

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMSEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**PLACE DES BIOMARQUEURS RENAUX PRECOCES
DANS LE SUIVI DE LA CHIMIOThERAPIE
ANTICANCEREUSE**

Présenté par :

KACIMI Samia
MESLI Imène

Soutenu le : 08/06/2014

Le Jury

Président : Dr. ABOUREJAL.N Maitre assistante en Toxicologie

Membres :

Dr. KARA HADJ SAFIL.L Maitre de conférences A en Néphrologie
Dr. ROSTANE.A Maitre de conférences A en Oncologie
Dr. BORSALIN Assistant en Pharmacologie

Encadreur :

Pr. SARI-Hamidou.R professeur en Néphrologie

Nous dédions ce travail à toute personne souffrant d'un cancer, puisse dieu le tout puissant, apaiser votre souffrance et vous accorder santé et longue vie.

Remerciements

En préambule à ce travail nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux pour tous les bienfaits, la force et le courage qu'il nous a accordé durant notre formation ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

A notre président de jury,

Mademoiselle le Docteur N. ABOURIDJAL

*Maitre assistante en toxicologie
Adjointe chef de département de Pharmacie - Tlemcen*

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A notre directrice de mémoire,

Madame le Professeur R.SARI HAMIDOU

Professeur en Néphrologie

Vous nous avez fait un grand honneur en nous acceptant dans le service dont vous avez la charge et en nous confiant ce travail. Nous avons bénéficié de vos connaissances scientifiques et de vos qualités humaines.

Femme d'action, vous n'appréciez ni la paresse, ni la passivité. Votre sens critique pertinent, votre activité incessante génératrice d'initiative, de décisions et de réalisations adroites, vos qualités de pédagogue ainsi que votre générosité d'âme vous valent notre estime.

Chère maître, soyez assuré de notre indéfectible attachement et de notre profonde gratitude.

A monsieur le chef de service de néphrologie-hémodialyse,

Monsieur le professeur M.BENMANSOUR

Professeur en Néphrologie

Nous vous remercions de nous avoir fait confiance et accueilli dans votre service au sein d'une équipe enthousiaste et passionnée. Grâce à vous, on a pu réaliser ce travail dans d'excellentes conditions.

A nos membres de jury,

Madame le Pr L.KARA

*Professeur en néphrologie
Service de néphrologie, CHU Tlemcen*

Madame le Docteur A.ROSTANE

*Maitre de conférences en Oncologie
Service d'oncologie, CHU Tlemcen*

Monsieur le Dr N.BORSALI

*Assistant en Pharmacologie
Service d'Hématologie, CHU Tlemcen*

*Vous avez accepté de siéger parmi nos juges, soyez assurés de notre respectueuse
considération.*

Nous remercions sincèrement l'équipe médicale auprès de laquelle nous avons travaillé :

Dr GRARI, Dr KAMECHE, Dr AIDI, Dr BOUJEMAA, Dr DENNOUNI, Dr RBIBESS, Dr SATTAF, Dr BOUHMAMA, Dr BELHARIZI.

Merci pour vos conseils, merci d'avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

Au personnel du service de Néphrologie-Hémodialyse :

Les laborantines : Mme F.BELHARRANE, Mme K.BENZINEB

Les infirmiers : M^{eur} A.BENABED, Mme G.MESLI,

Secrétaire : Mme N.Rami

Merci pour votre aide

Nous tenant à exprimer nos sincères et profonds remerciements aux :

Dr BERBER, Dr KHIAT Assistantes en Hématologie ;

Dr ROSTANE, Dr LAHFA, Dr BELBACHIR Maitres de conférence en Oncologie ;

Dr REGAGBA Assistant en épidémiologie ;

M^{eur} BAGHDAD, Mme HABBI, M^{eur} GOUAL Laborantins au CTS.

Pour leur disponibilité, leur accueil toujours aussi chaleureux, pour leur aide précieuse.

Enfin, un chaleureux remerciement pour les malades qui ont accepté de nous donner leurs consentements, répondre honnêtement à nos questionnaires et nous ramener leurs échantillons.

DEDICACE :

A mes très chers parents :

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous m'avez donné depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon frère Mohammed amine :

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Mon fidèle compagnon dans les moments les plus délicats.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma sœur Hanane et mon petit frère Mehdi :

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A mes défunts grands-pères :

Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Que dieu vous apporte paix et miséricorde.

A mes deux grands-mères :

Pour vos prières et soutenances tout au long de mes études. Que dieu vous protège et vous accorde santé et longue vie.

A tous les membres de ma famille, petits et grands :

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A mon binôme Imène :

Sérieuse et dynamique, j'étais heureuse de travailler avec toi. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite... Bonne continuation.

A mes chers amis et collègues :

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Merci encore...

A mes très chers parents,

Je ne trouverais jamais les mots justes pour vous remercier. Seul Dieu vous a permis de récolter ce que vous avez semé avec amour et patience. Ce travail est le fruit de vos prières, de vos innombrables sacrifices et de vos encouragements. Puisse Dieu vous accorder longue vie. Je vous aime

A mon cher mari,

Je prie sans cesse Dieu de te protéger car j'ai tant besoin de toi à mes côtés et qu'il m'accorde la grâce de te montrer combien je t'aime. Trouve dans cette œuvre le témoignage de ma profonde reconnaissance et toute mon affection.

A mon futur bébé,

En toi j'ai puisé force et courage pour réaliser ce travail. Que dieu te permette de grandir en sagesse et en intelligence et t'accorde santé et longévité.

A mes sœurs IKRAM, NABILA et mon frère MEHDI,

Je voudrais vous dire merci pour m'avoir fait confiance, soutenu, encouragé et cru en moi lorsque j'ai décidé d'entreprendre ces études de pharmacie.

A mon binome SAMIA,

Merci pour les moments inoubliables passés ensemble, que Dieu vous comble et vous assure une excellente carrière.

A mes amies et collègues de la promotion de la sixième année de pharmacie,

Merci pour l'aide mutuelle, les échanges de connaissance. Puisse Dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent.

Imène

LISTE DES ABREVIATIONS

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

KIM-1 : Kidney Injury Molecule-1

NGAL : Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

TCP : Tube Contourné Proximal

TCD : Tube Contourné Distal

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcome

ATP : Adénosine Triphosphate

ADP : Adénosine Monophosphate

I/R : Ischémie Reperfusion

ERO : Espèces Réactives Oxygénées

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine

NTA : Nécrose Tubulaire Aigue

CIVD : Coagulase Intra Vasculaire Disséminée

NGA : Néphropathies Glomérulaires Aiguës

NVA : Néphropathies Vasculaires Aiguës

SHU : Syndrome hémolytique et urémique

EER : Epuration Extra Rénale

OAP : Œdème Aigue du Poumon

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HPV : Papillomavirus Humain

HBV : Virus de l'Hépatite B

HCV : Virus de l'Hépatite C

HHV : L'Herpès Virus

PTKs : Protéines Tyrosine Kinases

APC : Complexe de Promotion de l'Anaphase

IMC : Indice de Masse Corporelle

WCRF : World Cancer ResearchFund International

AICR : American Institute for Cancer Research

TMPT : Thiopurinemethyl transférase

DTTP : DesoxyTymidin Tri Phosphate

5FU : 5 FluoroUracil

CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément

ADCC : Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps

VEGF : VascularEndothelialGrowth Factor

AMM : Autorisation De Mise Sur Le Marché

CDDP : Cis-Diamino-DichloroPlatine

MDR : multidrugresistance

MTX : Méthotrexate

CKDEpi : ChronicKidneyDiseaseEpidemiology Collaboration

MDRD : Modification of Diet In RenalDisease

NAG : N-acétyl- β -d-glucosaminidase

γ GT : Gamma-Glutamyltranspeptidase

LDH : Lactate Deshydrogenase

HGF :HepatocytEGrowthfactor

β 2M : β 2-microglobuline

α 1M : α 1-microglobuline

IL-18 : Interleukine 18

CPB : Pontage Cardio-Pulmonaire

FABP : Fatty Acide BindingProtein

RBP : RetinolBindingProtein

NHE : Na⁺/H⁺ exchanger

Cyr61 : Protéine riche en cystéine

OPN : Ostéopontine

ELISA : Enzyme LinkedImmunosorbantAssay

TFEC : TetraFluoroEthylCysteine

FDA : Food And Drug Administration

EMA : Agence Européenne Pour L'évaluation Des Médicaments

Liste des tableaux :

Tableau I : Classification internationale de la maladie rénale chronique proposée par la conférence KDIGO.....	6
Tableau II : Les cancers les plus fréquents dans le monde (Parking et al, 2001).....	17
Tableau III : Wilayas ayant les incidences les plus élevées – Hommes/Femmes (hammouda et al, 2002).....	18
Tableau IV: Les critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité.....	29
Tableau V: Les associations entre certaines substances et certains cancers	24
Tableau VI : Responsabilité de certains virus dans la survenue de cancer.....	25
Tableau VII: Relations probables et convaincantes entre facteurs nutritionnels et risque de cancer, extraites du rapport du WCRF/AICR (2007).....	27
Tableau VIII : La classification TNM selon (UICC/ TNM, 2002).....	30
Tableau IX : Anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes	46
Tableau X : Anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs HER	48
Tableau XI : Les inhibiteurs des tyrosines kinases	49
Tableau XII: Métabolisme et élimination des antimitotiques	51
Tableau XIII: Mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des anticancéreux.....	63
Tableau XIV : Phases de développement d'un biomarqueur.....	65
Tableau XV : Valeurs normales des marqueurs biologiques.....	67
Tableau XVI : Domaines de validation des biomarqueurs d'insuffisance rénale aiguë.....	69
Tableau XVII : Sensibilité et spécificité de l'élévation du NGAL urinaire dans la prédiction du développement de IRA.....	78
Tableau XVIII : Sensibilité et spécificité de l'élévation du NGAL urinaire dans la prédiction du développement de IRA en pédiatrie.....	79
Tableau XIX : Caractéristiques générales de la population.....	89
Tableau XX : Caractéristiques biologiques sanguines des malades recruté.....	90

Tableau XXI : Caractéristiques biologiques urinaires des malades recrutés.....	90
Tableau XXII : Caractéristiques des néoplasies.....	94
Tableau XXIII : Répartition des protocoles utilisés dans les hémopathies malignes.....	97
Tableau XXIV : Répartition des protocoles utilisés dans les tumeurs solides.....	97
Tableau XXV : Répartition des médicaments selon la classe.....	99
Tableau XXVI : Répartition des antimétabolites selon le mécanisme de l'atteinte rénale	101
Tableau XXVII : Répartition des médicaments utilisés selon le début de commercialisation en Algérie.....	102
Tableau XXVIII : Caractéristiques du NGAL urinaire.....	103
Tableau XXIX : Caractéristique du KIM-1 urinaire.....	105
Tableau XXX : Effectif des patients ayant un taux du KIM-1 indétectable après chaque cure.....	106
Tableau XXXI : Caractéristiques de la clairance.....	107
Tableau XXXII : Exemple de patients présentant une dégradation tardive de la fonction rénale.....	107

Liste des figures :

Figure 01 :Anatomie du rein.....	2
Figure 02 :Les différents segments du néphron.....	3
Figure 03 :Taux d'incidence de l'IRA dans la wilaya de Tlemcen selon l'étiologie.....	8
Figure 04 :Nouveaux cas de cancers et décès dans le monde (OMS, IARC, Globocan, 2000)..	14
Figure 05 : Distribution mondiale des incidences du cancer (Globocan, 2002).....	15
Figure 06 :Répartition des cancers selon la morphologie.....	16
Figure 07 : Répartition des 10 premiers cancers chez l'homme (sauf C44) selon l'incidence cumulée standardisée.....	16
Figure 08 :Répartition des 10 premiers cancers chez la femme (sauf C44) selon l'incidence cumulée standardisée.....	17
Figure 09 :Cinétique de croissance tumorale.....	19
Figure 10 :Classification des antimétabolites.....	33
Figure 11 : Cycle cellulaire.....	34
Figure 12 :Mécanisme d'action des agents intercalants.....	41
Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	47
Figure 14 : Lieu de sécrétion des différents biomarqueurs.....	70
Figure 15 : Structure du KIM-1.....	75
Figure 16 :Parcours du Holo et Apo NGAL dans le cytoplasme cellulaire.....	77
Figure 17 :Plaqué à 96 puits en fin de dosage.....	87
Figure 18 :Lecteur à microplaqué.....	88
Figure 19 :Répartition de la population selon le sexe.....	89
Figure 20 : Répartition des malades selon la tranche d'âge.....	90
Figure 21 : Répartition selon les ATCP	91

Figure 22: Répartition des patients selon les ATCF	92
Figure 23 : Répartition des malades selon le service.....	92
Figure 24: Répartition des malades selon leurs adresses.....	93
Figure 25 : Répartition selon le type de néoplasie.....	94
Figure 26 : Répartition des hémopathies	95
Figure 27 : Répartition des tumeurs solides.....	95
Figure 28 : Répartition selon la chirurgie.....	96
Figure 29 : Répartition selon la métastase.....	96
Figure 30 : Répartition des malades selon le protocole	98
Figure 31: Répartition des antimétabolites selon la classe	100
Figure 32 : Répartition des antimétabolites.....	100
Figure 33 : Répartition des antimétabolites utilisés selon la néphrotoxicité.....	101
Figure 34 : Répartition des médicaments selon le début de commercialisation algérienne.	102
Figure 35 : Evolution du taux moyen du NGAL après cures.....	104
Figure 36 : Evolution du taux moyen du KIM-1 après cures	106

TABLE DES MATIERES

REVUE DE LA LITTERATURE	1
CHAPITRE I : REIN	2
I. Anatomie des reins.....	2
1. Position des reins.....	2
2. Anatomie externe.....	2
3. Anatomie interne.....	2
3.1.La zone médullaire.....	3
3.2.La zone corticale.....	3
II. Histologie du rein.....	3
Le néphron.....	3
3.1. Le corpuscule rénal.....	4
3.2. Le tube urinifère.....	4
3.2.1. Le tube contourné proximal.....	4
3.2.2. L'Ance de Henlé.....	4
3.2.3. Le tube contourné distal.....	4
III. Physiologie des reins.....	4
1. La filtration glomérulaire.....	4
2. La réabsorption tubulaire.....	5
3. La sécrétion tubulaire.....	5
CHAPITRE II : INSUFFISANCE RENALE	6
I. Insuffisance Rénale Chronique.....	6
II. Insuffisance Rénale Aigue.....	7
1. Définition.....	7
2. Epidémiologie.....	7
3. Physiopathologie.....	8
4. Types d'Insuffisance rénale aigue.....	9
4.1. IRA pré-rénale (fonctionnelle).....	9
4.2. IRA d'origine rénale (organique).....	9
4.2.1. Nécrose tubulaire aigue (NTA).....	10
4.2.2. Néphrite interstitielle aigue.....	10

4.2.3. Néphropathie glomérulaire aigue.....	10
4.2.4. Néphropathie vasculaire aigue.....	10
4.3. IRA post-rénale (obstructive).....	11
5. Traitement de l'IRA.....	11
CHAPITRE III : CANCER.....	13
I. Cancer : caractères généraux.....	13
1. Historique.....	13
2. Définition.....	13
3. Epidémiologie.....	13
4. Physiopathologie.....	17
5. Génétique.....	19
6. Facteurs de risque.....	20
6.1. Facteurs liés à l'environnement.....	23
6.2. Facteurs liés au mode de vie.....	25
7. Classification du cancer.....	28
7.1. Classification en stade.....	29
7.2. Classification histologique.....	29
II. Traitement anticancéreux	31
1. Définition.....	31
2. But.....	31
2.1. Chimiothérapie curative.....	31
2.2. Chimiothérapie complémentaire d'un autre traitement	32
2.3. Chimiothérapie palliative.....	32
3. Classification.....	33
3.1. Anticancéreux cytotoxique.....	33
3.1.1. Action en amont du matériel génétique.....	33
a) Les antimétabolites.....	33
a1) Antagoniste folique.....	34
a2) Antagoniste purique.....	34
a3) Analogue de la pyrimidine.....	35
3.1.2. Action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées.....	36
a) Les agents alkylants.....	36
a1) Dérivés de la moutarde azotée.....	37
a2) Sels de platine.....	38

a3) Sulfonate d'alkyl.....	39
a4) Nitrosourées.....	39
a5) Les triazénes.....	39
b) Les inhibiteurs de la topoisomérase.....	40
b1) Inhibiteurs de la topoisomérase I.....	40
b2) Inhibiteurs de la topoisomérase II.....	40
b3) Agent intercalent.....	41
c) Médicament scindants.....	42
3.1.3. Médicament agissant en aval de l'ADN.....	42
a) Poisons du fuseau mitotique ou « agents tubulo-affines ».....	42
a1) Alcaloïdes de la Pervenche.....	42
a2) Alcaloïdes de l'If.....	43
3.1.4. Autres.....	44
3.2. Modulateurs de la réponse biologique.....	45
3.2.1. Immunomodulateurs.....	45
a) Interférons.....	45
b) Interleukine2.....	46
3.2.2. Thérapie ciblée.....	46
a) Anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes.....	46
b) Inhibiteurs de la tyrosine kinase.....	47
b1) Anticorps monoclonaux contre le récepteur HER.....	48
b2) Inhibiteur de la tyrosine kinase.....	49
c) Antiangiogénique.....	50
3.2.3. Hormonothérapie.....	50
a) Glucocorticoïde.....	50
b) Antagonistes des hormones sexuelles.....	50
b1) Antagonistes des œstrogènes.....	50
b2) Antagonistes des androgènes.....	50
c) Analogue de la GnRH.....	50
d) Inhibiteur de l'aromatase.....	50

CHAPITRE IV : NEPHROTOXICITE.....	53
I. Néphrotoxicité générale.....	53
1. Néphrotoxicité médicamenteuse.....	53
2. Néphrotoxicité professionnelle.....	53
3. Néphrotoxicité par phytothérapie.....	54
II. Néphrotoxicité des antimétoprokinétiques.....	54
1. Mécanisme.....	54
2. Les antimétoprokinétiques néphrotoxiques.....	55
2.1. Cisplatine.....	55
2.2. Nitrosurées.....	58
2.3. Méthotrexate.....	59
2.4. Ifosfamide.....	60
2.5. Mitomycine.....	60
2.6. Gemcitabine.....	61
2.7. Cytokines	61
2.8. Anti VEGF.....	62
CHAPITRE V : BIOMARQUEURS.....	64
I. Définition.....	64
II. Caractéristiques et développement d'un biomarqueur.....	64
III. Domaine d'utilisation des biomarqueurs.....	65
IV. Biomarqueurs de routine.....	66
1. Marqueurs sériques.....	66
a) Créatinine.....	66
b) Urée.....	66
2. Excrétion mesurée de marqueurs endogènes	67
3. Estimation de la filtration glomérulaire.....	67
V. Nouveaux biomarqueurs.....	68
1. Historique.....	68
2. Biomarqueurs les plus prometteurs.....	69
2.1. β_2 microglobuline.....	70
2.2. α_1 microglobuline.....	70
2.3. NAG.....	71
2.4. IL18.....	71
2.5. FABP1.....	71

2.6. RBP.....	71
2.7. Proteine urinaire Na ⁺ / H ⁺ isoforme 3 (NHE3).....	72
2.8. Cystatine C.....	72
2.9. Microalbuminurie.....	73
2.10. Clustérine.....	73
2.11. Protéine riche en cystéine.....	73
2.12. Ostéopontine.....	74
2.13. Fétuine A.....	74
2.14. KIM1.....	75
2.15. NGAL.....	76

PRESENTATION DE L'ETUDE.....80

CHAPITRE I : PRINCIPE DE LA REALISATION DE L'ETUDE.....81

I. Problématique.....	81
II. But de l'étude.....	81
III. Objectifs de l'étude.....	81
1. Objectif principal.....	81
2. Objectifs secondaires.....	81
IV. Population et méthode.....	82
1. Type d'étude.....	82
2. Population d'étude.....	82
2.1.Définition de la population.....	82
3. Collecte et exploitation des résultats.....	83
3.1.Type de collecte.....	83
3.2.Exploitation et analyse statistique des données.....	83
4. Ethique.....	83
5. Conflit d'intérêt.....	83
6. Déroulement de l'étude.....	84
6.1.Examen clinique.....	84
6.2.Recueil des échantillons.....	84
6.3.Examen sanguin.....	84
6.4.Examen urinaire.....	84

CHAPITRE II : RESULTATS DE L'ETUDE	89
I. Caractéristique de la population.....	89
1. Répartition des malades selon le sexe.....	89
2. Répartition des malades selon l'âge.....	90
3. Exploration biologique avant début de chimiothérapie.....	90
4. Répartition des malades selon les antécédents personnels.....	91
5. Répartition des malades selon les antécédents familiaux de cancer	92
6. Répartition des malades selon le service de recrutement.....	92
7. Répartition des malades selon leurs adresses.....	93
II. Caractéristique des néoplasies.....	94
1. Répartition des malades selon le type de néoplasie	94
2. Répartition des malades selon la chirurgie.....	96
3. Répartition des malades selon Les métastases.....	96
III. Caractéristiques des protocoles de chimiothérapie	97
1. Hémopathies malignes.....	97
2. Tumeurs solides.....	97
IV. Caractéristiques des médicaments de chimiothérapie.....	99
1. Répartition des molécules antimétabolites selon la classe thérapeutiques	99
2. Répartition des malades selon les antimétabolites reçus.....	100
3. Répartition des antimétabolites selon la toxicité rénale éventuelle.....	101
4. Répartition des médicaments selon le début de commercialisation en Algérie..	102
V. Exploration des biomarqueurs de néphrotoxicité	103
1. Exploration du NGAL.....	103
2. Exploration du KIM1	105
3. Exploration de la clairance estimée par la méthode de Cockcroft et Gault.....	107
CHAPITRE III : DISCUSSION	108
CONCLUSION	113
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115
ANNEXE	137
RESUME	

INTRODUCTION

Le cancer est un problème de santé publique mondiale. Le Centre international de Recherche sur le Cancer annonce l'estimation la plus précise en 2012, à 14,1 millions de nouveaux cas de cancer et à 8,2 millions le nombre de décès liés au cancer, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement.¹³⁷ En Algérie le taux d'incidence a été estimé en 2008 à 100.1 cas d'après le CIRC.³² Les projections fondées sur les estimations de GLOBOCAN 2012 anticipent une augmentation substantielle de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale.¹³⁷

La tolérance rénale des anticancéreux est un problème d'actualité lié à la fois à la toxicité intrinsèque de certaines chimiothérapies anticancéreuses et au terrain cancéreux. Cette toxicité est accentuée par un index thérapeutique étroit et une prescription de dose élevée pour obtenir une efficacité optimale. L'atteinte rénale secondaire à un traitement anticancéreux qui représente 4% des IRA d'origine médicamenteuse,²¹¹ n'est pas un effet secondaire fréquent mais néanmoins un effet secondaire grave de ces thérapeutiques. En effet, le rein étant un organe impliqué dans l'élimination des médicaments, toute défaillance de celui-ci peut contre-indiquer l'utilisation temporaire ou définitive d'une chimiothérapie chez un patient donné ou nécessiter la mise en place de mesures spécifiques. L'amélioration de la tolérance passe par la meilleure adaptation des doses, elle-même conditionnée par l'évaluation correcte de la fonction rénale. La prévention reste indispensable d'autant plus que la mortalité associée à l'insuffisance rénale aiguë est très élevée.

