



N°1916/18

Année : 2017 – 2018

THESE

Présentée en vue de l'obtention du
**DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

BONGBAGUIE ADELAIDE SOPI

**VALEURS USUELLES DE LA PARATHORMONE CHEZ
LES ADULTES NOIRS AFRICAINS PRESUMES SAINS
EN COTE D'IVOIRE**

Soutenue publiquement le 04 / 06 / 2018

COMPOSITION DU JURY :

Président : Madame KOUAKOU SIRANSY, Professeur titulaire
Directeur de thèse : Madame HAUHOUOT ATTOUNGBRE M.L, Professeur titulaire
Asseseurs : Madame SANGARE TIGORI BEATRICE, Maître de conférences agrégé
: Monsieur KONAN KONAN JEAN LOUIS, Maître-assistant

**ADMINISTRATION ET
PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. HONORARIAT

Directeurs/Doyens Honoraires :	Professeur RAMBAUD André
	Professeur FOURASTE Isabelle
	Professeur BAMBA Moriféré
	Professeur YAPO Abbé †
	Professeur MALAN Kla Anglade
	Professeur KONE Moussa †
	Professeur ATINDEHOU Eugène

II. ADMINISTRATION

Directeur	Professeur KONE-BAMBA Diénéba
Sous-directeur Chargé de la Pédagogie	Professeur IRIE-N'GUESSAN Amenan
Sous-directeur Chargé de la Recherche	Professeur SAWADOGO Duni
Secrétaire Principal	Madame NADO-AKPRO Marie Josette
Documentaliste	Monsieur N'GNIMMIEN Koffi Lambert
Intendant	Monsieur GAHE Alphonse
Responsable de la Scolarité	Madame DJEDJE Yolande

III. PERSONNEL ENSEIGNANT PERMANENT

1. PROFESSEURS TITULAIRES

M. ABROGOUA Danho Pascal	Pharmacie Clinique
Mmes AKE Michèle	Chimie Analytique, Bromatologie
ATTOUNGBRE HAUHOUOT M.L.	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. DANO Djédjé Sébastien	Toxicologie.
INWOLEY Kokou André	Immunologie
Mme KONE BAMBA Diéneba	Pharmacognosie
M. KOUADIO Kouakou Luc	Hydrologie, Santé Publique
Mme KOUAKOU-SIRANSY Gisèle	Pharmacologie
MM. MALAN Kla Anglade	Chimie Analytique, Contrôle de Qualité
MENAN Eby Ignace	Parasitologie - Mycologie
M. MONNET Dagui	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme SAWADOGO Duni	Hématologie
M. YAVO William	Parasitologie - Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. AHIBOH Hugues	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme AKE-EDJEME N'guessan Angèle	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM.AMARI Antoine Serge G.	Législation
AMIN N'Cho Christophe	Chimie Analytique, Contrôle Qualité
BONY François Nicaise	Chimie Analytique, Contrôle Qualité
DALLY Laba Ismael	Pharmacie Galénique
DEMBELE Bamory	Immunologie
DJOHAN Vincent	Parasitologie –Mycologie
GBASSI K. Gildas	Chimie Physique Générale
Mme IRIE-N'GUESSAN Amenan	Pharmacologie
M. KOFFI Angely Armand	Pharmacie Galénique
Mme SACKOU-KOUAKOU Julie	Santé Publique
MM.KOUASSI Dinard	Hématologie
LOUKOU Yao Guillaume	Bactériologie-Virologie
OGA Agbaya Stéphane	Santé Publique et Economie de la Santé
OUASSA Timothée	Bactériologie-Virologie
OUATTARA Mahama	Chimie Organique et Thérapeutique
Mmes POLNEAU-VALLEE Sandrine	Mathématiques-Statistiques
SANGARE TIGORI Béatrice	Toxicologie
MM. YAPI Ange Désiré	Chimie organique et thérapeutique
ZINZENDORF Nanga Yessé	Bactériologie-Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

MM.ADJAMBRI Adia Eusebé	Hématologie
ADJOUNGOUA Attoli Léopold	Pharmacognosie
Mmes ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Immunologie
AKA ANY-GRAH Armelle A. S.	Pharmacie Galénique
ALLA-HOUNSA Annita Emeline	Santé Publique
M. ANGORA Kpongbo Etienne	Parasitologie - Mycologie
Mmes AYE-YAYO Mireille	Hématologie
BAMBA-SANGARE Mahawa	Biologie Générale
MM. CABLAN Mian N'Dedey Asher	Bactériologie-Virologie
CLAON Jean Stéphane	Santé Publique
Mmes DIAKITE Aïssata	Toxicologie

FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Pharmacognosie
M. KASSI Kondo Fulgence	Parasitologie-Mycologie
Mme KONAN-ATTIA Akissi Régine	Santé Publique
M. KONAN Konan Jean Louis	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mmes KONATE Abibatou	Parasitologie-Mycologie
KOUASSI-AGBESSI Thérèse	Bactériologie-Virologie
MM. MANDA Pierre	Toxicologie
N'GUESSAN Alain	Pharmacie Galénique
Mme VANGA ABO Henriette	Parasitologie-Mycologie
M. YAYO Sagou Eric	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme. BARRO-KIKI Pulchérie	Parasitologie - Mycologie

4. ASSISTANTS

MM. ADIKO Aimé Cézaire	Immunologie
AMICHIA Attoumou Magloire	Pharmacologie
Mmes AKOUBET-OUAYOGODE A.	Pharmacognosie
ALLOUKOU-BOKA Paule-M.	Législation
APETE Sandrine	Bactériologie-Virologie
BEDIAKON-GOKPEYA M.	Santé Publique
BLAO-N'GUESSAN Amoin R. J.	Hématologie
MM. BROU Amani Germain	Chimie Analytique
BROU N'Guessan Aimé	Pharmacie Clinique
COULIBALY Songuigama	Chimie Organique et Thérapeutique
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Pharmacologie
DJATCHI Richmond Anderson	Bactériologie-Virologie
Mmes DONOU-N'DRAMAN Aha E.	Hématologie
DOTIA Tiepordan Agathe	Bactériologie-Virologie
M. EFFO Kouakou Etienne	Pharmacologie
Mme KABLAN-KASSI Hermance	Hématologie
MM. KABRAN Tano Kouadio Mathieu	Immunologie
KACOU Alain	Chimie Organique et Thérapeutique
KAMENAN Boua Alexis Thierry	Pharmacologie
KOFFI Kouamé	Santé Publique
KONAN Jean Fréjus	Biophysique
Mme KONE Fatoumata	Biochimie et Biologie Moléculaire
MM. KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Chimie Organique et Thérapeutique

KOUAKOU Sylvain Landry	Pharmacologie
KOUAME Denis Rodrigue	Immunologie
KOUAME Jérôme	Santé Publique
KPAIBE Sawa André Philippe	Chimie Analytique
Mme KRIZO Gouhonon Anne-A.	Bactériologie-Virologie
MM. LATHRO Joseph Serge	Bactériologie-Virologie
MIEZAN Jean Sébastien	Parasitologie-Mycologie
N'GBE Jean Verdier	Toxicologie
N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Chimie Organique et Thérapeutique
Mmes N'GUESSAN Kakwokpo C.	Pharmacie Galénique
N'GUESSAN-AMONKOU A. C.	Législation
ODOH Alida Edwige	Pharmacognosie
SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Biochimie et Biologie Moléculaire
SICA-DIAKITE Amelanh	Chimie Organique et Thérapeutique
TANOH-BEDIA Valérie	Parasitologie-Mycologie
M. TRE Eric Serge	Chimie Analytique
Mme TUO Awa	Pharmacie Galénique
M. YAPO Assi Vincent De Paul	Biologie Générale
Mme YAPO-YAO Carine Mireille	Biochimie

5. CHARGEES DE RECHERCHE

Mmes ADIKO N'dri Marcelline	Pharmacognosie
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Santé Publique

6. ATTACHE DE RECHERCHE

M. LIA Gnahoré José Arthur	Pharmacie Galénique
----------------------------	---------------------

7. IN MEMORIUM

Feu KONE Moussa	Professeur Titulaire
Feu YAPO Abbé Etienne	Professeur Titulaire
Feu COMOË Léopold	Maître de Conférences Agrégé
Feu GUEU Kaman	Maître Assistant
Feu ALLADOUM Nambelbaye	Assistant

Feu COULIBALY Sabali	Assistant
Feu TRAORE Moussa	Assistant
Feu YAPO Achou Pascal	Assistant

IV. ENSEIGNANTS VACATAIRES

1. PROFESSEURS

MM. DIAINE Charles	Biophysique
OYETOLA Samuel	Chimie Minérale

2. MAITRES DE CONFERENCES

M. KOUAKOU Tanoh Hilaire	Botanique et Cryptogamie
YAO N'Dri Athanase	Pathologie Médicale

3. MAITRE-ASSISTANT

M. KONKON N'Dri Gilles	Botanique, Cryptogamie
------------------------	------------------------

4. NON UNIVERSITAIRES

MM. AHOUSSE Daniel Ferdinand	Secourisme
COULIBALY Gon	Activité Sportive
M. DEMPAN Anoh Joseph	Zoologie
M. GOUEPO Evariste	Techniques Officinales
Mme KEI-BOGUINARD Isabelle	Gestion
MM. KOFFI ALEXIS	Anglais
KOUA Amian	Hygiène
KOUASSI Ambroise	Management
N'GOZAN Marc	Secourisme
KONAN Kouacou	Diététique
Mme PAYNE Marie	Santé Publique

**COMPOSITION DES
LABORATOIRES ET
DEPARTEMENTS DE L'UFR
SCIENCES
PHARMACEUTIQUES ET
BIOLOGIQUES**

I. BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

Professeur LOUKOU Yao Guillaume	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs OUASSA Timothée ZINZENDORF Nanga Yessé	Maître de Conférences Agrégé Maître de Conférences Agrégé
Docteurs CABLAN Mian N'Dédey Asher KOUASSI AGBESSI Thérèse	Maître-assistant Maitre-assistant
APETE Sandrine	Assistante
DJATCHI Richmond Anderson	Assistant
DOTIA Tiepordan Agathe	Assistante
KRIZO Gouhonon Anne-Aymonde	Assistante
LATHRO Joseph Serge	Assistant

II. BIOCHIMIE, BIOLOGIE MOLECULAIRE, BIOLOGIE DE LA REPRODUCTION ET PATHOLOGIE MEDICALE

Professeur MONNET Dagui	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs HAUHOUOT ép. A. M.L. AHIBOH Hugues	Professeur Titulaire Maître de Conférences Agrégé
AKE-EDJEME N'Guessan Angèle	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs KONAN Konan Jean Louis YAYO Sagou Eric	Maître-assistant Maître-assistant
KONE Fatoumata SIBLI-KOFFI Akissi Joëlle	Assistante Assistante
YAPO-YAO Carine Mireille	Assistante

III. **BIOLOGIE GENERALE, HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE**

Professeur SAWADOGO Duni	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs INWOLEY Kokou André	Professeur Titulaire
DEMBELE Bamory	Maître de Conférences Agrégé
KOUASSI Dinard	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs ABOLI-AFFI Mihessé Roseline	Maître-assistant
ADJAMBRI Adia Eusebé	Maître-assistant
AYE-YAYO Mireille	Maître-assistante
BAMBA-SANGARE Mahawa	Maître-assistant
ADIKO Aimé Cézaire	Assistant
DONOU-N'DRAMAN Aha Emma	Assistante
KABLAN-KASSI Hermance	Assistante
KABRAN Tano K. Mathieu	Assistant
KOUAME Denis Rodrigue	Assistant
N'GUESSAN-BLAO A. Rebecca S.	Assistante
YAPO Assi Vincent De Paul	Assistant

IV. **CHIMIE ANALYTIQUE, CHIMIE MINERALE ET GENERALE, TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE**

Professeur MALAN Kla Anglade	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs AKE Michèle	Professeur Titulaire
AMIN N'Cho Christophe	Maître de Conférences Agrégé
BONY Nicaise François	Maître de Conférences Agrégé
GBASSI Komenan Gildas	Maître de Conférences Agrégé
BROU Amani Germain	Assistant
KPAIBE Sawa André Philippe	Assistant
TRE Eric Serge	Assistant

V. CHIMIE ORGANIQUE ET CHIMIE THERAPEUTIQUE

Professeur	OUATTARA Mahama	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeur	YAPI Ange Désiré	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	COULIBALY Songuigama	Assistant
	KACOU Alain	Assistant
	KOUAHO Avi Kadio Tanguy	Assistant
	N'GUESSAN Déto Ursul Jean-Paul	Assistant
	SICA-DIAKITE Amelanh	Assistante

VI. PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE, BIOLOGIE ANIMALE ET ZOOLOGIE

Professeur	MENAN Eby Ignace H.	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs	YAVO William	Professeur Titulaire
Professeur	DJOHAN Vincent	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs	BARRO KIKI Pulchérie	Maître-assistante
	ANGORA Kpongbo Etienne	Maître-assistant
	KASSI Kondo Fulgence	Maître-assistant
	KONATE Abibatou	Maître-assistante
	VANGA ABO Henriette	Maître-assistante
	MIEZAN Jean Sébastien	Assistant
	TANOH-BEDIA Valérie	Assistante

**VII. PHARMACIE GALENIQUE, BIOPHARMACIE,
COSMETOLOGIE, GESTION ET LEGISLATION
PHARMACEUTIQUE**

Professeur KOFFI Armand A.	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Professeurs AMARI Antoine Serge G.	Maître de Conférences Agrégé
DALLY Laba Ismaël	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs AKA ANY-GRAH Armelle A.S.	Maître-assistante
N'GUESSAN Alain	Maître-assistant
ALLOUKOU-BOKA P.-Mireille	Assistante
LIA Gnahoré José Arthur	Attaché de recherche
N'GUESSAN Kakwokpo Clémence	Assistante
N'GUESSAN-AMONKOU A. C.	Assistante
TUO Awa	Assistante

**VIII. PHARMACOGNOSIE, BOTANIQUE, BIOLOGIE
VEGETALE, CRYPTOLOGAMIE**

Professeur KONE BAMBA Diénéba	Professeur Titulaire Chef de Département
Docteurs ADJOUGOUA Attoli Léopold	Maître-assistant
FOFIE N'Guessan Bra Yvette	Maître-assistante
ADIKO N'dri Marcelline	Chargée de recherche
AKOUBET-OUAYOGODE Aminata	Assistante
ODOH Alida Edwige	Assistante

**IX. PHARMACOLOGIE, PHARMACIE CLINIQUE ET
THERAPEUTIQUE ET PHYSIOLOGIE HUMAINE**

Professeur ABROGOUA Danho Pascal	Professeur Titulaire Chef de Département
----------------------------------	---

Professeurs KOUAKOU SIRANSY N. G.	Professeur Titulaire
IRIE N'GUESSAN Amenan G.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs AMICHIA Attoumou M.	Assistant
BROU N'Guessan Aimé	Assistant
DJADJI Ayoman Thierry Lenoir	Assistant
EFFO Kouakou Etienne	Assistant
KAMENAN Boua Alexis	Assistant
KOUAKOU Sylvain Landry	Assistant

X. PHYSIQUE, BIOPHYSIQUE, MATHÉMATIQUES, STATISTIQUES ET INFORMATIQUE

Professeur POLNEAU-VALLEE Sandrine	Maître de Conférences Agrégé Chef de Département
Docteur KONAN Jean-Fréjus	Maître-assistant

XI. SANTÉ PUBLIQUE, HYDROLOGIE ET TOXICOLOGIE

Professeur KOUADIO Kouakou Luc	Professeur Titulaire Chef de Département
Professeurs DANO Djédjé Sébastien	Professeur Titulaire
OGA Agbaya Stéphane	Maître de Conférences Agrégé
SACKOU-KOUAKOU J.	Maître de Conférences Agrégé
SANGARE-TIGORI B.	Maître de Conférences Agrégé
Docteurs CLAON Jean Stéphane	Maître-assistant
MANDA Pierre	Maître-assistant
DIAKITE Assata	Maître-assistante

HOUNSA-ALLA Annita Emeline	Maître-assistante
KONAN-ATTIA Akissi Régine	Maître-assistante
OUATTARA N'gnôh Djénéba	Chargée de Recherche
BEDIAKON-GOKPEYA Mariette	Assistante
KOFFI Kouamé	Assistant
NGBE Jean Verdier	Assistant

DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A JESUS, Le Dieu qui a fait le monde et tout ce qui s'y trouve

Etant le Seigneur du ciel et de la terre.

*Pour tous ses bienfaits qu'Il nous octroie,
Pour toute sa Protection,
Pour sa Justice et son Amour,
Rien ne suffit à te glorifier,
Pardonne nos erreurs, continue de nous guider.
Merci infiniment.*

REMERCIEMENTS

**A NOS EMINENTS
MAÎTRES ET JUGES**

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE JURY

Monsieur le Professeur MONNET DAGUI

- *Professeur titulaire de Biochimie clinique et générale à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques*
- *Chef du département de Biochimie à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan à l'Université Félix Houphouët-Boigny*
- *Chef de service de la Pharmacie du CHU de Cocody*
- *Directeur du Certificat d'Etude Spécialisé (CES) de Biochimie et de Biologie moléculaire*
- *Pharmacien biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur d'Abidjan-Cocody*
- *Membre de plusieurs sociétés savantes*
- *Ancien Directeur de la Pharmacie de la Santé Publique (PSP)*
- *Ancien Directeur de l'Ecole Préparatoire des Sciences de la Santé (EPSS)*

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail ne nous surprend pas ; vous vous êtes montré toujours disponible.

