail. Et aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail, et pour leurs qualité d'encadrement.

Ces remerciements vont tout particulièrement à mon Encadrant le **Professeur MOHAMMED ALI TAHRI JOUTI**, Enseignant Chercheur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, qui m'a apporté son soutien et ses conseils le long de ce stage, et pour sa confiance en moi.

Je remercie également **Docteur OMAR DERFOUFI**, Médecin Biologiste au CHP **IBN BAJA** de **TAZA**, qui m'a beaucoup aidé par son expérience et ses informations. Je le remercie pour sa gentillesse, pour son encouragement durant toute la période du stage, et pour m'avoir bien accueilli.

Je tiens également à faire passer mes chaleureux remerciements au **Major du service SAÏD BENSELLAM**, qui m'accordé la réalisation du stage. Et à toute l'équipe du Laboratoire, les Infirmiers, les Techniciens, les Agents de service, pour m'avoir aidé et bien m'accueilli durant cette période.

Ainsi, Je remercie **DOCTEUR SIHAM HOSSNI**, Médecin responsable du service d'hémodialyse pour son aide et son temps.

Aux patients en hémodialyse merci de votre coopération, à tous je souhaite une meilleure santé.

**Un grand MERCI à La faculté des sciences et techniques de Fès et aux enseignants de la filière sciences biologiques appliquées et santé pour m'avoir donné cette chance.**

Mes remerciements vont aussi au membre du jury :

**Pr. EL ABIDA Kaouakib**

Enfin, Je remercie tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de ce manuscrit, surtout **mes parents** pour leur soutien durant tout mon parcours scolaire. **JE leur dédie ce travail.**

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

Mots clés

PRESENTATION DU CHP DE TAZA (LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE)

INTRODUCTION GENERALE.....1

## Chapitre I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

### Introduction :

<b>I. <u>L'insuffisance rénale chronique:</u>.....</b>	<b>3</b>
1) Le rôle des reins.....	3
2) Définition.....	3
3) les causes .....	3
4) Conséquences de l'insuffisance rénal.....	3
<b>II. <u>L'anémie rénale chez les malades hémodialysés :</u>.....</b>	<b>4</b>
1. Définition générale et diagnostic.....	4
2. différents types d'anémies rénales (causes).....	5
3. conséquences .....	5
<b>III. <u>L'apport d'érythropoïétine :</u>.....</b>	<b>6</b>
□ Définition.....	6
□ Structure.....	7
□ Origine.....	8
□ les malades ciblés.....	8
□ Quantité et Fréquence des prises.....	9
□ Résistance relative au traitement.....	9

<b>IV. <u>Généralités</u> :</b> .....	<b>10</b>
□ <b>Le sang</b> .....	<b>10</b>
□ <b>Domaines et bio-analyses effectuées</b> .....	<b>10</b>
➤ <b>Hématologie</b> .....	<b>10</b>
-1- <u>Hémogramme Et Numération Formule Sanguine(NFS)</u> .....	11
-2- <u>Le Frottis Sanguin</u> .....	11
- Coloration de May Grünwald et Giemsa.....	11
➤ <b>Biochimie</b> .....	<b>11</b>
➤ <b>L'Hémostase</b> .....	<b>12</b>
➤ <b>Bilan d'urgence</b> .....	<b>12</b>

## **Chapitre II : MATERIEL ET METHODES**

-1- <b>Matériel biologique</b> .....	<b>13</b>
-2- <b>Prelevement</b> .....	<b>13</b>
-3- <b>Numération Formule sanguine (NFS)</b> .....	<b>14</b>
- <b>Caractéristiques de l'appareil Sysmex XT 1800i</b> .....	<b>14</b>
-4- <b>Bilan biochimique d'hémodialyse</b> .....	<b>15</b>
- <b>Caractéristiques de l'appareil BA400</b> .....	<b>15</b>
-6- <b>Appareil de dialyse</b> .....	<b>16</b>
-7- <b>Hémodialyse</b> .....	<b>17</b>
-8- <b>Abords vasculaires et fréquence de la dialyse</b> .....	<b>18</b>

## **Chapitre III: RESULTATS ET DISCUSSION**

-1- <b>Etude rétrospective d'une période de six mois sur des malades hémodialysés sous traitement par EPO</b> .....	<b>19</b>
---	-----------

<b>CONCLUSION</b> .....	<b>25</b>
-------------------------	-----------

<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES WEBOGRAPHIQUES</b> .....	<b>26</b>
---	-----------

## **LISTE DES TABLEAUX :**

**Tableau 1** : Effectif du personnel du laboratoire CHP TAZA

**Tableau 2** : Activité du laboratoire en 2017

**Tableau 3** : Les éléments figurés du sang.....10

**Tableau 4** : Les différents tubes de prélèvement disponibles au laboratoire.....14

**Tableau 5** : Patients (masculins) hémodialysés sous traitement d'EPO.....19

**Tableau 6** : Patients (féminines) hémodialysés sous traitement d'EPO.....20

**Tableau 7** : pourcentages de correction d'Hb par l'rHuEPO.....23

## **LISTE DES FIGURES :**

**Figure 1** : le rôle de l'érythropoïétine.....6

**Figure 2** : Structure de l'EPO humaine native.....7

**Figure3** : Le bilan d'urgence.....12

**Figure 4** : Le sang.....13

**Figure 5** : Le prélèvement.....13

**Figure 6** : Matériel de prélèvement.....13

**Figure 7** : L'appareil Sysmex XT-1800i.....15

**Figure 8** : Automate de biochimie (BA400).....16

**Figure 9** : L'appareil de dialyse .....16

**Figure 10** : Principe d'hémodialyse.....17

**Figure 11** : Les patients sous traitement (EPO), classés selon le sexe.....22

**Figure 12** : Les patients sous traitement (EPO), classés selon l'âge .....22

**Figure 13** : Les patients sous traitement (EPO), classés selon le poids.....22

**Figure 14** : La variation des taux d'Hb chez les hémodialysés du CHP-TAZA, après six mois de traitement.....23

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**CHP** : Centre Hospitalier Provincial

**LBM** : Laboratoire de Biologie Médicale

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**IR** : Insuffisance Rénale

**ASE** : Agents Stimulant l'Erythropoïèse

**EPO** : Erythropoïétine

**RHuEPO** : Erythropoïétine Recombinante Humaine

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**HBG ou Hb** : Hémoglobine

**VGM** : Volume Globulaire Moyen

**HCT** : Hématocrite

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**TP** : Taux de Prothrombine

**TCK** : Temps de Céphaline Kaolin

**EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique

**DFG** : Débit de Filtration glomérulaire

**HVG** : l'Hypertrophie Ventriculaire Gauche

**PTH**: Parathormone

**PAL**: Phosphatases Alcalines

**CRP**: C - reactive protein

**ASAT** : Aspartate Aminotransferase

**ALAT** : Alanine Aminotransferase

**LCR** : Liquide Céphalo-rachidien

## RESUME

La prise en charge de l'anémie chez les hémodialysés se basait essentiellement sur l'administration de l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEPO).

**L'érythropoïétine (EPO)** est une glycoprotéine produite par les cellules interstitielles rénales qui stimule la production de globules rouges dans la moelle osseuse. Sa sécrétion est déclenchée par l'hypoxie

Ce travail avait comme objectif d'évaluer l'efficacité de la rHuEPO dans le traitement des anémies rénales au service d'hémodialyse du CHP IBN BAJA-TAZA. C'est pour cela une étude rétrospective a été réalisée, pour suivre l'évolution du taux d'Hb chez 30 patients anémiques en hémodialyse et traités par l'rHuEPO, en utilisant une fiche d'exploitation et en se basant sur les dossiers médicaux des patients. Pendant six mois (du mois Octobre 2017 au mois Mars 2018).

Après 6 mois de traitement les patients ont été repartis en deux groupes :

Un groupe qui a répondu au traitement **63%**, et un autre qui n'a pas répondu **36 %**.