Une néphrotoxicité peut être révélée par des marqueurs précoces de souffrance rénale, qui ont été mis en évidence et ont démontré leurs efficacité. L'augmentation de l'excrétion urinaire de ces marqueurs est la conséquence de lésions définitives créées par la molécule néphrotoxique. La détection précoce de marqueurs biologiques de souffrance rénale, impose un ajustement, voire un arrêt temporaire ou définitif du traitement et permet la prise en charge précoce d'une insuffisance rénale, avant l'élévation effective d'autres marqueurs plus tardifs, tel la créatinine, qui témoigne d'une baisse importante du débit de filtration glomérulaire.

Une augmentation de plus de 5 fois la norme de KIM-1 dans l'urine a été mise en évidence dès le premier jour lors de lésions toxiques ou ischémiques au niveau du tubule (1-2 jours avant la créatinine) ou encore dans les douze heures suivant une intervention chirurgicale cardiaque, dans une étude chez 40 enfants.¹²⁰

De même de nombreuses études ont montré que le NGAL sérique et/ou urinaire pouvait être un bon marqueur urinaire pour prédire la survenue et la sévérité d'une IRA chez l'enfant admis en unité de soins intensifs quelque soit la cause :¹⁵² choc septique,¹⁵¹ chirurgie cardiaque,¹⁵³ lupus érythémateux disséminé.¹⁵⁴

Des données similaires existent également chez l'adulte : Après chirurgie cardiaque,^{155, 156}
après injection de produit de contraste iodé pour angiographie percutanée.¹⁵⁸

Plusieurs travaux sont réalisés chez l'homme qui laissent entrevoir des perspectives intéressantes, dans un avenir proche, dans le développement de tests non invasifs de diagnostic de l'IRA.

**REVUE DE LA
LITTERATURE**

CHAPITRE I : REIN

Le rein est un organe noble qui assure de nombreuses fonctions dont, le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique ; acidobasique, l'élimination des déchets de l'organisme (urée ; créatinine ; acide urique, potassium) et des substances chimiques exogènes (toxiques ; médicaments), la production de rénine ; d'érythropoïétine ; de 1.25 dihydroxycholecalciferol ; de prostaglandines et de kinine, la participation à la néoglucogénèse à partir d'acides aminés et d'acide lactique.¹⁶³

I. Anatomie des reins :

1. Position des reins:

Le rein est un organe intra-abdominal, encapsulé, pair, asymétrique et rétro-péritonéal, situé entre la paroi dorsale et le péritoine pariétal, dans la région lombaire supérieure de D12 à L3.

2. Anatomie externe:

Le rein a la forme d'un haricot mesurant 12cm de hauteur, 06cm de largeur et 03cm d'épaisseur. Il possède deux bords (médial convexe et latéral concave) et deux pôles, Le bord médial possède le hile rénal au niveau duquel entrent ou sortent les uretères ; les vaisseaux sanguins rénaux et les nerfs alors que le pôle supérieur supporte la glande surrénale.¹⁶²

3. Anatomie interne:

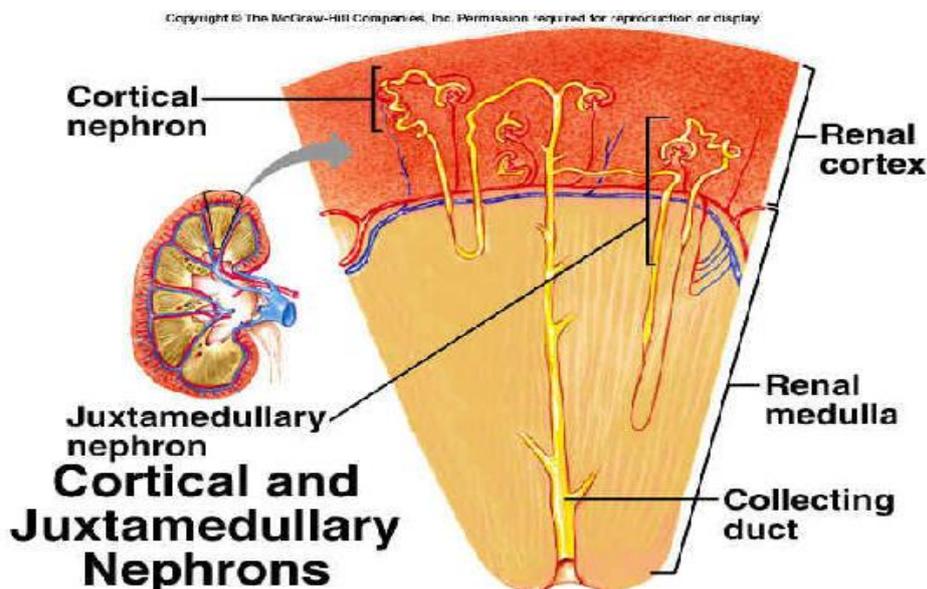


Figure 01 : Anatomie du rein

Le rein est formé de 2 zones distinctes:

3.1. La zone médullaire

Elle est formée par 8 cônes (4 à 18) appelés les pyramides de Malpighi dont l'extrémité interne dénommée papille, fait saillie dans les calices et dont la base externe jouxte le cortex périphérique en envoyant des rayons médullaires appelés pyramides de ferrein ou labyrinthe. La médullaire comprend 2 parties. La médullaire externe est voisine du cortex. La médullaire interne forme la papille.¹⁶¹

3.2. La zone corticale:

Elle coiffe la base des pyramides de Malpighi et s'insinue entre les pyramides constituant les colonnes de Bertin.¹⁶¹ Cette zone est le siège d'un nombre très important d'unités fonctionnelles, appelées néphron

II. Histologie du rein:

Le néphron:

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein comporte environ 1.000.000 à 1.200.000 néphrons situés dans le tissu interstitiel.¹⁶⁰

Chaque néphron est formé par des segments anatomiques distincts:

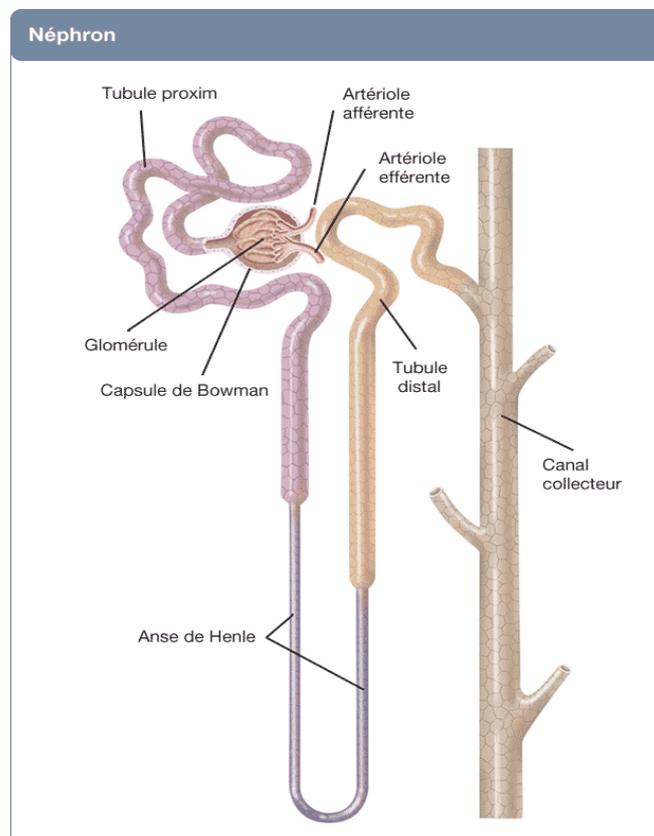


Figure 02 : Les différents segments du néphron

1. Le corpuscule rénal:

Il est situé dans le cortex rénal et élabore l'urine primitive par filtration du sang. IL est composé de la capsule de bowman qui enveloppe le glomérule capillaire formé par un peloton de capillaires.¹⁶⁰ 80% des glomérules sont localisés dans le cortex superficiel et 20 % dans le cortex adjacent à la zone médullaire. C'est un réseau serré de capillaires anastomosés de type fenêtré, formé par la ramification de l'artériole afférente ensuite ils se rassemblent pour former l'artériole efférente.¹⁵⁹

2. Le tube urinifère:

Il traverse le cortex et la médullaire et élabore l'urine définitive à partir de l'urine primitive. Il se subdivise en 4 segments :

2.1. Tube contourné proximal, fait suite au glomérule et se situe dans la corticale .Le plus long segment du néphron mesurant 12 - 14 mm aussi le plus large avec 50- 60 mm de diamètre. Ce tubule est bordé par un épithélium cubique unistratifié. C'est un segment à bâtonnets (mitochondrie au pôle basal) et à bordure striée (microvillosité au pôle apical). Les faces latérales des cellules présentes des dispositifs de jonction tels que tightjunction et desmosome.¹⁵⁹

2.2. Anse de Henlé, avec deux branches descendante et ascendante, Les anses longues de certains néphrons arrivent à la médullaire externe .Sa longueur varie entre 02 – 14 mm, son diamètre entre 12 et 14 micromètre. Ce tubule est bordé d'un épithélium pavimenteux. C'est un segment sans bâtonnets et sans bordure striée.¹⁵⁹

2.3. Tube contourné distal, moins long que le tube contourné proximal, situé dans les labyrinthes, sa partie la plus distal passe près du corpuscule en formant l'appareil juxta-glomérulaire. Il mesure 40 micromètres de diamètre et a un cheminement plus court et moins tortueux que le tube contourné proximal. Son épithélium est cubique. C'est un segment a bâtonnet mais sans bordure en brosse.¹⁵⁹

Remarque : Le canal collecteur ne fait pas partie du néphron et s'ouvre au fond des petits calices dans une zone appelée papille. Ces petits calices se jettent dans les grands calices, lesquels déversent l'urine dans le bassinets¹⁶⁰. Son diamètre passe de 100 à 200 micromètre, il est bordé par un épithélium simple cubique composé de deux types de cellules: les cellules principales et les cellules intercalées.¹⁵⁹

III. Physiologie:

1. La filtration glomérulaire:

La barrière de filtration est composée par trois couches:

- L'endothélium fenêtré des capillaires ==> barrière pour les éléments cellulaires du sang.
- La lame basale (240 à 340 nm) ==> barrière permettant la rétention des grosses protéines.
- Le podocyte : Cellule épithéliale dont le constituant principale est la podocine, Cette cellule est fixée à la membrane basale par des prolongements appelés pédicelles. L'espace ente deux

pédicelles forme des fentes de filtration (25 nm) recouvertes par un diaphragme, dont un des constituant est la néphrine.¹⁵⁹

Cette filtration passive est due au gradient de pression qui existe entre l'artériole afférente et le glomérule. Elle permet le passage de l'eau, sodium, urée, glucose et petites protéines et empêche la traversée de cellules sanguines et de grosses macromolécules dont le poids moléculaire est égal ou supérieur à 68000. Le taux de filtration glomérulaire est normalement de 90 ml/min à 120 ml/min.

2. La réabsorption tubulaire

-**La réabsorption** se fait au niveau du tube contourné proximal et est responsable de la réabsorption de la majeure partie du sodium, des bicarbonates, du calcium, du glucose, des vitamines et des acides aminés alors que l'urée, les médicaments et les électrolytes sont partiellement réabsorbés.¹⁶²

-**La réabsorption** de l'eau et du sodium se fait au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur sous le contrôle de deux hormones: l'aldostérone et la vasopressine.¹⁶²

3. La sécrétion tubulaire:

C'est le passage d'une substance directement du sang dans le tubule à travers les cellules tubulaires. Elle intéresse les ions K⁺, H⁺, la créatinine, l'ammoniac et certains acides organiques subissent cette sécrétion ; Par conséquent, l'urine est formée par des substances filtrées et sécrétées. La sécrétion a lieu dans le TCP, la partie corticale du tube collecteur et dans le segment qui relie cette partie au TCD. Il existe deux types de sécrétion²¹² :

- **Sécrétion active** : Les ions sont sécrétés activement dans TCD et leur sécrétion est limitée par le temps de contact et leur gradient de concentration.

- **Sécrétion passive** : intéresse principalement :

Les bases faibles ionisés (ammoniac), lorsque les urines sont acides.

Les acides faibles ionisés (acide carbonique ; acide acétylsalicylique ; barbituriques...), lorsque les urines st alcalines.

Les ions K⁺ au niveau du tubule distal.

CHAPITRE II : INSUFFISANCE RENALE

L'insuffisance rénale est un état pathologique durant lequel le rein ne peut plus assurer ses fonctions principales glomérulaires de filtration et tubulaires de réabsorption, sécrétion et excrétion. Elle est dite aigue si le dysfonctionnement est transitoire, chronique lorsqu'il est irréversible.

I. Insuffisance rénale chronique (IRC) :

L'insuffisance rénale chronique est définie comme une diminution importante et irréversible de la masse des néphrons fonctionnels (destruction progressive du parenchyme rénal). Les néphrons restants adaptent un fonctionnement supplémentaire.

-Le déficit fonctionnel rénal ne devient biologiquement patent que lorsque près des 2/3 du parenchyme rénal sont détruits.

-Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique concernent tous les organes, suggérant qu'il existe un ou plusieurs facteurs toxiques (toxiques urémiques abus) modifiant le métabolisme cellulaire.

L'IRC se caractérise par l'incapacité définitive des reins d'accomplir la stabilité du bilan hydro-électrolytique, acido-basique, élimination des déchets de l'organisme ainsi que ses fonctions endocrines (sécrétion d'érythropoïétine et de vitamine D). L'IRC s'aggrave de façon progressive et inéluctablement. Ce processus s'étend habituellement sur des années, voire des décades. Au cours de son évolution, des désordres croissants se constituent. Au stade terminal, des techniques de remplacement de la fonction rénale sont nécessairement envisagées, à savoir la dialyse péritonéale et l'hémodialyse ainsi que la transplantation rénale. Selon le débit de filtration glomérulaire (DFG), il y a cinq stades de la maladie.

Tableau I : Classification internationale de la maladie rénale chronique proposée par la conférence KDIGO¹

Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	Atteint rénale avec DFG > 90	>90
2	Maladie rénale chronique avec insuffisance rénale légère	60-90
3	Insuffisance rénale modérée	30-59
4	Insuffisance rénale sévère	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	<15 ou traitement de suppléance

II. Insuffisance rénale aiguë (IRA) :

1. Définition : ²

Le syndrome insuffisance rénale aiguë (IRA) désigne un groupe d'états, dont les causes, les mécanismes et l'expression sont variés; qui ont en commun l'interruption brutale du fonctionnement des reins:²

- Le plus souvent oligoanurie (diurèse inférieure à 400 ml/24h);
- Plus rarement anurie (cessation totale du débit urinaire);

Avec:

- Pour conséquence une rétention azotée;
- Pour témoin une élévation rapide de l'urée et de la créatininémie.

L'insuffisance rénale aiguë constitue un trouble grave de la formation de l'urine. Elle est le plus souvent réversible.

2. Epidémiologie :

L'incidence de l'IRA très longtemps sous-estimée, croît avec l'âge du patient. Estimée à huit par million (ppm) chez l'enfant 75, elle augmente à 949 ppm chez les octogénaires.⁷⁶

Dans une population tout venant, elle a été estimée en Angleterre en 1993 à 172 ppm (créatinine > 500 µmol/l) ^{76 78}. Deux études anglaises plus récentes rapportent une prévalence beaucoup plus élevée allant de 486 à 620 ppm (créatinine > 300 µmol/l) et de 102 par million et par an (créatinine > 500 µmol/l) ^{79, 80}. En France le pourcentage de patients admis en réanimation avec une IRA ou qui en développe une au cours du séjour varie en fonction des études, allant de 7% ⁷⁸ à 24,7% ^{82, 83} alors que les critères d'inclusion sont peu différents. En étudiant rétrospectivement la validité des critères d'IRA de 2001 ⁸⁴, Osterman et al. constatent une incidence de 10,5% dans une population de 41 972 patients ⁸⁵. L'incidence de l'IRA admises en réanimation nécessitant un traitement par épuration extrarénale varie de 3 à 5%, mais elle semble augmenter au cours des dernières années de 7% en 1993 à 9,2 % en 2002 (p < 0,0001) ⁸⁶. En fonction des critères d'inclusion, le pourcentage d'IRA traitées par épuration extrarénale varie de 48,3 % ⁸² à 100 % suivant les études. ^{87, 88, 89, 90.}

Les données récentes montrent que les IRA d'origine médicale représentent maintenant 55 à 75 % des IRA admises en réanimation ^{86, 87, 83, 91, 92, 93}. Les syndromes septiques sévères et les états de choc d'origine non infectieuse sont les deux principales causes des IRA admises en réanimation, le sepsis est responsable de 35 à 50% d'entre elles ^{88, 94, 91, 95}, les autres états de choc de 26,7 à 32 % ^{82, 91}. Une cause toxique est retrouvée dans 20 à 30 % des cas. ^{82, 91, 96}

La nécrose tubulaire, principal mécanisme des IRA d'origine rénale est secondaire dans 35 à 50% des cas à une infection ^{81, 82, 95, 97} mais elle peut être due à une IRA acquise au cours de l'hospitalisation favorisée par une cause pré-rénale et des facteurs prédisposant (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, diabète, ictère, âge avancé et situation péri opératoire). Les produits de contraste iodés, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, certains anti-infectieux ou anticancéreux sont la troisième cause de nécrose tubulaire ^{96, 98}. Les IRA d'origine glomérulaire et/ou vasculaire

sont rares et correspondent à moins de 5 % des cas ⁹⁵, elles sont souvent prises en charge dans les services de néphrologie sauf en cas de défaillance multi-viscérale spontanée ou secondaire au traitement immunodépresseur.

Dans la wilaya de Tlemcen, l'incidence de l'IRA a été estimée à 43cas/Million /An ⁹⁹ avec une fréquence élevée des IRA parenchymateuses par nécrose tubulaire aigue. Dans une étude descriptive (de Janvier 2004-Mai 2006) faite sur 109 patients (55 F et 54 H) une prévalence de 69,7 de nécrose tubulaire aigue a été observé avec un pourcentage de 38% de NTA d'origine médicamenteuse. 44,8% des cas ont nécessité une épuration extra rénale avec 7,8% de décès et 84,4% ont totalement récupéré.

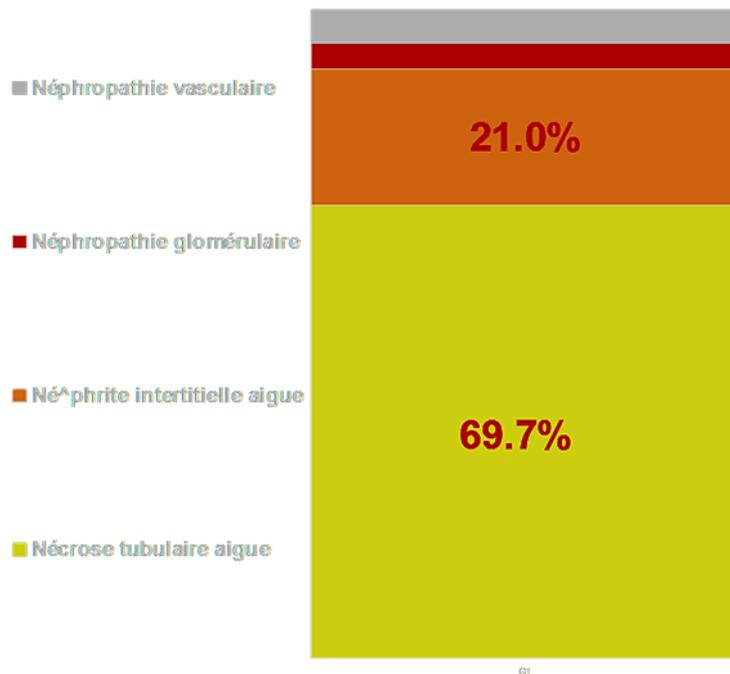


Figure 03 : Taux d'incidence de l'IRA dans la wilaya de Tlemcen selon l'étiologie

3. Physiopathologie :

L'ischémie/reperfusion et le stress oxydant sont les principaux mécanismes de survenue de l'IRA.

Ischémie/reperfusion :

L'ischémie se caractérise par une altération du flux sanguin au niveau d'un organe, ce qui induit une hypoxie avec faillite énergétique. Les cellules privées d'oxygène sont le siège de modifications métaboliques sévères avec une hyperkaliémie et acidose mixte résultant d'une part, de la production accrue de lactate et de l'hydrolyse de l'ATP en ADP et d'autre part, d'un défaut d'épuration du CO₂.

La reperfusion est la période pendant laquelle la circulation des tissus ischémisés est rétablie. C'est durant cette période qu'apparaissent les lésions d'I/R. L'I/R est à l'origine de modifications biochimiques et morphologiques responsables de la dysfonction rénale.

Stress oxydant :

Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre de la balance redox qui peut être due à une production accrue d'espèces réactives oxygénées (ERO), une diminution des défenses anti-oxydantes ou une association des deux. En raison de leur caractère hautement réactif, les ERO peuvent interagir avec toutes les structures cellulaires : lipides, protéines et ADN. Tout ceci explique leurs effets toxiques, mutagènes et cancérigène.