Vos solides connaissances, votre simplicité, votre humilité et surtout votre indéfectible sens de la perfection font de vous un enseignant admirable.

Veillez recevoir, cher Maître l'expression de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Professeur HAUHOUOT ATTOUNGBRE MARIE LAURE

- ✓ *Professeur Titulaire de biochimie, biologie moléculaire et biologie de la reproduction à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques d'Abidjan,*
- ✓ *Pharmacienne biologiste des hôpitaux,*
- ✓ *Titulaire d'une thèse d'université à L'université Claude Brenard, Lyon I*
- ✓ *Chef du laboratoire de biologie de l'Institut de cardiologie d'Abidjan,*
- ✓ *Membre de la société française de biologie clinique (SFBC)*
- ✓ *Membre de la société ivoirienne de parasitologie et de mycologie (SIPAM)*
- ✓ *Membre de la société pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI)*
- ✓ *Membre de la société de la pharmacie de la méditerranée latine (SPML)*
- ✓ *Membre fondateur du groupe de travail sur la fertilité en Côte d'Ivoire (GEFCI)*
- ✓ *Membre de la société française d'endocrinologie*

Cher Maître,

Par votre professionnalisme, votre dynamisme, votre amour du travail bien fait et votre esprit critique, vous avez su nous guider dans la réalisation de cette œuvre. Plus qu'un professeur, vous êtes pour nous, une mère et un modèle à suivre dans notre vie. Merci pour les conseils et le soutien que vous nous avez apportés, sans cesse, tout au long de ce travail.

Ces quelques mots exprimeront difficilement toute notre reconnaissance et la fierté de vous avoir, pour toujours, comme maître.

Que Jésus-Christ vous bénisse et vous comble de ses grâces inépuisables.

Que DIEU vous bénisse.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Madame le Professeur AKE EDJEME N'GUESSAN ANGELE

- *Professeur agrégé de Biochimie clinique et Biologie moléculaire à l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët Boigny-Cocody, Abidjan.*
- *Doctorat d'Université de Reims champagne Ardenne (France)*
- *DEA de conception, réalisation et évaluation de médicaments issus de la pharmacopée traditionnelle*
- *CES de Biochimie Clinique*
- *Responsable chargée de la formation à l'unité Biochimie Clinique et Hématologie à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacienne Biologiste des hôpitaux à l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et au CHU de Cocody*
- *Membre de l'Observatoire de la Résistance aux Anti-infectieux en Côte d'Ivoire (ORMICI)*
- *Membre de la Société Médicale d'Afrique Noire de Langue Française*

Cher Maître,

Toujours ouvert, disponible, accueillant et bon conseiller, votre rigueur scientifique nous impose une grande admiration et un profond respect.

Permettez-nous de vous témoigner notre profonde gratitude et l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

Que Dieu vous bénisse

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur SANGARE-TIGORI BEATRICE

- *Professeur en Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Docteur en pharmacie*
- *Titulaire d'un Doctorat (PhD) en Toxicologie*
- *Experte en Toxicologie et Produits Pharmaceutiques près les Tribunaux de Côte d'Ivoire*
- *Pharmacien analyste au Laboratoire National de Santé Publique (LNSP)*
- *Titulaire du Diplôme d'Etudes Approfondies (DEA) de Valorisation de la Pharmacopée Africaine (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Titulaire du DESS de Toxicologie (UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université Félix Houphouët-Boigny)*
- *Membre de la Société Savante Pharmaceutique de Côte d'Ivoire (SOPHACI).*
- *Membre de la Société Ivoirienne de Toxicologie (SITOX)*
- *1er Prix de Communication Orale au IVe Congrès International de Toxicologie de Rabat (2012)*

Cher Maître

Vous avez accepté avec courtoisie ainsi qu'avec beaucoup de sympathie de juger ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maître l'expression de notre profond respect et de notre gratitude pour votre disponibilité et votre humilité.

Que DIEU vous bénisse.

SOMMAIRE

Liste des abréviations.....	25
Liste des figures.....	26
Liste des tableaux.....	27
INTRODUCTION.....	28
PREMIÈRE PARTIE : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	32
I- .METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE.....	33
I-1. Calcium.....	33
I-2. Phosphore.....	39
II- LA PARATHORMONE (PTH).....	43
.II-1. Métabolisme.....	30
II-2. Mécanisme d'action de la parathormone.....	37
II-3. Méthodes de dosage.....	44
II-4. Pathologies.....	45
III-DETERMNATION DES VALEURS USELLES EN BIOLOGIES CLINIQUES.....	47
III-1 Définition.....	47
III-2 Conditions d'obtention des valeurs usuelles.....	48
III-3 Traitement statistique des résultats obtenus.....	52
DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE.....	55
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES.....	56
I-MATERIEL ET METHODES.....	56
II-METHODES.....	59
Chapitre II : RESULTATS ET COMMENTAIRES.....	62
I-DONNEES DEMOGRAPHIQUES.....	62
II-DONNEES BIOCHIMIQUES.....	65
III-RESULTATS ANALYTIQUES.....	67
DISCUSSION.....	69
CONCLUSION.....	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	77

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION

L'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH) est une hormone peptidique monocaténaire de 84 acides aminés sécrétée par les glandes parathyroïdes dont le besoin de sécrétion répond à une exigence impérieuse de l'organisme de maintenir l'homéostasie de la calcémie ionisée.

Elle joue un rôle capital dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et de ce fait son dosage est prescrit comme aide au diagnostic différentiel des anomalies du métabolisme phosphocalcique parmi lesquelles l'hyperparathyroïdie primaire et pour le suivi thérapeutique de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale chronique(IRC).

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé publique qui atteint 5 à 10% de la population mondiale et sa prévalence ne cesse de croître [53]. En Côte d'Ivoire selon les statistiques du Centre Hospitalier Universitaire de Yopougon, 400 à 500 patients sont hospitalisés par an pour maladies rénales [2].

Les perturbations du métabolisme minéral et osseux sont présentes au cours de la maladie rénale chronique (IRC), et représentent une importante cause de morbidité, de baisse de la qualité de vie, et de calcifications vasculaires et tissulaires qui sont associées à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les insuffisants rénaux [14].

Les insuffisants rénaux présentent également des troubles du métabolisme osseux regroupées sous le terme d'ostéodystrophies (ODR).

Ainsi dans le cadre du suivi biologique des patients insuffisants rénaux, en particulier hémodialysés, et eu égard aux complications osseuses plus fréquentes chez ces patients, le bilan phosphocalcique et le dosage de l'hormone parathyroïdienne (PTH) représentent des paramètres très sensibles. Cette surveillance nécessite la connaissance de valeurs de référence de la parathormone chez les sujets présumés sains ainsi que de valeurs seuils exposant le patient à l'apparition des complications.

En Afrique sub-sahariennes, certains auteurs ont décrits les perturbations du métabolisme osseux avec élévation de la PTH au cours de pathologies diverses notamment infectieuses, rénales, rhumatologies. Cependant, L'interprétation des données c'est fait par rapport aux valeurs de références occidentales.

Des études menées par Yapo et al [75] chez l'adulte présumé sain en Côte D'ivoire, par Boum et al au Cameroun [10], ainsi que par Acers et al au Congo [1] ont montré qu'il existe des différences entre les valeurs moyennes de certains paramètres biologiques chez l'Africain et l'Européen.

Celles-ci seraient dues entre autres à des variations d'ordre nutritionnel et environnemental [55]. Si on y ajoute la notion des variations biologiques intra et interindividuelles, on comprend alors que l'on ne peut transposer indifféremment les valeurs de référence d'un pays à un autre. Donc, l'établissement des valeurs de référence revêt une importance capitale pour une population donnée au plan scientifique, diagnostique, et thérapeutique [73].

Les études sur les valeurs normales de la parathormone n'ont jusque-là jamais été menées chez les populations noires africaines et singulièrement ivoiriennes, présumées saines à partir de critères de sélections bien définis et de méthodologie rigoureuse.

D'où l'intérêt de notre étude dont:

L'objectif général est d'établir les valeurs usuelles de la parathormone chez les adultes noirs africains présumés sains en Côte d'Ivoire.

De façon spécifique il s'agira de :

- Décrire les caractéristiques (âge et sexe) de la population d'étude.
- Effectuer les dosages de la parathormone ainsi que les paramètres du bilan phosphocalcique chez les sujets adultes noirs africains présumés sains en Côte D'ivoire.
- Etudier les variations physiologiques de la parathormone selon l'âge et le sexe.
- Comparer les valeurs obtenues chez les adultes noirs africains présumés

sains en Côte D'ivoire aux valeurs obtenues chez les sujets occidentaux.

Notre étude s'articulera en deux parties :

- Une première partie relative à la revue de la littérature sur le métabolisme phosphocalcique, la parathormone et la notion de détermination des valeurs usuelles.
- Une deuxième partie consacrée à notre étude expérimentale, les résultats et les conclusions qui en découlent.

PREMIÈRE PARTIE :
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I- .METABOLISME PHOSPHOCALCIQUE

Le calcium et le phosphore sont les éléments minéraux les plus importants dans l'organisme. Ils sont principalement concentrés dans les tissus osseux (dans 90% des cas)

Leurs métabolismes sont étroitement liés, jouant un rôle très important dans la constitution, la structure et le turn-over du tissu osseux ou ils sont stockés sous forme d'hydroxyapatite mais ils possèdent également des fonctions propres.

I-1. Calcium

I-1-1. Description

Le calcium est un élément chimique de symbole Ca et de numéro atomique 20.

C'est un métal alcalino-terreux. Il est très abondant dans la croûte terrestre (5ème élément par ordre d'importance) il en forme 3.4 à 4 pourcent, mais on ne le trouve jamais à l'état de corps pur dans la nature. Il est présent dans de nombreux composés, le plus important étant le carbonate de calcium (CaCO₃).

Le calcium est un élément minéral essentiel pour l'organisme. Sachant qu'il représente environ 2 % des atomes du corps humain, juste après l'oxygène, le carbone, l'hydrogène et l'azote, constituants fondamentaux de la vie.

Cela permet de bien situer son importance pour l'équilibre et de comprendre la nécessité d'un apport régulier et suffisant.

I-1-2. Besoins et sources

Le calcium est apporté principalement par l'alimentation. La teneur des aliments en calcium est extrêmement variable. Elle dépend de l'espèce végétale, du stade végétatif, de la nature du sol. Les céréales sont pauvres en calcium ainsi que les racines et les tubercules. Les laitages couvrent généralement les besoins en calcium. Les poudres d'os sont les meilleures sources de calcium.

La ration calcique quotidienne généralement recommandée de 700 à 800 mg chez l'adulte, de 1000mg chez l'enfant, de 1200mg chez les femmes enceintes de 1500 à

2000mg Chez les femmes allaitantes.

Chez l'adulte La ration calcique nécessaire à l'équilibration du bilan serait en moyenne environ 10mg/kg/jour mais elle varie notablement selon les individus.

I-1-3. Destinée du calcium dans l'organisme

I-1-3-1. Etat et répartition dans l'organisme

C'est l'électrolyte quantitativement le plus important de l'organisme puisqu'il représente un poids d'environ 1Kg (25 moles) chez un adulte de 70Kg dont la répartition dans l'organisme est la suivante :

- 99% du calcium se trouvent dans les os ou il est déposé sur la trame protéique sous forme de cristaux d'hydroxyapatite.
- 1% se retrouve dans les tissus mous (muscles, tendons, peau, viscères) et les liquides extracellulaires dont le sang.

Dans le sang le calcium est essentiellement plasmatique, les globules rouges en contiennent très peu.

Le calcium est présent sous différentes formes:

- 40 à 45% est lié à des protéines, essentiellement l'albumine constituant la partie non ultra-filtrable, représente une réserve de disponibilité immédiate.
- 5 à 10% est sous forme complexée, aux anions sous forme de bicarbonate, phosphate, citrate.
- Environ 50% est sous forme ionisée et constitue la forme biologiquement active ; en particulier c'est le calcium ionisé qui est l'élément fondamental de la sécrétion de la PTH.

Ces deux dernières formes correspondent à la fraction ultra-filtrable du calcium.

I-1-3-2. Absorption intestinale du calcium

Elle concerne entre 20 % et 60% du calcium provenant de l'alimentation et a lieu principalement au niveau du duodénum, du jéjunum et de l'iléon [16].

Elle fait intervenir deux mécanismes:

- Une diffusion passive para-cellulaire, non régulée, non saturable, due à un gradient de concentration entre les entérocytes et le plasma; ce type de diffusion prédomine lorsque les apports calciques sont élevés.
- Un transport actif vitamine D dépendant, saturable, prédominant lorsque les apports sont faibles.

Sa régulation implique:

La 1-25(OH)₂ vitamine D₃: par son activité génomique elle va intervenir sur la synthèse de protéines (calbindines et pompes à Ca²⁺) impliquées dans le Transport du calcium au niveau de l'entérocyte mais va également favoriser le flux intracellulaire du calcium.

Le calcium ionisé lui-même qui va réguler la synthèse de 1-25(OH)₂ vitamine D₃ via un rétrocontrôle négatif sur la production de PTH (boucle Ca²⁺-PTH-1alpha hydroxylase) et également en stimulant directement la synthèse de 1 alpha hydroxylase en cas d'hypocalcémie.

I-1-3-3 Le tissu osseux et calcium

Il existe des échanges entre le tissu osseux et le calcium ionisé plasmatique intervenant dans l'homéostasie calcique.

Le remodelage osseux libère quotidiennement environ 200 mg de calcium dans la circulation sanguine mais nécessite également la même quantité de calcium pour la minéralisation du tissu osseux nouvellement formé. En situation d'équilibre, les entrées et les sorties sont donc équivalentes.

Pour corriger des variations rapides de la calcémie, un autre mécanisme cellulaire est nécessaire. En effet, le remodelage osseux est un phénomène lent, inadapté pour libérer rapidement le calcium du tissu osseux. C'est donc la libération du calcium situé au niveau des couches superficielles de l'os qui va permettre de réguler rapidement la calcémie. Ce mécanisme est plus rapide, permet de libérer rapidement une quantité plus importante de calcium mais est de plus faible

capacité [16].

I-1-3-4. Elimination rénale du calcium

Elle est nécessaire au maintien d'une balance calcique nulle (ce qui est la règle dans les situations physiologiques), elle est régulée par [54] :

- La PTH, en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium. Elle favorise le transport actif du calcium au niveau du tubule contourné distal.
- La 1-25(OH)₂ vitamine D₃, en augmentant la réabsorption du calcium au niveau du tubule contourné distal, mais également par d'autres mécanismes. Elle va augmenter la synthèse des récepteurs de la PTH sur les tubules contournés distaux ainsi que celle de la *calcium-binding-protein* (CaBP) qui favorise la réabsorption du calcium.
- La calcitonine: aux doses physiologiques, elle inhibe l'excrétion rénale du calcium, mais les mécanismes impliqués sont actuellement mal connus.

La calcémie ultra-filtrable joue un rôle direct sur l'élimination rénale du calcium, en effet, plus la calcémie est élevée, plus le rein va éliminer du calcium (à l'exception de l'hypercalcémie hypocalciurique familiale).

Quant à l'hypophosphatémie, elle augmente également la calciurie par deux mécanismes: le rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH mais également sur la réabsorption tubulaire du calcium.

I-1-3-5. Rôles du calcium

Le rôle principal du calcium est structural. Il intervient dans la minéralisation du tissu osseux avec les phosphates en constituant des dépôts de cristaux d'hydroxyapatite insérés dans la trame de collagène. En dehors du squelette, le calcium a d'autres fonctions.

La fraction ionisée du calcium intervient dans la régulation du pH de l'organisme. Ainsi une déminéralisation du calcium ionisé entraîne au niveau de l'organisme une alcalose ; dans le cas contraire le pH diminue.

En ce qui concerne le tissu musculaire et plus particulièrement le myocarde, le calcium joue un rôle fondamental puisqu'il permet la contraction des oreillettes et ventricules, les ordres donnés aux muscles par l'intermédiaire des nerfs s'exécuteront également par l'intermédiaire de l'ion Ca^{2+} .

Ce dernier joue un rôle essentiel dans la perméabilité entre les cellules de l'organisme permettant le passage des micro-éléments.

En hémostase, le calcium est nécessaire à toutes les étapes d'activation enzymatique de la coagulation. Cette propriété est d'ailleurs utilisée dans l'industrie du diagnostic in vitro. Les tubes de prélèvement destinés à des analyses d'hémostase contiennent un chélateur du calcium ce qui a pour effet de rendre l'échantillon sanguin incoagulable transitoirement [45]

I-1-4. Système de régulation: hormones et vitamines du calcium

Le produit phosphocalcique doit rester constant afin de maintenir une minéralisation osseuse idéale. Trop élevé, il entraînerait l'apparition de calcifications en dehors de l'os, trop bas, c'est la minéralisation de l'os qui serait altérée. Ainsi, une variation de la concentration de l'un de ces ions entraînerait une variation inverse de l'autre.

En période post prandiale, il existe une augmentation de la valeur de la calcémie d'où la nécessité d'effectuer le dosage du calcium sanguin chez un sujet à jeun.

En effet, à jeun, la calcémie n'est régulée que par le tissu osseux et le rein (équilibre entre la quantité de calcium relarguée par l'os et celle excrétée par le rein).

Il y a donc un système régulé, le calcium ionisé, qui est un état d'équilibre entre trois acteurs:

- L'absorption intestinale
- le tissu osseux
- l'élimination rénale

Qui est caractérisé par des entrées et des sorties de calcium dans le liquide

extracellulaire.