Donc, l'érythropoïétine recombinante, malgré le problème de la résistance, a permis d'éviter les transfusions sanguines, limiter les complications cardiovasculaires de l'anémie, améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie des patients hémodialysés.

**Mots clés:** anémie, insuffisance rénale, érythropoïèse, l'érythropoïétine(EPO), hémoglobine.

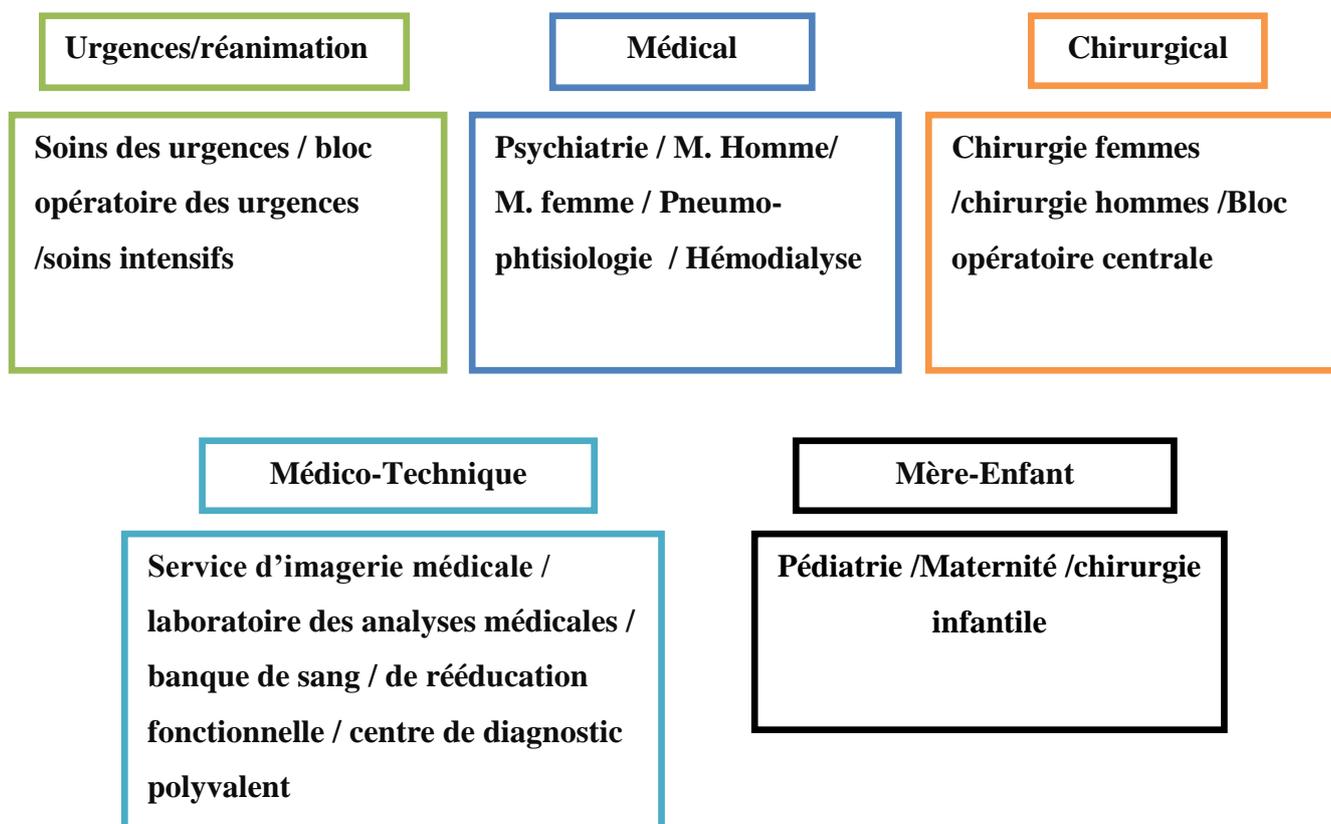
# **PRESENTATION DU CHP DE TAZA** **(LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE)**

## **I. Présentation générale de l'hôpital :**

Le Centre Hospitalier provincial IBN Baja (CHP) créée en 1956, c'est un établissement public de santé, une formation hospitalière provinciale à vocation Médico-chirurgical, son capacité litière est 317 lits, d'une superficie de 8 hectares.

Il comprend :

### **Cinq départements:**



### **Deux services :**

- Pharmacie
- Accueil d'admission

## **II. Présentation du Laboratoire:**

**Un laboratoire de Biologie médicale** (abrégé en LBM), ou anciennement Laboratoire d'analyses médicales, est un lieu où sont prélevés et analysés divers fluides biologiques d'origines humaine ou animale sous la responsabilité des biologistes médicaux, qui en interprètent les résultats pour participer au diagnostic et au suivi de certaines maladies.

### **1 - Personnel :**

<b>FONCTIONS</b>	<b>NOMBRE EXISTANT</b>
<b>CHEF D'UNITE</b>	<b>01</b>
<b>MEDECIN BIOLOGISTE CHEF DE SERVICE</b>	<b>01</b>
<b>TECHNICIEN DE LABORATOIRE</b>	<b>04</b>
<b>INFIRMIER</b>	<b>04</b>
<b>ASSISTANT MEDICAL</b>	<b>01</b>

**Tableau 1: Effectif du personnel du laboratoire CHP TAZA**

### **2 - Activité du laboratoire en 2017 :**

	<b>EXTERNES</b>	<b>HOSPITALISES</b>	<b>TOTAUX</b>
<b>NOMBRE TOTAL DES EXAMENS</b>	<b>180626</b>	<b>75236</b>	<b>255862</b>
<b>NOMBRE TOTAL DES MALADES</b>	<b>32087</b>	<b>10738</b>	<b>42825</b>

**Tableau 2 : Activité du laboratoire en 2017**

### **3 - Locaux:**

Le Laboratoire comprend une salle de prélèvement où s'effectuent les prélèvements des patients dits externes, ainsi que des paillasse d'analyses médicales utiles dans les domaines de la Biochimie et l'Hématologie.

### **III – Présentation du service d'hémodialyse :**

#### **+ Structure :**

*Le Service de Néphrologie et d'Hémodialyse assure la prise en charge des patients atteints de pathologies rénales à différents stades, ou d'hypertension artérielle, soit en consultation, soit hospitalisés dans le Service de Médecine. Ce service dispose de lits de Surveillance Continue pour des insuffisants rénaux .constitué de :*

*Trois salles d'hémodialyses, une salle d'attente, une salle de traitement de l'eau, et un service administratif, en plus il y'a les deux bureaux des médecins et de major de service.*

#### **+ Personnel :**

*L'équipe est composée de 2 Médecins Néphrologues, d'Infirmières, d'Aides Soignantes, d'Agents de Service Hospitalier, de Techniciens, d'un Secrétariat Administratif, d'un chef d'unité, d'une Diététicienne, d'une Assistante Sociale*

## **INTRODUCTION**

La biologie médicale est une spécialité dont le but est avant tout la réalisation d'examens biologiques (sang, urine, liquide céphalo-rachidien...) permettent de diagnostiquer ou de contribuer au diagnostic d'une maladie. La valeur des résultats des examens varie selon l'âge, l'état du patient et certains constituants n'existent qu'en cas de pathologie.

Le plus souvent, l'anémie peut être diagnostiquée par les caractéristiques cliniques seules. Une simple analyse de sang est généralement suffisante pour confirmer le diagnostic de l'état. Prenons l'exemple de l'anémie rénale chez les malades hémodialysés chroniques que nous aurons détaillé par la suite.

L'insuffisance rénale chronique est une pathologie en recrudescence dans le monde. Bien qu'étant une des causes fréquentes de décès, elle n'a suscité que peu d'intérêt dans le passé en raison de l'absence des possibilités thérapeutiques dans le cas sévère.