Au niveau macroscopique, le stress oxydant induit une perméabilité micro-vasculaire rénale et une inflammation liée à l'accumulation de monocytes-macrophages et de polynucléaires neutrophiles, à une dénaturation des protéines au niveau du rein et à une dysfonction endothéliale.¹⁰⁴ Les conséquences cliniques sont diverses et la nécrose tubulaire aigue est dominante.¹⁰⁴

Sur le plan microscopique, le stress oxydant entraîne la formation d'ERO et de NO ce qui aboutit à la formation d'un métabolite cytotoxique : peroxy-nitrite. Cette molécule induit la cascade de la peroxydation des lipides et ainsi une augmentation de la perméabilité des membranes plasmiques, lysosomales, mitochondriales et des lésions de l'ADN.¹⁰⁵

4. Types d'Insuffisance Rénale Aigue :

On distingue trois types principaux de l'IRA :

4.1. IRA pré-rénale, dite fonctionnelle :

L'IRA pré-rénale résulte d'un trouble circulatoire général situé en amont des reins, et conduisant à la diminution de leur perfusion. L'appellation classique "IRA fonctionnelle" vient du fait qu'il n'existe pas de lésions cellulaires observables.

Les causes en sont :³

- Déshydratation Extracellulaire hypovolémique par déplétion sodique, aiguë ou chronique, de cause rénale ou extra rénale.
- Chocs et collapsus de toutes causes (hémorragie, infectieux, cardiogénique etc.)
- Hypovolémie vraie ou relative des syndromes œdémateux : Insuffisance cardiaque droite et globale, Syndrome néphrotique, Cirrhose oedémato-ascitique.
- Médicaments délétères, seuls ou associés aux autres causes: AINS, Inhibiteurs enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), Traitement anti-rejet (Cyclosporine, Tacrolimus)

L'évolution de l'IRA fonctionnelle tient au rétablissement de conditions circulatoires correctes. En plus du traitement étiologique, une réanimation visant à restaurer des conditions hémodynamiques normales doit être mise en œuvre. Si elle est efficace, l'IRA fonctionnelle est curable, et la fonction rénale reprend en quelques heures.

4.2. IRA d'origine rénale, dite organique :⁴

L'IRA parenchymateuse, rénale ou organique correspond à une atteinte lésionnelle du parenchyme rénal et à des lésions histologiques.

4.2.1. Nécrose tubulaire aiguë (NTA) :

C'est une affection rénale qui entraîne des dommages aux cellules des tubules des reins, ce qui conduit à une défaillance rénale aiguë.

- NTA du choc (ou ischémique, ou par hypo-perfusion) :

Le plus souvent sont dues à des causes (hypovolémique, hémorragique, cardiogénique, toxi-infectieux, tamponnade..), Si le choc se prolonge, une IRA survient ayant le profil biologique d'une IRA fonctionnelle. Une NTA est diagnostiquée quand l'IRA persiste alors que l'état de choc est maîtrisé.

- NTA des lyses cellulaires aiguës :

-Hémolyse aiguë intra vasculaire, Situations rares, souvent associées à une CIVD

-Rhabdomyolyse, Lyse tumorale aiguë

- NTA toxiques :

Rôle favorisant d'une hypovolémie antérieure et d'addition de toxiques différents

-Aminoside, Amphotéricine B, Produit de contraste radiologique, Chimiothérapie anticancéreuse Cisplatine, parfois définitif, Précipitations intra-tubulaires de médicaments (Acyclovir, méthotrexate...)

4.2.2. Néphrite Interstitielle aiguë (NIA)

Tableau proche des NTA, mais en dehors du contexte (pas de choc, pas de toxiques...)

Des lésions de l'interstitium surviennent avec œdème et infiltrat cellulaire, sans nécrose tubulaire avec possibilité d'évolution vers une fibrose en 1 à 2 semaines. Elles sont d'origine infectieuse ou allergique souvent suite à la prise de certains médicaments.

4.2.3. Néphropathies Glomérulaires Aiguës (NGA) :

Il existe deux types de la NGA ;

-GNA post-streptococcique et la GN rapidement progressive: Syndromes glomérulaires (protéinurie, hématurie, HTA rare) avec IR à marche rapide (quelques jours ou semaines), isolés ou associés à des signes extra rénaux d'une maladie plus générale.

4.2.4. Néphropathies Vasculaires Aiguës (NVA) :

a/ Atteinte des gros vaisseaux: Il s'agit d'IRA Sur sténose unilatérale et traitement par IEC

Thrombose athéromateuse, Embolie artérielles partant du cœur gauche, Dissection aortique englobant les artères rénales.

b/ Néphropathies micro vasculaires et glomérulaires :

La présence d'une anémie hémolytique micro-angiopathique oriente vers ces étiologies (anémie, hyper réticulocytose > 120 000/mm³, schizocytose, élévation LDH, haptoglobine < 0,3 g/L).

-Syndrome hémolytique et urémique (SHU) associe anémie hémolytique micro-angiopathique, thrombopénie et IRA.

-Embolie rénale de cholestérol

-Néphro-angiosclérose maligne

-Crise aiguë sclérodermique.

4.3. IRA post-rénale, dite obstructive :

Ce terme s'applique à toutes les IRA dues à une obstruction aiguë des voies urinaires à l'étage supra vésical liée à un calcul, caillot, tumeur, etc. Ce type d'IRA est dit "post-rénal" car le trouble se situe en aval des reins. La suppression de l'obstacle assure la réversibilité de l'IRA obstructive. Mais à condition qu'elle soit précoce. Si l'hyperpression affecte les reins pendant plusieurs jours, elle peut entraîner des lésions cellulaires. La récupération de la fonction rénale est alors retardée, ou incomplète.

5. Traitement de l'IRA : ⁵

TRAITEMENT D'URGENCES :

En présence d'une IRA sévère (DFG < 10-15 ml/min) à probabilité de persistance dépassant un ou deux jours et encore plus dans les formes oligo-anuriques, l'EER est une nécessité pour prévenir les complications. La survenue d'un OAP au cours d'une IRA doit faire envisager une déplétion volémique soit par ultrafiltration par EER, soit par furosémide à forte dose.

TRAITEMENT CONSERVATEUR :

1 –Maintien de l'équilibre hydro-sodé :

Adaptation des apports entéraux (boissons, alimentation) et parentéraux. La réduction de l'apport hydro-sodé s'impose en situation oligo-anurique. Le furosémide à forte dose peut faciliter l'obtention de cet équilibre quand il augmente la diurèse et permet d'élargir les apports.

2 – Potassium

Arrêt d'apport, la diététique (suppression des aliments et boissons riches en K), éventuellement la prise orale de Kayexalate®.

3 – Maintien de l'équilibre nutritionnel

La nutrition doit être maintenue avec les règles habituelles : entérale plutôt que parentérale, apport calorique équilibré de 30 à 40 cal/Kg/J, apport protéique non réduit.

4 – Prévention des hémorragies digestives

L'IRA est un facteur de risque important des hémorragies digestives par ulcères de stress, en réanimation. La prévention médicamenteuse est justifiée (anti H2 ou inhibiteurs de pompe à protons ou sucralfate).

5 - Usage des médicaments

La pharmacocinétique de beaucoup de médicaments est très perturbée par l'IRA, avec un risque particulier d'accumulation et d'effets toxiques parfois très inhabituels (convulsion par B lactamines, dyskinésies par Primpéran®..) ou d'accentuation d'effet toxique connu (surdité par aminosides...) Tous les néphrotoxiques potentiels sont à éviter ou à surveiller (aminosides, produits iodés...). Adaptation spécifique des posologies en cas d'EER.

6 - Reprise de diurèse

Le furosémide (Lasilix®) peut conserver une action diurétique significative en cas de réduction de fonction rénale, sous réserve d'augmenter fortement la posologie (jusque 1 000 mg /24h). Il peut dans certains cas "relancer la diurèse", mais il n'a pas été démontré qu'il pouvait "relancer la fonction rénale".

CHAPITRE III : CANCER

I. Cancer : caractères généraux

1. Historique :

Le médecin grec Hippocrate (460-370 Avant JC) a utilisé les termes carcinos et carcinoma pour décrire les tumeurs.

En grec, ces mots font référence à un crabe, considérant qu'un cancer a la forme d'un crabe. Le médecin romain Celse (28-50 avant JC), a traduit plus tard le terme grec carcinos en cancer, qui est le mot latin.

Galien (130-200 AD), un autre médecin romain, a utilisé le mot oncos (du grec gonflement) pour décrire les tumeurs. Bien que l'analogie de crabe d'Hippocrate et Celse est encore utilisée pour décrire les tumeurs malignes, le terme utilisé par Galien est maintenant utilisé comme dénomination de la spécialité du cancer « oncologie ». ³⁴

2. Définition :

Selon l'OMS, le cancer est un terme générique appliqué à un grand groupe de maladies pouvant toucher une partie quelconque de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes. ³⁵

Une tumeur maligne est une masse tumorale résultant d'une prolifération cellulaire autonome pouvant donner lieu à des métastases. Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées, détruisent ou envahissent l'organe d'origine et parfois les organes de voisinage. L'une des caractéristiques définissant le cancer est ainsi l'apparition rapide de cellules anormales dont la croissance s'étend au-delà de leurs limites habituelles. A la différence de la tumeur bénigne qui est une masse tumorale résultant d'un excès de cellules dont l'évolution n'a pas les caractères de malignité des cancers à savoir qu'elle ne donne jamais de métastase, qu'elle est bien limitée par rapport au tissu sain avec formation d'une capsule par atrophie du parenchyme et condensation de la charpente conjonctive qui permet son énucléation chirurgicale. ³⁶

3. Epidémiologie :

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde, à l'origine de 7,6 millions de décès en 2008, soit environ 13% de la mortalité mondiale. Les cancers du poumon, de l'estomac, du foie, du côlon et du sein sont ceux qui entraînent le plus grand nombre de décès chaque année. ³² Les projections fondées sur les estimations de GLOBOCAN 2012 anticipent une augmentation substantielle de 19,3 millions de nouveaux cas de cancer par an d'ici à 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale. Plus de la moitié de tous les cancers (56,8%) et des décès par cancer (64,9%) en 2012 ont été enregistrés dans les régions les moins développées du monde et ces proportions augmenteront encore d'ici à 2025. ¹³⁷

Nouveaux cas de cancers et décès dans le monde en 2000

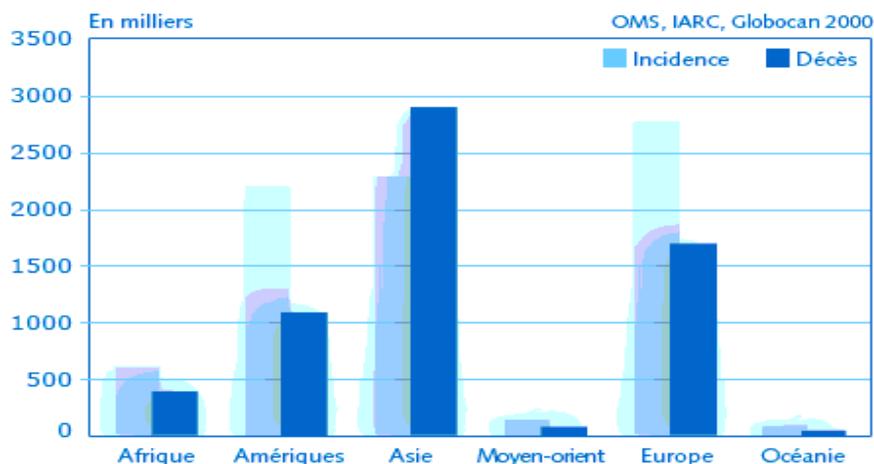


Figure 04 : Nouveaux cas de cancers et décès dans le monde (OMS, IARC, Globocan, 2000)

Environ 30% des décès par cancer sont dus aux cinq principaux facteurs de risque comportementaux et alimentaires: un indice élevé de masse corporelle, une faible consommation de fruits et légumes, le manque d'exercice physique, le tabagisme et la consommation d'alcool.³²

Le tabagisme est le facteur de risque le plus important, entraînant dans le monde 22% de la mortalité par cancer et 71% des décès par cancer du poumon.³²

Dans les pays à revenu faible ou intermédiaire, on impute jusqu'à 20% des décès par cancer à des infections virales, notamment par le virus de l'hépatite B, C ou le papillomavirus humain (HPV).³²

En 2008, près de 70% des décès par cancer sont survenus dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.³² D'après les projections, la mortalité due au cancer va continuer à augmenter pour dépasser, selon les estimations, 13,1 millions de décès en 2030.³²

Le tableau résume les cancers les plus fréquents dans le monde.

Tableau II : Les cancers les plus fréquents dans le monde (Parking et al, 2001).

	Incidence	Mortalité
Poumon	1.2	1.1
Sein	1.05	0.375
Colon et rectum	0.945	0.5
Estomac	0.9	0.6
Foie	0.56	0.54

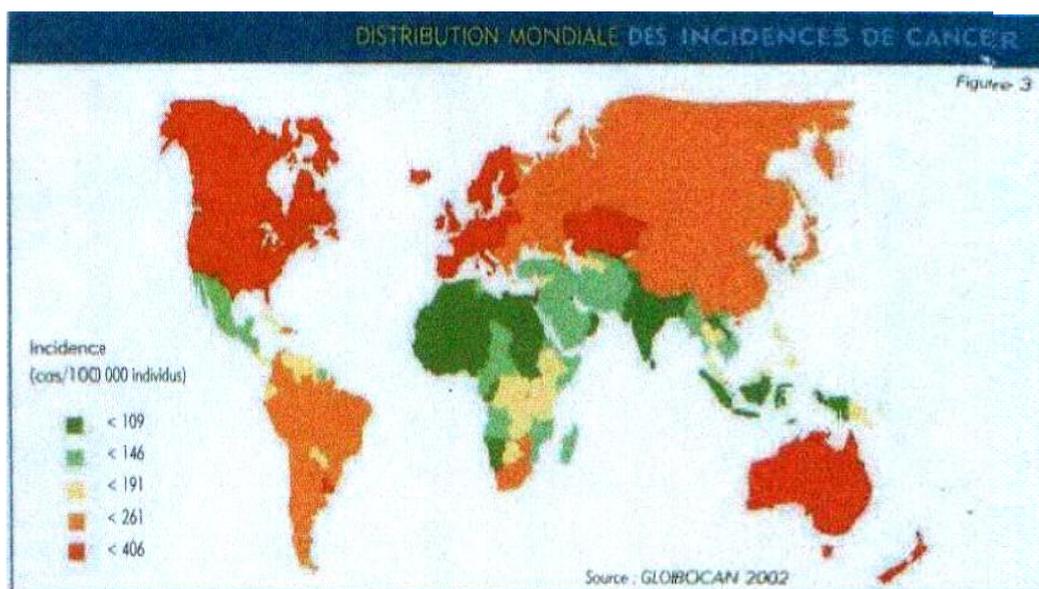


Figure 05 : Distribution mondiale des incidences du cancer (Globocan, 2002)

En Algérie, une prévalence de 137.8 cas pour 100.000 dans la population totale, a été observée.³³ (tableau III)

Tableau III : Wilayas ayant les incidences les plus élevées – Hommes/Femmes (hammouda et al, 2002)

Wilayas	Incidences/hommes	Wilayas	Incidences/femmes
Sétif	90	Tlemcen	109.1
Batna	83.2	Bédjaia	95.8
Bédjaia	80.5	Batna	92.7
Tlemcen	77.1	Sétif	91.4
Alger	72.2	Constantine	90.4
Tiziouzhou	72.1	Alger	76

Selon le registre des cancers de Tlemcen 2006-2010, une incidence cumulée brut de 107.2 pour 100 000 habitants a été observée tout au long de l'étude (figure 06) avec une fréquence élevée du cancer de poumon chez l'homme (figure 07) et du cancer du sein chez la femme (figure 08)

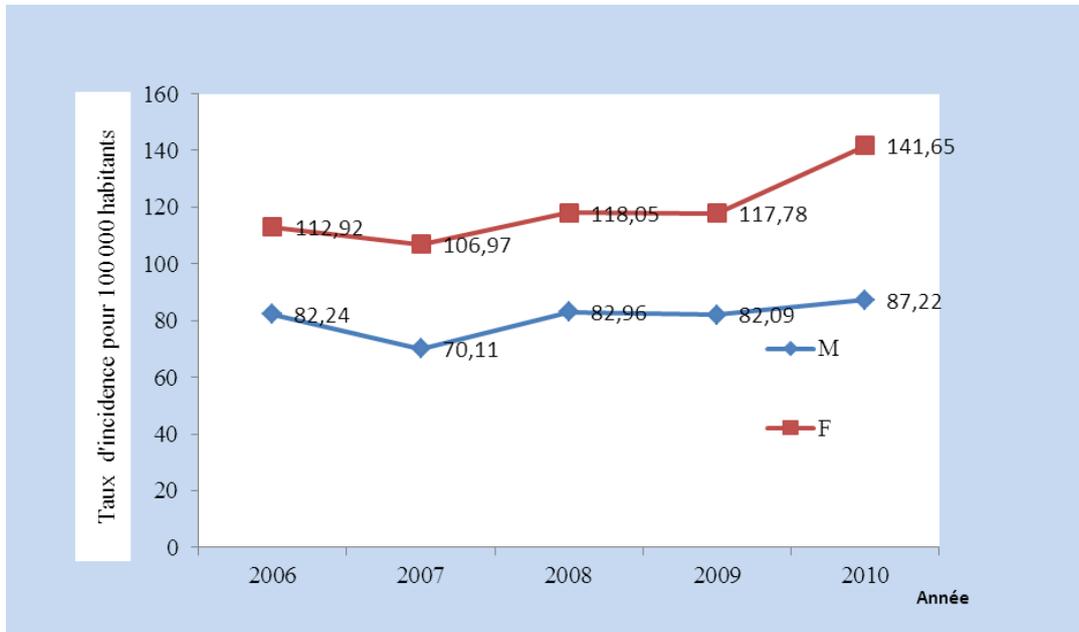


Figure 06 : Tendence du taux d'incidence des cancers pendant 5 ans, à Tlemcen (registre des cancers de Tlemcen, 2006 – 2010).

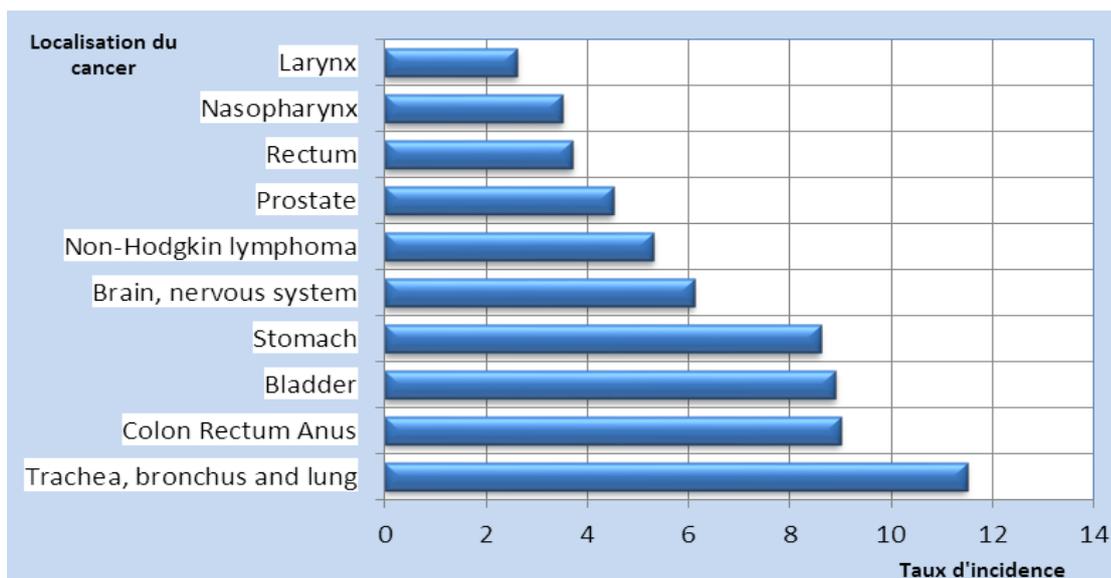


Figure 07 : Répartition des 10 premiers cancers chez l'homme selon l'incidence cumulée standardisée. Registre des cancers de Tlemcen, 2006 – 2010

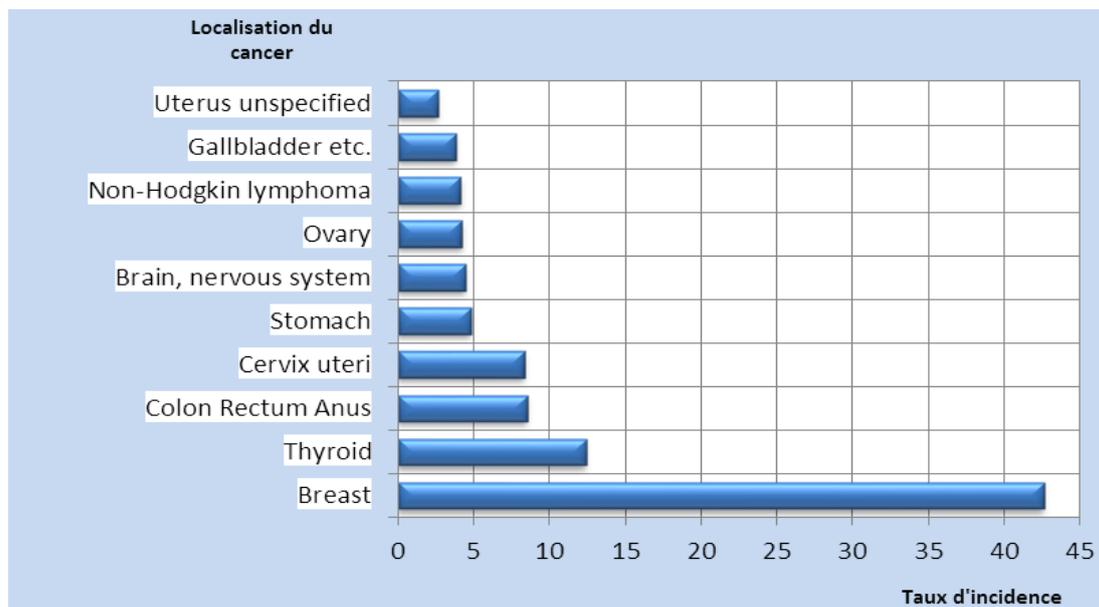


Figure 08 : Répartition des 10 premiers cancers chez la femme selon l'incidence cumulée standardisée. Registre des cancers de Tlemcen, 2006 – 2010

Le nombre des cas du cancer est en augmentation, pour des raisons multiples et différentes selon les types de cancers ; le progrès du niveau socio-économique, l'amélioration de la couverture sanitaire mais aussi la difficulté de contrôler certains facteurs de risques.