Un système régulateur avec:

- 3 hormones, la PTH, la 1-25-dihydroxy vitamine D₃ et la calcitonine
- Le «*calcium sensing receptor*» (CaSR) qui va détecter les variations de la calcémie ionisée pour assurer une régulation médiée par le calcium lui-même.

Le CaSR est présent à la fois au niveau des organes produisant les hormones régulant la calcémie (les glandes parathyroïdes et les cellules C de la thyroïde) mais aussi au niveau des organes participant à la régulation du taux de calcium (intestin, os et reins). Il possède donc un rôle majeur dans la régulation de la calcémie.

Un système de stockage qui permet d'avoir en permanence suffisamment de calcium pour corriger rapidement un déséquilibre.

I-1-5. Valeurs usuelles et Variations physiopathologiques

La calcémie ionisée est hautement régulée et maintenue dans des limites étroites (concentration entre 1,15 et 1,30 mmol/l à pH 7,40 soit 46-55 mg/l). Donc une variation même minime de sa concentration peut entraîner des dérèglements importants de ses fonctions. Pour des raisons pré-analytiques et analytiques, c'est généralement le calcium total qui est dosé et une formule (prenant en compte pH et albuminémie) permet de corriger la valeur obtenue pour refléter au mieux la valeur du calcium ionisé.

La concentration plasmatique en calcium (calcium total) est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/L soit 88- 104 mg /L chez l'adulte.

Les variations physiologiques sont liées à l'âge, à l'état physiologique (grossesse, lactation) et à l'alimentation.

L'augmentation de la calcémie est notée lors de processus ostéolytique, hypervitaminose D, hyperparathyroïdisme, et une forte surcharge en calcium.

L'hypocalcémie est signalée dans le rachitisme, lors des carences en calcium et en magnésium dans l'alimentation.

I-2. Phosphore

I-2-1. Description

Le phosphore est l'élément chimique de numéro atomique 15, de symbole P. C'est un sel minéral abondant dans l'organisme humain. L'organisme contient environ 550g de phosphore (pour un poids moyen de 70kg) essentiellement sous forme de phosphates de calcium, de sodium ou de potassium

I-2-2. Besoins et sources

Il y a du phosphore dans presque tous les aliments, mais les fromages, les abats (foies, rognons), les fruits à coque, les poissons, les viandes et volailles, les œufs, en sont particulièrement riches. La levure de bière et le germe de blé peuvent le cas échéant compléter les apports. Le phosphore ne pose pas de problèmes de carence, à l'inverse d'autres sels minéraux. L'alimentation en regorge, les besoins sont toujours largement satisfaits.

Les apports journaliers de phosphore représentent environ 800mg correspondant aux besoins quotidiens (15mg/kg/j). Pendant la croissance, il existe une augmentation des besoins (liée en grande partie au mécanisme de minéralisation osseuse).

I-2-3. Destinée du phosphore dans l'organisme

I-2-3-1 Etat et répartition dans l'organisme

La répartition des phosphates est identique à celle du calcium avec une localisation préférentielle dans le tissu osseux (85% sous forme de cristaux d'hydroxyapatite) et 14% dans le secteur intracellulaire, essentielle car constituant des protéines, phospholipides, ATP et acides nucléiques. Seul 1% se retrouve dans les liquides extracellulaires dont le sang.

Dans le plasma, le phosphate est présent sous forme inorganique (on dose les phosphates et non le phosphore):

- Au pH physiologique, 80 % des phosphates sont sous forme divalente HPO_4^{2-} et 20% sous forme monovalente HPO_4^-

- 55% sous forme ionisée
- 10% sont liés à des protéines
- 35% sont liés à des cations (Na^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+})

La phosphatémie subit des variations beaucoup plus importantes que la calcémie. C'est le reflet d'importants mouvements des phosphates entre les secteurs intra-et extracellulaire [54].

I-2-3-2. Absorption intestinale du phosphore

L'absorption intestinale est de 60 à 80% de l'apport alimentaire.

Comme pour le calcium, elle se fait d'une part par un processus d'absorption passif non saturable et d'autre part par un processus actif saturable.

Le processus passif est plus utilisé dans les conditions physiologiques, c'est un gradient de concentration entre la lumière intestinale et le liquide interstitiel.

Le processus actif est un co-transport Na/Pi (via le co-transporteur NPT2b exprimé au niveau de la membrane apicale des entérocytes) qui stimulé par la 1,25-dihydroxy-vitamine D3 [54].

I-2-3-3. Le tissu osseux et phosphore

Il joue un rôle important dans l'homéostasie du phosphore par le biais des mêmes mécanismes que pour l'homéostasie calcique. Les échanges de phosphates entre l'os et le pool plasmatiques ont en situation physiologique à l'équilibre [54].

I-2-3-4. Elimination rénale du phosphore

Le rein possède une grande capacité de régulation du phosphate car en fonction des besoins de l'organisme, il va moduler la réabsorption tubulaire des phosphates.

La quantité de phosphates éliminée correspond à celle entrée par voie intestinale.

Le glomérule va filtrer environ 90% des phosphates (correspond à la portion ultra

filtrable):

- 80 à 90% sont réabsorbés et seulement 10 à 20% sont excrétés
- La réabsorption a lieu essentiellement au niveau du tube contourné proximal [54] (Pour 85% contre 15% environ au niveau des tubules distaux) [16].

Il existe 4 Co-transporteurs Na^+/Pi différents pour assurer la réabsorption tubulaire des phosphates (NPT2a qui assure la majeure partie des échanges tubulaires, NPT2c, NPT1 et Pit2).

L'expression des Co-transporteurs NPT2a et NPT2c au niveau des cellules des tubules proximaux est régulée par différents facteurs: les apports de phosphore alimentaire (une diminution de ces apports entraîne une augmentation de NPT2a au niveau tubulaire), la PTH qui va exercer son effet hypophosphatémiant par la dégradation de NPT2, et le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) qui inhibe l'expression de NPT2a et NPT2c au niveau des cellules des tubules proximaux [16].

Les mécanismes régulateurs qui interviennent dans la régulation de la réabsorption tubulaire sont:

- les apports alimentaires et les besoins cellulaires en phosphates
- la PTH et le calcitriol: la PTH a un effet inhibiteur et le calcitriol un effet stimulant.

I-2-3-5. Rôles des phosphates

Tout comme le calcium, les phosphates ont un rôle structural via les cristaux d'hydroxyapatite qui vont s'intégrer au tissu osseux pour assurer la résistance du squelette.

Il joue un rôle important dans l'énergie cellulaire (ATP), dans le transfert de l'information biologique par l'intermédiaire des acides nucléiques. Il a un rôle dans l'équilibre acido-basique et dans la régulation de l'activité enzymatique.

I-2-4. Système de régulation: hormones et vitamines du phosphore

L'homéostasie du phosphore est également un équilibre entre ces 3 mêmes acteurs comme pour le calcium: l'intestin (absorption du phosphore alimentaire), le tissu osseux (stockage lors de la formation osseuse et relargage dans la circulation sanguine lors de la résorption osseuse) et le rein (élimination urinaire du phosphore).

La concentration plasmatique du phosphore est par contre, comme nous l'avons vu plus haut, contrôlée dans un intervalle plus large que la calcémie.

La régulation de la phosphatémie :

- jusqu'au début des années 2000 (découverte de FGF23), régulation par 2 hormones
- la PTH entraîne une diminution de la réabsorption tubulaire proximale du phosphate (effet phosphaturiant)
- le métabolite actif de la vitamine D (le calcitriol) stimule l'absorption intestinale des phosphates (via le processus actif) et la réabsorption tubulaire proximale du phosphate
- le FGF23.

Pendant de très nombreuses années, les notions concernant les mécanismes de contrôle de l'homéostasie du calcium et du phosphore faisaient intervenir une boucle de régulation comprenant 3 organes (l'intestin, l'os et le rein) et l'action conjointe de 2 facteurs: une hormone, la PTH et la vitamine D sous sa forme de métabolite actif (la 1-25 dihydroxy vitamine D ou calcitriol).

Deux autres mécanismes de régulation ont été mis en évidence ces dernières années: le système RANK/RANK-L/OPG et l'axe FGF23-protéine Klotho mais ne seront pas décrites ici.

I-2-5. Valeurs usuelles et variations physiopathologique du phosphore

La concentration plasmatique en phosphore est comprise entre 0,80 et 1,45mmol/L soit 25-45mg/l chez l'adulte.

L'âge et le sexe ont une grande influence sur la concentration du phosphore. L'hyperphosphorémie est souvent signalé dans le cas d'hypervitaminose D, hémococoncentration, rachitisme, et ostéomalacie.

II- LA PARATHORMONE (PTH)

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est la principale hormone de l'homéostasie phosphocalcique. Elle est synthétisée et sécrétée par les glandes parathyroïdes [29]. La PTH est un polypeptide linéaire d'un poids moléculaire 9500 qui contient 84 acides aminés, au moment de sa synthèse, elle fait partie d'un précurseur moléculaire plus gros de 115 acides aminés (prépro-PTH). Lorsqu'elle passe dans le réticulum endoplasmique, la prépro-PTH perd la séquence de tête de la région amino-terminale, pour former un polypeptide de 90 acides aminés, la pro-PTH. Dans l'appareil de Golgi, 6 autres acides de la partie amino-terminale sont excisés de la pro-PTH, pour former la PTH de 84 acides aminés [21]. Une fois sortie de l'appareil de Golgi, la PTH est soit sécrétée immédiatement dans la circulation sanguine, soit stockée dans des granules où elle peut être dégradée (clivée en fragments C-terminaux) ou simplement accumulée.

La concentration sanguine de PTH est dépendante de deux mécanismes : la synthèse de nouvelles molécules de PTH et la libération de PTH stockée dans les granules sécrétoires, hautement régulée également.

Sa synthèse dépend de la quantité d'ARN messager (ARNm) de prépro-PTH présente [26]. Elle-même régulée négativement par la 1,25(OH)₂ vitamine D et le calcium mais positivement par le phosphore [64,35].

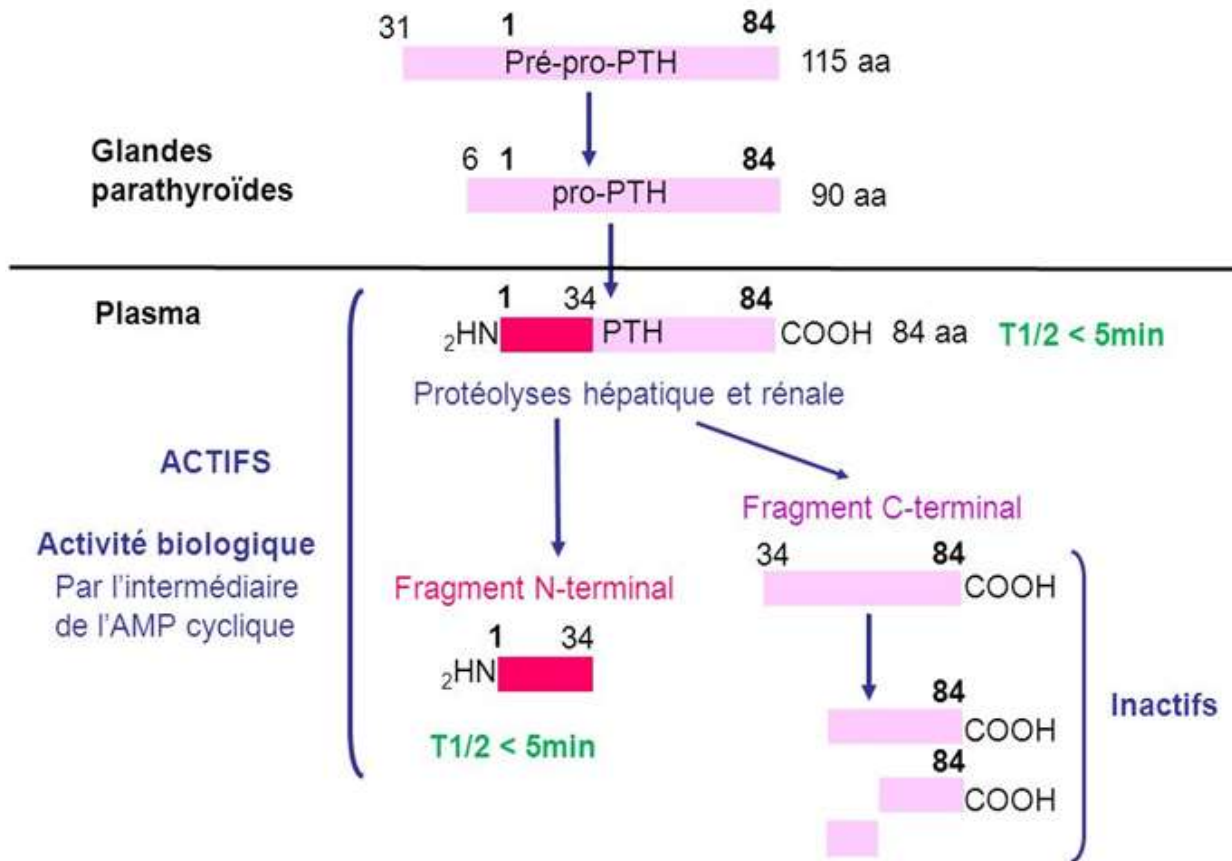


Figure (1) : Synthèse de la PTH [56]

II-1. Métabolisme

Les différentes formes circulantes de la PTH sont soit sécrétées par les glandes parathyroïdes soit produites par son métabolisme périphérique.

II-1-1. Au niveau des glandes parathyroïdes

La dégradation de la PTH est due à 2 mécanismes:

- Soit les granules sécrétoires se lient à des lysosomes pour dégrader complètement la PTH
- Où la PTH est clivée par des cystéine-protéases pour générer des fragments C-terminaux [17].

Ce phénomène est régulé par la calcémie. Alors qu'en présence d'une hypocalcémie, la plupart de la PTH synthétisée reste intacte et est libérée dans la circulation sanguine, en présence d'une hypercalcémie, elle est majoritairement dégradée. L'augmentation de la calcémie va favoriser la protéolyse des régions amino-terminale de la PTH par les cystéine-protéases et produire des formes tronquées de la PTH. Le rapport fragments C-terminaux/PTH1-84 augmente donc en présence d'une hypercalcémie.

II-1-2. Dans la circulation sanguine

La PTH 1-84 est rapidement éliminée, sa demi-vie plasmatique étant inférieure à 4 min (entre 2 et 4min) [9].

II-1-3. Au niveau hépatique

Le métabolisme de la PTH emprunte 2 voies:

- Une voie ne concerne que la PTH intacte: elle a lieu dans les cellules de Kuppfer, par des enzymes membranaires, elle libère dans la circulation sanguine des fragments ayant perdu leur région amino-terminale, généralement appelés « fragments carboxy-terminaux ». Cette voie est

responsable des 2/3 du métabolisme hépatique.

- Une autre voie, intervient dans le métabolisme de la PTH intacte et de celui des fragments N-terminaux. Elle a lieu dans les hépatocytes qui ont des récepteurs membranaires pour ces différents fragments, c'est une voie partiellement inhibée par une baisse de la calcémie, elle représente 1/3 de l'extraction hépatique de la PTH intacte et la totalité de la N-PTH.

Le foie va donc libérer des fragments de PTH de différentes tailles dans la circulation sanguine [**D'Amour P**].

La demi-vie des fragments issus du métabolisme (parathyroïdien et hépatique) est plus élevée (20 à 40min) que celle de la PTH intacte (4 minutes maximum pour la PTH intacte).

II-1-4. Au niveau du rein

L'élimination de l'ensemble des ces éléments (PTH1-84 intacte et les différents fragments issus du métabolisme) est rénale. Ceci va provoquer leur accumulation dans la circulation sanguine en cas d'insuffisance rénale et avoir un impact:

- d'une part d'un point de vue analytique car les différents dosages de la PTH ne reconnaissent pas les mêmes fragments
- et d'autre part sur l'activité de la PTH et de ces fragments que l'on pensait dénués d'activité biologique mais qui en fait semblent exercer une activité.

Les glandes parathyroïdes sécrètent de la PTH 1-84 ainsi que différents fragments (comme vu ci-dessus). Une augmentation de la calcémie inhibe la sécrétion de la PTH 1-84 et favorise la synthèse de peptides tronqués. Le foie produit également des fragments issus de la protéolyse. Tous ces peptides (PTH1-84 et ces différents fragments) ont deux issues possibles: agir sur les organes cibles ou être éliminés par le rein (figure 2).