Cette pathologie est responsable d'une anémie dont la fréquence et l'importance augmentent avec la sévérité de l'insuffisance rénale. L'anémie est souvent la circonstance révélatrice de l'insuffisance rénale chronique, qui persiste malgré l'épuration extra rénale, et reste l'une des complications principales gênant la vie quotidienne des patients et les exposent aux risques de transfusions répétées. Elle est connue comme un facteur majeur de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire chez les patients urémiques, Cette anémie peut être aggravée par une spoliation sanguine nécessitant l'apport de fer. Ainsi un programme d'administration continue d'érythropoïétine aux malades traités en hémodialyse chronique a été institué depuis la fin des années 1980 en Europe.

Le traitement par l'érythropoïétine permet dans la majorité des cas de diminuer l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale chronique. L'objectif relativement consensuel est d'obtenir un taux d'hémoglobine supérieur à 11g/dl qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire le risque cardiovasculaire.

## Objectifs

- Décrire les différents types d'anémies chez les patients hémodialysés.
- Déterminer la fréquence de l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Suivre l'évolution du taux d'Hb chez les patients traités par l'EPO (étude rétrospective).
- Déterminer les résultats de traitement de l'anémie rénale par l'EPO.

# PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

## INTRODUCTION :

L'anémie est une complication fréquente chez les patients atteints d'insuffisance rénale (IR), principalement en raison d'une production rénale insuffisante d'érythropoïétine. Chez les patients hémodialysés (HD), cette affection peut être aggravée par une carence en fer (absolue ou fonctionnelle). Donc il semblait logique de viser une normalisation de l'hémoglobine pour optimiser la prise en charge des patients avec une IR. La correction de cette anémie est généralement obtenue par traitement avec des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) et du fer (Par voie orale ou intraveineuse).

## I. L'insuffisance rénale chronique :

### 1) Généralités :

Le rein joue le rôle de centrale d'épuration de l'organisme.

#### Quelles sont les fonctions du rein ?

- Les reins élaborent l'urine et éliminent les déchets.
- Ils participent à la transformation de la vitamine D qui joue un rôle dans l'absorption de calcium nécessaire à la bonne santé osseuse.
- Les reins produisent l'hormone EPO (érythropoïétine) impliquée dans la production des globules rouges et une enzyme (la rénine) qui régule la tension artérielle.
- Ils normalisent le volume des liquides et la concentration du potassium, du sodium et du phosphate dans le sang.

### 2) L'insuffisance rénale, une « maladie silencieuse »

L'insuffisance rénale est définie par une diminution du nombre de néphrons fonctionnels, estimé par la réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) **(1)**.

Lorsque l'atteinte rénale survient brutalement, notamment sous une forme anurique, on est en présence d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) et lorsqu'elle se constitue lentement, sur plusieurs mois ou années, il s'agit d'une insuffisance rénale chronique (IRC) **(2)**.

On parle d'insuffisance rénale lorsque la créatinine dans le sang est supérieure à 120 µmol/l (femme) ou 130 µmol/l (homme) **(3)**.

### 3) Les causes de l'insuffisance rénale :

Plusieurs pathologies peuvent mener à la destruction graduelle du rein et, conséquemment, à l'insuffisance rénale.

#### **+ Facteurs déclenchant une IRC :**

- Néphropathie diabétique (environ 40%).
- L'hypertension Artérielle (environ 30%).
- Glomérulopathie (environ 10%).

#### **+ Autre causes :**

- Reins Polykystiques.
- Néphrite interstitielle chronique.
- Uropathie obstructive.
- Myélome multiple ....etc. (4).

### 4) Conséquences de l'insuffisance rénale :

L'hypertrophie des néphrons restants et l'atrophie rénale revenue à la réduction de plus de 50% de néphrons (5), sont les majeures causes de l'apparition de signes cliniques qui débutent par:

- ♣ Asymptomatique.
- ♣ Progressivement, **L'anémie**, une fatigue excessive à l'effort, un manque d'appétit, un besoin d'uriner plusieurs fois par nuit.
- ♣ Une hypertension artérielle et/ou des œdèmes peuvent être présents.
- ♣ Des crampes (3).

Grâce à la dialyse, la toxicité des toxines urémiques peut être réduite et les troubles de la balance hydrique, des électrolytes et de l'acidose métabolique compensés.

## II. L'anémie rénale chez les malades hémodialysés chroniques :

### 1) Diagnostic :

L'anémie est définie par la baisse du taux d'hémoglobine par unité de volume de sang en dessous des valeurs physiologiques. (6)

Le diagnostic de l'anémie chez le patient hémodialysé se pose lorsque les concentrations d'hémoglobine sont inférieures de plus de deux déviations standard à la moyenne observée dans

une population ajustée sur l'âge et le sexe. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) l'anémie se définit par un taux d'hémoglobine :

- < 13 g/dl chez l'homme
- < 12 g/dl chez la femme non enceinte et enfant de 6 à 14 ans
- < 11 g/dl chez la femme enceinte
- < 14 g/dl chez le nouveau né
- < 12 g/dl chez l'homme de plus de 70 ans. (7)

L'anémie de l'IRC est généralement normochrome normocytaire et arégénérative.

## **2) Physiopathologie :**

L'anémie de l'IR est multifactorielle.

Les causes habituelles sont le **déficit en EPO**, la **diminution de la durée de vie des hématies**, **l'inhibition de l'érythropoïèse par des toxines urémiques**, la **carence martiale** et **l'hypersplénisme**.

### **2-1) Déficit en érythropoïétine :**

Les taux de l'EPO sont bas au cours de l'IR. Cependant, ces taux bas ne sont pas dus seulement à une **production insuffisante**, mais plutôt à une **anomalie de réponse au stimulus** constitué par la baisse du taux d'HBG avec des capacités de production de l'EPO relativement intactes. Il existe également au cours de l'IR une résistance à l'action de l'EPO. En effet, les taux sériques moyens de l'EPO sont plus élevés par rapport aux sujets sains non anémiques : 4 à 29,5 mUI/ml et 4,3 à 6,2 mUI/ml.

### **2-2) Inhibiteurs d'érythropoïèse :**

Les cultures de moelle osseuse de sujets sains incubée avec du sérum urémique, présentent une diminution de la croissance des colonies BFU-E et CFU-E. Ceci suggère la présence d'inhibiteurs d'érythropoïèse dans le sérum des sujets urémiques. Les principales toxines impliquées sont les **cytokines pro-inflammatoires**, **parathormone**, **les polyamines**, et **l'acide furane carboxylique**.

### **2-3) Cytokines pro-inflammatoires :**

L'inflammation conduit à l'anémie par plusieurs mécanismes :

- Inhibition de la prolifération des cellules souches érythrocytaires.

- inhibition de la prolifération de rHuEPO.
- Lésion directe des hématies.
- Diminution de la disponibilité du fer.

#### **2-4) Diminution de la durée de vie des hématies :**

Est une fragilité particulière des hématies au cours de l'IRC. la cause de cette fragilité n'est pas connue avec précision.

#### **2-5) Carence en fer :**

La carence martiale est fréquente au cours de l'IRC. Chez les hémodialysés, une valeur inférieure à 100 µg/l indique une carence absolue en fer.

#### **2-6) Vitamines B6, B12, folates :**

Les déficits en vitamines hydrosolubles telles que l'acide folique et la vitamine B12 sont des causes bien définies d'anémies associées à une macrocytose.

### **3) Conséquence de l'anémie :**

De nombreuses manifestations de l'anémie ont été décrites notamment le risque cardiovasculaire : l'anémie augmente le travail cardiaque, favorise l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) et aussi le remodelage des grosses artères, et finalement, un dysfonctionnement systolique avec insuffisance cardiaque.