4. Physiopathologie :

Le cancer apparaît à partir d'une seule cellule. La transformation d'une cellule normale en cellule tumorale est un processus passant par plusieurs étapes. La cellule perd sa forme spécifique, ne réagit plus aux signaux extérieurs, en particulier aux signaux d'inhibition de la croissance.³⁷

Elle se multiplie exagérément, ainsi que ses cellules filles. Une seule cellule maligne peut être à la base d'un cancer.^{38, 39}

Il y a classiquement une évolution vers une lésion précancéreuse « dysplasie » puis vers une tumeur maligne. Ces modifications peuvent être favorisées par différents facteurs.

La constitution du cancer se fait en plusieurs stades :

-Formation de la cellule maligne initiale:

Les anomalies génétiques apparaissent successivement. La cellule ne devient pas maligne d'emblée, mais passe par plusieurs stades⁴⁰ :

* Première mutation: cellule apparemment normale, mais tendant à une prolifération excessive.

* Deuxième mutation: cellule apparemment normale, mais avec une prolifération nettement excessive.

-
- * Troisième mutation: prolifération plus rapide et changement de forme de la cellule.
 - * Quatrième mutation: cellule maligne, totalement anormale, échappant à tout contrôle.

Ce processus est souvent très long, étalé sur plusieurs années.

- Formation de la tumeur maligne :

Une cellule précancéreuse ou cancéreuse, ayant échappé à la surveillance immunologique, va se multiplier pour donner une tumeur de volume croissant.

Une cellule maligne peut se répliquer sans limites, en raison de certaines modifications :

- * Des altérations des gènes des protéines tyrosine kinases (PTKs) vont dérégler les fonctions des protéines PTKs, qui sont régulatrices de la transduction intracellulaire de signaux. ⁴¹

- * La cellule cancéreuse ne reçoit plus les signaux d'apoptose, devient insensible aux signaux inhibiteurs de croissance et produit ses propres signaux qui la poussent à proliférer. ³⁷

- * Le cancer est assimilable à une maladie de la signalisation. ⁴² Des signaux normaux ne passent plus, alors que des signaux erronés sont transmis.

- * Les mutations du gène APC (complexe de promotion de l'anaphase) entraînent l'apparition de centrosomes multiples et d'un excès de microtubules. Les mitoses sont non seulement accélérées, mais anarchiques, car elles sont sous la dépendance des centrosomes.

Il faut plusieurs mois ou plusieurs années pour que la tumeur atteigne un volume suffisant pour devenir perceptible, soit à l'examen clinique, soit par l'imagerie médicale, soit par la sécrétion de marqueurs tumoraux. Tant que les cellules malignes sont peu nombreuses, elles peuvent encore être détruites par les cellules NK et les lymphocytes T CD8. Une tumeur ne peut grossir au-delà de quelques millimètres cubes sans un apport d'oxygène et de substances nutritives fournis par des vaisseaux sanguins. Ceux-ci vont être créés par néoangiogénèse. ⁴³

- Métastases:

Ce sont des tumeurs secondaires qui se développent à distance de la tumeur primitive, dont les cellules anormales diffusent par voie sanguine dans diverses régions de l'organisme. Les métastases constituent le principal danger et la cause majeure de la mort dans les cancers. La capacité à métastaser n'est pas spécifique à tous type de cancers. Au niveau de la peau, l'épithélioma baso-cellulaire ne métastase jamais, il est donc rarement dangereux.

Au contraire, le mélanome métastase aisément et, s'il n'est pas rapidement éradiqué, s'avère redoutable. ⁴⁴

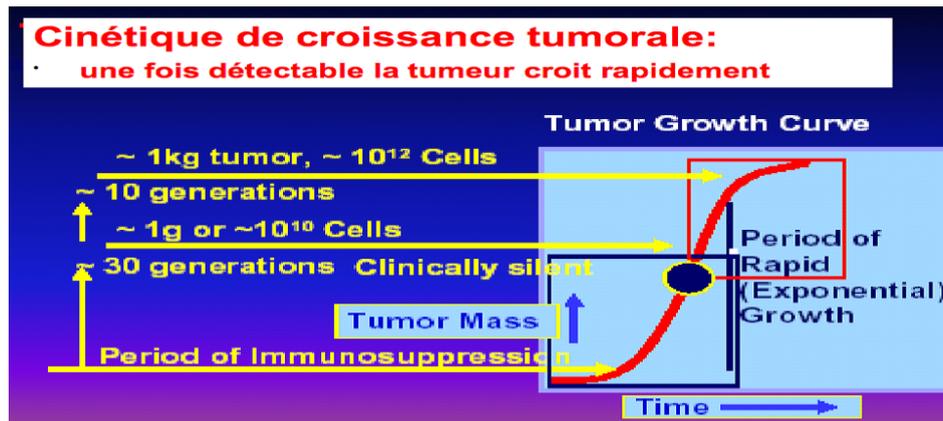


Figure 09 : Cinétique de croissance tumorale

5. Génétique :

Les anomalies génétiques conduisant à la transformation maligne d'une cellule : Les anomalies vont frapper successivement plusieurs gènes directement responsables.

Les changements sont de plusieurs ordres :

- **Délétion** : Disparition d'un fragment de chromosome contenant un gène important, par exemple

p53. Ce gène code pour la protéine p53, qui est produite en quantité importante dans une cellule dont l'ADN est endommagé et qui provoque une apoptose. La perte de ce gène p53 empêche ce phénomène salvateur et laisse survivre la cellule dangereuse. ⁴⁵

- **Mutation** : Remplacement d'une base de l'ADN par une autre, pouvant par exemple rendre inactif le gène p53 ou rendre trop actif le gène de la télomérase. Dans une cellule cancéreuse, la télomérase reste active, permettant une prolifération sans limite. ⁴⁶

- **Remaniement chromosomique** : Les remaniements peuvent libérer un oncogène en le séparant du gène suppresseur de la tumeur qui le régulait. Il existe une remarquable coïncidence entre la localisation des oncogènes humains et les points de cassure chromosomiques constatés au cours des affections malignes. Des anomalies autres que les translocations sont possibles: Inversions péri-centriques par exemple. ⁴⁷

- **Amplification excessive** : Avec multiplication par 10 ou par 100 des copies d'un gène.

- **Instabilité génique**: Observée parfois dans certains cancers, comme celui du colon/rectum, elle peut revêtir deux aspects ⁴⁸ :

* Instabilité des microsatellites, régions non codantes de l'ADN, constituées de la même séquence répétée plusieurs fois, elle est la conséquence d'une altération des gènes réparateurs de l'ADN.

* Instabilité de la ségrégation des chromosomes, débouchant sur un nombre anormal de chromosomes. Elle est la conséquence de mutations du gène APC. Elle peut aussi être due soit à une perte des points de contrôle mitotique ou à une instabilité télomérique (les télomères sont des séquences de protection présentes sur les extrémités des chromosomes).

Ces cinq modifications se situent à un stade déjà avancé. On peut se demander ce qui s'est passé à un stade plus précoce.

La première lésion correspond à une déstabilisation de l'ADN bi caténaire.⁴⁹

Des substances cancérigènes et/ou des radicaux libres viendraient rompre les liaisons hydrogènes unissant les deux brins d'ADN. Cette rupture rend accessible certains sites promoteurs et modulateurs. D'autres substances cancérigènes vont se fixer sur ces sites, entraînant une expression exagérée de certains gènes ou réduisant au silence d'autres gènes. Des radicaux libres s'engouffrent dans les brèches, faisant sauter des bases puriques et pyrimidiques ou des nucléotides, pouvant casser définitivement le brin d'ADN. La déstabilisation de l'ADN conduit ainsi aux altérations génétiques et chromosomiques.

Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs :

Durant les années 1970, les scientifiques ont découvert deux familles particulièrement importantes de gènes liés au cancer: *oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs*.⁵⁰

-Oncogènes : Ces gènes provoquent la croissance de cellules d'une manière anarchique et deviennent des cellules cancéreuses. Ils sont formés par des changements ou mutations de certains gènes normaux de la cellule appelés proto-oncogène. Les proto-oncogènes sont les gènes qui contrôlent normalement la fréquence de division de la cellule et son degré de différenciation.

-Les gènes suppresseurs de tumeurs : Ce sont des gènes normaux qui ralentissent la division cellulaire, assurent la réparation de l'ADN et programment la mort cellulaire (apoptose ou mort cellulaire programmée). Un dysfonctionnement des gènes suppresseurs de tumeur conduit à un développement anarchique des cellules, ce qui peut conduire à un cancer. Dans les années 1990^{51, 52, 53}, les scientifiques ont découvert les deux gènes qui provoquent le cancer du sein, BRCA1 et BRCA2.

En février 2002, des chercheurs australiens ont annoncé avoir le troisième gène le plus directement impliqué dans les formes familiales de cancer du sein : le BRCA 3.⁵⁴

Ces gènes peuvent être utilisés actuellement pour identifier les personnes prédisposées à développer un cancer du sein.

D'autres gènes ont été découverts, ces gènes sont liés à des cancers de transmission génétique, comme les cancers du côlon, du rectum, du rein, de l'ovaire, de la thyroïde, du pancréas et le mélanome cutané. Le Cancer familial (lié à l'hérédité) n'est pas aussi fréquent que le cancer spontané, il est inférieure à 15 % de tous les cancers. Cependant, il est important de comprendre ces cancers, car avec le développement des recherches en génétique, on est actuellement capable d'identifier les personnes prédisposées.

6. Facteurs de risque :

Les interactions entre des facteurs génétiques sur des terrains prédisposés et des agents exogènes peuvent être cancérigènes. Les facteurs exogènes sont classés en trois catégories:

- Agents physiques : Rayonnement ultraviolet et radiations ionisantes;
- Agents chimiques : Amiante, composants de la fumée du tabac, Aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires), Arsenic (polluant de l'eau de boisson);
- Agents biologiques : virus, bactéries ou parasites.

Depuis 1971, plus de 900 agents ont ainsi été évalués parmi lesquels 400 ont été classés comme étant cancérogènes ou potentiellement cancérogènes pour l'être humain.

Il s'agit de produits chimiques, d'agents physiques et biologiques, et de facteurs comportementaux.

Le CIRC définit 4 groupes (de 1 à 4) correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain. Le deuxième est subdivisé en groupe 2A et 2B. Ces groupes sont les suivants :

Groupe 1 : agent cancérogène (parfois appelé cancérogène avéré ou cancérogène certain),

Groupe 2A : agent probablement cancérogène,

Groupe 2B : agent peut-être cancérogène (parfois appelé cancérogène possible),

Groupe 3 : agent inclassable quant à sa cancérogénicité,

Groupe 4 : agent probablement pas cancérogène.

Le tableau ci-dessous résume les principes qui guident ce classement des agents par degré d'indication du risque et précise leur nombre actuel dans chacun des groupes.

Classe d'agents	Critères de détermination du degré d'indication de risque pour l'homme et pour l'animal de laboratoire : principes généraux et particuliers de classement de l'agent dans le groupe	Nombre d'agents classés (au 7 août 2012)
Agent cancérigène pour l'homme (groupe 1)	<p>Principe général : Indications suffisantes de cancérogénicité pour l'homme.</p> <p>Exception : Indications pas tout à fait suffisantes pour l'homme associées à des indications suffisantes pour l'animal et à de fortes présomptions envers un mécanisme de cancérogénicité reconnu.</p>	108 agents
Agent probablement cancérogène pour l'homme (groupe 2A)	<p>Principe général : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et suffisantes chez l'animal.</p> <p>Cas particulier : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes pour l'animal associés à de fortes présomptions pour une cancérogénèse selon un mécanisme identique chez l'homme.</p> <p>Exceptions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seule base des indications limitées de cancérogénicité pour l'homme. - Appartenance de l'agent à une catégorie d'agents dont un ou plusieurs membres ont été classés dans le groupe 1 ou 2A. 	64 agents
Agent peut-être cancérogène pour l'homme (groupe 2B)	<p>Principe général (2 formes) :</p> <p>Forme 1 : Indications limitées de cancérogénicité chez l'homme et insuffisantes chez l'animal.</p> <p>Forme 2 : Indications insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal.</p> <p>Cas particuliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indications insuffisantes pour l'homme et insuffisantes pour l'animal cependant corroborées par des données sur les mécanismes notamment. - Seule base d'indications solides provenant de données sur les mécanismes. 	272 agents
Agent inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme (groupe 3)	<p>Principe général : Indications insuffisantes chez l'homme et insuffisantes ou limitées chez l'animal</p> <p>Exception : Indications insuffisantes pour l'homme et suffisantes chez l'animal associés à de fortes présomptions pour un mécanisme de cancérogénicité</p>	508 agents

	chez l'animal ne fonctionnant pas chez l'homme.	
Agent n'est probablement pas cancérigène pour l'homme (groupe 4)	<p>Principe général : Indications suggérant une absence de cancérigénicité chez l'homme et chez l'animal de laboratoire.</p> <p>Cas particulier : Indications insuffisantes pour l'homme associés à des indications suggérant une absence de cancérigénicité pour l'animal et fortement corroborées par des données mécanistiques et d'autres données pertinentes.</p>	

Tableau IV : Les critères de classement des agents selon le degré d'indication de cancérigénicité⁵⁵

Le vieillissement est un autre facteur fondamental dans l'apparition du cancer. ^{56, 57}

On observe en effet une augmentation spectaculaire de l'incidence avec l'âge, très vraisemblablement due à l'accumulation des facteurs risques exogènes avec l'âge de cancers spécifiques tel le tabagisme dans le cancer du poumon, ainsi qu'aux modifications physiologiques au cours du vieillissement, avec perte de l'efficacité des mécanismes de réparation de L'ADN. ⁵⁸

De nombreux cancers peuvent être prévenus en évitant les principaux facteurs de risque, comme le tabagisme. Un nombre significatif de cancers peuvent être soignés par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie surtout s'ils sont détectés suffisamment tôt.

Le tabagisme, la consommation d'alcool, une alimentation déséquilibrée et les infections chroniques liées aux virus de l'hépatite B (HBV), de l'hépatite C (HCV) et de certains types de papillomavirus humain (HPV) sont les principaux facteurs de risque cancéreux dans les pays à faible revenu ou à revenu intermédiaire.

On pourrait éviter plus de 30% de la mortalité due au cancer en modifiant ou en évitant les principaux facteurs de risque, à savoir:

6.1.Facteurs de l'environnement :

Les agents de l'environnement ont un rôle essentiel dans le développement des cancers acquis. Plusieurs types d'agents ont été incriminés :

a. Les radiations

Selon Joyeux (1994) ⁵⁹, certains cancers et en particulier certaines leucémies sont beaucoup plus répandues chez les sujets exposés aux radiations atomiques (Japonais lors des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki) ou aux rayons X (radiologues avant la mise au point des méthodes modernes de protection). Le mélanome malin affecte beaucoup plus souvent les individus qui exposent trop longuement leurs peaux aux rayons solaires.

b. Les produits chimiques

De nombreuses substances sont considérées comme cancérogènes. Des associations ont été mises en évidence ⁶⁰ :

Tableau V : Association entre certaines substances et certains cancers

Substance	Type de cancer
Benzène	hémopathies malignes.
Acide chromique	cancer broncho-pulmonaire
Amines aromatiques	cancer de la vessie
Goudrons	cancers de la peau, du poumon et de la vessie.
Arsenic	cancers de la peau, du poumon et du foie (angiosarcome).
Amiante	cancer broncho-pulmonaire, mésothéliome de la plèvre et du péritoine.
Pétrole	cancer de la peau.
Nickel	cancers des os de la face, du poumon.
Oxyde de fer	cancer broncho-pulmonaire.
Chlorure de vinyle monomère	angiosarcome du foie
Bischlorométhyle éther	cancer broncho-pulmonaire.
Dérivés nitrés	glioblastome.

Les solvants, les organochlorés et les pesticides ont aussi été accusés. Quant au tabac, il contient de nombreuses substances dangereuses (nitrosamides, benzopyrène, benzoanthracène, goudrons, etc.) et il favorise la survenue des cancers du poumon et de divers cancers du tube digestif.

c. Les virus

La responsabilité des virus a été prouvée dans certaines variétés de cancer ^{61, 62, 63}

Tableau VI : Responsabilité de certains virus dans la survenue de cancer

Virus	Type de cancer
virus Epstein-Barr	le lymphome de Burkitt et le cancer du nasopharynx
Certains papillomavirus, numéros 16 et 18 surtout	cancer du col utérin
virus des hépatites B et C	cancer du foie
L'herpès virus HHV8	sarcome de Kaposi et le lymphome des cavités
Les rétrovirus VIH-1 et VIH-2	sarcome de Kaposi, de lymphome malin non hodgkinien et de carcinome de la conjonctive.

d. Les bactéries non intestinales:

Hélicobacterpylori, qui peut vivre dans le mucus gastrique, est responsable de certains cancers de l'estomac. ⁶⁴

Les radiations, les produits chimiques, les virus et les bactéries non intestinales ne peuvent guère expliquer qu'un tiers des cancers acquis. Pour les deux tiers restants, il paraît logique de faire appel aux déchets bactériens et alimentaires d'origine intestinale et découlant de la nutrition moderne.

6.2.Facteurs liés au mode de vie :

a. Le surpoids, l'obésité et l'inactivité physique:

L'augmentation de la corpulence semble être associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers : œsophage, endomètre, rein, côlon-rectum, pancréas, sein (après la ménopause) et vésicule biliaire. Le pourcentage d'augmentation de risque a été estimé pour une augmentation de la corpulence de 5 points d'IMC. Il se situe entre 8 et 55% selon les localisations. ⁶⁵ Dans le cas du cancer du côlon-rectum, une augmentation significative du risque est également observée avec l'augmentation de l'adiposité abdominale, que celle-ci soit estimée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanche.

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer les associations épidémiologiques décrites entre surpoids/obésité et augmentation du risque de cancers. Chez les sujets présentant un IMC élevé, on observe une augmentation des taux endogènes de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines : insuline, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), leptine, hormones sexuelles...

Ces facteurs sont impliqués dans des fonctions biologiques jouant un rôle important dans la cancérogenèse telles que la prolifération, la différenciation et le métabolisme des cellules.

L'hyperinsulinémie chronique induit à la production d'IGF-1 qui favorise la prolifération des cellules. Par ailleurs, l'obésité induit également un état inflammatoire chronique, via l'augmentation des taux sanguins de facteurs pro-inflammatoires tels que le tumor-necrosis factor- α (TNF α), l'interleukine 6 (IL-6), la protéine C-réactive et la leptine, qui est favorable à la prolifération cellulaire^{100, 101}.

b. Le tabagisme :

Il est depuis longtemps admis que le tabagisme est une cause importante de cancers et qu'il explique environ 30% des cas de cancers et des décès. L'exposition à la fumée de tabac augmente le risque de plusieurs types de cancer, notamment le cancer de la vessie, du col de l'utérus, du colon et du rectum, de l'oesophage, du rein, du larynx, du poumon, de la cavité buccale et du pancréas.⁶⁷

Tous les produits actuels du tabac exposent les fumeurs à des substances chimiques pouvant provoquer le cancer.⁶⁸ Les quantités de substances chimiques nocives auxquelles les fumeurs sont exposés dépendent du type de tabac, de la manière de fumer, de la forme du produit et de la présence ou non de filtres.

La nicotine est le composant principal qui crée une dépendance au tabac. Les substances néfastes présentes dans la fumée de tabac et leurs produits de décomposition se retrouvent dans l'urine et le système sanguin tant chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs passifs. Dans le corps, les substances cancérigènes peuvent s'associer à des protéines du sang et à l'ADN, et générer ainsi des mutations de gènes et des anomalies des chromosomes. Fumer peut également provoquer des modifications dans le métabolisme des cellules ou des tissus, en conséquence des modifications de la décomposition des substances étrangères par le corps peuvent avoir lieu (CIRC, 2002).⁶⁹

c. Les habitudes alimentaires :

La composition des repas joue un rôle fondamental dans la prévention ou l'aggravation du diabète, des maladies digestives, et des affections cardio-vasculaires, ces pathologies représentent la première cause de mortalité dans les sociétés industrialisées.