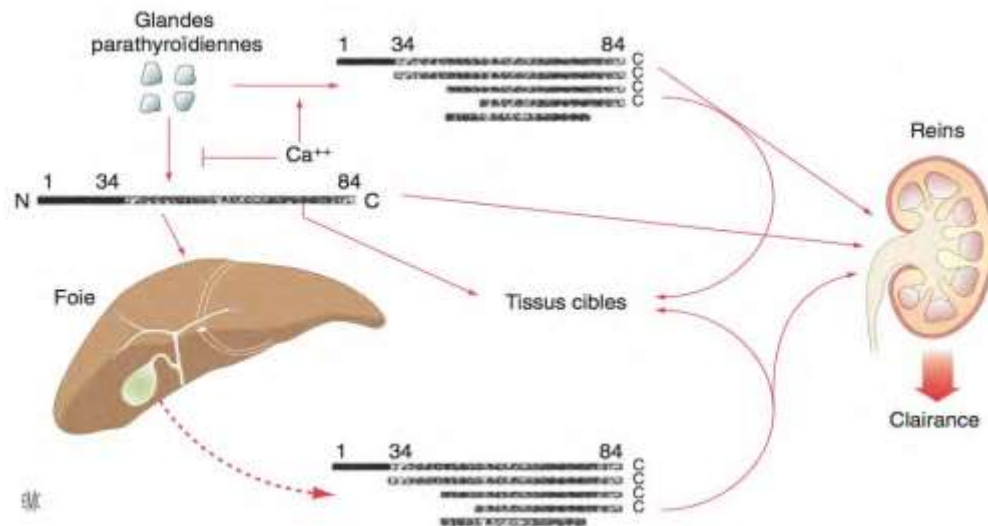


Figure 2: Schéma représentant le métabolisme périphérique de la PTH [28]

II-1-5. Différents fragments issus du métabolisme de la PTH

Le résultat de ce métabolisme complexe comme le montre la figure 2 est la présence dans le sang d'un pool de différents peptides de PTH non seulement dans des situations pathologiques mais aussi chez des individus sains [71].

La PTH circule sous différentes formes moléculaires : la PTH 1-84 et de nombreux fragments issus soit de la synthèse par les parathyroïdes soit du métabolisme périphérique (rénal et hépatique).

La portion active biologiquement est la région 1-34 de la PTH. En effet seuls ces 34 premiers acides aminés sont reconnus par le récepteur de la PTH de type 1. Les fragments C-terminaux (composés des 50 derniers acides aminés de la PTH) ne sont pas reconnus par ce récepteur et ont donc été longtemps décrits comme des formes moléculaires ne présentant aucune activité biologique. Cette version est remise en cause depuis la découverte d'un récepteur spécifique de ces fragments C-terminaux dont la structure n'a pas encore été établie.

Cette découverte a une importance capitale.

D'une part, cette activité biologique nouvellement évoquée des fragments C-terminaux serait à l'opposé de celle de la PTH 1-84 ou de sa portion 1-34 comme

l'indiquent Rodriguez et Lorenzo [52] qui attribuent 3 effets biologiques à la liaison des formes C-PTH à leurs récepteurs: baisse de la calcémie, augmentation de la phosphatémie et diminution du turn-over osseux.

D'autre part, les fragments C-terminaux représentent une part non négligeable des formes circulantes de PTH tant chez les individus sains que chez les patients présentant une insuffisance rénale chez qui ces fragments vont s'accumuler [17].

La composition des formes circulantes de PTH varie en fonction de la présence d'une pathologie rénale associée et de leur reconnaissance par les anticorps utilisés dans les dosages. Ainsi chez des individus sains, avec une technique de 1^{ère} génération, seulement 5 à 18% de la PTH reconnue est de la PTH 1-84 alors que cette proportion atteint 80% avec un test de 2^{ème} génération et 93% avec ceux de la 3^{ème} génération. Chez les individus présentant une insuffisance rénale, la PTH 1-84 représente respectivement 2%, 5%, 55% et 85% selon la technique de dosage. Les fragments reconnus par les méthodes de dosage de 3^{ème} génération sont des fragments N-terminaux, seuls fragments pouvant réagir avec ces dosages. Avec le développement des techniques de 2^{ème} et de 3^{ème} génération, les formes moléculaires de PTH ont pu être correctement identifiées.

Ainsi, 4 entités ont été mises en évidence (figure 3):

- La PTH 1-84: forme originelle de l'hormone
- les fragments C-terminaux (formes moléculaires débutant en position 34, 37, 38 ou 45 et ne possédant pas de portion amino-terminale)
- les formes non-(1-84) PTH (fragments, C-terminaux avec une structure amino-terminale préservée partiellement, débutant en position 4, 7, 10 ou 15, souvent appelés PTH 7-84 en raison de la présence d'une majorité de forme moléculaire débutant en position 7)
- la N-PTH (forme correspondant à une molécule de PTH 1-84 phosphorylée sur une sérine en position 17) est reconnue par certains kits de dosages de

2ème génération seulement, en fonction de l'épitope de révélation utilisé et est également détectée par les dosages de 3ème génération. Présente chez les individus sains, elle est produite en proportion plus importante dans l'hyperparathyroïdie primaire et le carcinome parathyroïdien [40].

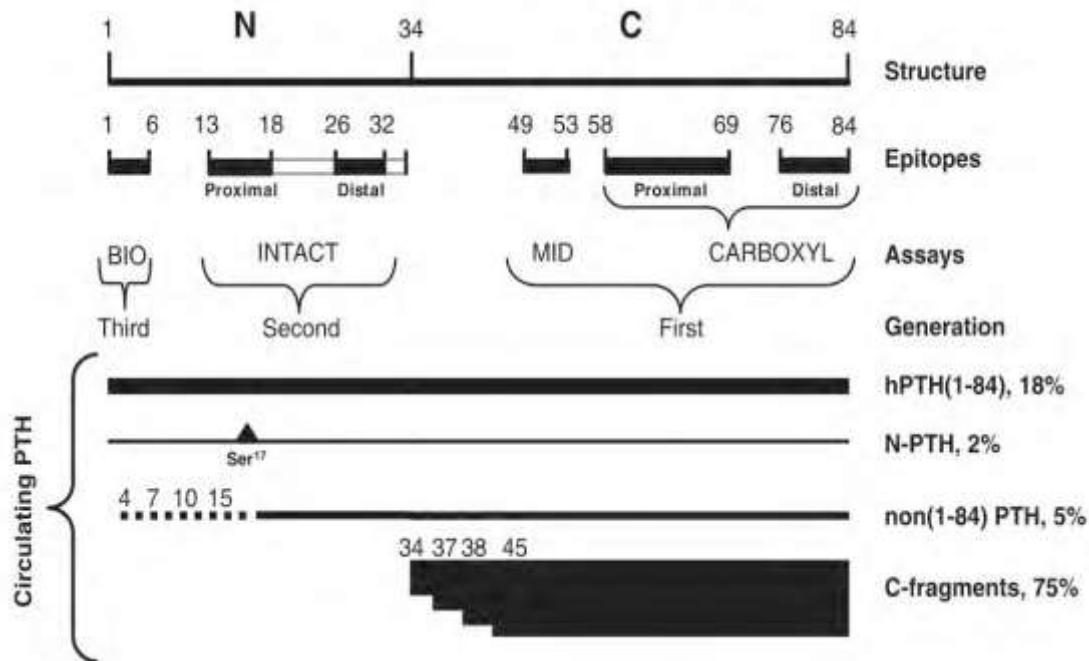


Figure 3: Fragments de PTH reconnus en fonction de la technique de dosage utilisée et des épitopes reconnus [17]

Les dosages de 1ère génération reconnaissant toutes les formes moléculaires de PTH ont permis de décrire et de quantifier les différentes formes moléculaires.

Ainsi, chez un individu sain, les pourcentages respectifs de chaque forme par rapport à l'ensemble des formes circulantes sont pour:

- La PTH 1-84:18%
- La N-PTH: 2%
- les fragments non-(1-84) PTH: 5%

- les fragments C-terminaux: la grande majorité avec 75%.

Il faut également noter que la N-PTH n'est pas détectée par tous les kits de dosages de 2ème génération, en effet ceux utilisant un anticorps de révélation dirigé contre un épitope comprenant la sérine en position 17 ne seront pas en mesure de la doser.

Il a été également démontré que ces formes moléculaires sont retrouvées dans des proportions différentes en fonction de la situation clinique [17] :

- **Hypercalcémie d'origine non parathyroïdienne:**

La PTH1-84 existe en quantité plus faible mais les formes C-terminales sont maintenues à un taux élevé ce qui conduit à un ratio C-PTH/PTH1-84 augmenté. Cela reflète l'adaptation des glandes parathyroïdes devant une hypercalcémie chronique et explique le chevauchement des valeurs que l'on observe, avec les kits de dosages reconnaissant les formes C-terminales, entre hyperparathyroïdie primaire et hypercalcémie d'origine non parathyroïdienne.

- **Hyperparathyroïdie primaire**

Chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire, le seuil de la concentration en calcium au-delà duquel la sécrétion de PTH est stoppée est augmenté. Mais l'évolution du ratio C-PTH/PTH1-84 reste identique à celui d'un sujet normal. Une hypersécrétion de N-PTH a été décrite dans l'hyperparathyroïdie primaire mais aussi secondaire sans que le mécanisme exact ne soit élucidé.

- **Hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale**

Chez les patients dialysés, on observe une accumulation des formes C-PTH (longues et courtes) d'autant plus importante que la pathologie rénale est avancée.

En effet, au stade terminal, les fragments C-terminaux représentent jusqu'à 95% de la PTH circulante. La sécrétion des différentes formes de PTH varie en fonction du degré d'hypocalcémie. Le ratio PTH/PTH1-84 est plus bas en présence d'une hyperparathyroïdie sévère que modérée [17].

Tableau I : Formes circulantes de PTH, leurs différentes dénominations et leur reconnaissance en fonction du type de dosage utilisé

	autres dénominations	1 ^{ère} génération	2 ^{ème} génération	3 ^{ème} génération
1-84 PTH	<ul style="list-style-type: none"> PTH intacte «cyclase activating PTH» (CAP) «whole PTH» 	Oui	Oui	Oui
non 1-84 PTH	<ul style="list-style-type: none"> 7-84 PTH «cyclase inactive PTH» (CIP) 	Oui	Oui (mais réactions croisées possible selon les kits)	Non
fragments C-terminaux	<ul style="list-style-type: none"> PTH C-terminale tout fragment ne comprenant pas la portion 1-34 	Oui	Non	Non
fragments N-terminaux	<ul style="list-style-type: none"> amino-PTH N-PTH 	Oui	Selon les kits de dosage, en fonction de l'épitope reconnu : <ul style="list-style-type: none"> Oui si portion 26-32 Non si portion 13-24 	Oui

II-2. Mécanisme d'action de la parathormone

II- 2-1. Récepteurs de la parathormone

Le rôle principal de la PTH est d'augmenter la calcémie.

Son action ne s'exerce qu'après liaison à l'un de ses récepteurs spécifiques, situés sur les cellules des organes cibles.

Trois récepteurs à la PTH ont été identifiés: [23]

➤ Le récepteur PTH1 (PTHR1)

Il est responsable de la plupart des activités biologiques de la PTH. Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G et reconnaît puis lie la PTH par sa portion N-terminale [67].

Ce récepteur (figure n°4) forme un homodimère à 7 domaines transmembranaires de nature glycoprotéique et son poids moléculaire est d'environ 85000 Da [28].

Il est commun au PTHrP qui va induire les mêmes actions biologiques que la PTH.

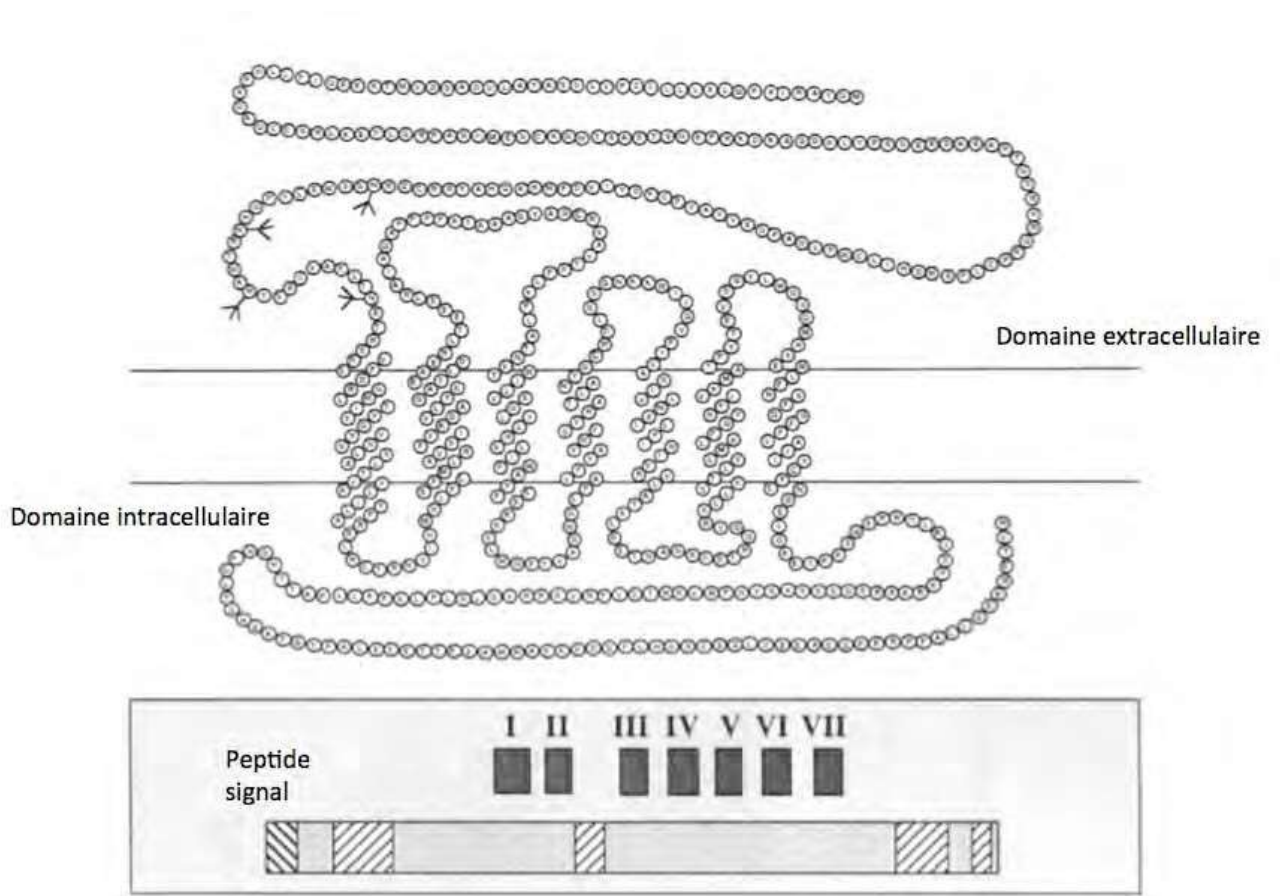


Figure 4 : Représentation schématique du récepteur de type1 de la PTH [49]

➤ **Le récepteur PTH2 (PTHR2)**

Il fait également partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il est exprimé dans le SNC, les testicules et le placenta mais surtout dans le pancréas, les cellules para folliculaires de la thyroïde et les cellules endocrines du tube digestif. Il présente 70% d'homologie avec le PTHR1 mais il semblerait que la PTH ne soit pas son ligand naturel. Quant à la PTHrP, elle ne se fixe pas sur le PTHR2.

Et son rôle physiologique est encore non élucidé.

➤ **Le récepteur PTH3 (PTHR3)**

Il n'a été identifié que chez le poisson zèbre [23].

II-2-2. Actions

II-2-2-1. Fixation de la PTH à son récepteur

La fixation de la PTH (figure 5) à son récepteur au niveau des principaux organes cibles (os et rein) entraîne la modification de différentes activités enzymatiques: l'adényl cyclase (avec production d'AMP cyclique) et la phospholipidase C (avec production d'inositol triphosphate-IP3) [67]

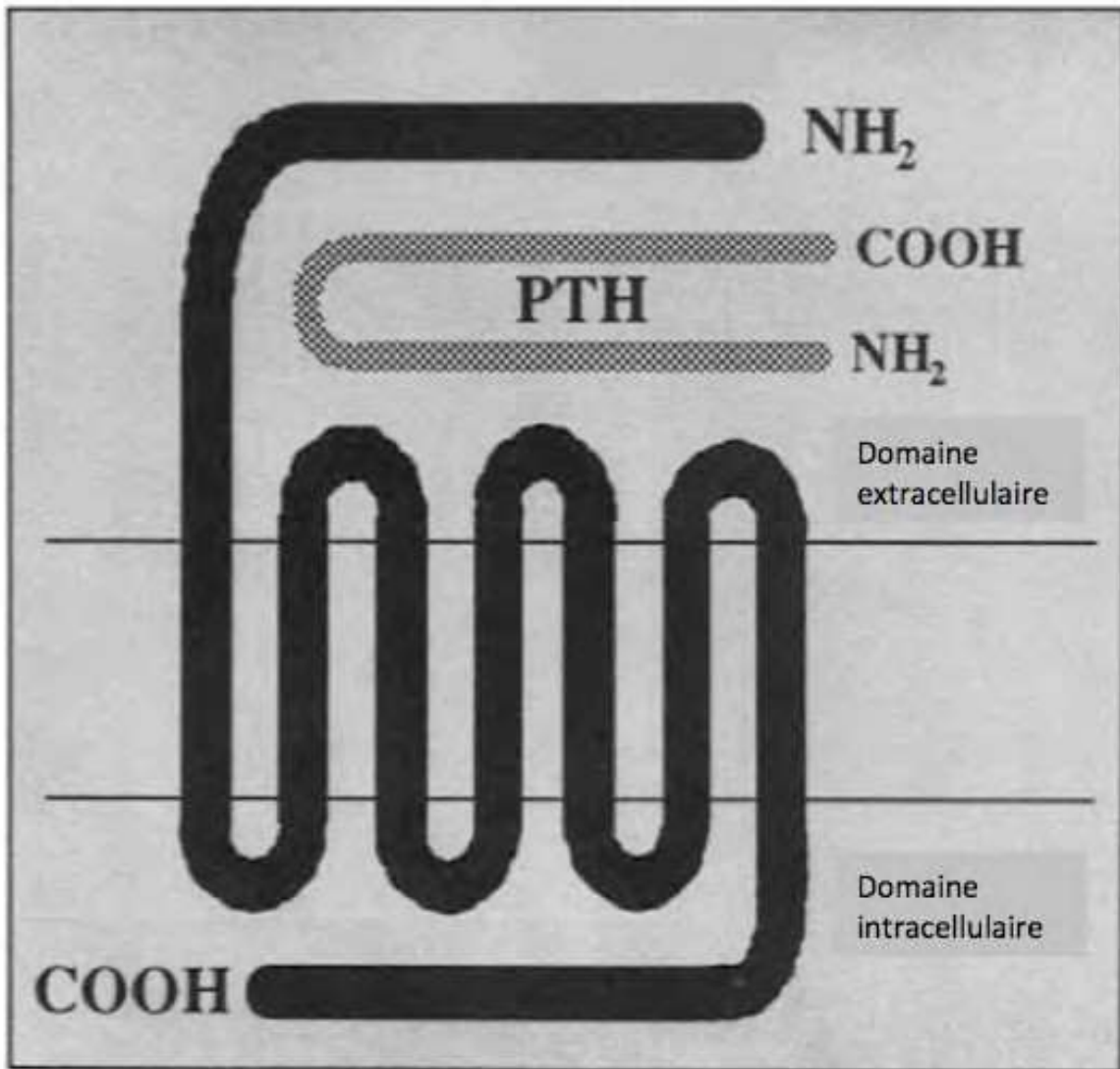


Figure 5: Représentation schématique de la liaison de la PTH à son récepteur
[49]

La région carboxy-terminale du ligand se lie à la portion amino-terminale du récepteur (au niveau du domaine extracellulaire) alors que la partie amino-terminale du ligand interagit avec les hélices transmembranaires et la boucle extracellulaire.