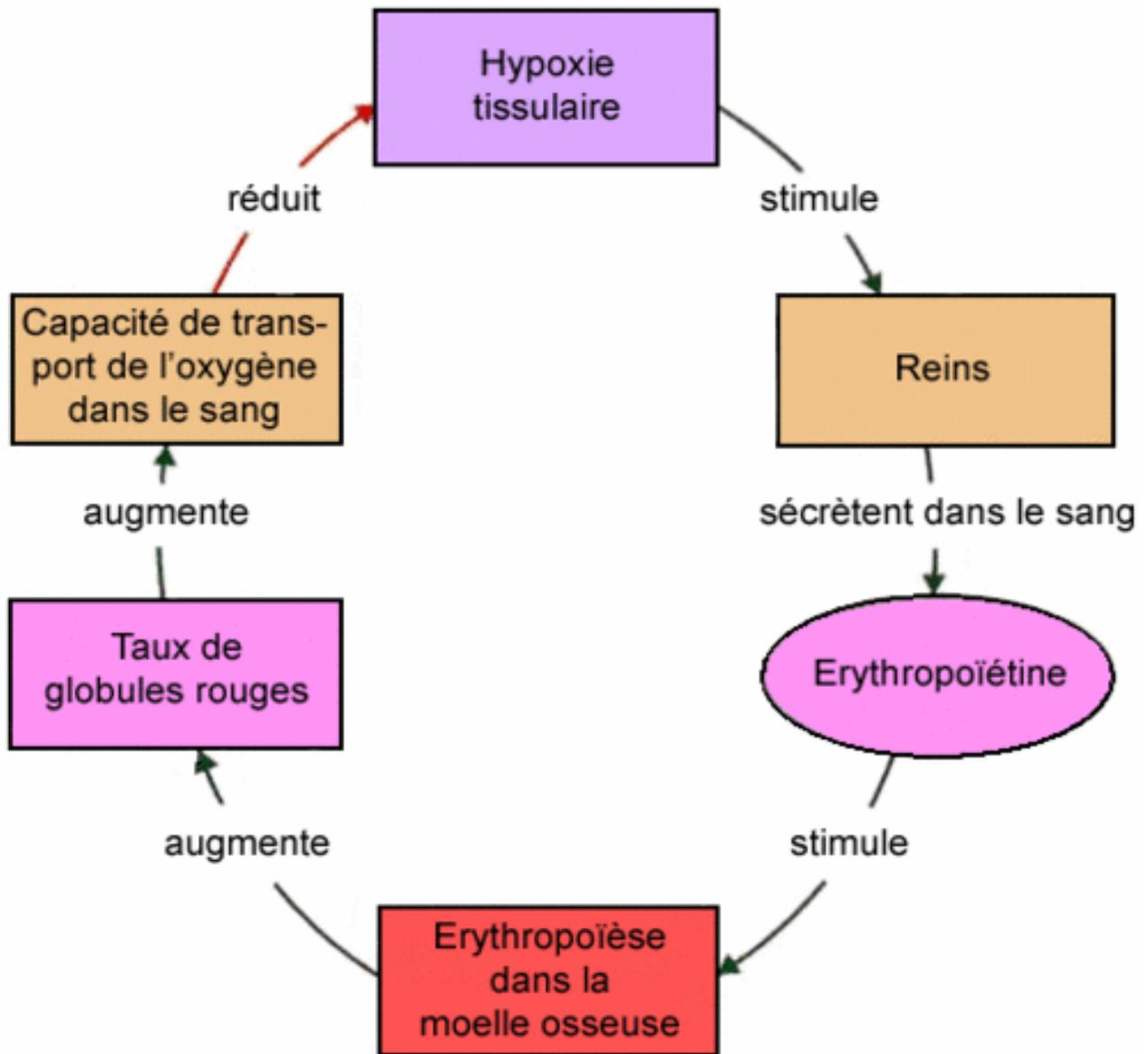
## **III – L'apport d'érythropoïétine :**

### **□ Définition :**

**L'érythropoïétine (EPO)** est une glycoprotéine produite par les cellules interstitielles rénales qui stimule la production de globules rouges dans la moelle osseuse. Sa sécrétion est déclenchée par l'hypoxie. (8)

**En cas d'insuffisance rénale, l'érythropoïétine est déficiente à cause de l'installation progressive de la fibrose interstitielle responsable de l'apoptose des cellules myofibroblastiques à l'origine de la synthèse de l'EPO. Alors on peut la remplacée par une érythropoïétine de synthèse (rHuEPO).** (9)

**La concentration plasmatique normale d'EPO est de 5 à 25 mUI/ml.**

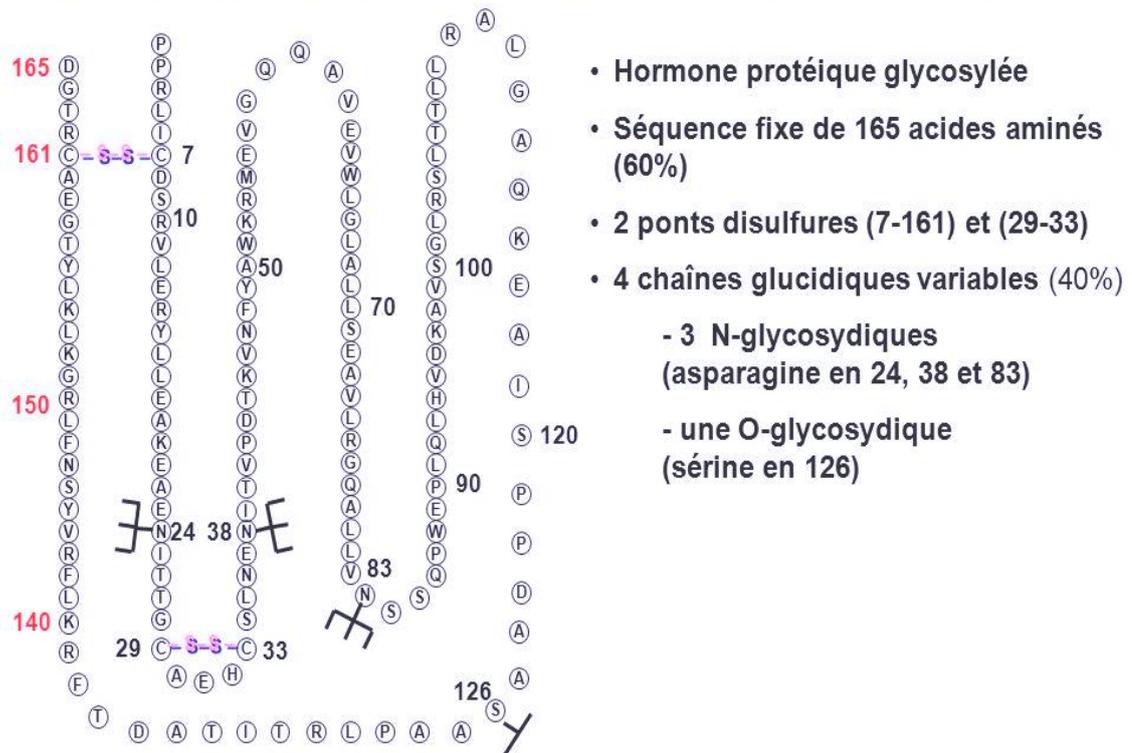


**Figure 1 : le rôle de l'érythropoïétine**

□ **Structure :**

L'EPO humaine est une glycoprotéine de 30 kDa contenant 165 acides aminés à laquelle sont liées quatre chaînes d'hydrate de carbone contenant chacune entre deux et quatre molécules d'acide sialique. Il existe plusieurs isoformes de l'EPO, définies par le nombre de molécules d'acide sialique (entre 4 et 14), leur comportement biologique, l'affinité pour leur récepteur, et leur demi-vie.

# Structure de l'EPO humaine native



**Figure 2 : Structure de l'EPO humaine native**

## □ Origine :

La production de rHuEPO dès la fin des années 80 a été possible grâce au clonage et à l'expression du gène de l'EPO. Dès 1988, deux formes de rHuEPO sont disponibles comme outils thérapeutiques. Il s'agit de l'époétine alpha et bêta.

- L'EPO se fixe dans la moelle osseuse sur des récepteurs spécifiques de précurseurs érythroïdes stimulant la phase terminale de différenciation en érythrocytes.
- Les différentes rHuEPO sur le marché ont démontré une efficacité similaire pour corriger l'anémie rénale et le choix doit se baser sur leur demi-vie, ainsi que leur mode et intervalle d'administration

## □ les malades ciblés :

L'EPO doit être prescrit à tous les patients dont l'hémoglobinémie mesurée deux fois à 15 jours d'intervalle est inférieure à 10g/dl.