Il est plus que probable que l'alimentation est également hautement responsable du développement de certains cancers. L'influence de l'alimentation est encore mal connue et la législation dans ce domaine quasi nulle, même si les travaux scientifiques pointant sa responsabilité partielle sont de plus en plus nombreux et dans certains cas concordants.²⁴ L'expertise collective internationale réalisée par le World Cancer Research Fund International (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR) en 2007 a permis de qualifier de «convaincante», «probable», «limitée mais évocatrice», «peu probable» la relation entre facteurs nutritionnels et risque de cancer, en prenant en compte la diversité des populations et de leurs expositions aux facteurs nutritionnels.⁷⁰ Toutefois, pour de nombreux facteurs nutritionnels, par manque de données suffisantes, il n'est pas possible de caractériser le niveau de preuve.^{70, 71}

Tableau VII : Relations probables et convaincantes entre facteurs nutritionnels et risque de cancer, extraites du rapport du WCRF/AICR (2007) ⁷⁰

AUGMENTATION DU RISQUE		
Facteur nutritionnel	Localisation du cancer	Niveau de preuve
Boissons alcoolisées	Bouche, pharynx, larynx, oesophage, côlon-rectum chez l'homme	Convaincant
	Sein chez la femme (pré- et post-ménopause) Foie, côlon-rectum chez la femme	Probable
Surpoids et obésité	Oesophage, pancréas, côlon-rectum, sein (post-ménopause), endomètre, rein	Convaincant
	Vésicule biliaire	Probable
Poids de naissance élevé	Sein (pré-ménopause)	Probable
Viande rouge	Côlon-rectum	Convaincant
Charcuterie	Côlon-rectum	Convaincant
Aflatoxines	Foie	Convaincant
Supplémentation en β -carotène	Poumon	Convaincant
Arsenic dans l'eau potable	Poumon	Convaincant
	Peau	Probable
Aliments et produits salés	Estomac	Probable
Sel	Estomac	Probable
Poisson salé à la cantonaise	Naso-pharynx	Probable
Alimentation riche en calcium	Prostate	Probable

DIMINUTION DE RISQUE

Activité physique	Côlon-rectum	Convaincant
	Sein (post-ménopause), endomètre	Probable
Allaitement	Sein (pré- et post- ménopause)	Convaincant
Légumes non féculents	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, estomac	Probable
Légumes de la famille des alliums	Estomac	Probable
Ail	Côlon-rectum	Probable
Fruits	Bouche, pharynx, larynx, œsophage, poumon, estomac	Probable
Aliments contenant des fibres	Côlon-rectum	Probable
Aliments contenant de l'acide folique	Pancréas	Probable
Aliments contenant de la vitamine C	Œsophage	Probable
Lait	Côlon-rectum	Probable

7. Classification du cancer :

La classification des tumeurs a pour buts de prévoir le pronostic, adapter la thérapeutique à la situation clinique, comparer les résultats thérapeutiques entre groupes de malades relativement homogènes et permettre des études thérapeutiques permettant de mettre en évidence un progrès thérapeutique.⁷³

7.1. La classification en stade :

Une première classification par stades a été proposée depuis longtemps notamment par les différentes sociétés savantes qui ont traité telle ou telle localisation. Cette classification est comme suit ⁷³ :

a. Le carcinome in situ (stade 0):

C'est la phase la plus précoce du cancer. Il est petit, très limité et n'a pas encore ébauché le processus d'envahissement. ⁷³

b. La maladie localisée (stade I ou II):

La tumeur est encore peu volumineuse, mais les cellules de la tumeur maligne ont tendance à quitter leur tissu d'origine et à s'infiltrer dans les tissus voisins. ⁷³

c. La maladie localement avancée (stade III):

La membrane basale est rompue par les cellules de la tumeur. Les cellules des cancers infiltrants peuvent se détacher de la tumeur d'origine et se propager par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Ils s'accumulent alors dans les tissus et ganglions lymphatiques voisins. A ce stade, certaines cellules cancéreuses ne sont plus localisées mais ont atteint les ganglions lymphatiques situés à proximité du site initial de la tumeur ou, par contiguïté, se sont propagées vers les tissus du voisinage. On parle d'envahissement local. ⁷³

d. La maladie à distance ou métastatique (stade IV):

Les cellules cancéreuses essaimées depuis le site primitif de la tumeur, ont pénétré dans les vaisseaux lymphatiques ou sanguins du voisinage et se propagent par cette circulation à distance du site primitif. Elles ont pu se fixer dans les organes rencontrés sur leur passage comme les poumons, le foie, le cerveau ou les os et y former une autre tumeur qu'on appelle métastase. On dit alors que le cancer est métastatique. ⁷³

Ces classifications sont proches des stratégies thérapeutiques, mais ne sont pas toujours aussi claires que la classification TNM. Avec le temps, cependant, on peut constater un rapprochement entre les classifications en stades proches de la pratique des sociétés savantes et la classification TNM qui a une vocation plus universelle. ⁷³

7.2. Classification histologique (TNM):

Le système de classification TNM est un système de classification internationale des tumeurs, mise au point par l'Union internationale des Centres contre le Cancer (**UICC**) est le mode de classification le plus communément utilisé. ⁷⁴

La maladie doit être vérifiée histologiquement, en indiquant pour chaque cas le type histologique. Il s'agit d'une classification:

- Soit purement clinique préfixe 'c' (cTNM).
- Soit après traitement chirurgical et examen anatomopathologique: préfixe 'p'(pTNM).
- S'il s'agit d'une récurrence, on peut utiliser le préfixe 'r' (rTNM).

Les trois lettres correspondent respectivement :

- **T**: La taille de la tumeur ;
- **N : Nodes**, (ganglions en anglais) traduit l'absence ou l'existence d'un envahissement ganglionnaire par les cellules tumorales, avec une gradation de **N1** à **N3** selon le degré croissant d'envahissement ;
- **M**: L'absence (**M0**) ou la présence (**M1**) de métastases.

Un quatrième point entre en compte dans cette classification qui n'en affiche que **3** (T, N et M). C'est le degré de **différentiation histologique** de la tumeur, évalué par la lettre **G**.

L'échelle va de G1 pour un degré élevé de différenciation à Gx pour un degré de différenciation non évaluable.

Les conditions requises pour définir les catégories T, N et M sont :

- **Catégories T** : Examen clinique, imagerie, endoscopie (incluant bronchoscopie) ou exploitation chirurgicale.
- **Catégories N** : Examen clinique, imagerie et/ou exploitation chirurgicale.
- **Catégories M** : Examen clinique, imagerie et/ou exploitation chirurgicale.

Tableau VIII : La classification TNM selon (UICC/ TNM, 2002)

Dimension de la tumeur T	T1	Tumeur < 2 centimètres.
	T2	Dimension comprises entre 2 et 4 centimètres.
	T3	Tumeur > 4 centimètres.
	T4	Extension aux structures adjacentes (os, tissus mous du cou).
Atteinte des ganglions N	N0	Pas de signe d'atteinte ganglionnaire régionale.
	N1	1 ganglion homolatéral < 3 centimètre.
	N2	1 ganglion homolatéral de dimension 3 à 6 centimètres.
	N3	Ganglion(s) > 6 centimètres.
Métastases M	M0	Absence de métastases.
	M1	Présence de métastases

II. Traitement anti cancéreux :

1. Définition :

Un médicament anticancéreux empêche la prolifération cellulaire et détruit les cellules tumorales. Il permet également de renforcer la défense de l'organisme.⁶⁶

Les traitements anticancéreux sont divisés en :

-Traitements loco-régionaux :

- Chirurgie
- Radiothérapie (+ radiosensibilisants)

- Traitements généraux :

- Immunothérapie (cytokines : interférons, interleukine 2, anticorps monoclonal)
- Hormonothérapie (tumeurs hormonodépendantes uniquement)
- Chimiothérapie (cytotoxiques)

Le terme « chimiothérapie » est très souvent employé dans le langage courant pour évoquer ces médicaments anticancéreux. Sur le plan étymologique pourtant, le mot « chimiothérapie » désigne tout traitement correspondant à une « substance chimique ». Au début du XXe siècle, il était principalement utilisé dans le cadre des maladies infectieuses. De nos jours, « chimiothérapie » fait presque exclusivement référence à la cancérologie, et désigne un médicament qui s'attaque à l'ADN des cellules tumorales.

2. BUT :

L'utilisation des médicaments en thérapeutique anticancéreuse n'est pas systématique et se situe dans une stratégie qui intègre la chirurgie, l'ablation tumorale par radiofréquence ou congélation, la radiothérapie et la curiethérapie.

Elle a pour objectif le traitement radical de la pathologie, mais, peut aussi être utilisée dans d'autres contextes.

2.1.La chimiothérapie curative :

Elle est l'objectif de tout traitement anticancéreux, mais, c'est en hématologie qu'elle constitue la seule option. Dans ce cadre, des combinaisons de produits sont employées pour permettre une induction de rémission complète suivie d'une intensification et enfin d'une phase d'entretien.

On peut ainsi obtenir des guérisons dans les leucémies aiguës lymphoblastiques ou la maladie de Hodgkin.¹⁰³

2.2.La chimiothérapie complémentaire d'un autre traitement :

Dans la majorité des cancers, en particulier solides, la chirurgie et la radiothérapie constituent la pierre angulaire d'un traitement qui se voit complété par la chimiothérapie.

La chimiothérapie est dite adjuvante quand elle intervient après le traitement radio-chirurgical.

Elle a pour objectifs de traiter des micro-métastases ou de compléter une exérèse incomplète.

Au contraire, la chimiothérapie néo-adjuvante survient avant le traitement locorégional du cancer.

Cette stratégie s'adresse à la cure, aussi précoce que possible, de métastases qui sont presque toujours présentes au moment du diagnostic et pour lesquelles l'ablation de la tumeur primitive n'aura que peu d'impact.

Elle est aussi effectuée pour réduire la masse tumorale en préopératoire pour en faciliter l'exérèse.¹⁰³

2.3.La chimiothérapie palliative :

Malheureusement l'état d'avancement de la maladie au moment de son diagnostic ou la constatation d'une récurrence importante rendent impossible l'espoir d'une thérapeutique radicale.

Dans ces cas, la chimiothérapie peut encore largement avoir sa place ; a fortiori depuis l'avènement de médicaments administrables chroniquement par voie orale au prix d'effets indésirables acceptables. Cette chimiothérapie permet un gain significatif de la survie et de la qualité de vie.¹⁰³

3. Classification :

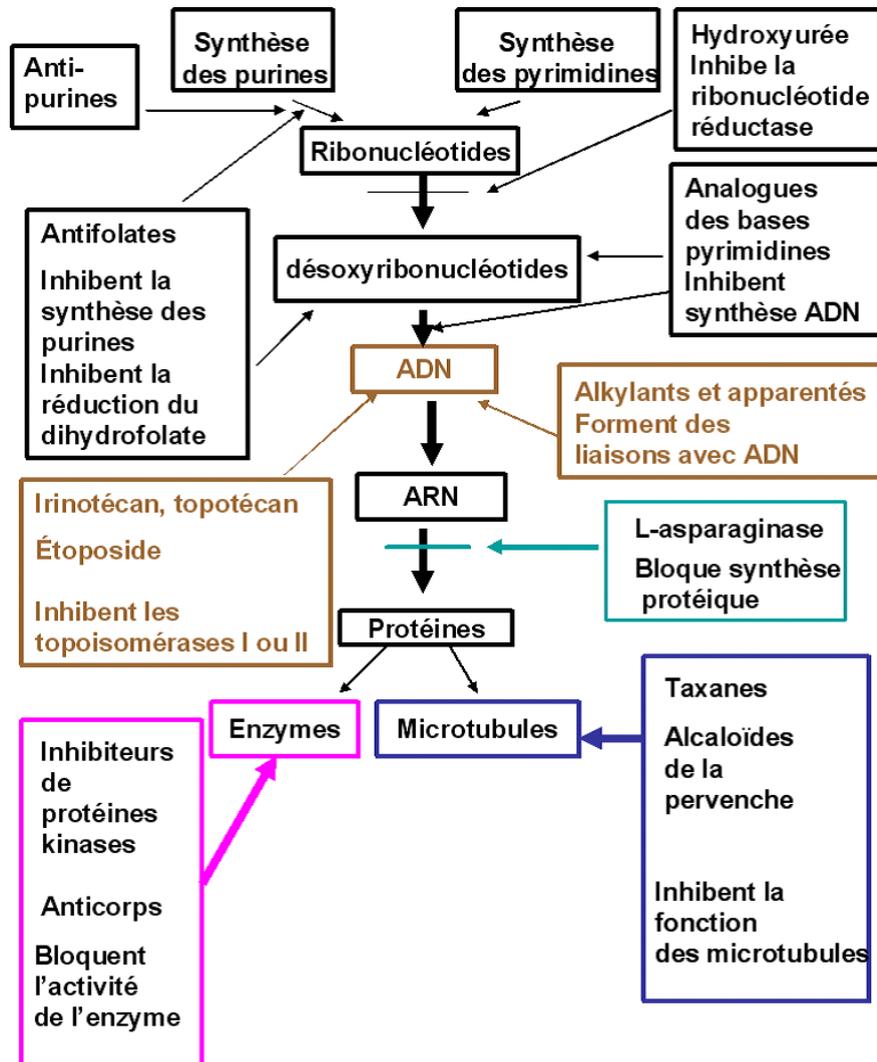


Figure 10 : Classification des antimétabolites

3.1. Les anticancéreux cytotoxiques :

3.1.1. Action en « amont » du matériel génétique :

a. Les antimétabolites :

Ce sont des analogues structuraux des bases nucléiques ou faux substrats qui vont soit s'incorporer dans l'ADN à la place des bases puriques (adénine, guanine) ou pyrimidiniques (thymine, cytosine, uracile), soit inhiber des voies métaboliques qui participent à la biosynthèse de ces bases (inhibition de la synthèse d'acide folique par les antifoliques). Ils agissent sur la phase S du cycle cellulaire.¹⁶⁴

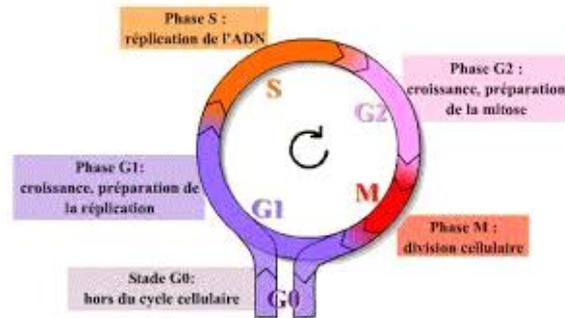


Figure 11 : Le cycle cellulaire

A.1. Les Antagonistes foliques:

L'acide folique est le précurseur d'une coenzyme, la THF (tetrahydrofolate), qui participe à la synthèse du noyau purine des bases puriques de l'ADN.

• Methotrexate :

Il est indiqué dans les choriocarcinomes placentaires, les adénocarcinomes mammaires et ovariens, les carcinomes des voies aérodigestives supérieures, les carcinomes vésicaux et les carcinomes bronchiques à petites cellules. Il est utilisé aussi dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës lymphoblastiques, les lymphomes malins non hodgkiniens et les ostéosarcomes.¹⁶⁸

Le principal mode d'action est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN.¹⁶⁸

Le Methotrexate présente une toxicité rénale (IRA) avec formation de cristaux en milieu acide rénal, une toxicité hématologique et cutanéomuqueuse.¹⁶⁵

A.2. Antagonistes puriques :

• mercaptopurine : PURINETHOL

Il est indiqué dans les leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques ainsi que dans les leucémies myéloïdes chroniques.¹⁶⁸

Les métabolites du mercaptopurine inhibent la synthèse d'ADN et d'ARN par compétition avec les bases puriques et par rétro-inhibition des enzymes responsables de la synthèse endogène des bases puriques.¹⁶⁸

Le Mercaptopurine a une toxicité :

-Hématologique : chez les homozygotes déficients en TMPT (Thiopurinemethyl transférase), il y a une augmentation de la voie de métabolisation passant par l'inositolmonophosphate déshydrogénase produisant une quantité importante de 6 thioguaninenucleotides lesquels sont hématotoxiques (leucopénie, aplasie médullaire).¹⁶⁵

-Hépatique : dose-dépendante.¹⁶⁵

• **thioguanine : LANVIS®.**

Lanvis est indiqué dans le traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloïdes.

La thioguanine est un analogue sulfhydryl de la guanine. Les métabolites de la thioguanine inhibent la synthèse purique de novo et les interconversions des nucléotides puriques. La thioguanine est également incorporée dans les acides nucléiques et l'incorporation à l'ADN est sans doute à l'origine de son action cytotoxique.¹⁶⁸

• **Fludarabine : FLUDARA®:**

Il est utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B, chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes.

C'est un analogue fluoré de la cytarabine. Après métabolisation, il va inhiber la ribonucleotidoreductase, l'ADN primase, les ADN polymérase et l'ADN ligase. De plus, il s'incorpore à l'ARNm entraînant l'interruption de la transcription.¹⁶⁸

A.3. Analogue de la pyrimidine :

• **5Fluorouracil :**

Il est indiqué dans les adénocarcinomes digestifs évolués, les cancers colorectaux après résection en situation adjuvante, les adénocarcinomes mammaires après traitement locorégional ou lors des rechutes, les adénocarcinomes ovariens et les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures et œsophagiennes.¹⁶⁸

Le 5FU est transformé dans le foie pour produire des desoxyribosylTriPhosphates et des RibosylTriPhosphates qui sont des inhibiteurs de la thymidylatesynthetase. Cet enzyme est impliqué dans la voie de formation du dTTP (desoxyTymidinTriPhosphate) qui est nécessaire à la réparation et la réplication de l'ADN.)

Le 5FU donne des effets indésirables divers notamment : Nausée, diarrhée, syndrome « main-pieds » : inflammation des paumes des mains et face plantaire, desquamation, alopecie, mucite, toxicité neurologique à forte dose.¹⁶⁴

• **Cytarabine :**

La cytarabine est essentiellement indiquée dans¹⁶⁸ :

-Les leucémies aiguës, principalement les leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant

-Les leucémies aiguës lymphoblastiques notamment en cas de rechute.

-Le traitement curatif des localisations méningées des leucémies aiguës. Dans cette forme l'utilisation par voie intrathécale de la cytarabine est particulièrement intéressante et peut être associée au méthotrexate et aux corticoïdes.

-Dans certains cas de lymphomes non hodgkiniens voire d'autres tumeurs solides, le plus souvent à doses conventionnelles.

La Cytarabine phosphorylée inhibe l'ADN polymérase en s'incorporant dans l'ADN à la place de la cytosine triphosphate.

A forte dose la Cytarabine provoque une toxicité hématologique, digestive et neurologique (centrale et périphérique).¹⁶⁴

• **2,2'fluorodéoxycytidine (Gemcitabine) : GEMZAR**

La gemcitabine est indiquée dans :

- Le cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique,
- L'adénocarcinome du pancréas localement avancé ou métastatique,
- Le cancer de la vessie, au stade invasif,
- Le cancer du sein métastatique, en rechute après chimiothérapie adjuvante/néoadjuvante, en association au paclitaxel. La chimiothérapie antérieure doit avoir comporté une anthracycline sauf si celle-ci est cliniquement contre-indiquée.¹⁶⁸

La gemcitabine (dFdC) est métabolisé en intracellulaire par une nucléoside kinase en nucléosides diphosphate (dFdCDP) et triphosphate (dFdCTP) actifs. L'effet cytotoxique de la gemcitabine est dû à l'inhibition de la synthèse de l'ADN par le double mécanisme d'action du dFdCDP et du dFdCTP :

D'abord, le dFdCDP inhibe la ribonucléotide réductase, qui est uniquement responsable de la catalyse des réactions produisant des désoxynucléosides triphosphates (dCTP) destinées à la synthèse de l'ADN. L'inhibition de cette enzyme par le dFdCDP entraîne une réduction des concentrations de désoxynucléosides en général et du dCTP en particulier.

En second lieu, le dFdCTP entre en compétition avec le dCTP pour son incorporation dans l'ADN (autopotentiation).¹⁶⁸

• **capecitabine :**

La capécitabine est un carbamate de la fluoropyrimidine non cytotoxique et se comporte comme un précurseur administré par voie orale de la fraction cytotoxique, le 5-fluoro-uracile (5-FU). L'activation de la capécitabine suit plusieurs étapes enzymatiques, l'enzyme impliquée dans la conversion finale en 5-FU, la thymidine-phosphorylase (ThyPase) est localisée dans les tissus tumoraux, mais également dans les tissus sains, habituellement à des taux moindres.¹⁶⁸

Xeloda est indiqué dans le traitement du cancer du côlon de stade III, du cancer gastrique avancé, du sein localement avancé ou métastatique.

3.1.2. Action directe sur l'ADN ou ses enzymes associées :

a. Les Agents Alkylants :

Ce sont des substances possédant un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles très nucléophiles. Ils interagissent avec différentes macromolécules (ADN, ARN...) en établissant des liaisons covalentes sur certains des atomes des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN qui vont avoir pour conséquence :

-Une inhibition de la transcription et la réplication de l'ADN entraînant des lésions cellulaires létales.

-Une libération des radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN

a.1. Les dérivés de la moutarde azotée :

•Cyclophosphamide : ENDOXAN®

Il est indiqué dans :

- Le traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.
- Le traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës, notamment lymphoïdes.¹⁶⁸

Le cyclophosphamide possède 2 chaînes latérales très actives en solution aqueuse. En conséquence, elle forme des ions carbonium avec l'ADN. Ces liaisons covalentes se font soit sur le même brin, soit sur deux brins en vis-à-vis, soit entre un brin et une protéine nucléaire. La structure de l'ADN est alors modifiée, et le mécanisme de réparation de l'ADN est enclenché. Il résulte alors deux possibilités: l'ADN est réparé ou bien l'ADN ne parvient pas à être réparé (du fait du rythme soutenu de prolifération imposé par la tumeur). Les mutations aboutissent à la mort cellulaire.¹⁶⁶

Le cyclophosphamide a une toxicité plus marquée à long terme sur l'immunologie du patient, susceptible d'engendrer des cancers ou des leucémies secondaires. Aussi, il peut provoquer : cystite hémorragique, nausée, vomissement, myélosuppression, alopecie et stérilité.¹⁶⁶

• Ifosfamide HOLOXAN :

Il n'est pas plus actif que le cyclophosphamide sauf dans le cancer bronchique à petites cellules et le traitement des rechutes de cancers de l'ovaire même après traitement préalable au cyclophosphamide.¹⁶⁵

Les principales indications de l'ifosfamide sont :

- Les sarcomes des tissus mous et sarcomes ostéogéniques chez l'enfant et l'adulte, les lymphomes non hodgkiniens.
- Les cancers de l'ovaire en rechute, les cancers bronchiques à petites cellules et non à petites cellules, les rechutes de lymphome hodgkinien et de carcinome testiculaire, les cancers du col utérin métastatique, les cancers du sein métastatique, les cancers de la sphère ORL en rechute ou métastatique, les rechutes de leucémie aiguë lymphoblastique chez l'enfant et chez l'adulte.¹⁶⁸

Sa toxicité est rénale, vésicale et neurologique.

•Melphalan ALKERAN® :

Il est utilisé dans les myélomes multiples, les adénocarcinomes ovariens dans les stades avancés et les carcinomes du sein dans les stades avancés ou en complément d'un traitement chirurgical.¹⁶⁸

Le Melphalan est un agent alkylant cytostatique bifonctionnel : il empêche la séparation et la réplication de l'ADN. Par ses deux groupements alkylés, il établit des liaisons covalentes stables avec les groupements nucléophiles des deux brins d'ADN, empêchant la réplication cellulaire.

•Chlorambucil CHLORAMINOPHENE®:

Il est indiqué dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.

Sa toxicité est myéloïde et digestive modérée.

a.2. Les sels de platine :

•Cisplatine :

Les indications thérapeutiques du Cisplatine sont limitées aux : cancers du testicule, cancers de l'ovaire, cancers de la sphère ORL, cancers de l'œsophage, cancers du col utérin, cancers de l'endomètre, cancers de la vessie, cancers épidermoïdes. Le cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques.