II-2-2-2. Au niveau de l'os

Les récepteurs sont situés au niveau des ostéoblastes (et non des ostéoclastes)

[67]

En réponse à une hypocalcémie, la PTH va entraîner une ostéolyse superficielle permettant la libération de calcium ionisé par l'intermédiaire des ostéocytes. Le but étant d'établir un flux de calcium entre le compartiment osseux et le secteur extra-cellulaire. Il persistera tant que la calcémie ne sera pas corrigée. Elle va également provoquer une augmentation de l'activité des ostéoclastes et des ostéoblastes pour stimuler le remodelage osseux.

La PTH va donc provoquer une mobilisation du calcium (action à court terme) puis une activation du remodelage osseux (à plus long terme) [28].

Elle va également avoir un effet anabolique sur l'os par la production locale d'IGF1 (cette propriété est d'ailleurs maintenant utilisée en clinique dans le traitement de certaines formes d'ostéoporose) [67].

II-2-2-3. Au niveau du rein

La PTH exerce 3 actions principales :

- Elle diminue la réabsorption tubulaire proximale des phosphates (augmente donc la phosphaturie et diminue la phosphatémie)
- Elle augmente la réabsorption tubulaire distale du calcium (augmente donc la calcémie et diminue la calciurie)
- Elle augmente l'activité de la 1alpha-hydroxylase rénale (permet la transformation de la 25(OH) vitamine D (calcidiol) en 1,25(OH) 2vitamine D (calcitriol) au niveau des cellules du tube proximal).

II-2-2-4. Au niveau de l'intestin

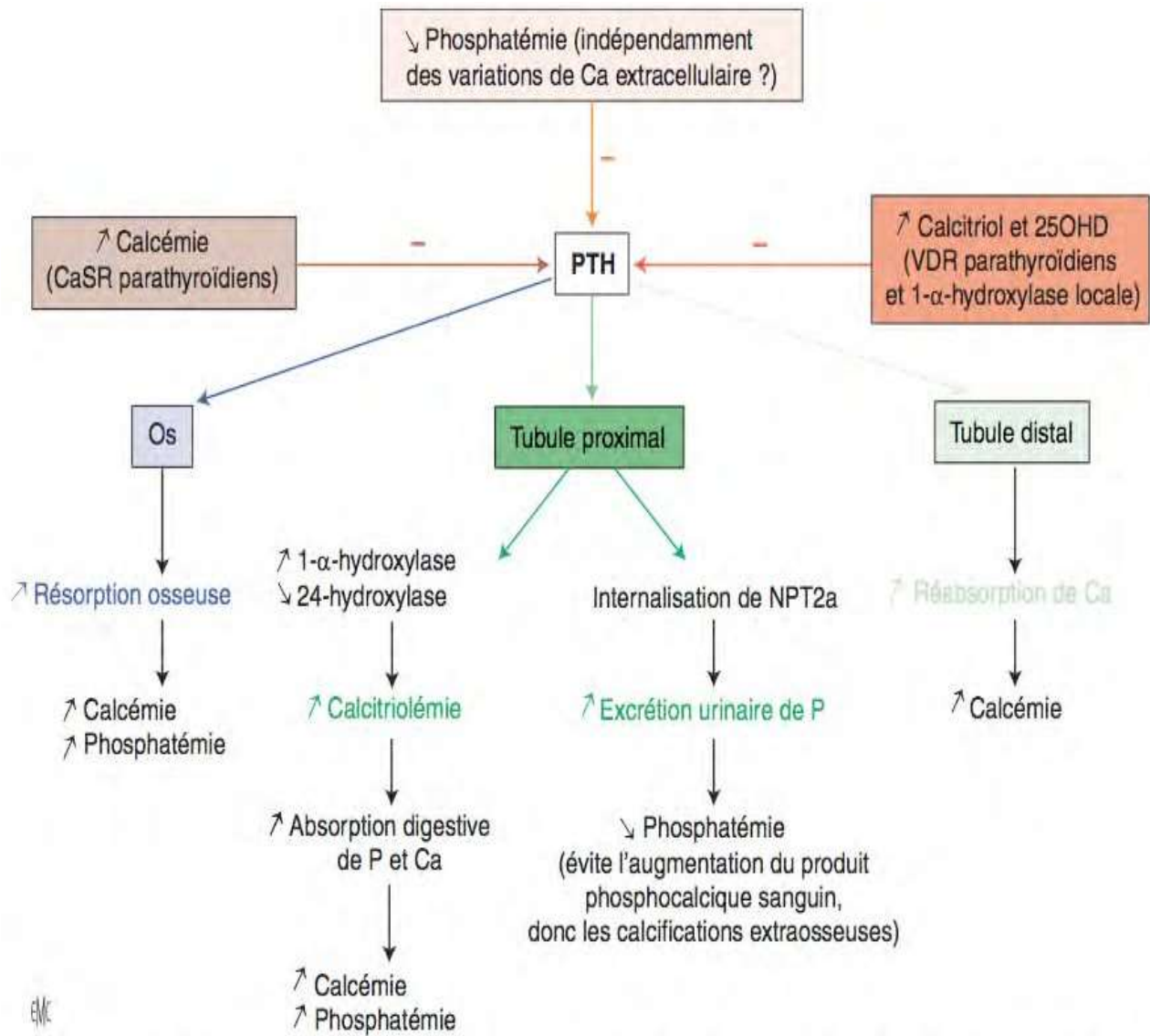
La PTH agit indirectement. En fait, c'est le calcitriol qui agira sur les entérocytes pour augmenter l'absorption du calcium et du phosphore [67] et qui agira également sur la synthèse d'ARN messenger de la prépro-PTH.

La PTH se différencie de la parathyroid hormone-related proteine (PTHrP), sécrétée par de nombreux tissus fœtaux ou adultes, qui comprend 8 des 13 premiers acides aminés de la portion N-terminale de la PTH. La PTHrP peut se lier aux récepteurs de la PTH et induire les mêmes effets biologiques [39]

Elle est présente sous 3 isoformes comprenant 139,141 ou 179 acides aminés. La synthèse de PTHrP en excès par certaines tumeurs est responsable de l'hypercalcémie humorale maligne [23].

Par contre, la PTHrP n'est pas détectée par les dosages de PTH, une technique spécifique est disponible pour son évaluation.

La PTH est donc une hormone hyper-calcémiant et hypo-phosphatémiant dont la synthèse est soumise à une régulation complexe (figure 6).



P:phosphate;Ca:calcium;VDR:récepteuràlavitamineD

Figure 6: Schéma récapitulatif de la synthèse et des actions de la PTH [16]

II-3. Méthodes de dosage

Depuis les années 1960, différents dosages ont été mis sur le marché pour l'évaluation de la PTH.

Les dénominations attribuées à ces dosages reconnaissent des formes moléculaires différentes. C'est ainsi que les méthodes de dosage ont évolué de la 1^{ère} génération aujourd'hui obsolète, dosant toutes les formes circulantes de PTH circulantes, à la 2^{ème} génération, ne reconnaissant plus les larges fragments C-terminaux non actifs biologiquement. Une technique dite de 3^{ème} génération, spécifique de la PTH 1-84 grâce à l'utilisation d'anticorps dirigés contre les quatre premiers acides aminés de la parathormone a été proposée [30,44].

Autres dénominations: dosage de PTH totale, de PTH Bio intacte, de «whole» PTH, de PTH complète ou encore de CAP (cyclase activating PTH).

Suite à la découverte de ces réactions croisées entre les dosages de 2^{ème} génération et ces fragments non-(1-84) de la PTH, le laboratoire Scantibodies développe en 1999 un nouveau type de dosage appelé d'abord «Whole PTH assay» (pour se différencier des dosages de PTH «intacte») puis CAP (pour «Cyclase activating PTH») [22,31].

Ce nouveau dosage utilise toujours 2 anticorps, le 1^{er} de capture est le même que pour les dosages de 2^{nde} génération et l'anticorps de révélation reconnaît spécifiquement la région (1-4) de la PTH (figure 7) .

Ainsi, ce kit reconnaît la PTH 1-84 mais ne croise plus avec les formes non-(1-84) de la PTH, ce qui a été démontré par John [31] et Gao [22].

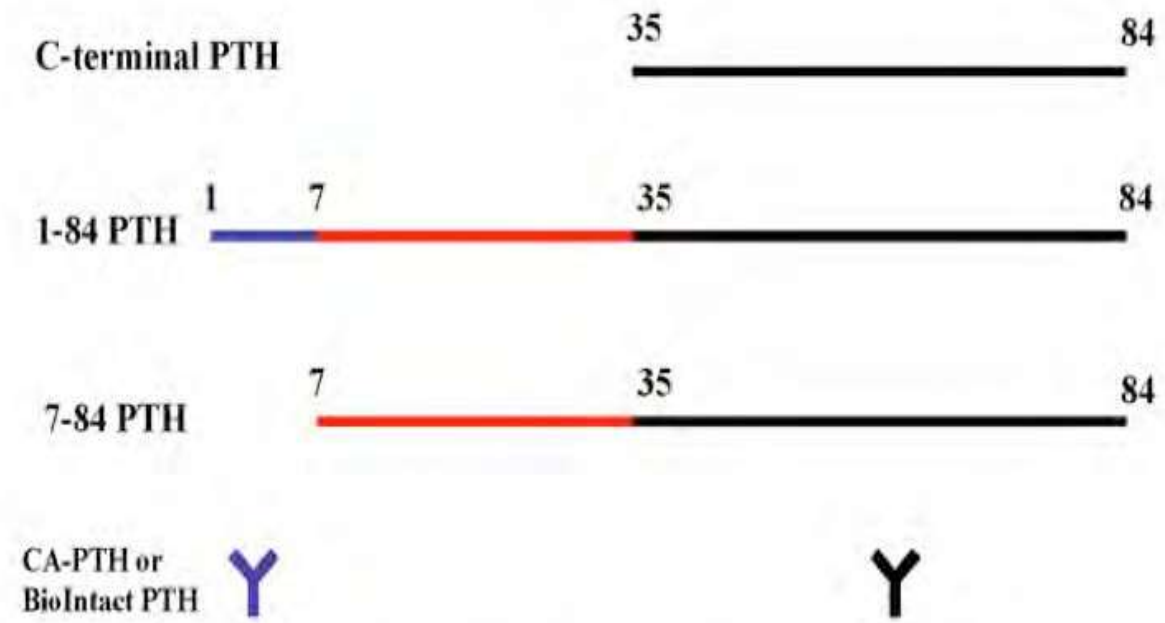


Figure 7: Principe des dosages de la PTH dits de 3^{ème} génération [46]

Dans notre étude la méthode de dosage utilisée fut la méthode de 3^{ème} génération.

II-4. Pathologies

Le dosage de la PTH peut être indiqué devant différentes situations pathologiques mais sera toujours associé à la mesure concomitante de la calcémie (ionisée ou corrigée). En effet, une valeur de PTH ne s'interprète que par rapport à la calcémie.

II-4-1. Hyper-et hypocalcémie

Il est nécessaire au diagnostic étiologique d'une hyper-ou d'une hypocalcémie mais également pour la recherche d'anomalie osseuse chez les patients insuffisants rénaux, le bilan d'une ostéoporose ou en per opératoire pour le suivi de l'ablation d'une ou de plusieurs glandes parathyroïdes.

Devant une hypercalcémie ou une hypocalcémie, le dosage de la PTH est l'examen à réaliser en première intention pour orienter le diagnostic.

Par exemple, l'association d'une hypercalcémie avec une PTH dans la moitié haute des valeurs normales (ou de concentration franchement anormale) permet déposer le diagnostic d'hyperparathyroïdie primitive (HPP), 3^{ème} endocrinopathie la plus fréquente.

II-4-2. Ostéoporose

Lors de la découverte d'une ostéoporose, un bilan du métabolisme phosphocalcique doit être prescrit et seulement en 2^{ème} intention, devant des désordres de ce métabolisme, un dosage de la PTH est recommandé. Il aidera à la recherche d'une cause d'ostéoporose secondaire.

II-4-3. Insuffisance rénale

Chez les patients en insuffisance rénale (dialysés ou non), la PTH est dosée régulièrement pour rechercher et caractériser « une ostéodystrophie rénale » (ODR).

En 2003 Les néphrologues ont publiés une série de recommandations (cliniques, biologiques et thérapeutiques) pour le suivi des patients et notamment pour le métabolisme minéral et osseux de ces patients :

⇒ KDOQI

Les *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) recommandent que les valeurs biologiques à suivre sont : la phosphatémie, la calcémie corrigée, le produit phosphocalcique et la PTH (avec comme valeur cible l'intervalle 150-300pg/ml).

⇒ KDIGO

En 2009, devant la publication de nombreux articles apportant de nouvelles connaissances sur l'insuffisance rénale, les recommandations du KDOQI ont été remplacées par celles du KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) [34]. Le terme d'ostéodystrophie n'est plus à employer qu'en cas d'atteinte

histologique de l'os et ne représente donc plus que la partie squelettique de troubles plus généralisés.

Le concept d'ODR est donc remplacé par les «troubles du métabolisme minéral et osseux» (en anglais *Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disease*).

➔ HAS

L'HAS, quant à elle, recommande le dosage de la PTH tous les 6 mois au stade 4 (Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) entre 15 et 29), tous les 3 mois au stade 5 avant épuration extrarénale (DFG<15) mais seulement en fonction de la concentration initiale et de sa progression pour le stade 3B (DFG entre 30 et 44).

III- DETERMINATION DES VALEURS USUELLES EN BIOLOGIE CLINIQUE

III-1 Définition

De nos jours, en biologie, le concept de valeur normale est pratiquement impossible à utiliser, tandis qu'un siècle auparavant il était aisé de le rattacher à la notion de santé qui excluait alors la notion de maladie [1].

Le concept de valeurs de référence, en proposant plusieurs états de santé comme il y a plusieurs états pathologiques, introduit un degré de complexité plus grand. L'étude des valeurs de référence chez le sujet sain nécessite la connaissance de la biologie de l'homme sain, en vue d'une meilleure compréhension du concept[1].

Lorsqu'on mesure un paramètre biologique chez un individu, on obtient une valeur qu'il faut situer par rapport à l'ensemble des valeurs possibles. Cette interprétation ne peut se faire chez le sujet sain que si on dispose de l'ensemble des valeurs ci-dessous provenant essentiellement de populations [43, 62,63] :

- Valeurs mesurées sur des individus tout venant non triés, n'ayant pas modifié leurs conditions habituelles de vie : ce sont des valeurs normales

- Valeurs mesurées sur des individus en bonne santé se trouvant dans des conditions soigneusement décrites, permettant une interprétation en fonction des objectifs : ce sont des valeurs de référence.

Les valeurs normales deviennent donc valeurs de référence lorsque :

- La population est soigneusement décrite.
- Les facteurs de variation importants sont contrôlés.

L'étude des sujets sains permet de connaître et de classer les facteurs de variation. La sélection d'individus de référence servant à obtenir des valeurs de référence est alors possible.

III-2 Conditions d'obtention des valeurs usuelles[]

La production des valeurs usuelles nécessite une population saine uniquement. Au contraire, La production des valeurs de référence nécessite une population saine et la définition d'une méthode logique conduisant d'une part, à la sélection des ensembles de référence ou population homogène, d'autre part, à l'obtention de valeurs de référence pour un individu donné et cette production nécessite aussi la collaboration des cliniciens, des biologistes, des épidémiologistes, des statisticiens et des techniciens.

Les valeurs de référence peuvent être obtenues par tri à posteriori des valeurs d'une population importante ou par mesure directe des constituants biologiques sur une petite population bien triée à priori.

Les étapes ci-dessous doivent être suivies pour obtenir des valeurs usuelles :

- Préparer les sujets pour le prélèvement
- Traiter les spécimens biologiques
- Effectuer les analyses dans les conditions bien définies
- Traiter les résultats obtenus par des méthodes statistiques adéquates.