## □ La quantité et la Fréquence des prises :

Les Agents Stimulant l'Erythropoïèse (ASE) peuvent être administrés par **voie intra veineuse** ou **sous cutanée sauf** pour **l'érythropoïétine alpha (Eprex®)** qui ne doit pas être administrée par voie sous cutanée en raison de la majoration de risque d'érythroblastopénie.

La dose d'érythropoïétine doit être ajustée suivant l'évolution de l'hémoglobinémie :

♣ **La phase de correction :** Pendant cette phase initiale, l'hémoglobinémie doit être surveillée toutes les deux à quatre semaines. Son augmentation doit être de 1 à 2 g/dl/mois.

♣ **La phase d'entretien :** Une fois l'Hb est stabilisée elle sera surveillée tous les uns à deux mois. **(10)**, il faut maintenir une valeur moyenne entre 11 et 12 g/dl.

## □ Résistance relative au traitement :

**La résistance relative au traitement par la rHuEPO** est définie par l'incapacité à atteindre la valeur-cible d'hémoglobine malgré une dose maximum d'EPO, ou par la nécessité de maintenir cette dose pour stabiliser le taux d'hémoglobine.

Les deux causes les plus fréquentes de réponse incomplète à l'administration de rHuEPO sont :

- **Déficit absolu ou fonctionnel en fer et une source de spoliation sanguine.**
- **Infection ou d'un syndrome inflammatoire :** l'érythropoïèse est inhibée par l'effet de cytokines bloquant la maturation des cellules progénitrices de la lignée rouge.

Parmi les autres causes de résistance à la rHuEPO, relevons :

- **l'augmentation du taux plasmatique de la parathormone.**

La diminution de la masse fonctionnelle rénale entraîne :

La baisse de débit de filtration glomérulaire, diminution de l'excrétion urinaire de phosphate, diminution de la production de 1,25(OH) vitamine D3 par la baisse de l'activité 3 alpha hydroxylase, avec comme conséquence une moindre absorption digestive du calcium.

Ces phénomènes entraînent : augmentation de phosphorémie et une baisse de calcémie

Les adaptations endocrines : augmentation de la sécrétion de FGF23 par l'os, pour augmenter l'excrétion urinaire de phosphate. Et une augmentation de sécrétion de la PTH, pour maintenir la calcémie en mobilisant les réserves osseuses de calcium.

## IV – Généralités :

### Le sang :

Le **sang** est un liquide constitué de cellules baignant dans un milieu nutritif appelé plasma sanguin, Le sang sert à diffuser le dioxygène (O<sub>2</sub>) et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps, et à transporter les déchets tels que le dioxyde (CO<sub>2</sub>) ou les déchets azotés vers les sites d'évacuation (intestins, reins, poumons).

Éléments figurés	Les globules rouges (hématies)	les globules blancs (leucocytes)	plaquettes (thrombocytes)
Rôle	Contiennent l'hémoglobine, permettent le transport d'oxygène	impliqués dans le système immunitaire	Jouant un rôle fondamental dans l'hémostase.

**Tableau 3 : Les éléments figurés du sang**

- **Un humain adulte est doté d'environ 5 litres de sang.**
- **C'est la moelle osseuse qui produit les cellules sanguines au cours d'un processus appelé hématopoïèse.**

### Le plasma :

Est principalement constitué d'eau ainsi que les nutriments et les déchets issus de différentes réactions de l'organisme, et des protéines.

- **Il est possible de séparer le plasma des éléments solides du sang en pratiquant une centrifugation.**

### Domaines et bio-analyses effectuée au laboratoire :

#### ➤ Hématologie :

Est la Science qui étudie la physiologie et la pathologie du sang, ainsi que les différentes cellules hématopoïétiques (Hématies, Leucocytes et Plaquettes sanguines) et taux liés aux hématies (Hémoglobine et Hématocrite).

### **a. Hémogramme Et Numération Formule Sanguine(NFS) :**

La formule de numération sanguine, ou NFS, est l'examen biologique qui permet de comptabiliser les différents éléments figurés du sang. Cette analyse est indispensable pour évaluer une maladie inflammatoire ou infectieuse ou une anémie.

L'hémogramme est le résultat de La formule de numération sanguine, il comprend également le taux d'hémoglobine et certaines valeurs calculées (VGM, TCMH, CCMH, HCT...)

#### **Principe:**

La numération consiste à compter les cellules du sang grâce à un automate. Cet automate est constitué de 2 électrodes de platine entre lesquelles on fait passer un courant électrique: (c'est la méthode Coulter).

### **b. Le Frottis Sanguin :**

#### **Principe :**

Le frottis sanguin est un étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre, colorée par le May Grunwald Giemsa et lue au microscope optique.

### **Coloration de May Grünwald et Giemsa :**

#### **Principe :**

Cette coloration repose sur l'affinité acide-base des colorants et des éléments cellulaires.

Il y a 2 colorants:

**-le May Grünwald** => contenant : l'éosine (acide) et le bleu de méthylène (basique).

**-le Giemsa** => contenant de l'éosine également, et l'azure de méthyle (basique).

- Les éléments cellulaires acides, seront colorés sélectivement par les colorants basiques.  
Qualifiés de basophiles (ADN, cytoplasme des lymphocytes)
- Les éléments cellulaires basiques, seront colorés sélectivement par les colorants acides.  
Qualifiés d'acidophiles ou d'éosinophiles (cytoplasme des hématies)
- Les éléments neutrophiles sont colorés à la fois par les colorants acides et basiques.

#### **➤ Biochimie :**

Ce domaine s'occupe essentiellement des examens biochimiques réalisés par la méthode spectrophotométrique.

## ➤ Hémostase :

### Définition :

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes mis en jeu pour colmater la fuite, l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire, la formation locale d'un caillot et sa dissolution.

### A- Taux de Prothrombine :

#### Principe :

Le taux de prothrombine mesure le temps de recalcification d'un plasma citraté en présence d'un excès de thromboplastine tissulaire facteur (III).

C'est une méthode globale d'exploration de la coagulation extrinsèque en voie exogène.

### B- Temps de Céphaline Activée (TCA) :

C'est le temps nécessaire - après activation par un réactif- à la coagulation du plasma.

Est un test global de détection d'anomalies concernant certains facteurs de coagulation.

Les facteurs explorés sont le VIII (facteur anti-hémophilique A), IX, IX, XII.

Les résultats exprimés en secondes par rapport au témoin. **(11)**

## ➤ Bilan d'urgence :

Les examens de biologie médicale sont réputés urgents lorsque la situation clinique du patient le nécessite. Le délai de rendu de ces examens est le temps entre le prélèvement de l'échantillon et la communication au prescripteur du résultat validé par le biologiste. Les examens de cette liste sont réalisables 24 heures sur 24 heures et 7 jours sur 7 dans la mesure où le laboratoire est de garde.

Les examens réalisés :

Hématologie :	Biochimie	Hémostase :	Microbiologie :
<ul style="list-style-type: none"><li>NF sanguine plaquettes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Toute la biochimie courante automatisée (glycémie, urée, créatinine).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>TP</li><li>TCA,</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>LCR (uniquement après appel du biologiste si suspicion de méningite) .</li><li>Hémoculture.</li></ul>

**Figure 3 : Le bilan d'urgence**

## Chapitre II: MATERIEL ET METHODES

### 1- Matériel biologique :

Le sang



**Figure 4 Le sang**

### 2 – Le prélèvement :

Un **prélèvement sanguin** est une prise de sang réalisée au niveau d'une veine en vue de récolter un échantillon de sang.

Le sang prélevé va être analysé en laboratoire, suivant la prescription. Le prélèvement sanguin donne des informations capitales sur l'état de santé d'un patient.