Le cisplatine ne possède pas de radical alkyl, mais ayant l'action d'un agent alkylant. En milieu aqueux il y a dissociation, libération des deux chlorures, fixation des deux valences libres sur les sites actifs et création de ponts intra ou inter-brins. On appelle "adduits" les complexes ADN-Platine.¹⁶⁷

La toxicité du Cisplatine est rénale (insuffisance rénale aiguë, chronique), neurologique, auditive et digestive (nausées et vomissements).¹⁶⁷

•Carboplatine : Paraplatine:

Il est indiqué dans les cancers de l'ovaire, les cancers des bronches à petites cellules, les cancers des voies aérodigestives supérieures.¹⁶⁵

Il est moins myélotoxique et moins émétisant que le Cisplatine, aussi il est faiblement neurotoxique et néphrotoxique.¹⁶⁵

•Oxaliplatine : Eloxatine :

L'oxaliplatine appartient à une nouvelle classe de platine dans laquelle l'atome de platine est complexé avec un 1,2 diaminocyclohexane (DACH) et un groupe oxalate. C'est un agent alkylant dont l'efficacité est supérieure à celle du Cisplatine et dont les effets indésirables sont moindres. Il est indiqué dans le cancer du côlon.¹⁶⁵

Les études sur le mécanisme d'action montrent que les dérivés hydratés résultant de la biotransformation de l'oxaliplatine interagissent avec l'ADN pour former des ponts intra et inter-brins entraînant une interruption de la synthèse de l'ADN, cause de l'activité cytotoxique et antitumorale.

L'oxaliplatine est peu ou pas néphrotoxique, sa toxicité est surtout neurologique.¹⁶⁵

a.3. Le Sulfonate d'alkyl :

•Busulfan : MISULBAN® :

Son activité pharmacologique est originale car elle ne s'exerce que sur une cible: la moelle osseuse. Ainsi, il est indiqué dans les leucémies et la maladie de Vaquez.¹⁶⁵

Il peut provoquer une aplasie médullaire, des nausées et a long terme une leucémie aigue.¹⁶⁵

a.4. Les Nitrosourées :

•Carmustine BICNU, Lomustine CCNU :

Les Nitrosourée sont indiqués dans les tumeurs cérébrales.¹⁶⁵

La Carmustine et la Lamustine dérivent de la méthyl nitrosurée qui subit une dégradation spontanée pour donner deux radicaux alkylants.¹⁶⁵

Elles provoquent une myélosuppression retardée définitive qui porte sur la lignée plaquettaire ; une toxicité digestive ; une altération du SNC, du foie et des poumons.¹⁶⁵

a.5. Les Triazènes :

•Dacarbazine DETICENE®:

Il est utilisé dans :

-les mélanomes malins.

-En chimiothérapie d'association dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, et dans les sarcomes des tissus mous de l'adulte.¹⁶⁸

•Temozolomide TEMODAL®:

Il subit une conversion chimique rapide à pH physiologique en monométhyltriazéno-imidazole carboxamide actif (MTIC). La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O⁶ et à une alkylation supplémentaire en position N⁷. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.¹⁶⁸

Le Temodal est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie (RT) puis en traitement en monothérapie. Il est également indiqué chez les enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des patients adultes atteints d'un gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récurrence ou une progression après un traitement standard.¹⁶⁸

•Procarbazine NATULAN® :

Natulan est utilisé principalement en association à d'autres antinéoplasiques dans : la maladie de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens, les tumeurs cérébrales, les cancers du poumon à petites cellules.¹⁶⁸

b. Les inhibiteurs de la topoisomérase :

Les topoisomérases sont des enzymes assurant la spiralisation / dés spiralisation de l'ADN après avoir créé des coupures transitoires de l'un (topoisomérase I) ou des deux (topoisomérase II) brins d'ADN puis elles assurent la réparation de ses coupures. Elles permettent une relaxation des forces de torsion générées au moment de la réplication.

Les inhibiteurs des topoisomérase I ou II stabilisent le complexe de clivage et provoquent une coupure définitive des brins d'ADN ce qui induit l'apoptose des cellules.¹⁶⁹

b.1 Les Inhibiteurs de la topoisomérase I :

•Irinotécan : CAMPTO et Topotécan : HYCAMPIN

Topotécan, en monothérapie, est indiqué dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée. Topotécan, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou au stade IV-B de la maladie.

Irinotecan est indiqué dans le traitement du cancer colorectal avancé, soit en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique pour les stades avancés de la maladie, soit en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-fluorouracile.

Irinotecan en association avec le cetuximab est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une chimiothérapie incluant de l'irinotecan. En association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab il est indiqué dans le traitement de première ligne du carcinome métastatique du colon ou du rectum.

L'inhibition de l'ADN topo-isomérase I par l'irinotécan ou le topotécan induit des lésions simple-brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci est fonction du temps du contact avec les cellules et est spécifique de la phase S.

L'irinotécan est un inhibiteur de l'acétylcholine estérase. C'est ainsi que 9% des malades peuvent présenter un syndrome cholinergique avec des manifestations cardiovasculaires, digestives, ophtalmologiques et générales (hypersudation, malaise, vertige) qui surviennent dans les 24h suivant l'administration d'irinotécan.

Le topotécan est dépourvu de cet effet cholinergique et les troubles digestifs induits par cette molécule sont dus à l'effet antiprolifératif sur les muqueuses gastro-intestinales.¹⁶⁴

b.2 Les inhibiteurs de la topoisomérase II : les podophyllotoxines :

•Etoposide :VEPESIDE

L'Etoposide a démontré son activité en monochimiothérapie ; toutefois, il n'est habituellement utilisé qu'en association dans : les carcinomes embryonnaires du testicule, les cancers bronchiques à petites cellules, les choriocarcinomes placentaires, les cancers du sein antérieurement traités, les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens et les leucémies aiguës.

Il inhibe l'entrée en mitose des cellules tumorales, par action sur la topo-isomérase II. Aux fortes concentrations, une lyse des cellules en mitose est observée.

Sa toxicité aiguë est hématologique et hépatique. Alors que, sa toxicité retardée se présente par une leucémie aiguë. De plus, il est contre-indiqué chez les malades intolérants au fructose du fait de la présence de sorbitol dans la préparation galénique.¹⁶⁴

b.3 Les agents intercalants :

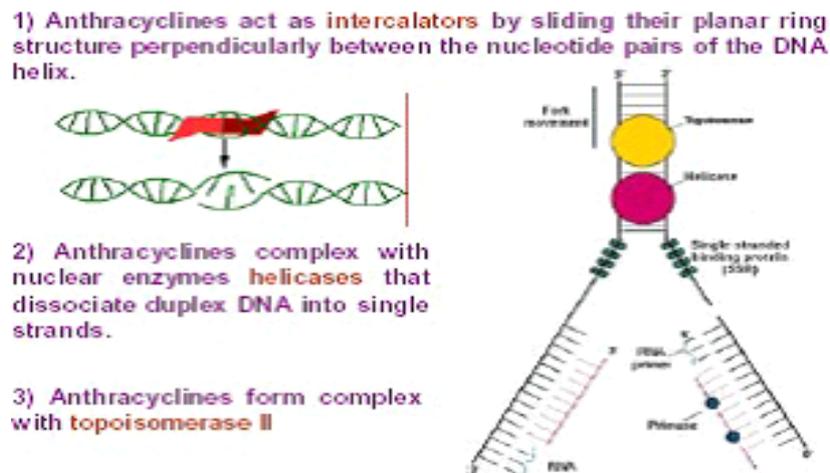


Figure 12 : Mécanisme d'action des agents intercalants

Les agents intercalants sont caractérisés par plusieurs noyaux aromatiques, leur structure moléculaire plane leur permet de s'intercaler entre deux brins d'ADN, ils inhibent ainsi la topoisomérase II et entraînent des cassures mono ou bi-caténares de l'ADN. Ces molécules induisent également la formation de radicaux libres qui vont altérer chimiquement l'ADN. En résumé, ils altèrent la réplication et la transcription de l'ADN.¹⁷⁰

- **Les anthracyclines :** (antibiotique) :
 - **Daunorubicine :** CERUBIDINE®, DAUNOXOME® et **Doxorubicine :** MYOCET® sont indiqués dans les leucémies aiguës, cancer du sein.
 - **Epirubicine :** FARMORUBICINE® est indiqué dans le cancer du sein.
 - **Idarubicine :** ZAVEDOS® est utilisé dans le traitement des lymphomes et des leucémies aiguës.
 - **Pirarubicine :** THEPRUBICINE®.¹⁶⁹ Ils provoquent une cardiotoxicité immédiate (troubles du rythme, allongement de l'espace QT), une hématotoxicité (leucémies secondaires), une alopecie (fréquente à l'arrêt du traitement) et des mucites.¹⁶⁴
- **Les anthracènediones :**
 - **Mitoxantrone :** NOVANTRONE®

La mitoxantrone est indiquée dans :Le cancer du sein métastatique :en monothérapie, elle permet d'obtenir un taux de réponse de 40 % chez les patientes non antérieurement traitées, et de 20 % chez les patientes antérieurement traitées par différentes

chimiothérapies ; l'association d'autres agents anticancéreux à la mitoxantrone permet d'augmenter le taux et l'importance de ces réponses.

Les leucémies aiguës myéloïdes : en monothérapie, elle permet d'obtenir un taux de réponse complète de 30 à 50 % chez des patients en rechute ; L'association à la cytosine arabinoside augmente le taux de réponse.

Les lymphomes non hodgkiniens : en monothérapie, elle permet d'obtenir un taux de réponse de 30 à 40 % dans le lymphome en rechute ou résistant aux thérapeutiques antérieures ; l'association à d'autres produits anticancéreux permet d'augmenter ce taux de réponse. Cette efficacité a été notée dans toutes les formes histologiques de lymphomes non hodgkiniens (malignité réduite, moyenne ou élevée).

Le cancer avancé de la prostate hormonorésistant, en association avec de faibles doses de corticostéroïdes par voie orale, comme traitement palliatif.

- **L'actinomycine D : dactinomycine : COSMEGEN®:** Antibiotique.¹⁶⁹

c. Les médicaments scindants :

•La bléomycine :

Elle est indiquée dans les tumeurs épidermoïdes (ORL, œsophage, peau...), les cancers des testicules et les lymphomes.

Les radicaux libres (formés par chélation puis oxydation de l'ion ferreux générant des ions superoxydes) dégradent l'ADN provoquant des fragmentations de la chaîne et la libération des bases. Elle est active en phase G2 durant la mitose mais aussi sur les cellules qui ne sont pas en division (G0).¹⁷⁰

La bléomycine est l'une des rares antimétabolites dépourvu de myélotoxicité. Son effet indésirable le plus sérieux est la fibrose pulmonaire irréversible, des réactions immunoallergiques sont également observées ainsi qu'une toxicité cutané-muqueuse et une mélanodermie.¹⁶⁴

3.1.3 Les médicaments agissant « en aval » de l'ADN :

a. Les poisons du fuseau mitotique ou agents « tubulo-affines » :

Ils agissent de manière directe sur les molécules de tubuline indispensables à la constitution du fuseau mitotique et à la migration polaire des chromosomes pendant la mitose. Leurs effets sont manifestes uniquement sur les cellules en division, cependant, toute autre activité cellulaire reposant sur l'activité microtubulaire sera aussi bloquée : le transport axonal intraneuronal, la phagocytose et chimiotactisme leucocytaire.¹⁶

a.1 Les alcaloïdes de la Pervenue (*Vincarosea*) :

Ils se fixent à la β -tubuline et bloquent sa polymérisation avec l' α -tubuline en microtubules : les cellules sont bloquées en métaphase.¹⁶⁹

Les médicaments de cette famille sont caustiques au point d'injection et nécessitent des précautions et une surveillance particulières.

•**Vinblastine : VINBLASTINE® :**

Il est utilisé dans les lymphomes, les cancers des testicules, du sein, l’ovaire et le sarcome de Kaposi.¹⁶⁵

Elle est surtout hématotoxique.¹⁶⁴

•**Vincristine : ONCOVIN®, VINCRISTINE® :**

Il est utilisé dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (en association avec des corticoïdes), la vincristine ne doit jamais être utilisée comme traitement de première intention et, en l'absence de réponse après 3 à 6 semaines, il est inutile de poursuivre le traitement.

Elle est surtout neurotoxique (polynévrite), elle cause aussi des constipations mais ne provoque pas de myelosuppression.¹⁶⁴

•**Vindesine : ELDÉSINE®**

•**Vinorelbine : NAVELBINE®**

a.2 Les alcaloïdes de l’If (*Taxusbaccata*) ou « taxanes » :

Il stimule l'assemblage des dimères de tubuline en microtubules et stabilise les microtubules en empêchant leur dépolymérisation. Cette stabilité inhibe la réorganisation dynamique normale du réseau de microtubules, un phénomène essentiel aux fonctions vitales des cellules au cours de l'interphase et de la mitose. De plus, il induit la formation anormale de groupements ou de faisceaux de microtubules pendant toute la durée du cycle cellulaire, et la constitution de multiples asters de microtubules pendant la mitose.

•**Le Paclitaxel : TAXOL®**

Il est indiqué dans :

-Le cancer de l’ovaire : en traitement de première intention et en association avec le Cisplatine, chez les patientes présentant une maladie avancée ou résiduelle (> 1 cm) après laparotomie initiale ; en traitement de deuxième intention les patientes présentant un carcinome métastatique de l'ovaire après échec du traitement classique à base de sels de platine.

-Le carcinome du sein : en traitement adjuvant, dans les formes avec envahissement ganglionnaire après un traitement par anthracycline et cyclophosphamide (AC) ; dans le traitement initial des formes localement avancé ou métastatique, soit en association avec une anthracycline, soit en association avec le trastuzumab chez les patientes avec une surexpression HER-2 classée 3+ par l'immunohistochimie et auxquelles une anthracycline ne convient pas ; en monothérapie, pour le traitement des formes métastatiques avec échec du traitement classique à base d'anthracycline.

-Le cancer bronchique non à petites cellules : en association avec le Cisplatine, chez les patients qui ne sont pas candidat à une chirurgie potentiellement curative et/ou à une radiothérapie.

-Le sarcome de KAPOSI avancé lié au SIDA : après échec d'un traitement antérieur par des anthracyclines liposomales.¹⁶⁸

•**Le Docetaxel : TAXOTERE®**

Il est indiqué dans :

-Le cancer du sein : en association à la doxorubicine et au cyclophosphamide, chez les patientes présentant ou non un envahissement ganglionnaire ; en association à la doxorubicine, dans les formes localement avancées ou métastatiques chez les patientes n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure dans cette affection ; en monothérapie dans les formes localement avancées ou métastatique après échec d'une chimiothérapie cytotoxique, ayant comporté une anthracycline ou un agent alkylant ; en association au trastuzumab, dans les formes métastatiques avec surexpression tumorale de HER2 chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique ; en association à la capécitabine dans les formes localement avancées ou métastatiques après échec d'une chimiothérapie cytotoxique ayant comporté une anthracycline.

-Le cancer bronchique non à petites cellules : dans les formes localement avancées ou métastatiques, après échec d'une chimiothérapie antérieure ; en association au cisplatine dans les formes non résecables, localement avancées ou métastatiques, chez les patients n'ayant pas reçus de chimiothérapie antérieure dans cette indication.

-Le cancer de la prostate : en association à la prednisone ou à la prednisolone dans la forme métastatique hormonorésistante.

-Le cancer gastrique : en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique métastatique, y compris l'adénocarcinome de la jonction oesogastrique, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

-Le cancer des voies aérodigestives : en association avec le cisplatine et le 5-fluorouracile dans le traitement d'induction des carcinomes épidermoïdes, localement avancés, des voies aérodigestives supérieures.

Le Docetaxel provoque une myélotoxicité, des neuropathies périphériques et des réactions au point d'injection (œdème, induration, nécrose, dépigmentation).¹⁶⁷

3.1.4. Autre :

a.1 La L-asparaginase : KIDROLASE

Elle est indiquée dans les : leucémies aiguës lymphoblastiques, méningites leucémiques, lymphomes non hodgkiniens.

La L-asparaginase est une enzyme injectable qui hydrolyse l'asparagine sanguine, la rendant ainsi indisponible pour les cellules leucémiques qui sont, au contraire des cellules normales, incapables de réaliser une synthèse de novo d'asparagine.

Elle est peu toxique sur le plan hématologique et expose, du fait de sa nature peptidique, essentiellement à un risque allergique.

a.2 Le bortézomib : VELCADE®

Velcade est indiqué:

-En association au melphalan et à la prednisone, pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.

-En monothérapie, pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et qui ont déjà bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse.

Le bortézomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine-protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse.¹⁶⁸

a.3 Inhibiteur de la ribonucléase diphosphate réductase : l'hydroxyurée

L'hydroxyurée est bien tolérée, elle est utilisée dans les syndromes myéloprolifératifs.

L'enzyme inhibée a pour rôle physiologique de réduire les ribonucléotides en desoxyribonucléotides lesquels sont ensuite incorporés à l'ADN. L'action est principalement localisée sur la moelle osseuse.

La toxicité hématologique est très rapidement réversible. Les autres toxicités sont rares (digestive, alopecie).

3.2. Les modulateurs de la réponse biologique :

Ils affectent les capacités de défense de l'hôte (interleukine-2, interféron- α), agissent sur le contrôle hormonal de la tumeur (hormonothérapie) ou contrôlent l'appareil de signalisation de la cellule (anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs et bloqueurs des tyrosines kinases).¹⁶⁴

3.2.1. Les immunomodulateurs :

a. Les interférons (IFN)

Il en existe trois types : IFN α d'origine leucocytaire, IFN β d'origine fibroblastique et IFN γ produit par les lymphocytes T activés.

-Interféron α : ROFERON A ®

Il est indiqué dans les leucémies à tricholeucocytes, les leucémies myéloïdes chroniques, le myélome multiple, le cancer du rein métastatique, le mélanome malin et les lymphomes malins non hodjkiniens.

Les interférons ont :

-Un effet antiprolifératif et antiangiogène.

-Un effet immunomodulateur : ils agissent sur les cibles en augmentant l'expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité ; l'expression des antigènes tumoraux. Ils agissent surtout sur les effecteurs : augmentation de l'activité NK. Enfin, ils stimulent les fonctions des macrophages, l'activité des lymphocytes T cytotoxiques.¹⁶⁷

Les interférons provoquent : un syndrome grippal (fièvre, frissons, céphalées, myalgies) dans 85 % des cas, régressif avec le paracétamol, diminue au cours du temps avec la poursuite de l'Interféron ; une asthénie physique et psychique ; une anorexie ; un amaigrissement ; des troubles digestifs et élévation des ASAT et ALAT et une toxicité hématologiques avec souvent une leucopénie et thrombopénie.¹⁶⁷

b. L'interleukine 2 : aldesleukine : PROLEUKIN®

L'IL2 est sécrétée par les lymphocytes T helpers activés par l'antigène présenté par les macrophages en présence d'IL1. IL2 est indiqué dans le cancer du rein métastatique et le mélanome métastatique.¹⁶⁷

Il a un double effet antitumoral :

-Un effet primitif : activation et prolifération NK et LAK, prolifération des lymphocytes B activés et des lymphocytes T activés.

-Un effet secondaire : induction de sécrétion de cytokines secondaires (IFN γ , TNF, IL1, IL6) ; stimulation et recrutement d'autres effecteurs lymphocytes T, lymphocytes B, monocytes, macrophages.¹⁶⁷

IL2 peut provoquer des troubles de la perméabilité capillaire, une hypotension artérielle, une IR, une fièvre, des troubles digestifs et un érythème.¹⁶⁷

3.2.2. La thérapie ciblée :

a. Anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes : ¹⁶⁴

Tableau IX : Anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes

DCI	Non commercial	Cible moléculaire	Indication
Rituximab	MABTHERA®	CD20, lymphocytes B	LNH, LLC
Alemtuzumab	MABCAMPATH®	CD52, lymphocytes B et T	LLC à cellules B
Catumaxomab	REMOVAB®	CD3, lymphocytes B	Ascite maligne
Ibritumomab	ZEVALIN®	CD2, lymphocytes B	LNH à cellules B CD20+

•Rituximab : MABTHERA®

MABTHERA est indiqué dans les :

-LNH : en association à une chimiothérapie,chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire de stade III-IV n'ayant jamais été précédemment traités ; en traitement d'entretien, chez les patients adultes présentant un lymphome folliculaire répondant à un traitement d'induction ; en monothérapie chez les patients adultes atteints de lymphomes folliculaires de stade III-IV en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie ; en association à une chimiothérapie « CHOP » (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone) chez les patients présentant un LNH agressif diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

-LLC : en association à une chimiothérapie chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaires.

MABTHERA se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 située sur les lymphocytes pré-B et B matures. Cet antigène s'exprime dans plus de 95 % des cellules B des lymphomes non hodgkiniens. Il est présent sur les cellules B normales et malignes, mais ne l'est pas sur les cellules souches hématopoïétiques, les cellules pro-B, les plasmocytes normaux et les autres tissus normaux.Le fragment Fab du rituximab se lie à l'antigène CD20 des lymphocytes B et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fcgamma de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK. Il a aussi été démontré que le rituximab, en se liant à l'antigène CD20 des lymphocytes B, induit une mort cellulaire par apoptose.

Mabthera peut être associé à un risque accru de leucoencéphalopathie multifocale progressive, de syndrome de relarguage de cytokine (bronchospasme, hypoxie, fièvre,..).¹⁶⁸

b. Les inhibiteurs de la tyrosine-Kinase :

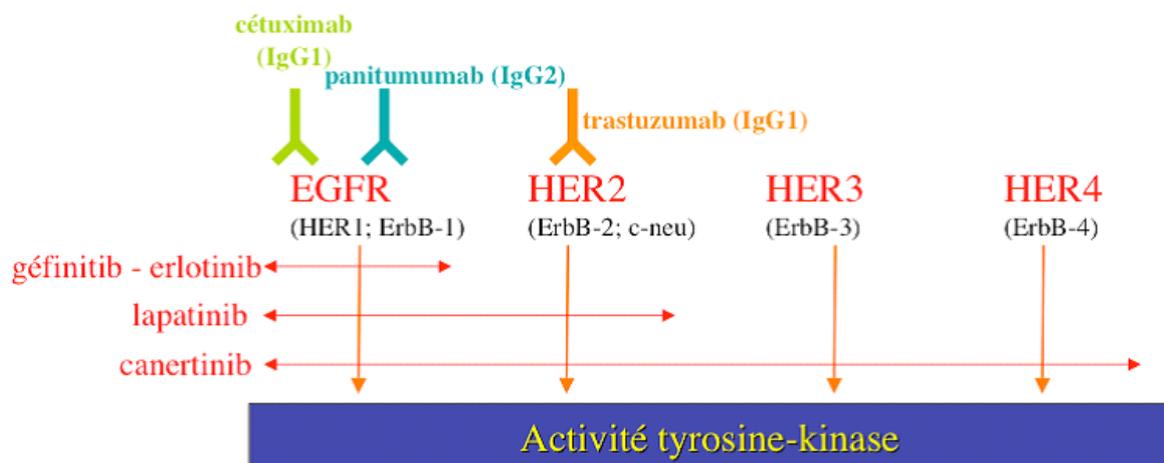


Figure 13 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la tyrosine kinase

b.1. Anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs HER : ¹⁶⁴

Ce sont des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains (HER). Ce récepteur possède un domaine intracellulaire à activité Tyrosine Kinase.