III-2-1 Choix des individus

Il est fait à l'aide d'un questionnaire édité sous forme d'un fichier individuel de renseignements et auquel chaque sujet est soumis.

III-2-1-1 Différentes pathologies

Les pathologies sont responsables des perturbations caractéristiques subies par certains paramètres biochimiques.

III-2-1-2 Rôles des variations biologiques sur les résultats

Les variations biologiques sont des variations qui lorsqu'elles ne sont pas prises en compte, peuvent influencer la production des valeurs de références [12].

En effet, ce sont des facteurs qui sont difficilement maîtrisables. Parmi ces facteurs, nous avons ceux qui proviennent du sujet lui-même et ceux qui existent entre les sujets.

Les variations entre les sujets résultent des différences d'ordre génétique, d'âge, de sexe, de taille, etc....

Une liste de facteurs de variations biologiques pouvant influencer les résultats des examens de laboratoires se trouve en annexe

III-2-1-3 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion sont par définition, non maîtrisables. Ils entraînent un biais incontrôlable, variable d'un individu à un autre [48].

En pratique courante, il faut essentiellement chercher à exclure :

- **Les sujets atteints de pathologies**

La non-élimination des sujets malades de la population d'étude va introduire un biais important. Ces sujets seront éliminés soit par l'examen clinique, soit par un interrogatoire sur questionnaire.

- **Les sujets prenant des médicaments.**

L'influence de la prise des médicaments sur les constituants biologiques

sanguins et urinaires est de plus en plus abondante. C'est pourquoi, afin d'éviter une augmentation artificielle de l'intervalle des valeurs extrêmes, il faut en général éliminer de la population les sujets prenant des médicaments.

- **Les sujets étant dans des états physiologiques particuliers** tels que la grossesse, l'exercice musculaire intense, la surcharge pondérale et la maigreur.
- **Les sujets consommant de façon régulière et importante de l'alcool, du tabac**

III-2-1-4 Critères d'inclusion

Ces critères permettent de définir les individus en sous-ensemble homogènes. Ils dépendent de la constitution propre des individus et aussi de leur environnement. Par définition, les critères de partition correspondent à des facteurs de variations maîtrisables [58,62,60]. Les plus fréquents sont l'âge, le sexe, le poids, la taille, la race, l'ethnie.

Outre les facteurs physiologiques, on peut également énumérer les facteurs analytiques. Ces facteurs se subdivisent en deux :

Les facteurs analytiques de type pré-instrumental définis comme une erreur rassemblant toutes les sources de variations.

Les facteurs analytiques de type instrumental : ils sont dus aux techniques de dosage donc sont liés :

- À la technicité du réalisateur de l'examen
- Aux qualités de la méthode qui sont :
L'exactitude de la méthode.

La précision de la méthode

- À la qualité de l'appareillage.

Les variations analytiques doivent être maintenues à un faible niveau pour ne pas augmenter l'incertitude d'un résultat individuel lors de son interprétation.

III-2-2 Les recommandations de base

Les individus de référence doivent se conformer à diverses conditions :

- Éviter toute activité physique intense 24 heures avant le prélèvement
- Ne pas modifier les habitudes alimentaires la veille du jour de prélèvement
- Dormir au moins 7 heures pendant la nuit qui précède le jour de prélèvement
- Être totalement à jeun depuis 10-12 heures
- Éviter de boire du café, du thé ou toute autre boisson
- Ne pas fumer entre le moment du réveil et celui du prélèvement
- Éviter le stress qui est un facteur capital de perturbation des valeurs de référence.

Il apparaît donc indispensable de tranquilliser les individus de référence avant et au moment du prélèvement des spécimens biologiques.

En effet, le stress provoque une libération anarchique de certaines hormones telles que les catécholamines, le cortisol, le glucagon, les prostaglandines... susceptibles d'induire secondairement une élévation des taux sanguins de divers autres paramètres biochimiques (glucose, triglycérides, acides gras libres, cholestérol, acide urique).

III-2-3 Modalités techniques de prélèvement

Le prélèvement des spécimens biologiques s'effectue généralement entre 7 heures et 10 heures.

Pour une prise de sang, certaines recommandations sont nécessaires :

- Repos de 15 minutes avant le prélèvement et le sujet doit être assis
- Le prélèvement s'effectue au pli du coude sur le bras tendu avec ou sans garrot et après désinfection à l'alcool.

Ce prélèvement est généralement veineux.

- La durée totale de la pose du garrot doit être limitée à 2 minutes afin de ne pas se transformer en garrot artériel qui bloquerait tout apport sanguin dans le membre.
- Proscrire les manœuvres telles que les massages ou autres contractions des muscles de l'avant-bras.
- Recueillir le volume de sang nécessaire dans les flacons en verre stériles, secs pouvant contenir ou non un anticoagulant voire un antiglycolytique selon le paramètre à doser, Les prélèvements sanguins doivent être centrifugés pour séparer le surnageant des éléments figurés.

Les spécimens hémolysés doivent être éliminés.

Lorsque les analyses ne peuvent être réalisées dans un délai de 2 heures après la centrifugation, le sérum ou le plasma est convenablement conservé à 4°C, ou mieux sous forme congelée.

Le non-respect de l'ensemble des recommandations décrites ci-dessus est susceptible d'induire des perturbations significatives des résultats ; on parle de « variations analytiques de type pré-instrumental ».

III-3 Traitement statistique des résultats obtenus

Le calcul des intervalles de référence se fait par différentes méthodes statistiques dont le choix est conditionné par l'objectif de la recherche, mais aussi par le volume des données disponibles (nombre de variables et nombres des sujets).

Trois types de méthodes sont ainsi proposés :

- les méthodes intuitives
- les méthodes non paramétriques
- les méthodes paramétriques

Ces deux dernières méthodes statistiques sont les plus couramment utilisées [3, 4,5].

III-3-1 Méthode intuitive

Il arrive que le laboratoire ne dispose que d'un nombre très faible de valeurs de référence, par exemple une vingtaine de données. C'est notamment lorsqu'il est difficile d'obtenir des individus répondant aux caractéristiques requises par les critères de partition et d'exclusion. Dans ces circonstances, aucune règle générale ne s'impose, car chaque situation est un cas particulier.

Bien sûr, on peut appliquer les méthodes paramétriques ou non paramétriques décrites ci-dessous mais en considérant les résultats avec les réserves qui s'imposent.

III-3-2 La méthode paramétrique Gaussienne

Elle est utilisée lorsque la répartition des valeurs est normale ; elle est déterminée entièrement par deux paramètres, la moyenne et l'écart-type.

L'intervalle de référence est alors donné par : $m \pm 1,96 s$ au risque $\alpha = 5\%$ avec m =moyenne des valeurs, X_i les valeurs observées (ou obtenues); s =écart-type.

III-3-3 La méthode non paramétrique des quantiles

Elle est appliquée lorsque la distribution ne suit pas la loi normale.

Elle consiste à aligner les valeurs obtenues par ordre croissant et éliminer à 2,5% des valeurs basses et 2,5% des valeurs hautes, soit 5% des valeurs. Les valeurs restantes constituent l'intervalle de référence qui contient 95% des valeurs, encadré par la plus petite et la plus grande valeur de référence résiduelle. Ayant échappé à l'élimination.

III-4 Intérêts des valeurs de référence

Les valeurs de référence sont mises à profit comme index dans de multiples circonstances [59,61]:

- Intérêt diagnostique médical

Selon les divers auteurs et expériences [3, 4, 59, 62,61], les valeurs de référence permettent au cours du diagnostic médical :

- De fixer une limite de décision adaptée à chaque cas particulier de patient

- De vérifier un état de santé chez un patient,
- D'alerter le patient sur des risques encourus,
- De confirmer un diagnostic médical,
- De dépister une affection cliniquement non décelable.

- Intérêt de suivi thérapeutique et de pronostic

L'interprétation d'une valeur observée chez des sujets sous médication au long cours est très utilisée pour le suivi de patients. Il s'agit d'évaluer l'effet thérapeutique et/ou de surveiller un risque dû à la médication [61,63].

L'étude des valeurs de référence des populations saines et des valeurs des populations malades permet de classer les examens suivant leur pouvoir discriminant [3, 4, 5, 61,59].

- Intérêt épidémiologique

La comparaison des valeurs observées sur des populations très différentes est une application épidémiologique des valeurs de référence. On peut ainsi étudier des différences ethniques, de régime alimentaire, de régime socioculturel ou génétique [61,74].

On peut aussi déterminer les conditions de transmissibilité des valeurs de référence d'un laboratoire à l'autre, ou d'un pays à l'autre.

L'établissement des valeurs de référence permet de mesurer la prévalence de certaines pathologies dans une population à un échelon régional, national, ou international [59,61].

*DEUXIEME PARTIE : ETUDE
EXPERIMENTALE*

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL ET METHODES

1- Cadre d'étude

Le recrutement et le prélèvement de la population d'étude ont été effectués dans 3 communes de la ville d'Abidjan (Côte d'Ivoire) notamment Cocody, Yopougon et Abobo.

Les dosages de base (NFS, calcémie ionisée, la phosphatémie, créatinémie) ont été réalisés en milieu hospitalier, conjointement au laboratoire du Service d'Aide à la Médecine Urgente (SAMU) et au laboratoire de biochimie de l'Institut de Cardiologie d'Abidjan(ICA).

Les dosages spécifiques notamment celui de la parathormone s'est déroulé à Liège en Belgique au Centre Hospitalier Universitaire Start Tilman.

2- Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude transversale qui s'est déroulée sur une période de 12mois, du 20 juin 2016 au 30 juin 2017.

3-Population d'étude

La population d'étude était composée 203 sujets présumés sains, d'âge supérieur ou égal 18 ans. La présomption a été établie sur la base d'un examen clinique normal et d'un bilan biologique des paramètres pouvant fausser notre étude à savoir :

- Numération formule sanguine (NFS), alanine amino-transférase (ALAT ou TGP), urémie, créatininémie, glycémie normaux selon YAPO et al[1].
- Les urines exemptes de stigmates de néphropathie (albumine, leucocytes, sang).

3-1 Critères d'inclusion

Etaient inclus dans notre étude, les sujets remplissant les critères suivants :

- Toutes personnes d'âge supérieur ou égal à 18 ans
- Femme ou homme en bonne santé apparente
- Sans diabète, ni hypertension artérielle, ayant une NFS et une créatininémie normales; une protéinurie négative à la bandelette réactive
- Personnes volontaires ayant adhérées à une fiche de consentement

3-2 Critères de non inclusion

- Les personnes d'âge inférieur à 18 ans
- Les personnes Sous traitement de médicaments pouvant influencer la fonction osseuse (corticoïdes, bisphosphonates...)
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Dont les tests biologiques ont révélés une atteinte rénale, un diabète.....
- Les sujets de race blanche

4- Matériel expérimental

4-1 Matériel de prélèvement

Nous avons utilisé pour le prélèvement :

- Un garrot en plastique,
- De l'alcool et du coton pour la désinfection, du sparadrap.
- Tubes secs avec gel séparateur et tubes EDTA type BD Vacutainer®
- Des micropipettes réglables type ACCUMAX®
- Aiguilles de prélèvement type Nipro Multiple Drawing Needle 22G type BD Vacutainer®

- Une centrifugeuse HETTICH[®] ROTOFIX 32A pour la décantation du sang
- Une glacière réfrigérée IGLOO pour le transport et la conservation des échantillons sanguins
- Un appareil de marque MEDICA[®] EASYLYTE Expand Analyzer pour le dosage du calcium ionisé
- Un appareil automate de marque HITACHI[®] 704R pour le dosage de la phosphatémie
- Appareil utilisé pour doser la PTH est de marque FUJIREBIO Lumipulse[®] G

5- Prélèvement et traitement des spécimens biologiques

Le prélèvement veineux à été effectué le matin à jeun au pli du coude.

Le sang total prélevé sur tube sec à été centrifugé à 3500 tours par minute pendant 15 minutes.

Le sérum recueilli a été aliquoté, étiqueté selon un mode de codage défini et conservé à moins 80°C jusqu'au dosage.

Le dosage du calcium ionisé à été réalisé avant de faire les aliquotes.

II-METHODES

1- Méthodes de dosage

Le calcium ionisé, le phosphore et la parathormone ont constitués les variables biologiques de notre étude, les principes de dosage sont les suivantes :

- Pour doser le calcium ionisé, nous avons utilisé la méthode aux électrodes spécifiques

C'est un dispositif électrochimique, pile entre deux demi-éléments (demi-piles dont l'une sert de référence (calomel) et l'autre, l'électrode de mesure). On intercale une membrane (solide ou liquide) à la surface de laquelle s'effectue un échange d'ions aussi spécifiques que possible. La différence de potentiel ou la variation de potentiel de membrane mesurée après amplification, est proportionnelle à l'ion concerné.

- Le dosage du phosphore à été réalisé par la méthode colorimétrique

C'est une méthode sans déprotéinisation décrite par Daly en 1972 et al modifié par Gamst O.K. et Try K en 1980.

En milieu acide, les ions phosphates forment avec le molybdate d'ammonium un complexe phospho-molybdique. L'absorbance mesurée à 340 nm, est proportionnelle à la concentration en ions phosphate dans le spécimen.

- Le dosage de la parathormone a été réalisé par la méthode immunochimiluminescence.

C'est une méthode d'immuno-analyse de type sandwich en une étape

La parathormone dosée dans l'échantillon est pris « en SANDWICH » entre un anticorps fixe de capture et un anticorps de révélation reconnaissant spécifiquement la région (1-84) de la parathormone et ne croise pas avec les formes non-(1-84), La concentration de la parathormone dans l'échantillon est proportionnelle à l'intensité de lumière générée à 477 nm.

2- Collecte des données

La collecte des données s'est faite au moyen de fiches d'enquête (annexe).

Ces fiches ont été établies pour chaque individu en tenant compte des critères d'inclusion et de non inclusion suscités. La fiche comportait les rubriques suivantes :

- Identification de l'individu (Nom, prénom, âge, sexe, poids, taille...)
- Niveaux d'études
- Consommation d'alcool
- Consommation de tabac
- Affections particulières (hypertension, diabète etc.)
- Prise de médicaments pouvant interférer avec le dosage : bisphosphonates, corticoïdes...

3- Traitement statistique des résultats obtenus

L'analyse de nos résultats a été effectuée sur micro-ordinateur à partir du logiciel SPSS.V.18.0, EXCEL. A partir des résultats analytiques obtenus, nous avons déterminé les principaux paramètres statistiques à savoir les moyennes(m), les écart-types(s).

Pour déterminer les intervalles de référence(IR) nous avons utilisé la méthode non paramétrique des quantiles : elle est appliquée lorsque la distribution ne suit pas la loi normale.

Les résultats analytiques issus des échantillons, ont permis de déterminer les principaux paramètres statistique à savoir les moyennes (m), les écart-types (s) et l'intervalle des valeurs usuelles au risque $\alpha=5\%$.

La détermination des valeurs usuelles a été réalisée par la méthode non paramétrique des quantiles ; elle consiste à aligner les valeurs obtenues par ordre croissant et éliminer à 2.5% des valeurs basses et 2.5% des valeurs hautes, soit

5% des valeurs. Les valeurs restantes constituent l'intervalle de référence qui contient 95% des valeurs, encadré par la plus petite et la plus grande valeur de référence résiduelle, ayant échappé à l'élimination. L'étude comparative des moyennes s'est faite à l'aide du test t de Student au risque $\alpha = 5\%$.

Elle consiste à aligner les valeurs obtenues par ordre croissant et éliminer à 2,5% des valeurs basses et 2,5% des valeurs hautes, soit 5% des valeurs. Les valeurs restantes constituent l'intervalle de référence qui contient 95% des valeurs, encadré par la plus petite et la plus grande valeur de référence résiduelle, ayant échappé.

4- Problème d'éthique

Au cours de l'étude, avant tout recrutement, un entretien préalable a été réalisé avec les sujets afin de leur faire comprendre les objectifs de l'étude, les actes que nous serions amenés à poser, les résultats escomptés et leurs utilités éventuelles dans le but d'obtenir de leur part un consentement éclairé.

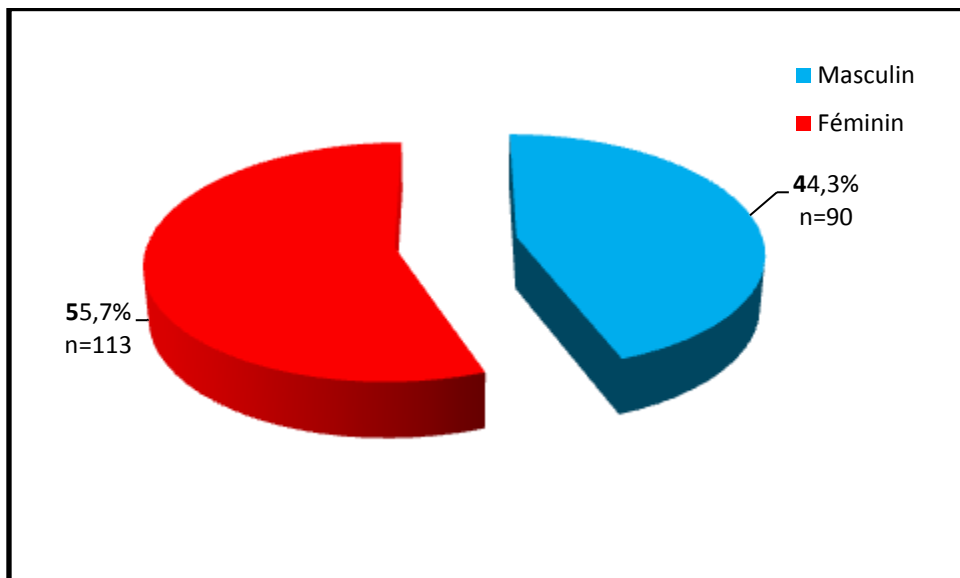
Seuls des individus volontaires ont été recrutés. Les résultats étaient remis aux sujets. En cas de suspicions de pathologies après les analyses, l'intéressé était orienté vers les services spécialisés.