**Figure 5: Le prélèvement sanguin**



**Figure 6: Le matériel de prélèvement**

### 3 – Les différents tubes de prélèvements :

Il y a 5 types de tubes possibles identifiables par la couleur de leurs bouchons. Pour chaque tube il y a des caractéristiques différentes :

Couleur de tube	Rouge	Violet	Bleu	Noir	Tube stérilet
Signification	Tube sec sans anticoagulant : analyses de biochimie	Contient de l'EDTA qui altère le moins la morphologie des cellules : numération de formule sanguine (NFS), groupe sanguin.	Contient du citrate (bloque le calcium utilisé dans la coagulation) dosage des facteurs de coagulations (TCA, TP, fibrinogène)	Noir idem que le tube bleu mais avec un volume de 1 unité d'anticoagulant pour 4 unités de sang : Analyse de la vitesse de sédimentation	Pour le Liquide céphalo-rachidien

**Tableau 4 : Les différents tubes de prélèvement disponibles au laboratoire**

#### 4- La Numération Formule Sanguine :

Nous a permet de comptabiliser les différents éléments figurés du sang et pour évaluer le niveau de l'anémie chez les hémodialysés. Elle est mesurée à l'aide d'un Coulter à NFS.

##### ➤ Caractéristiques de l'appareil Sysmex XT-1800i :

L'appareil Sysmex XT-1800i est un analyseur automatique d'Hématologie. Utilisé pour le diagnostic in vitro en laboratoires cliniques. Il est capable d'analyser et de livrer les résultats de 21 paramètres d'un échantillon sanguin.

##### Principe :

L'appareil Sysmex XT-1800i réalise l'analyse du nombre total des leucocytes en utilisant un bloc détecteur photosensible dont le fonctionnement repose sur la méthode de cytométrie de flux et l'utilisation d'un laser à semi-conducteur. Pour les taux d'érythrocytes et de plaquettes sont analysés par le compteur GR qui emploie la méthode de focalisation hydrodynamique. L'hémoglobine (HBG) est analysée par le compteur HBG sur la base de la méthode SLS de détection de l'hémoglobine. (12)



**Figure 7 : L'appareil Sysmex XT-1800i**

## **5- Bilan biochimique d'hémodialyse :**

Il comprend :

- Ionogramme sanguin (Glycémie, Urée, Créatinine, CRP, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Albumine)
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT
- Autres bilans ; Ferritine, PTH, PAL, Vit D3...

### **➤ Caractéristiques de l'appareil BA400 :**

Le BA400 est un **analyseur de biochimie** clinique et de turbidimétrie conçu pour offrir les meilleures performances aux laboratoires.

Il possède environ 135 positions pour les échantillons, les témoins et les étalons, adaptées pour des tubes primaires ou pédiatriques, avec lecture de codes-barres pour 90 d'entre eux. Conteneurs haute capacité pour solution de lavage et déchets, capables de fonctionner en continu durant 8 heures sans re-remplissage/vidage. Alimentation en eau et vidange automatisées avec réservoirs internes susceptibles d'être adaptés facilement à toute installation de laboratoire. **(13)**



**Figure 8 : Automate de biochimie (BA400)**

La tâche principale du technicien est de confirmer la bonne utilisation de l'appareil, pour cela, tous les matins un contrôle est effectué pour pouvoir confirmer le bon fonctionnement de la machine.

### **6- L'appareil de dialyse :**

L'appareillage d'hémodialyse comprend :

- un circuit pour le sang, doté d'une **pompe** qui aspire le sang et le renvoie dans le corps une fois nettoyé ;
- une machine (un **générateur**) qui produit un liquide stérile, dont la composition est adaptée au corps humain ; ce liquide est appelé dialysat ;
- entre les deux, un petit cylindre essentiel appelé **dialyseur**.



**Figure 9 :L'appareil de dialyse**

## 7- L'hémodialyse :

L'hémodialyse est une technique de suppléance rénale utilisée chez les personnes dont les reins ne fonctionnent pas bien ou ont cessé de fonctionner.

### Principe :

Cette méthode permet d'épurer le sang et d'éliminer l'eau en excès par le biais d'échanges entre le sang du malade et un liquide stérile (le dialysat) avec un filtre (dialyseur). Elle consiste à faire passer le sang du sujet à travers des membranes d'un circuit d'épuration extracorporelle. Celui-ci filtre le sang et le débarrasse des déchets normalement éliminés par les reins avant de le réinjecter au patient insuffisant rénal, Les échanges se font selon un processus de diffusion.

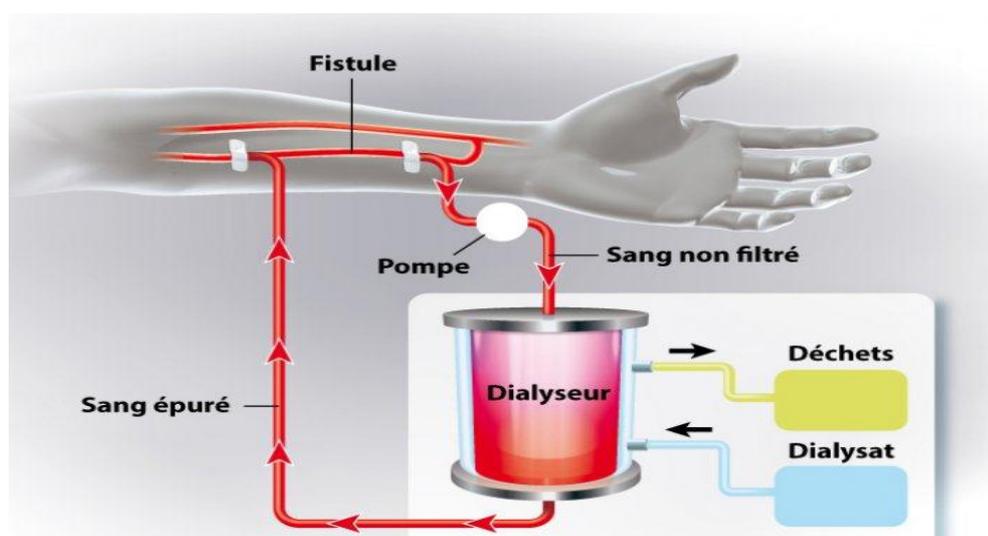


Figure 10: Principe d'hémodialyse

## 8) Abords vasculaires :

Il existe deux types d'accès vasculaire :

- La fistule artérioveineuse :

La fistule artérioveineuse est créée chirurgicalement en connectant une artère et une veine du bras. Elle représente l'accès vasculaire de premier choix pour :

Sa facilité d'emploi, son faible taux d'infection, sa durée de vie de plusieurs années.

- Le cathéter central veineux :

Un cathéter est un tube creux de plastique souple que le médecin place dans une veine du cou (veine jugulaire), de l'épaule (veine sous-clavière) ou de la cuisse (veine fémorale). Placé provisoirement ou de façon permanente, il constitue un accès pour réaliser une dialyse.

## Fréquence :

✚ Les séances ont lieu une, deux à trois fois par semaine et durent de 3 à 6 heures. La durée de la séance dépend de stature du patient, de prise de poids entre chaque séance et des résultats sanguins.

✚ La prise de poids représente la quantité de liquides que nos reins n'ont pas éliminés (eau, thé, café, fruits, etc.). Plus elle est importante, plus la séance sera difficile à supporter (risque de crampes, de fatigue et d'hypotension). Entre chaque séance, une prise de poids inférieure à 5% du poids corporel est recommandée.

❖ En plus des techniques que nous avons réalisées au sien du laboratoire, on a fait aussi une étude descriptive rétrospective après recueil des données issues des dossiers médicaux de l'ensemble des patients sous traitement qui injectent de l'EPO, dans le service d'hémodialyse du CHP IBN BAJA, du mois Octobre 2017 au mois Mars 2018. A fin de suivre l'effet d'EPO sur l'évolution de l'hémoglobine chez les patients insuffisants rénaux anémies.

## Chapitre III: RESULTATS ET DISCUSSION

### 2) Etude rétrospective d'une période de six mois :

En se basant sur les dossiers médicaux de 30 patients traités par l'EPO en hémodialyse, on a réalisé une étude rétrospective de six mois, pour montrer l'intérêt de l'érythropoïétine dans le maintien de la valeur normale d'hémoglobine.