Les voies de signalisation du HER sont impliquées dans le contrôle de la survie cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, de l'angiogénèse, de la migration et de l'invasion cellulaire, et du potentiel métastatique des cellules.

Tableau X : Anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs HER

DCI	Non commercial	Cible moléculaire	Indication
cétuximab	ERBITUX®	EGFR(HER1)	Cancer colorectale, carcinome épidermoïde de la tête et du cou.
panitumumab	VECTIBIX®	EGFR (HER1)	Cancer colorectale métastatique.
trastuzumab	HERCEPTIN®	HER2	Cancer gastrique, cancer du sein

b.2. Les inhibiteurs des tyrosines kinases : ¹⁶⁴

Ce sont des inhibiteurs enzymatiques dont la cible moléculaire est une kinase située à l'intérieur de la cellule

Tableau XI : Les inhibiteurs des tyrosines kinases

DCI	Non commercial	Cible moléculaire	Indication
dasatinib	SPRYCEL®	BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aigue
Imatinib	GLIVEC®	Bcr-Abl	Tumeur gastrointestinale, leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aigue.
nilotinib	TASIGNA®	Bcr-Abl	Leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoblastique aigue, Syndrome myelodysplasique ou myeloprolifératif, Syndrome hyperéosinophilique.
erlotinib	TARCEVA®	Kinase du HER1	Cancer bronchique non à petites cellules, Cancer du pancréas.
géfitinib	IRESSA®	Kinase du HER1	Cancer bronchique non à petite cellule.
lapatinib	TYVERB®	Kinase du HER1/HER2	Cancer du sein - en association à la capécitabine - en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées.
sorafénib	NEXAVAR®	Multikinases	Carcinome hépatocellulaire, Carcinome rénal.
sunitinib	SUTENT®	Multikinases	Tumeur stromale gastro-intestinale, Cancer du rein métastatique, Tumeur neuroendocrine du pancréas.

c. Les antiangiogénique :

La vascularisation est nécessaire au développement tumoral en apportant des nutriments et de l'oxygène. Parmi les antiangiogéniques :

c.1. Anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur au VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) :

Bevacizumab : utilisé dans le cancer colo- rectal

c.2. autre :

-Thalidomide : utilisée dans le traitement du myélome multiple.

-Endostatine, Neovastat.¹⁶⁷

3.2.3. L'hormonothérapie :

Ces médicaments agissent sur le contrôle hormonal de la tumeur.

a. Glucocorticoïde :

Il est indiqué dans la tumeur du système immunitaire, le cancer avec beaucoup d'œdèmes et d'inflammations.¹⁶⁶

b. Antagoniste des hormones sexuelles :

b.1 Antagoniste des Œstrogènes : Tamoxifen

Il est indiqué dans le cancer du sein. Il donne des bouffées de chaleur, des saignements vaginaux, un risque de thrombose veineuse. A long terme, il développe un risque d'adénocarcinome de l'endomètre.¹⁶⁶

b.2 Antagoniste des Androgènes :

Il est utilisé dans le cancer de la prostate.¹⁶⁶

c. Analogue de la GnRH : Leprlide

Il est utilisé chez les personnes atteintes du cancer sein ou de la prostate. Il provoque une Gynecomastie, une impuissance et une atrophie testiculaire.¹⁶⁶

d. Inhibiteur de l'aromatase

Il diminue la production d'œstrogènes endogènes à partir d'androgènes. (3) C'est le meilleur moyen de lutte contre le cancer des seins hormonaux dépendants chez les femmes ménopausées. Il entraîne des douleurs osseuses ou musculaires qui parfois empêchent la poursuite du traitement.¹⁶⁶

Tableau XII : Métabolisme et élimination des antimétabolites : ¹⁶⁸

Medicament	Metabolisme	Elimination
Methotrexate	Dans les cellules néoplasiques et les hépatocytes.	Principalement rénale
Azathioprine	Une partie de l'azathioprine est métabolisé en 6mercaptopurine.	Principalement urinaire sous forme d'acide thio-urique.
Thioguanine	Dans le foie et les tissus.	
cytarabine	Principalement hépatique, éventuellement rénale.	
Gemcitabine	Dans le foie, les reins, le sang.	99% urinaire et 01% fécale.
Cyclophosphamide	Dans le foie en métabolite urotoxique : l'acroleïne.	Essentiellement urinaire.
melphalan		Essentiellement urinaire.
chlorambucil	Métabolisme rapide dans le foie	60% urinaire
Oxaliplatine		Principalement urinaire.
Busulfan	Dans le foie	Urinaire.
Carmustine		60% urinaire et 10% respiratoire sous forme de CO ₂ .
Dacarbazine		50% urinaire.
Temozolomide	Métabolisme spontané	Principalement rénale
Procarbazine	Erythrocytaire et hépatique	Essentiellement urinaire et 20% pulmonaire.
Irinotécan	Dans le foie, l'intestin	Biliaire principalement et urinaire.
Topotécan		Principalement urinaire
Etoposide		50% urinaire
Daunorubicine	Dans le foie	40% biliaire et 10% urinaire.
Doxorubicine		50% biliaire et 10% urinaire.
Epirubicine		Principalement hépatobiliaire.
Idarubicine	Hépatique et extra-hépatique	Biliaire et rénale.
Mitoxantrone		Elimination principalement biliaire, élimination rénale faible et lente.

Bléomycine		70% urinaire.
Vincristine	Hépatique	80% biliaire et 20% urinaire.
Vinblastine	Hépatique	Principalement biliaire.
Vindesine	Hépatique	Principalement biliaire et 6% urinaire.
Vinorelbine	Hépatique	Principalement biliaire.
Docétaxel		75% fécale et 6% urinaire.
Paclitaxel	Hépatique	Principalement biliaire, 12% urinaire.
Bortézomib	Hépatique	
Interféron α	Métabolisme hépatique accessoire.	Principalement rénale.
Interleukine 2	Rénale	Rénale
Imatinib	Hépatique	Principalement fécale, accessoirement urinaire.
Thalidomide	Hépatique limité	Rénale principale et fécale mineure.

CHAPITRE IV : NEPHROTOXICITE

I. Néphrotoxicité générale :

Le rein est un organe particulièrement sensible à de nombreux xénobiotiques en raison des facteurs suivants ⁶ :

- Il reçoit un débit sanguin élevé (20 % du débit cardiaque) ;
- Son activité métabolique est élevée ;
- Il possède une grande surface d'endothélium (sensibilité accrue au risque toxique et Immunologique) ;
- Le mécanisme de contre-courant dans la médullaire est susceptible d'augmenter les concentrations intra parenchymateuses ;
- Il possède de nombreuses protéines de transport ;
- Il a la capacité d'augmenter la fraction libre des médicaments en rompant les liaisons aux protéines plasmatiques.

1. Néphrotoxicité médicamenteuse :

Les différents mécanismes de toxicité rénale des médicaments sont:⁶

- Diminution de la perfusion sanguine rénale : ex les produits de contrastes iodés, les AINS chez des patients à risque (hypovolémique, insuffisant cardiaque, cirrhose, personnes âgées ...). L'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales par les AINS peut entraîner chez ces patients à risque une diminution du débit sanguin rénal et un risque d'hypoperfusion.
- Interférence de la balance hydroélectrique avec survenue d'hypokaliémie, hyponatrémie, hypovolémie : ex les diurétiques chez des personnes deshydratées (fièvre, diarrhée...)
- Effet cytotoxique direct du médicament : ex aminosides
- Réaction d'hypersensibilité : ex pénicilline
- Obstruction tubulaire par dépôts dans la lumière tubulaire : ex indinavir, 7-OH méthotrexate (métabolite du méthotrexate).

2. Néphrotoxicité professionnelle :

2.1.Métaux/métalloïdes :

-**Cadmium** : Il peut entraîner : ⁷

- Tubulopathie proximale irréversible précoce avec augmentation de l'excrétion des protéines de faible PM et Syndrome de Fanconi (↑excrétion AA, enzymes, glucose, phosphates, Ca)
- Lithiase rénale
- Tubulopathie distale, néphropathie interstitielle chronique évoluant vers l'insuffisance rénale

-**Plomb** : le plomb provoque une néphropathie tubulaire interstitielle, intéressant le tube proximal mais aussi le glomérule. Cette altération est d'abord réversible puis passe à la chronicité. Elle se traduit par une protéinurie faible ou nulle, mais surtout une glycosurie, une amino-acidurie et des perturbations des transports ioniques. ⁴

-**Mercure** : il peut entraîner - Une nécrose tubulaire aiguë, Tubulopathie chronique, Glomérulonéphrite extramembraneuse (Sd néphrotique) ⁵

-**Chrome** : il entraîne : ⁵ - Nécrose tubulaire en cas ds'intoxication aiguë

-Tubulopathie proximale

-Autres Métaux: Bismuth, Uranium, Cuivre, Arsenic, Silice, cristalline peuvent entraîner une néphrotoxicité

2.2. Solvants organiques :⁵

Tétrachlorure de carbone: Il peut entraîner une nécrose tubulaire (intoxication Aiguë),néphropathieglomérulaire et tubulo-interstitielle chronique .

Ethylène glycol: Il entraîne une précipitation de Cristaux d'oxalate de Ca urinaire ce qui provoque une nécrose tubulaire avec IRénaleaigue .

2.3. Autre néphrotoxiques professionnelles :

Méthémoglobinisants : Nitrites et nitrates, aminophénol, colorants aniline, bromates, chlorates, nitrobenzène, oxydes azotés, nitroglycérine.

3. Néphrotoxicité par phytothérapie :

Cette néphrotoxicité est fréquente en raison de l'absence d'une législation rigoureuse et des centres de pharmacovigilance, ainsi que la vente libre sans AMM.

- Champignons (p. ex. *Amanita phalloïde*, intoxication muscarinique sévère), qui donne une insuffisance rénale par nécrose tubulaire. ¹⁰⁶
- Venins de serpent et d'araignées, piqûres d'insectes, aflatoxines.

II. La néphrotoxicité des antimitotiques :

L'atteinte rénale la plus fréquente au cours du traitement anticancéreux est l'insuffisance rénale aiguë (IRA) caractérisée par une élévation rapide de la créatininémie. L'IRA peut survenir après une semaine ou plus, particulièrement si le traitement a été poursuivi après le début des symptômes. ¹⁷¹

1. Mécanisme :

La chimiothérapie anticancéreuse peut avoir des effets néphrotoxiques qui sont expliqués par deux mécanismes différents :

-un effet indirect, secondaire à une néphrotoxicité aiguë par l'acide urique : implique la lyse cellulaire massive due à l'effet cytotoxique.

La néphropathie uratique provient de la cristallisation dans les tubules rénaux de l'acide urique en milieu acide ($\text{pH} < 6$) suite à une chimiothérapie. L'hyperuricémie est générée par le métabolisme massif de l'ADN cellulaire provenant des cellules tumorales nécrosées. L'effet cytotoxique est à l'origine d'une insuffisance rénale oligo-anurique avec risque d'hyperkaliémie menaçante. L'anurie est favorisée en plus de l'accumulation de l'acide urique dans les tubules, par la précipitation de cristaux de phosphate de calcium. Ce risque est d'autant plus important que les cellules cancéreuses sont en nombre important et chimio-sensibles.¹⁶⁴

- Un effet direct de la molécule ou de ses métabolites sur les cellules rénales. Les 5 produits les plus néphrotoxiques sont le cisplatine, la mitomycine C, l'ifosfamide, les nitrosurées et le méthotrexate.

Cette toxicité directe peut prendre tous les degrés de gravité allant de la petite baisse de la clairance de la créatinine à l'anurie nécessitant une hémodialyse.¹⁶⁴

2. Les antimitotiques néphrotoxiques :

2.1.Cisplatine :

Le cis-diamino-dichloroplatine (CDDP) est un complexe constitué par un atome central de platine lié à deux atomes de chlore et à deux radicaux ammoniums en position 6 dans le plan horizontal. Le dérivé trans-diamino-dichloro-cisplatine est inactif comme anticancéreux. Le CDDP, dont l'activité antitumorale est centrée sur les tumeurs du testicule, de l'ovaire et du poumon, est la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde. Les principaux effets secondaires limitant son utilisation clinique sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité (aggravée par l'insuffisance rénale). La néphrotoxicité est rencontrée chez un patient sur trois dès la première cure malgré une hydratation correctement réalisée.

L'insuffisance rénale aiguë au platine est dose-dépendante et principalement observée pour des doses supérieures à 50 mg/m^2 . Son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées.^{172, 173} Elle est très nettement favorisée par l'association à d'autres traitements néphrotoxiques. Les facteurs de risques de l'insuffisance rénale aiguë au CDDP sont essentiellement la déshydratation, l'association aux produits de contraste iodés ou à d'autres traitements néphrotoxiques, le mode d'administration (mieux toléré en perfusion continue que sous forme de bolus intraveineux) ou un traitement antérieur par le CDDP. Elle est largement favorisée par l'administration du CDDP en hôpital de jour chez des patients qui malgré une hydratation satisfaisante avant et durant la perfusion du CDDP, présentent une déshydratation qui favorise la toxicité tubulaire rénale par la molécule, du fait de pertes digestives (nausées et des vomissements) 24 ou 48 heures après leur sortie, non compensée par une hydratation par voie orale

La clinique de néphrotoxicité :

L'atteinte rénale secondaire au CDDP se présente habituellement comme une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée, de profil tubulaire, et en règle irréversible.¹⁷⁴ Des données expérimentales et cliniques ont montré que la toxicité rénale aiguë du CDDP sur le rein se décompose en un effet initial hémodynamique avec baisse du débit sanguin rénal, suivi de l'apparition d'un effet tubulaire attesté par l'existence d'une enzymurie (N-acétyl-

glucosaminidase et bêta-2 microglobuline). Celle-ci s'associe à une dysfonction tubulaire qui porte principalement sur le magnésium avec une hypomagnésémie sévère qu'il faut systématiquement rechercher et compenser.¹⁷⁵ On observe une faible protéinurie traduisant l'atteinte tubulaire. Un trouble de la concentration des urines peut également apparaître très précocement,¹⁷⁶ avant l'altération de la filtration glomérulaire ou plus tardivement. L'hypo-osmolalité a en effet été démontrée dans un modèle expérimental chez le chien dans les 24 à 48 heures après l'administration du CDDP, alors que la filtration glomérulaire était normale, puis à nouveau 72 heures après le traitement avec persistance d'une diurèse supérieure à 1 l/j et une osmolalité urinaire équivalente à l'osmolalité plasmatique. Le mécanisme impliqué est, soit une atteinte de l'anse de Henle avec perturbation des mécanismes de concentration des urines à contre-courant, ou une atteinte des tubules distaux et collecteurs avec une diminution de l'expression des aquaporines 1, 2 et 3.¹⁷⁷ Il n'y a pas de précipitation intratubulaire du médicament. L'étude histologique montre une nécrose focale des tubes proximaux et distaux chez l'animal, la plus marquée entre le 3^e et le 5^e jour. L'atteinte prédomine dans les segments S3 des tubes proximaux et la régénération tubulaire est observée à partir du 10^e jour. Expérimentalement chez le rat, traité par une injection intrapéritonéale de CDDP, l'administration concomitante d'érythropoïétine permet d'accélérer le processus de régénération tubulaire et de raccourcir la durée d'évolution de l'insuffisance rénale aiguë.¹⁷⁸

Dans un petit nombre de cas, l'atteinte rénale se manifeste plus à distance de l'arrêt du traitement. Le diagnostic est alors plus difficile à poser en raison du délai entre le traitement par CDDP et l'apparition d'une insuffisance rénale chronique de profil tubulo-interstitiel. Dans les antécédents du patient, on retrouve alors souvent plusieurs épisodes d'insuffisance rénale aiguë spontanément régressifs après chaque cure de CDDP. Dans d'autres modèles d'études de la toxicité rénale du CDDP chez l'animal, il a été décrit la survenue de lésions rénales kystiques après une administration prolongée de ce traitement. Il faut noter que l'atteinte rénale liée au CDDP peut être irréversible même en l'absence d'insuffisance rénale préalable et malgré une hydratation correcte.¹⁷⁹

Mécanisme de la néphrotoxicité

Il n'est toujours pas parfaitement élucidé. Le métabolisme du CDDP fait apparaître sa transformation en de nombreux métabolites dits mobiles (liaison à des molécules de petit poids moléculaire comme le glutathion, la méthionine ou la cystéine) ou fixes (liaison à des protéines de haut poids moléculaire comme l'albumine ou des nucléotides). Certains de ces métabolites pourraient être toxiques, la molécule présentant la plus grande toxicité restant néanmoins la molécule parente. De nombreuses études expérimentales ont récemment apporté des informations intéressantes sur l'effet cytotoxique du CDDP. Il s'agit surtout de protocoles expérimentaux ayant pour but de déterminer les facteurs pouvant influencer la résistance au traitement. En effet, l'efficacité du traitement est corrélée pour un patient donné à sa capacité à former des adduits modifiant la structure et la fonction de l'acide désoxy ribonucléique (ADN) des cellules cancéreuses. La résistance au traitement est liée, soit à une moindre accumulation de CDDP dans la cellule, à une modification des capacités de réparation de l'ADN qui pourrait être plus importante chez certains patients ou à des modifications du métabolisme de la molécule de CDDP. Des travaux récents se sont intéressés aux transporteurs impliqués dans l'entrée du CDDP dans la cellule. Dans des modèles de culture de cellules cancéreuses, il semble que ce mécanisme soit non saturable,

non inhibé par les analogues structuraux. L'entrée du CDDP dans la cellule pourrait se faire en partie par diffusion passive, l'augmentation de la fluidité de la membrane par hyperthermie étant associée à une augmentation de sa concentration intracellulaire. Le CDDP pourrait être également activement transporté par les cellules tubulaires rénales, par le transporteur de cations organiques inhibé par le probénécide. L'ouabaine, qui inhibe la sodium-potassium adénine triphosphatase (ATPase), ralentit également l'entrée du CDDP dans la cellule, ce qui suggère qu'elle soit dépendante du potentiel membranaire. La sortie du CDDP de la cellule n'est pas dépendante de la P-glycoprotéine. En fait, le CDDP une fois entré dans la cellule peut être complexé par la glutathion S transférase (l'activité fonctionnelle de l'enzyme étant le facteur limitant) et ainsi former un dérivé moins toxique qui est exporté de la cellule par la pompe GS-X. Ce transporteur est codé par un gène appartenant au *multidrugresistance* (MDR) et la surexpression de cette pompe dans la cellule pourrait être l'un des mécanismes de résistance des cellules cancéreuses à l'action cytotoxique du CDDP. Si ces données sont générées dans des modèles in vitro de cellules cancéreuses, elles donnent une idée des mécanismes potentiellement impliqués dans la néphrotoxicité de cette molécule. Le CDDP s'accumule principalement dans les cellules tubulaires rénales du segment S3 du tubule proximal.¹⁸⁰ Il semble qu'à faible dose, les cellules tubulaires rénales soient lésées par un processus d'apoptose alors qu'à forte dose, on observe une nécrose de ces mêmes cellules. L'interaction du CDDP avec la cascade induisant les phénomènes d'apoptose a été montrée expérimentalement de différentes façons. En effet, les profils d'expressions géniques dans les cellules de rats exposées au CDDP, étudiés grâce à des méthodes des *microarrays*, ont montré l'augmentation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans les processus apoptotiques.¹⁸¹ Dans les cellules rénales, l'induction de la protéine p21 pourrait limiter l'atteinte des cellules tubulaires.¹⁸² Les cytokines et en particulier le *tumornecrosis factor* (TNF) α jouent un rôle important dans la toxicité rénale du CDDP. [29] Dans un modèle expérimental chez la souris, l'inhibition de la production du TNF α avec la pentoxifylline ou des anticorps anti-TNF α réduit l'importance de l'atteinte rénale histologique et la dégradation de la fonction rénale.¹⁸³ De même, les souris déficientes en TNF α sont résistantes à la toxicité rénale du CDDP. Cet effet pourrait s'expliquer par une moindre génération de radicaux libres.