Chapitre II : RESULTATS ET COMMENTAIRES

I-DONNEES DEMOGRAPHIQUES

1- Répartition de la population selon le sexe

	Effectifs	Pourcentage(%)
Masculin	90	44,3
Féminin	113	55,7
Total	203	100,0



Notre population globale comporte 203 personnes dont 90 hommes (44,3%) et de 113 femmes (55,7%), soit un sex-ratio de 0,79.

2- Répartition de la population selon l'âge

Age (année)	Effectif	Pourcentage(%)
[18-30[47	23,2
[30-40[86	42,4
[40-50[41	20,2
>50	29	14,3
Total	203	100

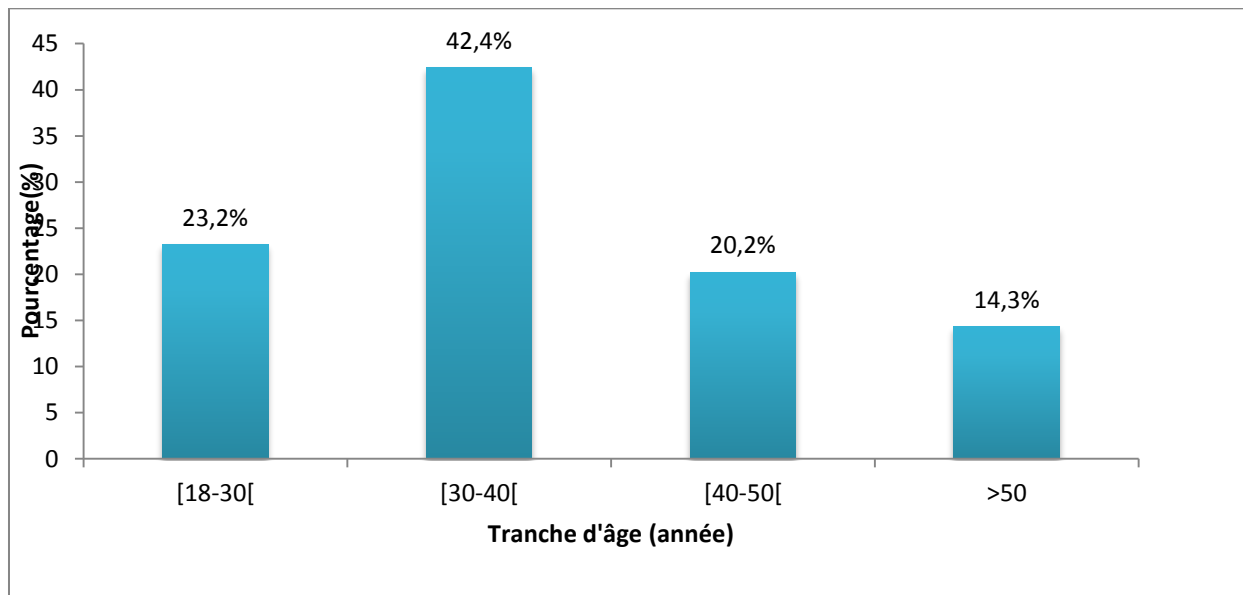


Figure 21 : Répartition de la population selon l'âge

L'âge moyen des participants était de 37,20 ans (Ecart type=10,39), avec les extrêmes allant de 18 ans à 71 ans. Les participants dont l'âge était compris entre 30-40 ans prédominaient (42,4%).

3- Distribution de la population en fonction du sexe et selon la tranche d'âge

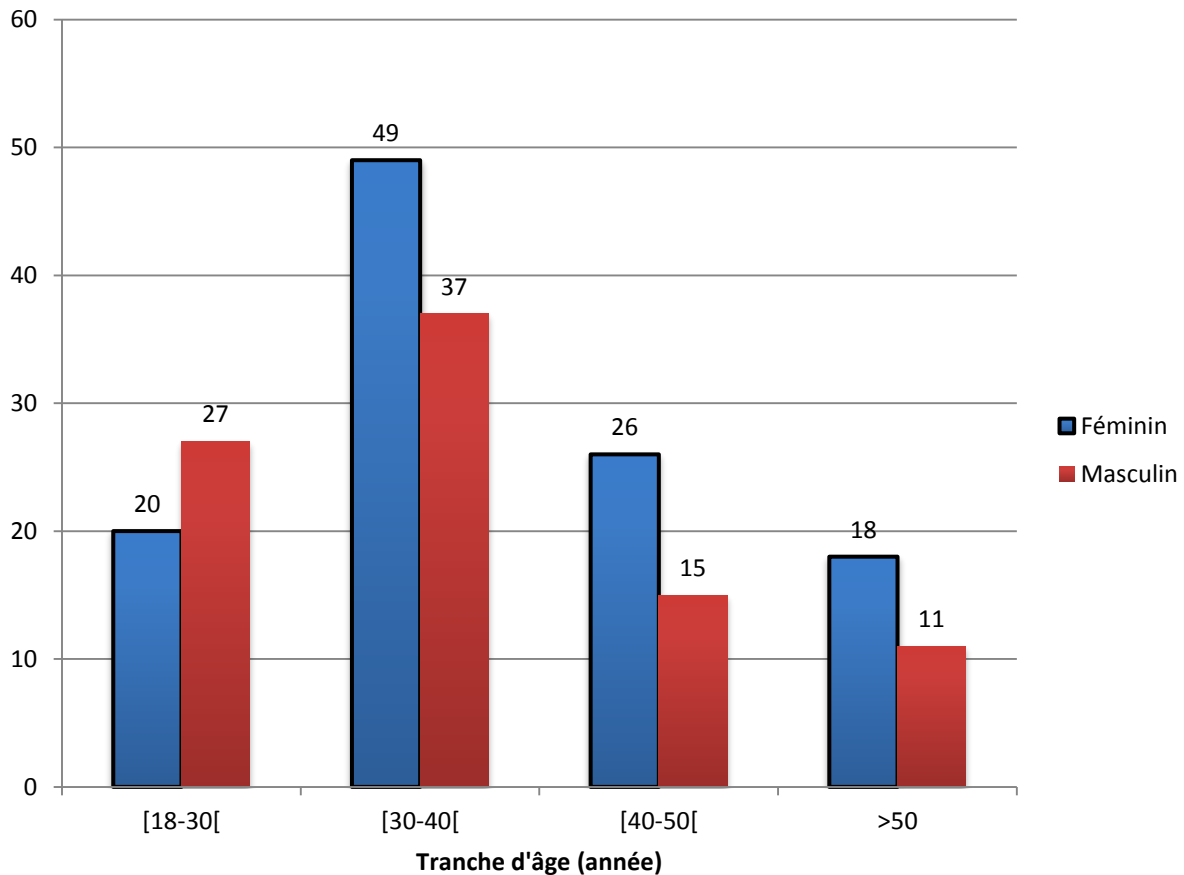


Figure 22 : Distribution de la population en fonction du sexe et selon la tranche d'âge

La première classe d'âge est constituée de 44 hommes (21%) et 48 femmes (23%), pour la deuxième classe 30 hommes (14.77) et 36 femmes (17.73%)

La troisième classe d'âge est constituée de 11 hommes (5.41%) et de 18 femmes (8.86%) et la quatrième classe de 4 hommes (1.97%) et de 11 femmes (8.86%).

Enfin la cinquième classe est constituée de seulement 1 homme (0.49%)

II-DONNEES BIOCHIMIQUES

1- Distribution moyenne des paramètres biologiques

Tableau V : Valeur moyenne de la PTH

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Variance	Mini	Maxi
PTH (pg/ml)	16,48	7,18	15,00	51,59	5,1	49,0

IC_{95%} = [15,49-17,48]

Tableau VI : Valeur moyenne du calcium et du phosphore

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Variance	Mini	Maxi	Valeur normale
Ca ionisé (mg/l)	49,28	1,59	49,00	2,55	46	53	46-55 [45]
Phosphore (mg/l)	36,30	7,50	36,00	56,37	14	70	25-45 [74]

Les valeurs moyennes en calcium et en phosphore étaient toutes comprises dans l'intervalle de confiance.

Valeur moyenne des percentiles de PTH

	Moyenne	Médiane	2,5 ^e percentile	97,5 ^e percentile
PTH à jeun	16,48	15,00	6,14	35,77

2- Répartition de la population selon le calcium

Tableau VII : Répartition de la population selon le calcium

Calcium (mg/l)	Effectif	Pourcentage(%)
Normale	203	100
Total	203	100

Tous les sujets avaient le taux calcium normal (100%).

3- Répartition de la population selon le phosphore

Tableau VIII : Répartition de la population selon le phosphore

Phosphore (mg/l)	Effectif	Pourcentage(%)
<25mg/l	7	3,4
25-45mg/l	181	89,2
>45mg/l	15	7,4
Total	203	100

La majorité des patients avait un taux de phosphore normal (89,2%)

III-RESULTATS ANALYTIQUES

1- Répartition de la PTH selon le sexe

Tableau IX : Répartition de la PTH selon le sexe

	Masculin	Féminin	<i>p</i>
	Moy±ET	Moy±ET	
PTH	14,66±5,94	17,94±7,75	0,001(S)

La différence est statistiquement significative.

Il existe un lien entre la PTH et le sexe

2- Répartition de la PTH selon l'âge

Tableau X : Répartition de la PTH selon l'âge

	[18-30[[30-40[[40-50[≥50	<i>p</i>
	Moy±ET	Moy±ET	Moy±ET	Moy±ET	
PTH(pg/ml)	14,78±4,98	14,69±5,50	18,31±8,25	21,99±9,54	0,0001(S)

La différence est statistiquement significative.

Il existe un lien entre la PTH et l'âge.

3-Distribution moyenne de la PTH selon l'âge chez la femme

Tableau XI : Répartition de la PTH selon l'âge

Age	Effectif	Moyenne	Ecart type	Médiane	Mini	Maxi
<45 ans	84	16,85	6,82	15,25	5,90	40,90
>45 ans	27	21,64	9,53	19,30	5,40	49,00
>50 ans	15	24,71	10,69	23,90	11,10	49,00

p=0,0001 (S) La différence est statistiquement significative.

Il existe un lien entre la PTH et l'augmentation de l'âge chez la femme.

4-Comparaison de la médiane des concentrations de parathormone chez les africains noirs et les sujets de race blanche

Tableau XIX : Comparaison PTH entre sujet adulte noir africain et sujet Européen par la méthode de Whole PTH

	Médiane	2,5 ^e au 97,5 ^e percentile (pg/ml)	p-value
Sujet présumé sains ivoirien	15,00	6,14 - 35,77	<0,0001
Tous utilisés	19,8	5,5 - 31,9	

Il existe une différence significative à p<0.0001

Il existe un lien entre la concentration sérique de la parathormone chez le sujet noir africain et chez le sujet de race blanche.

DISCUSSION

Dans notre étude le sex-ratio (H/F) de notre population est de 0,79 en faveur de la femme, il y a donc plus de femmes que d'hommes dans notre population d'étude, observation contraire au sex-ratio (H/F) en Cote D'ivoire pour la même tranche d'âge qui est 1.05 en faveur des hommes selon la pyramide des âges de la population Ivoirienne de 2010 [51]. L'incidence du sexe sur nos résultats a montré qu'il existe une différence statistiquement significative à $p=0.001$, dans notre étude la concentration de la parathormone sérique est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

Le laboratoire Biomnis en son article intitulé [PTH Biomnis] affirme sans établir que des variations de PTH sont attendues selon le sexe [32].

Par contre le laboratoire Biolyss en son article intitulé [Pipette Septembre 2012] affirme que les valeurs usuelles de la parathormone ne varient pas avec le sexe[40].

Cette affirmation va dans le même sens que les travaux de Enders DB et al en 1987 [22], Souberbielle JC et al en 2016 [72], qui ont établi une différence non significative des valeurs de PTH sériques entre hommes et femmes dans une population saine.

Aussi des études menées par Michèle Cioffi et al en 2000 [16] ont rapporté aucune différence significative dans les concentrations de PTH sériques entre les garçons et les filles dans une population d'enfants en bonne santé.

Selon notre étude, il existe également un lien entre la parathormone et l'âge de la population ; la comparaison des moyennes de la concentration de la parathormone montre une différence statistiquement significative à $p=0.0001$. Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs auteurs.

En effet Souberbielle et al en 2016 [72], Quesada JM et al en 1992 [55],

Sherman S et al[61] en 1990 ont révélé que la PTH une agmentation de la PTH sérique avec l'âge. Divers facteurs influenceraient cette augmentation. Marcus R et al en 1984 [41], Vieth R et al en 2003[76] ont rapporté que la perte de la fonction rénale lié à l'âge serait la principale cause de cette hausse des taux de PTH. Alors que Souberbielle JC, Prie D et al[73] en 2008, Souberbielle JC, Cornier C et al en 2001[69], ont révélé que cette augmentation serait due à un déficit en 25-hydroxy vitamine D, fréquent chez les sujets âgés.

Cette élévation de la parathormone en fonction de l'âge dans notre étude est beaucoup plus marquée chez les femmes de plus de 50 ans à $p=0.0001$ et pourrait être liée au statut pré ménopausique ou ménopausique observés généralement chez les femmes dans cette tranche d'âge. Cette élévation de la concentration de la PTH liée à l'âge observée chez les femmes pourrait être attribuée à la baisse des taux de vitamine D [21] et / ou à des œstrogènes sériques réduits [36,54].

Toutefois le laboratoire Biolyss en son article intitulé [Pipette Septembre 2012], stipule que les valeurs sériques de la PTH ne varient pas avec l'âge mais une augmentation des concentrations a été décrite chez les sujets âgés, liée au déficit de calcium et de vitamine D (très fréquent) [40].

La comparaison de la concentration médiane de la PTH sérique de notre population à celle du fabricant provenant d'une population de race blanche a mis en évidence une augmentation significative chez la population blanche.

Par contre une augmentation de la concentration de la parathormone chez les adultes noires que chez les adultes blancs significative a été observé dans divers travaux. En effet des auteurs tels que Djennane M et al en 2014 [20], Aloia JF, Yek et al en 2006 [7], Aloia JF, Vaswani A et al en 1996 [6], Bell Nh et al en 1985 [8] ont montré une augmentation plutôt significative de la concentration

sérique de la parathormone chez les sujets de race noires que chez les sujets de races blanches occidentales.

Cette augmentation serait due au faible taux sérique de 25-hydroxy-vitamine D chez les sujets de race noire, attribué à la diminution de la synthèse de la vitamine D dans la peau en raison de l'augmentation du pigment [8,7,30]. Cela pourrait être du aussi à une sensibilité squelettique plus faible aux effets de résorption de la PTH chez les noirs [6,17] ou à des différences raciales dans l'absorption et la manipulation de calcium et du sodium [79].

La PTH augmenterait plus rapidement avec l'âge chez les adultes noirs que chez les adultes blancs [79].

Cependant d'autres études n'ont pas révélés de différence dans les concentrations sériques de PTH chez les sujets de race noire et blanche [46,9] occidentaux .

Dans nos résultats il a été observé que la limite supérieure de notre intervalle de référence est plus élevée que celle du fabricant. En effet certains auteurs comme Mathilde Trouvier et al en 2014 [75], Cavalier E., Pierre Delanaye et al en 2012 [14], Souberbielle JC , Cormier et al en 2001 [69], ont démontré que l'utilisation des valeurs de référence de PTH qui prennent en compte le statut en vitamine D va diminuer la limite supérieure de la normale par rapport à ce qui est généralement obtenu dans une population apparemment en bonne santé, chez qui l'insuffisance en vitamine D (taux sérique diminué de 25-hydroxy- vitamine D) serait très fréquent et asymptotique [75].

La conséquence évidente pourrait être que des concentrations supérieures à la normale pourraient être observées plus fréquemment en pratique clinique.

Ce qui permettrait d'améliorer la sensibilité diagnostique de la mesure de PTH

chez des patients avec une HPTP ou une HPTS, mais d'autre part, ceci pourrait réduire la spécificité du dosage (à savoir trouver une concentration <<élevée>> de PTH chez des patients sans sécrétion accrue de PTH).

Cependant dans une étude publiée il ya plus de 10 ans par Souberbielle, Lawson et al, il a été rapporté que les valeurs de référence de PTH établies chez les sujets non-déficients en vitamine D n'induisaient pas de diminution de la spécificité du diagnostic, en montrant qu'il n'y avait pas plus de 3% de personnes avec PTH supérieure à la normale [70].

Les différences observées dans les concentrations sériques de la parathormone pourraient s'expliquer par le fait que les valeurs de références d'un laboratoire se rapportent non seulement à une technique analytique donnée, mais dépendent également de l'environnement (saison, géographie) et de l'alimentation.

CONCLUSION

Les valeurs usuelles de la concentration de la parathormone utilisées jusqu'au aujourd'hui en Afrique sub-sahariennes notamment en cote d'ivoire pour décrire les perturbations du métabolisme au cours de diverses pathologies, ont été établies à partir des populations occidentales.