#### *Fiches d'exploitations (Classification selon le sexe)*

##### *❖ Sexe masculin :*

<u>Patients</u>	<u>Age / Poids</u>	<u>To (administration d'EPO alpha)</u>		<u>Après un mois</u>	<u>Après six mois</u>
<u>1</u>	68ans, 69Kg	Dose d'EPOUI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	8,5	9,3	11,1
<u>2</u>	32ans, 60 Kg	Dose d'EPOUI/kg/semaine	2000-3000	2000	2000
		HB (g/dl)	7,7	12,4	13
<u>3</u>	61ans, 66Kg	Dose d'EPOUI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000×2
		HB (g/dl)	10	11,1	10,9
<u>4</u>	31ans, 60Kg500	Dose d'EPOUI/kg/semaine	4000×2	6000×2	4000×2
		HB (g/dl)	7,4	7,4	9,6
<u>5</u>	44ans, 53Kg500	Dose d'EPOUI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000×2
		HB (g/dl)	9,3	11,8	13,4
<u>6</u>	29ans ,54Kg	Dose d'EPOUI/kg/semaine	6000×2	6000×2	4000×2
		HB (g/dl)	9,4	10,2	10
<u>7</u>	30ans, 47Kg	Dose d'EPOUI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	10,4	10,8	11,3
<u>8</u>	36 ans, 48Kg500	Dose d'EPOUI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	10,6	10,6	11

<u>9</u>	79 ans, 73Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2/sem	2000×2/sem	2000×2/sem
		HB (g/dl)	9,6	10,2	10,3
<u>10</u>	27ans	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000×2	6000×2	2000×2
		HB (g/dl)	6,3	7	11,5

**Tableau 5 : Patients (masculins) hémodialysés sous traitement d'EPO**

❖ *Sexe féminin :*

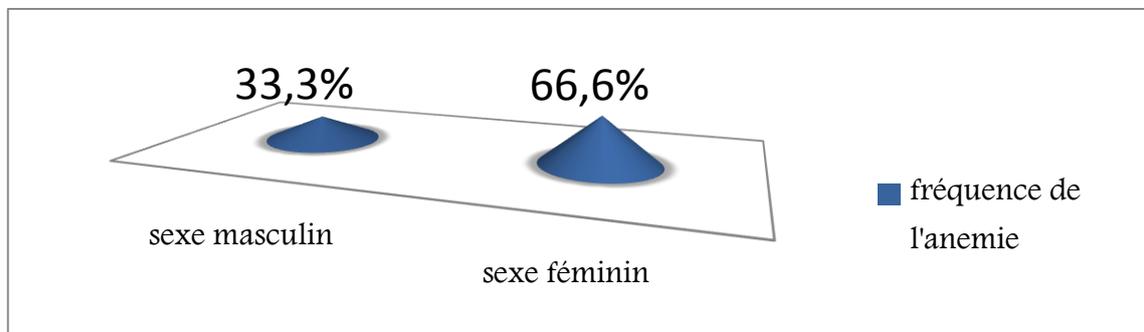
<u>Patients</u>	<u>Age / Poids</u>	<u>To (administration d'EPO alpha)</u>		<u>Après un mois</u>	<u>Après six mois</u>
<u>1</u>	61ans, 52Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000×2
		HB (g/dl)	8	9,7	11
<u>2</u>	63ans, 47Kg500	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	11,9	11,8	11,6
<u>3</u>	56ans, 58Kg500	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000×2	6000×2	6000×2
		HB (g/dl)	5,6	5,8	8,4
<u>4</u>	31ans, 44Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000×2
		HB (g/dl)	10,8	11,7	11,3
<u>5</u>	31ans, 60Kg500	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	11,6	11,3	12,4
<u>6</u>	66ans, 60Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000×2	4000×2	2000×2
		HB (g/dl)	7,7	8,6	9,3
<u>7</u>	35Kg500	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	10,9	11,4	11,3
<u>8</u>	74Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000×2	4000-2000	6000-2000
		HB (g/dl)	6,1	6,9	10,2

<u>9</u>	46Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000×2	2000×2	2000×2
		HB (g/dl)	7,5	10,4	10,5
<u>10</u>	85ans, 57Kg500	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	9,3	10,3	11,5
<u>11</u>	77ans ,54Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000×2
		HB (g/dl)	9,5	12	10,9
<u>12</u>	61ans ,42Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000×2	4000×2	2000×2
		HB (g/dl)	7,7	7,8	9,3
<u>13</u>	34ans ,56Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	4000×2	2000×2
		HB (g/dl)	8,3	8,8	9,9
<u>14</u>	73ans ,66Kg	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	4000×2	2000
		HB (g/dl)	9,2	9,8	11,7
<u>15</u>	66ans	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	4000×2	2000
		HB (g/dl)	9,6	12,1	11,5
<u>16</u>	26ans	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	2000×2	2000
		HB (g/dl)	11,3	11,5	11,5
<u>17</u>	60ans	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000-2000	4000-2000	2000×2
		HB (g/dl)	9	9,6	9,6
<u>18</u>	34ans	Dose d'EPO UI/kg/semaine	4000×2	6000×2	4000×2
		HB (g/dl)	7,2	7,9	8,8
<u>19</u>	62 ans	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000×2	4000×2	2000
		HB (g/dl)	9,3	12,6	13,3
<u>20</u>	12ans, 26 Kg500	Dose d'EPO UI/kg/semaine	2000-3000	2000×2	2000×2
		HB (g/dl)	10,5	11,6	11,9

**Tableau 6 : Patients (Féminines) hémodialysés sous traitement d'EPO**

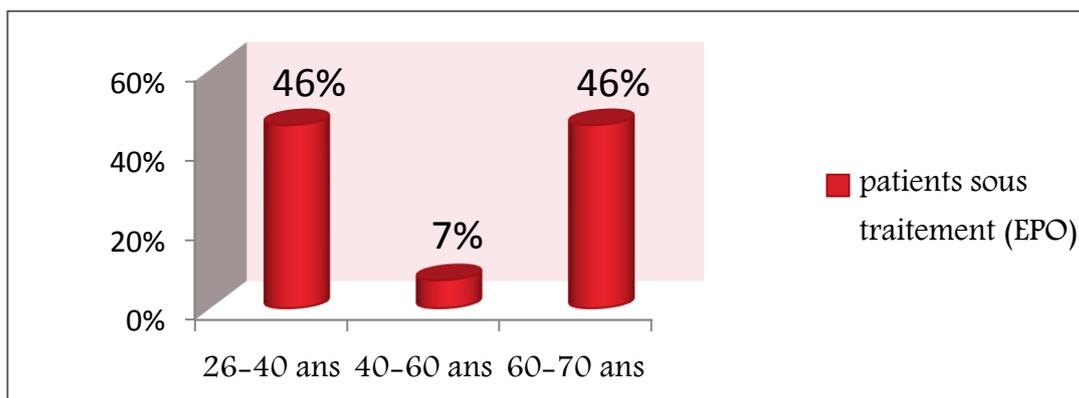
## ➤ Discussion des résultats :

Cette évaluation a révélé que la majorité des malades - présentent une anémie causée par un déficit d'érythropoïétine, et qui sont sous traitement (**Apport de rHuEPO alpha**) – sont des femmes [66,6 %], en plus d'une fille âgée de 12ans. Concernant les hommes, on trouve presque [33,3 %].