Alors que les constantes biochimiques sont influencées par plusieurs facteurs liés le plus souvent à l'âge, au sexe, à l'alimentation, mais aussi à l'environnement. Des études faites dans un même pays avec des sujets différents le prouvent [11,35,44].

Les résultats obtenus au cours de cette étude ont permis d'établir les valeurs usuelles de la parathormone sérique chez les sujets noirs africains présumés sains.

Des différences significatives de la concentration sérique de la parathormone selon le sexe et l'âge ont été observées dans notre population d'étude. il a été révélé chez les femmes de plus de 50 ans une élévation significative de la concentration de parathormone qui pourrait être lié au statut pré ménopausique et/ou ménauposique chez les femmes dans cette tranche d'âge.

La comparaison de la concentration sérique de la parathormone de notre population d'étude par rapport aux valeurs occidentales a révélé que les différences observées seraient dues à des variations inter et intra individuelles telles que la méthode analytique utilisée, la race, la géographie et les saisons.

Ces informations quoique ne prenant pas en compte tous les paramètres pouvant influencer l'établissement des valeurs de références de la parathormone, pourraient être utilisées pour établir le profil de la parathormone chez les sujets adultes noirs africains insuffisants rénaux en particuliers dialysés. Ainsi d'améliorer leur suivi biologique dans la survenue des complications osseuses dont le bilan phosphocalcique et le dosage de la parathormone représentent des paramètres très sensibles.

L'étude mérite d'être poursuivie à la détermination des valeurs de références en tenant compte de toutes les recommandations requises.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ACER P, MAYDAT L, TRAPET P. Quelques constants biochimiques actuelles de l'Africain congolais normal. Bull soc Path 1987; 1:460-7.
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Paris. Diagnostic de l'insuffisante rénale chronique chez l'adulte. Paris, 2002. 25 p.
3. Albert A. Une approche nouvelle de l'utilisation des valeurs de référence. Dans :comptes rendus du 4ième colloque de pont-à-mousson, Biologie Prospective, Karger basel, 1980 :157-160
4. Albert A., Gueguen R., Sachs Ch. Présentation des valeurs observées par rapport aux valeurs de référence. Société Française de Biologie clinique, commission valeurs de référence. inf. sci.biol, 4,1982 ; 41 : 275-280.
5. Albert A., Gueguen R., Sachs Ch. Traitement des valeurs de référence et détermination de l'intervalle de référence. Société Française de Biologie clinique, commission valeurs de référence. Ann. Bio. Clin. 1983 ; 41 : 63-79.
6. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Flaster E. Risk for osteoporosis in black women. Calcif Tissue Int. 1996;59:415-423.
7. Aloia JF., Feuerman M., Yeh JK., et al Reference range for serum parathyroid hormone. Endocr. Pract. 2006 ;12(2) : 137-144.
8. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary JR. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. J Clin Invest 1985 ; 76 : 470-473.
9. Benjamin A., Moriakova A., Akhter N et al. 2009 Determinants of 25-hydroxyvitamin D levels in African-American, and Caucasian male veterans. Osteoporos Int 20: 1795-1803.
10. Bernard-Poenaru O., Guéris J. Parathormone. Immuno-analyse & Biologie spécialisée, 1996, 11(1):24-7
11. BOUM B, TANTCHOU J. Normes biochimiques du camerounais dans la région de Yaoundé. Rev sciences et technique 1985; 11, 1:103-7.
12. Bretauière JP., Buret J., Siest G. et coll. Langage et principe statistique pour les valeurs de référence. Société Française de Biologie clinique, commission valeurs de référence. Ann.Bio.Clin. 1979 ; 37 : 119-124.
13. Bretauière JP., Buret J., Siest G. et coll. Variations biologiques des examens de laboratoires. Société Française de Biologie clinique, commission valeurs de référence. Ann.Bio.Clin. 1979 ; 37 : 229- 339

14. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert AC, Carlisi A, Chapelle JP, Souberbielle JC. Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1950-1956.
15. Chazot C. Jean G. 2014, Complications et prise en charge thérapeutiques des anomalies du métabolisme phosphocalcique de l'insuffisance rénale chronique.
16. Cioffi M., Coorradino M., Gazzero P., et al Serum Concentrations of Intact Parathyroid Hormone in Healthy Children. *Clinical Chemistry*. 2000 ; 46(6) : 863-864.
17. Cosman F., Morgan DC., Nieves JW et al.
1997 Resistance to bone resorbing effects of PTH in black women.
J Bone Miner Res. 12:958-966.
18. Courbebaisse M., Souberbielle J.-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-010-B-10, 2010, 22p
19. D'Amour P. Acute and chronic regulation of circulating PTH: Significance in health and in disease. *Clinical biochemistry*, 2012, 6p.
20. Djennane M, Lebbah S, Roux C, Djoudi H, Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D status of school children in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1493-1502.
21. Eastell R, Yergey UNE, Vieira N, Cedel C, Kumar R, Riggs B 1991 Corrélation entre le métabolisme de la vitamine D, la véritable absorption de calcium, la fonction parathyroïdienne, et de l'âge chez les femmes: la preuve d'une résistance intestinale liée à l'âge de 1,25- (OH) 2 action D. *J Bone Miner Metab* 6:125-132
22. Endres BD., Morgan CH., Garry PJ., et al
Age- related changes in serum immunoreactive parathyroid hormone biological action in healthy men and women.
The journal of clinical Endocrinology and metabolism 1987, 65(4):724-731.
23. Ganong William F. 2005, *Physiologie Médicale*, 2ème édition, Canada, Boeck Supérieur, 368p
24. Gao P., Scheibel S., D'Amour P., John MR., Rao SD., Schmidt-Gayk H., et al.
Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *Journal of bone and mineral research*, 2001, 16(4):605-14.

25. Goodman WG., Juppner H., Salusky IB., Sherrard DJ. Parathyroid hormone (PTH), PTH-derived peptides, and new PTH assays in renal osteodystrophy *Kidney international*, 2003, 63(1):1-11.
26. Guéguen R. Méthodes statistique pour l'analyse des données. Dans: *Interprétation des examens de laboratoires*. Centre de médecine préventive, Vandoeuvre-Nancy, Ed. Karger, 1981, P 77-79.
27. Guéguen R. Traitements statistiques en vue de l'utilisation des valeurs de référence. Dans: *Interprétation des examens de laboratoires*. Centre de médecine préventive, Vandoeuvre-Nancy, Ed .Karger, 1981, p27-29.
28. Habener JF., Rosenblatt M., Potts Jr JT. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. *Physiol Rev* 1984; 64:985–1053. 35
29. Harris SS., Soteriades E., Coolidge JA., et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4125-4130.
30. Houillier P. *Physiologie des parathyroïdes*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-011-C-10, 2008, 13p.
31. Houillier P., Hypercalcémie: diagnostic et traitement, *Rev Prat*, 2002; 52: 1473-1479.
32. Inaba M., Nakatsuka K., Imanishi Y., Watanabe M., Mamiya Y., Ishimura E., et al. Technical and clinical characterization of the Bio-PTH (1-84) immunochemiluminometric assay and comparison with a second-generation assay for parathyroid hormone. *Clinical chemistry*, 2004, 50(2):385-90.
33. John MR., Goodman WG., Gao P., Cantor TL., Salusky IB., Juppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1999, 84(11):4287-90.
34. Khissy B.F., Yapo A. E et coll. Détermination des valeurs de référence de six constituants biochimiques sanguins de l'ivoirien adulte sain : résultats préliminaires. *Rev. Med. De Cote d'ivoire*, 1984 ; 68 :14-20.
35. Khosla S., Atkinson E.J., Melton L.J., Riggs B.L. 1997. Effect of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1552-1527.

36. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement*, 2009, Aug(113):S1-130
37. Kilav R., Silver J., Naveh-Many T. A conserved cis-acting element in the parathyroid hormone 3'-untranslated region is sufficient for regulation of RNA stability by calcium and phosphate. *J Biol Chem*, 2001, 276:8727-33.
38. Laboratoires Biolab 33
Information scientifique PTH. Juin 2016. (31 jan 2018).
<http://www.Biolab33.com/IMG/pdf/Information_Scientifique_PTH_juin_2016.pdf>
39. Laboratoires Biolyss. Limoges Pipette. Bulletin d'information biologique des laboratoires du groupe Biolyss. Sept 2012. (28 jan 2018) <http://www.biolyss.fr/IMG/pdf/pipette_septembre_PTH_B2_microglobuline_manuel_de_prelevement.pdf>
40. Marcus R, Madvig P, Jeune G 1984 Changements liés à l'âge dans l'hormone parathyroïdienne et l'action des hormones parathyroïdiennes chez les humains normaux. *J Clin Endocrinol Metab* 58:223-230
41. Massart C., Gauchez A-S. Caractéristiques immuno-analytiques de la parathormone (PTH). *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2012, 27(2):79-82
42. Massart C., Souberbielle JC. Actualités sur dosages de parathormone : des difficultés analytiques à l'interprétation des résultats en clinique. *Médecine Nucléaire*, 2009, 33(1):46-52.
43. Mbella E. Contribution à l'étude statistique des constituants biologiques du travailleur Togolais. Thèse Med. Lomé, 1991 ; 96p.
44. Medica Corporation. Etat-Unis
Analyseur d'électrolyte avec ISE- Easylyte- Medica corp.(01 Mars 2018)
<<http://pdf.medicaexpo.fr/pdf-en/medica-corp/easylyte/69247-1035...>>
45. MEIER DE, LUCKEY MM, WALLENSTEIN S, CLEMENS TL, ORWOLL ES, WASLIEN CI. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women : association with racial differences in Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 72: 703-710.
46. Metais P., Agneray J., Ferard G., et coll. Biologie de l'homme sain. Dans *Biochimie clinique*, Ed .Simep, 1979, p 25-40.
47. Nakanishi S., Kazama JJ., Shigematsu T., Iwasaki Y., Cantor TL., Kurosawa T., et al. Comparison of intact PTH assay and whole PTH assay in long-term dialysis patients. *American journal of kidney diseases*, 2001, Oct;38(4 Suppl 1):S172-4

-
48. PAILLARD M. PATRONP Phosphate et métabolisme phosphocalcique : régulation normale et aspect physiopathologique. Symposium international à Paris 1970. Paris Sandoz
 49. Parent X., Alenabi F., Brignon P., Souberbielle JC. [Delayed measurement of PTH in patients with CKD: storage of the primary tube in the dialysis unit, which temperature? Which kind of tube?]. *Nephrologie & thérapeutique*, 2009, 5(1):34-40.
 50. Perspective du monde:pyramide des âges Cote d'Ivoire 2010[consulté le 22/07/2007 à 20h].Disponible à partir de <www.usherbrooke.ca <
 51. PETIT CLERC C., KELLY A., GRASBERK R. et al. Reference values in laboratory medicine.New-york: Wiley Sons, 1981. 192p
 52. Potts Jr JT., Harald J. Chapter 3 Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Peptide in Calcium Homeostasis, Bone Metabolism, and Bone Development: The Proteins, Their Genes, and Receptors. In: Louis VA, Stephen MK, editors. *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders (Third Edition)*,San Diego: Academic Press, 1998, p. 51-94.
 53. Prince R.L., *et al.* 1995. The effect of menopause and age on calciotropic hormones : a cross-sectional study of 655 healthy women aged 35 to 90. *J Bone Mineral Research* 10: 835-842.
 54. Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljam P, Jans I, Bouillon R. Influence of vitamin D on parathyroid hormone in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 494-501.
 55. Rodriguez M., Lorenzo V. Progress in uremic toxin research: Parathyroid Hormone, A Uremic Toxin. *Seminars in Dialysis*, 2009, 22(4):363-8.
 56. Rottembourg J. 2011, Troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de l'insuffisance rénale chronique : diagnostic et traitement, *journal de pharmacie clinique* ;30 :4 ;235-42.
 57. Roux S., Orcel P. Équilibre phosphocalcique : régulation et exploration. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Endocrinologie-Nutrition*, 10-358-A-10, 1998, 27p.
 58. Sandé J, Coulibaly JL, Njikeutchi, Bouabal A, Boukary A, Guisson IP. Etablissement des valeurs de reference de 15 constituants biochimiques sanguins chez l'adulte Burkinabé à Ouagadougou(Burkina Faso). *Ann. Biol. Clin* 2004 ; 62: 229-234.
 59. Schmitt C. 2011, ue8, Nutrition, métabolisme phosphocalcique, 28p
 60. Sherman S, Hollis B, Jeter J 1990 Statut de la vitamine D et paramètres associés dans une population en bonne santé: les effets de l'âge, du sexe et de la saison. *J Clin Endocrinol Metab* 71:405-413

61. Shiele F., Floch A.Y. Description de la population utilisée pour l'établissement des valeurs de référence. Dans :Interprétation des examens de laboratoires. Centre de médecine préventive, Vandoeuvre-Nancy, Ed. Karger, 1981, p.80- 87.
62. Siest G. Les valeurs de référence en biologie. Utilisation et intérêt particulier en médecine préventive. Path.Biol. 1975 ,23: 63-70
63. Siest G., Henny J. Production des valeurs de référence des sujets sains. Société Française de Biologie clinique, commission valeurs de référence. Ann.Bio.Clin. 1981 ; 39 : 235-244. 40
64. Siest G., Henny J., Guize I. et coll. Utilisation des valeurs de référence. Société Française de Biologie clinique, commission valeurs de référence. Ann.Bio.Clin. 1982 ; 40 : 697-708
65. Siest G., Henny J., Schiele F., et al Interpretations des examens de laboratoires : Valeurs de references et variations biologiques Vandoeuvre-Nancy :Ed. Karger, 1981.427.P
66. Siest G., Vernet-Nyssen M. Le concept de valeurs de référence en biologie clinique. Société Française de Biologie clinique, Commission valeurs de référence. Ann.Bio.Clin. 1981 ; 39: 381- 384.
67. Silver J., Russell J., Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. Proc Natl Acad Sci USA, 1985, 82:4270–3. 36.
68. Souberbielle JC, Cormier C, Kidermans C, Gao P, Cantor T, Forette F et al. Vitamin D status and redefining serum parathoid hormone reference range. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3086-3090.
69. Souberbielle JC, Lawson-Body E, Hammadi B, Sarfati E, Kahan A, Cormier C. The use in clinical practice of parathyroid hormone normative values established in vitamin D-sufficient subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3501-3504.
70. Souberbielle JC. Parathormone (PTH). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie médicale, 90-10-0695, 2003, 10p.
71. Souberbielle JC., Massart C., Brailly S. et al Serum PTH reference values established by an automated third-generation vitamin D- replete subjects with normal renal function : consequences of diagnosing primary hyperparathyroidism and the classification of dialysis patients. Eur. J. Endocrinol. 2016 ; 174 :315-323
72. Souberbielle JC., Prie D., Couberbaise et al Actualités sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Ann Endocrinol (paris), 2008, 69 :501-510.

73. Thomas L.
Clinical Laboratory Diagnostics, 1st ed, Frankfurt : TH-Books Verlagsgesellschaft ;
1998. P.241-247.
74. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kess-Guyot E et al.
Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age,
weight status, and calcium intake: importance of the reference values. J Clin Endocrinol
Metab 2014; 99: 1196-1203.
75. Vieira JG. PTH Assays: Understanding What We Have and Forecasting What We Will
Have. Journal of ostéoporoses, 2012, 5p.
76. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG 2003 Les changements liés à l'âge dans la relation entre la
25-hydroxyvitamine D et l'hormone parathyroïdienne suggèrent une autre raison pour
laquelle les adultes plus âgés ont besoin de plus de vitamine D. J Clin Endocrinol Metab
88:185-191
77. VINCENT-VIRY M, HENNY J., CLERC M.,SIESTG.Discussion de quelques limites
de référence de populations européennes et africains.Conclusions pratiques. Etude
coopérative internationale,. Afr. Noire, 1987,34,(5) :459-465
78. YAPO A. E, ASSAYI MJ, AKA B, et al. Les valeurs de référence de 21 constituants
biochimiques sanguins de l'ivoirien adulte présume sain. Pharm. Afri. 1989; 44:13-21.
79. Zemel P, Gualdoni S, Zemel MB et al.
1989 Age-associated changes in parathyroid hormone in black males. J Hum
Hypertension. 3:465-478.

RESUME

Notre étude dont l'objectif général était de déterminer les valeurs usuelles de la parathormone à partir d'une population noire africaine de référence constituée d'individus adultes présumés sains, a porté sur un échantillon de 203 personnes.

Les résultats obtenus ont été les suivants : Le sexe ratio de 0.79 était en faveur des femmes. Les participants dont l'âge était compris entre 30-40 ans prédominaient (42,4%). Il y avait une influence du sexe et de l'âge sur le taux sérique de la parathormone.

Le traitement statistique des valeurs obtenues a donné l'intervalle des valeurs usuelles suivants au 2.5^{ème} et 97.5^{ème} percentile dans l'échantillon global : **6.14-35.77 pg /ml**

Les normes occidentales ne sont pas adaptables aux sujets adultes noirs africains présumés sains. Nous souhaiterions la poursuite de notre étude sur un échantillon plus représentatif de la population, en tenant compte du statut vitaminique D de la population d'étude et d'autres potentiels modulateurs du taux de PTH.

En attendant d'autres travaux sur cette dernière, nous proposons de considérer nos valeurs comme valeurs usuelles de la parathormone chez les adultes noirs africains présumés sains.

Mots-clés : Valeurs usuelles, parathormone, adultes noirs africains et présumés sains