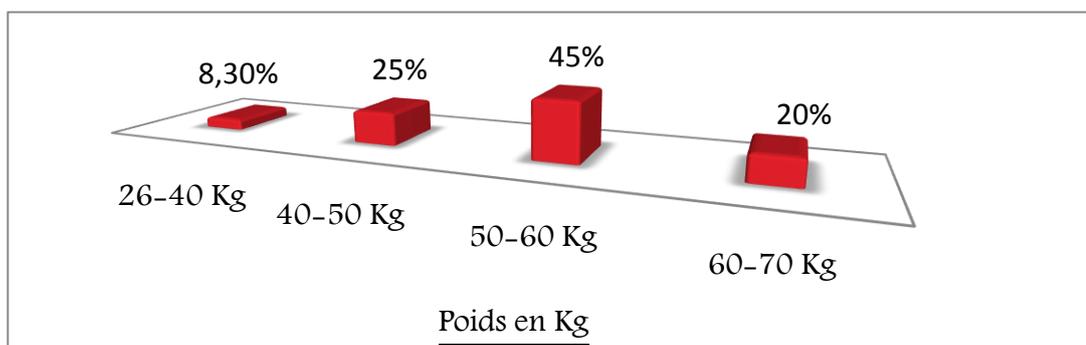
**Figure 11 : Les patients sous traitement (EPO), classés selon le sexe**

- ✓ l'âge de la majorité des patients sous traitement est compris entre 26-40 ans et 60-70 ans. L'âge des femmes est compris entre [26-85ans]. L'âge des hommes est compris entre [27-79ans].



**Figure 12: Les patients sous traitement (EPO), classés selon l'âge**

- ✓ Les doses de rHuEPO sont recommandées en tenant compte du poids et de la concentration d'Hémoglobine de départ, plus le poids corporel augmente, plus la dose de rHuEPO augmente.



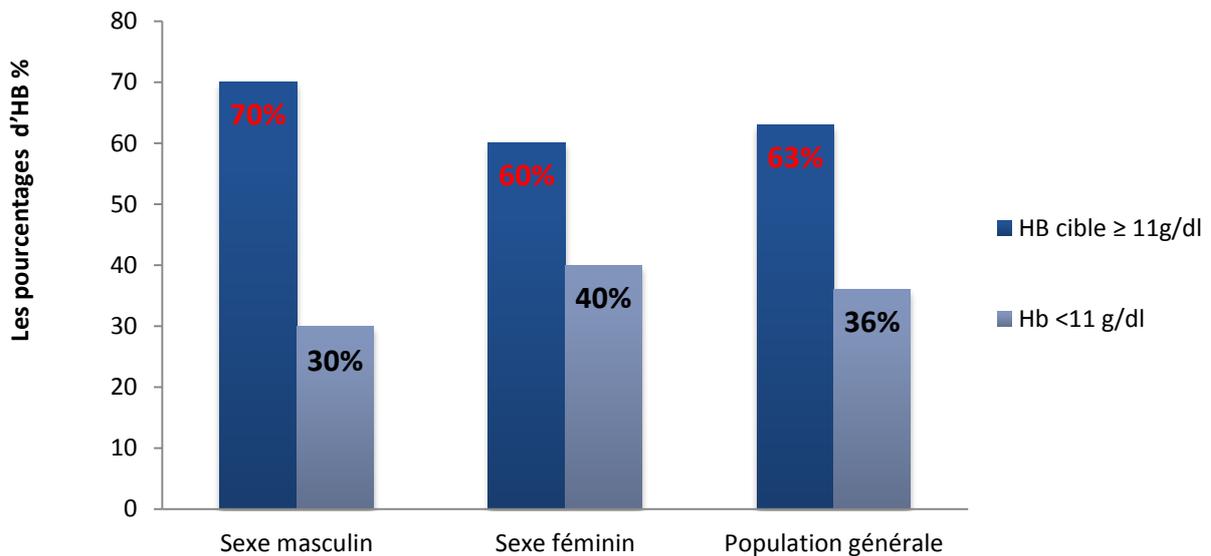
**Figure 13 : Les patients sous traitement (EPO), classés selon le poids**

- Lorsque : [Hb] < 8, La dose maximale injectée peut atteindre jusqu'à 6000 UI/Kg deux fois par semaine.
- Lorsque : [Hb] > 8, La dose minimale injectée est de 2000 UI/Kg, une ou deux fois par semaine.

✓ Les pourcentages de correction d'Hb par l'rHuEPO :

	taux d'Hb cible : ≥ 11g/dl	taux d'Hb <11 g/dl (ne répondent pas au traitement)
sexe masculin (10 patients)	70%	30%
sexe féminin (20 patientes)	60%	40%
la population totale (30 patients)	63%	36 %

**Tableau 7 : pourcentages de correction d'Hb par l'rHuEPO**



**Figure 14 : La variation des taux d'Hb chez les hémodialysés du CHP-TAZA, après six mois de traitement**

✓ En général le traitement par l' rHuEPO aboutit à :

- augmentation des réticulocytes ;
- normalisation du volume globulaire (VGM) ;
- augmentation du nombre de globules rouges;
- augmentation du taux d'hémoglobine circulante.

Dans cette étude il existe un seul cas de résistance à l'EPO (marqué en jaune dans le tableau au dessus), puisque les concentrations d'Hb n'augmentent pas malgré l'injection des doses plus élevées d'EPO .Alors il est nécessaire de passer à la transfusion sanguine.

✓ Il est important de signaler que 23% des patients sous dialyse sont soumis à une injection de Fer par voie intra veineuse (une ampoule par 15 jours ou par un mois) afin de maintenir ou atteindre les cibles d'hémoglobinémie.

## CONCLUSION :

**Donc l'érythropoïétine recombinante, par ses effets quasi semblable à celle de l'érythropoïétine naturelle, malgré le problème de la résistance, a permis d'éviter les transfusions sanguines, limiter les complications cardiovasculaires de l'anémie, améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie des patients hémodialysés.**

**Pendant cette période, on aboutit à des bons résultats puisque la majorité des patients (63%) ont été répondus au traitement.**

**A la lumière de cette étude, on peut émettre les recommandations suivantes :**

- ✓ **Suivi régulier (mensuel) du bilan biochimique (sérique, cellulaire), trimestriel du bilan martial des hémodialysés : « Bon diagnostic, bon traitement ».**
- ✓ **Assurer un service de maintenance de qualité pour tout le matériel et équipements d'hémodialyse, qui contribue à augmenter leurs disponibilités et à préserver leurs fiabilités.**
- ✓ **Sensibiliser les patients à conserver un bon régime diététique.**
- ✓ **Enfin, Encourager le don d'organes et la transplantation rénale comme possibilité d'éviter la dialyse, et donc d'éviter les risques d'anémie.**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Joly Dominique : Néphrologie, 3eme Ed., Vernazobre-Grego. 2002. Page : 186-189, 212-228
- (2) Borel Jacques-Paul., Caron Jacques, Chanard Jacques, Gougeon Jacques Pierre, Maquart François-Xavier, POTRON Gérard, Randoux Alain et Zeitoun Paul: Comment prescrire et interpréter un examen de biochimie. Maloine 2 ème Ed.1984. Page : 731-734-741
- (3) Olmer Michel, Paul Jungers, Nguyen-Khoa Man Yann : Vivre avec une maladie des reins 3eme page. 2007. Page : 16
- (4) Gilles Cote ; Pierre Nantel, Vincent Pichette, Paul René de cotret, Michel Valée : Médecin conseil, Agence de la santé et des services sociaux du Bas- Saint-Laur Ant. 2008. Page : 1
- (5) QUERIN Serge et Valiquette Luc : Physiopathologie des maladies des reins et des voies urinaires. Edisem Inc.2000. Page : 3-6, 24,103-116
- (6) Jean Bernard, Jean-Paul Lévy et Bruno Varet. Abrégé d'hématologie-Paris : Masson, 1998.- 9ed ; 352p .21cm. 616.15BER
- (7) Barjon P. 82 l'insuffisance rénale chronique. Néphrologie, 1991, 8, **179-212.**
- (8) Martzolff Richard. Encyclopédie médicale Vulgaris. 2009
- (9) Sante-medecine.journaldesfemmes.
- (10) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSPS): Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte recommandation. 2005. Page : 286-287-288-289
- (11) Boneu B. Et Cazenave J.B., 1982. Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose.
- (12) Société Mégaflex, pour l'appareil Sysmex XT-1800
- (13) Médical expo et biosystèmes pour l'appareil BA400.