Prescription adaptée du Cisplatine

Le cisplatine est un médicament très lié aux protéines, dont la demi-vie d'élimination plasmatique est de 50 à 60 minutes pour le platine libre, mais de 58 à 73 heures pour les métabolites liés aux protéines. L'élimination est rénale à 90 % avec une phase initiale rapide de 15 à 20 % de la dose en 4 heures puis une phase lente de 60 à 70 % de la dose.^{184, 185, 186} La prescription du CDDP doit être adaptée à la fonction rénale.¹⁸⁷ Il convient au moins de diminuer la dose de 50 % chez les patients dont la filtration glomérulaire est comprise entre 60 et 10 ml/min pour 1,73 m², voire de s'abstenir de prescrire le cisplatine. Chez ces patients, le rapport bénéfice-risque du traitement par CDDP doit être soigneusement évalué, et le traitement évité sauf si le bénéfice au plan carcinologique semble très supérieur au risque toxique (néphro- et ototoxicité). Les règles d'hydratation avec du sérum physiologique isotonique et la surveillance rapprochée de la fonction rénale sont alors impératives.¹⁸⁸

Prévention de la néphrotoxicité :

La prescription de cisplatine doit toujours être considérée en évaluant le rapport bénéfice-risque pour un patient donné en raison de sa néphrotoxicité et de son ototoxicité. Si son

utilisation paraît incontournable sur le plan oncologique, son administration doit se faire dans les meilleures conditions de sécurité. La prévention de la néphrotoxicité du CDDP passe en premier lieu par l'évaluation correcte de la fonction rénale du patient cancéreux. L'hydratation est fondamentale avant et pendant l'administration du CDDP. Elle doit débiter 6 à 8 heures avant la perfusion du CDDP.¹⁸⁹ Le chlore contenu dans le soluté salé isotonique est un élément stabilisant de la molécule du CDDP. La prévention de la néphrotoxicité du CDDP peut également être réalisée par l'apport d'amifostine, triphosphate inorganique apportant un radical thiol qui est susceptible de diminuer la toxicité du CDDP de manière sélective dans le tissu normal sans altérer ses propriétés anticancéreuses.¹⁹⁰ De nombreux modèles animaux ont montré l'efficacité et la bonne tolérance de ce traitement.¹⁹¹ Chez l'homme, dans une étude randomisée portant sur 246 femmes atteintes de cancer de l'ovaire, un traitement par cyclophosphamide+CDDP ou cyclophosphamide+CDDP+amifostine administré en une cure toutes les 3 semaines durant six cycles, a été comparé. Les auteurs ont noté une diminution de l'incidence de l'atteinte de la fonction rénale définie par une augmentation prolongée de la créatininémie ou une baisse de la clairance de la créatininémie de plus de 40 ml/min. L'incidence des arrêts de traitement pour toxicité rénale, neurologique ou hématologique était de 9 % chez les femmes recevant l'amifostine versus 24 % dans le groupe de patientes n'en recevant pas.¹⁹² L'effet bénéfique de l'amifostine est surtout évident lors de l'administration de fortes doses en association avec le cyclophosphamide et les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology sont d'utiliser l'amifostine dans ces conditions.¹⁹³ En dehors des fortes doses de CDDP ou de l'association au cyclophosphamide, il est plutôt conseillé d'utiliser un autre dérivé du platine comme le carboplatine ou l'oxaliplatine en cas d'insuffisance rénale. Une autre méthode de prévention de la toxicité rénale du CDDP (actuellement non utilisée en routine mais intéressante sur le principe) consiste à administrer le CDDP en intrapéritonéal pour le traitement de tumeurs à localisation intrapéritonéale, en même temps que l'administration de thiosulfate intraveineux qui chélate le CDDP circulant. Le complexe résultant n'a pas d'effet anticancéreux ou toxique. Cette méthode a montré la bonne tolérance d'un traitement par le CDDP à la dose de 240 mg/m², sans apparition de néphrotoxicité ou de toxicité générale dans un groupe de 14 patients présentant un carcinome ovarien, un mésothéliome ou une tumeur carcinoïde métastasée au péritoine.¹⁹⁴

Enfin, la surveillance de la fonction rénale sous traitement est indispensable. Le traitement doit être interrompu si la fonction rénale se dégrade, l'incidence et la sévérité de l'atteinte rénale augmentant avec la répétition des cures pour devenir éventuellement irréversible. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min, la prescription de cisplatine doit être très prudente, voire contre-indiquée.

La prévention de la toxicité rénale du CDDP est indispensable. En effet, le pronostic à long terme de l'atteinte rénale liée à ce médicament est fort mal défini, en grande partie en raison de la survie limitée des patients atteints de cancer

2.2. Nitrosurées

Les agents anti-néoplasiques du groupe des nitrosurées : CCNU (lomustine, Bélustine[®]), méthyl-CCNU (sémustine), BCNU (carmustine, Bicnu[®]), streptozotocine (Zanosar[®]) et chlorzotocine, sont utilisés dans la chimiothérapie des tumeurs cérébrales, bronchopulmonaires, ORL, des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes ainsi que des adénocarcinomes du pancréas endocrine et des tumeurs carcinoïdes pour la

streptozotocine. Ils sont tous néphrotoxiques^{195, 196}, sans mécanisme connu, avec la particularité pour la streptozotocine d'une atteinte rénale intense et d'instauration rapide¹⁹⁵. La streptozotocine et ses métabolites sont excrétés et concentrés par le rein alors que pour les autres nitrosurées l'élimination urinaire ne porte que sur des métabolites¹⁹⁵.

2.2.1. Streptozotocine :

La néphrotoxicité de la streptozotocine en représente le principal effet secondaire ; elle se manifeste initialement par une protéinurie présente jusque chez 50 % des sujets traités¹⁹⁷ puis une tubulopathie proximale avec syndrome de Fanconi, hypokaliémie, hyperchlorémie et acidose tubulaire^{198, 195, 199} ; une insuffisance rénale peut survenir plus tardivement sans avoir été toujours précédée par ces perturbations¹⁹⁵. La toxicité rénale apparaît dose-dépendante avec un effet cumulatif au-delà de 1,5 g/m²/semaine, l'insuffisance rénale réversible à un stade précoce pouvant évoluer vers le stade terminal ultérieurement¹⁹⁵.

2.2.2. méthyl-CCNU, CCNU, BCNU :

La néphrotoxicité du méthyl-CCNU, est également bien établie avec une insuffisance rénale se développant chez 10 à 35 % des patients traités²⁰⁰ généralement de façon retardée après plusieurs cures de chimiothérapie et même parfois plusieurs mois après la fin de cette dernière¹⁹⁵. Le seuil de toxicité se situe à une dose cumulative de l'ordre de 1 200 à 1 500 mg/m². CCNU, BCNU peuvent entraîner le même type d'atteinte rénale mais de façon moins marquée avec cumulation possible aux effets toxiques des autres nitrosurées¹⁹⁵.

L'atrophie rénale apparaît particulièrement marquée, parfois visible radiologiquement^{195, 200}. Les tubes sont atrophiques et hyalinisés, l'interstitium, envahi par une fibrose plus ou moins inflammatoire avec sclérose glomérulaire secondaire^{197, 201, 195, 200, 202}.

-Prévention :

En dehors de l'hydratation et de la diurèse forcée pour la streptozotocine, il n'existe aucun moyen de prévention spécifique de la néphrotoxicité des nitrosurées¹⁹⁵. Les précautions habituelles doivent être respectées : évaluation avant traitement de la filtration glomérulaire avec contre-indication éventuelle de la streptozotocine si l'indication ne prime pas ; surveillance régulière de la protéinurie, de la fonction rénale et de la taille des reins en échographie ; limitation de la dose cumulative de méthyl-CCNU et probablement de CCNU en dessous de 1 500 mg/m².

2.3.Methotrexate (MTX):

La néphrotoxicité du méthotrexate (MTX), antimétabolite du groupe des antifoliques, est observée essentiellement avec les fortes doses, supérieures à 1 g/m², employées dans les protocoles de chimiothérapie des tumeurs solides, en particulier des ostéosarcomes^{203, 195, 204}.

Cliniquement, l'atteinte rénale peut être latente avec seulement excrétion urinaire accrue de bêta-2-microglobuline, d'enzymes tubulaires, élévation de la créatininémie ou se manifester par un tableau d'insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée ou oligurique, parfois d'allure obstructive avec hématurie et douleurs lombaires¹⁹⁵. Outre des lésions non spécifiques d'œdème tubulo-interstitiel et de nécrose tubulaire, les reins sont le siège d'une précipitation

intratubulaire de MTX sous forme de cylindres amorphes jaunâtres^{205, 206}. Cette obstruction tubulaire est bien expliquée par l'élimination essentiellement urinaire du MTX et de son métabolite, le 7-hydroxy-MTX, tous deux très peu solubles à pH bas^{203, 190, 204, 206}. Le transfert tubulaire du MTX par le système de transport des acides organiques, les hautes concentrations localement peuvent également rendre compte d'un effet associé de cytotoxicité directe sur les cellules tubulaires^{203, 195}. Les mesures, précisément définies^{203, 206}, d'hydratation et d'alcalinisation urinaire avec pH supérieur ou égal à 7 préalablement à l'administration du MTX réduisent très significativement la fréquence des accidents toxiques rénaux²⁰⁶. La surveillance de la créatininémie et du taux sérique de MTX (inférieur ou égal à 0,1 µmol/l), est précieuse pour déterminer la durée souhaitable de la diurèse alcaline forcée et du traitement associé par folinate de calcium ainsi que sa posologie^{203, 195}.

2.4. Ifosfamide

L'ifosfamide est un agent alkylant appartenant à la famille des oxazophosphorines utilisées habituellement chez l'enfant en combinaison avec l'étoposide, le CDDP ou l'actinomycine. L'ifosfamide et le cyclophosphamide ne diffèrent que par la position d'un des groupes chloroéthyle.

Lors de la mise sur le marché, la toxicité urothéliale de l'ifosfamide était comparable à celle du cyclophosphamide. La prévention de l'atteinte urothéliale par la coadministration d'Uromitexan® (mesna) a complètement fait disparaître les effets secondaires sur la muqueuse urothéliale et a permis l'augmentation des doses utilisées et le nombre de cures tolérées.²²⁵ La manifestation rénale la plus fréquemment observée est celle d'un syndrome de Fanconi²²⁶ associant une acidose tubulaire proximale à une hypo-uricémie, une hypokaliémie et une glycosurie. La toxicité tubulaire de l'ifosfamide est dose-dépendante, une dose cumulée de 100 mg/kg étant significativement associée à une atteinte rénale clinique.

Contrairement au cyclophosphamide, l'ifosfamide est susceptible d'induire une insuffisance rénale aiguë.²²⁷ Celle-ci est habituellement peu sévère sauf en cas d'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques. Le potentiel néphrotoxique à long terme de l'ifosfamide est actuellement mal défini, en revanche sa toxicité tubulaire peut persister après l'arrêt du traitement. Chez l'enfant, l'hypophosphorémie chronique doit être compensée et peut aboutir à la constitution d'un rachitisme et de troubles de la croissance. Les données cliniques rapportent 40 % d'insuffisance rénale chez l'enfant et 10 % environ de syndrome de Fanconi.²²⁸ Le principal facteur de risque dans les études pédiatriques est l'âge, en sachant que contrairement à ce qui est habituellement observé, les enfants les plus jeunes sont les plus exposés. Le deuxième facteur à prendre en compte est la dose cumulée du médicament. En cas d'insuffisance rénale préexistante, la posologie de l'ifosfamide doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.¹⁸⁷

2.5. La mitomycine :

C'est une prodrogue activée par un métabolisme enzymatique rapidement saturable, même aux doses thérapeutiques, chez des sujets ayant une fonction rénale normale. L'excrétion urinaire de la molécule mère est ralentie chez le patient insuffisant rénal, induisant une augmentation et une prolongation de la production de la forme active du médicament.^{229, 230,}

²³¹ Il est par conséquent recommandé d'adapter la posologie chez le patient insuffisant rénal.¹⁸⁷ Le principal effet secondaire rénal est le syndrome hémolytique et urémique, souvent grave.²³² Le diagnostic repose sur l'aggravation d'une anémie hémolytique avec présence de schizocytes sur le frottis sanguin, une thrombocytopenie. L'insuffisance rénale aiguë est associée à une protéinurie et une hématurie.^{233, 234, 235, 236} Les symptômes cliniques et biologiques apparaissent après plusieurs mois de traitement (6–17 mois).²³⁷ Les corticoïdes et

les échanges plasmatiques peuvent améliorer considérablement la fonction rénale.²³⁸ La physiopathologie de la néphrotoxicité de la mitomycine est inconnue. Il est admis qu'une dose maximale cumulée de 40 mg/m² permet de prévenir cet événement. Il faut rappeler que le traitement par d'autres anticancéreux (5-fluorouracile, vincristine, cisplatine, bléomycine, adriamycine) peut être associé à un syndrome hémolytique et urémique.^{239, 240}

2.6. Gemcitabine

La gemcitabine est un nouvel analogue nucléosidique essentiellement utilisé dans le traitement du cancer du poumon en dehors des tumeurs à petites cellules et dans les cancers du pancréas. Son profil de tolérance rénale est plutôt favorable. Dans une méta-analyse portant sur 979 patients issus de différentes études, un traitement par 1250 mg/m² à j1, j8, j14 et j28 n'a été associé qu'à sept cas d'insuffisance rénale.²⁴¹ Entre 1987 et 1997, 12 observations de syndrome hémolytique et urémique ont été rapportées atteignant également l'homme et la femme chez des patients dont l'âge moyen était de 55,5 ans (37 à 73). Ces patients avaient reçu en moyenne au cours de six cycles 5,8 mois de traitement. Huit sur 12 patients ont dû être dialysés, deux patients sont décédés et cinq ont présenté une évolution favorable sous traitement lourd comportant hémodialyse, plasmaphérèse et splénectomie.²⁴² Les caractéristiques histologiques de la microangiopathie thrombotique associée à la gemcitabine sont celles d'un syndrome hémolytique et urémique classique. Les facteurs de risque mis en évidence sont essentiellement l'association au CDDP, avec deux observations d'insuffisance rénale aiguë ayant entraîné le décès chez des patients traités par cette combinaison d'anticancéreux.

2.7. Cytokines :

Interleukine 2

L'utilisation d'IL2 en cancérologie a débuté dans les années 1980 avec les travaux de l'équipe de Rosenberg qui a proposé l'administration de lymphocytes activés par l'IL2 (les *lymphokine activated killers*[LAK]) dans la prise en charge des cancers métastatiques du rein ou des mélanomes.²⁴³ Cette équipe avait rapporté 15 à 17 % de régressions précoces des lésions secondaires et 6 à 8 % de survie prolongée. L'utilisation de l'IL2 a été assez rapidement associée à la description de ce qui est connu maintenant sous le nom de syndrome cytokinique car il est également observé sous traitement par d'autres types de cytokines comme :

- Le *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF)^{244, 245} (utilisé dans le recueil de cellules souches chez le sujet sain dans le traitement des lymphomes et des cancers du sein),
- la gemcitabine (dans le traitement des lymphomes malins non hodgkiniens en rechute)^{246, 247} ou l'interféron α .^{248, 249}

Il s'agit d'un syndrome de fuite capillaire caractérisé par une augmentation du débit cardiaque, une tachycardie, une hypotension avec baisse des résistances vasculaires et une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle associée à des œdèmes.²⁵⁰ Celle-ci est précoce et survient entre le 2^e et le 7^e jour de traitement chez 50 à 100 % des patients traités. D'autres signes apparaissent : myalgies, céphalées et fièvre. La prévention passe par la perfusion continue de l'IL2 associée à un remplissage vasculaire et à des amines pressives. La normalisation de la fonction rénale est habituellement observée en 8 à 30 jours. Dans une étude parue en 1991, l'hémodynamique rénale de 16 patients traités pour adénocarcinome rénal multimétastatique a été évaluée sous traitement par combinaison d'IL2 et d'interféron α , après trois injections du traitement, une baisse de la pression artérielle de 20 % était observée et celle-ci était associée à une baisse du débit de filtration glomérulaire de 25 % et à une oligoanurie avec une baisse de l'excrétion fractionnelle du sodium (0,8 %). Une insuffisance rénale était observée avec augmentation de 30 % de la créatininémie et présence d'une microalbuminurie reflétant l'augmentation de perméabilité glomérulaire.²⁵¹ Il est

conseillé de ne pas utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement symptomatique des syndromes de fuite capillaire secondaires à l'IL2 car ils aggravent le risque d'insuffisance rénale.²⁵² La physiopathologie de ce syndrome pourrait impliquer l'activation de NO synthase inductible qui est également activée dans les phénomènes de rejet chronique et participe à la toxicité endothéliale dans ce contexte. D'autres cytokines pro-inflammatoires comme le *vascularendothelialgrowth factor* ou VEGF sont impliquées dans la physiopathologie du syndrome de fuite capillaire, en particulier dans des situations cliniques comme le POEMS syndrome (qui associe polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, gammopathie monoclonale et atteinte cutanée).

Plus récemment, de nouveaux protocoles d'administration ont permis d'obtenir une meilleure tolérance²⁵³ avec l'IL2 en particulier en définissant mieux les critères d'inclusion, en optimisant les conditions d'administration du traitement (perfusion continue en sous-cutané)²⁵⁴ et en diminuant les doses et/ou le nombre de bolus.^{253, 254}

Interféron alpha

L'interféron α est associé à la survenue d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë avec apparition d'un syndrome néphrotique.²⁵⁵ Quelques observations de nécrose tubulaire aiguë en rapport avec la présence de lésions glomérulaires minimales ou de lésions de hyalinose segmentaire et focale ont été rapportées dans la littérature. Ces observations (environ 20 cas publiés) surviennent après 1 mois minimum de traitement et parfois après de très faibles doses. Une hématurie microscopique associée peut également être présente. L'insuffisance rénale aiguë est réversible une fois sur deux, elle touche, dans les observations rapportées, un tiers de patients africains mais aucun autre facteur favorisant n'a été mis en évidence (ni insuffisance rénale chronique préalable, ni hypertension artérielle, ni dose cumulée).

L'autre tableau rapporté après traitement par interféron α est celui de syndrome hémolytique et urémique (environ 15 cas rapportés).²⁴⁹ La plupart des observations de microangiopathie thrombotique surviennent chez des patients traités pour leucémie myéloïde chronique. Chez certains d'entre eux des anticorps antiphospholipides ont été retrouvés mais leur rôle physiopathologique n'est pas connu. Il faut noter que des observations de syndrome de fuite capillaire ont également été rapportées après traitement par interféron pour hépatopathie chronique C.²⁵⁶

2.8. Anti-VEGF :

Le VEGF est un facteur de croissance angiopoïétique intervenant durant l'organogenèse, l'angiogenèse, la formation osseuse et la perméabilité vasculaire.²⁵⁷ Il est produit par les cellules normales et les cellules cancéreuses. Le VEGF se lie à ses récepteurs tissulaires spécifiques qui sont VEGF-R1 (Flt-1 ou *fms-liketyrosinetyrosine kinase*) et le VEGF-R2 (Flk-1/KDR ou *foetalliver kinase-1/kinase domainregion*) et les corécepteurs neurofiline-1 et 2.²⁵⁸ Dans le rein adulte, le VEGF est un régulateur majeur de la biologie des vaisseaux sanguins. Il est produit de façon abondante par les podocytes glomérulaires²⁵⁹ au sein desquels la forme la plus prévalente est le VEGF-165²⁶⁰ et joue un rôle dans la perméabilité vasculaire et la prolifération endothéliale. Des études précliniques ont montré que les anticorps monoclonaux murins anti-VEGF pourraient inhiber la croissance des cellules cancéreuses.²⁶¹ Une version humanisée de cet anticorps a été évaluée dans des essais cliniques dans le traitement de différentes tumeurs.²⁶² En association à l'interféron, dans le traitement du cancer du côlon, le bevacizumab a induit une hypertension artérielle nécessitant un traitement dans 22 % des cas et une protéinurie dans 26,5 % des cas. Aucun patient n'a présenté d'insuffisance rénale. Du fait de l'absence de biopsie rénale chez ces patients, il est difficile à l'heure actuelle de préciser les mécanismes à l'origine d'une telle protéinurie. L'intervalle moyen de survenue des anomalies rénales par rapport à l'instauration du traitement était de 131 jours (de 7 à 316). De plus, six patients sur 76 ont présenté une hématurie microscopique.²⁶³

Tableau XIII : Mécanismes impliqués dans la toxicité rénale des anticancéreux

Mécanisme physiopathologique impliqué	Classe thérapeutique ou médicament
Insuffisance rénale fonctionnelle	Tous les anticancéreux induisant vomissements et diarrhée (cisplatine, cyclophosphamide)
Hypoperfusion rénale par atteinte hémodynamique	Interleukine 2 (par fuite capillaire)
Glomérulopathie	Adriamycine, mitomycine
Toxicité tubulaire directe	Cisplatine, méthotrexate, immunoglobulines intraveineuses, ifosfamide
Obstruction intratubulaire par précipitation du médicament ou de ses métabolites	Méthotrexate
Syndrome hémolytique et urémique	Mitomycine, 5-fluoro-uracile, gemcitabine
Anomalie du bilan de l'eau-hyponatrémie	Vincristine
Insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle chronique (avec ou sans nécrose papillaire)	Nitroso-urées
Néphropathie immunoallergique	Cisplatine, interféron, cytosine arabinoside

CHAPITRE V : BIOMARQUEURS

I. Définition :

Le terme biomarqueur signifie un indicateur mesurable dans une condition biologique spécifique et pour un processus de maladie spécifique. Il a été décrit pour la première fois en 1989. Sa définition a été standardisée. En 2001, un biomarqueur est décrit comme un indicateur mesurable, révélant des processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique.⁸

Un biomarqueur est détecté dans certains tissus ou liquides biologiques, qui permet de diagnostiquer ou de suivre l'évolution d'une maladie. Idéalement, il devrait être aisé et rapide à mesurer.

Un biomarqueur de l'IRA devrait ainsi permettre une détection précoce de la baisse aiguë du taux de filtration glomérulaire, une discrimination entre une cause fonctionnelle (prérénale) et structurelle (rénale) et avoir une spécificité permettant l'identification du segment rénal lésé. Il devrait également aider à stratifier le risque de complications, en déterminer le pronostic et permettre de monitorer la réponse au traitement.

II. Caractéristiques et développement d'un biomarqueur :

Le développement d'un biomarqueur se fait en plusieurs phases complexes résumées dans le tableau XVI. En cas d'atteinte rénale, trois sources de biomarqueurs sont envisageables : l'urine, le sang ou le tissu rénal. L'obtention de tissu rénal nécessitant un acte invasif (ponction-biopsie rénale) Les urines comprennent l'avantage de la non-invasivité de la récolte, de la précocité de libération du marqueur et de sa plus grande spécificité pour une atteinte rénale. Cependant, l'IRA étant souvent accompagnée d'une oligoanurie, il peut être difficile d'en obtenir dans ce contexte, raison pour laquelle la source sanguine garde tout son intérêt. Les cellules tubulaires endommagées ou dysfonctionnelles relâchent certaines enzymes (NAG, GST) qui peuvent être détectées dans les urines. De même, en cas de souffrance tubulaire, certaines protéines habituellement filtrées puis réabsorbées par le tubule (cystatine C, b2-microglobuline) peuvent apparaître dans les urines. Finalement, les taux sanguins et urinaires de certaines protéines peuvent s'élever par une augmentation de leur production lors d'IRA, comme c'est le cas de cytokines inflammatoires (IL-18), de protéines structurelles (F-actin) ou d'autres protéines impliquées dans la genèse de l'IRA (NGAL, KIM-1).

Tableau XIV : Phases de développement d'un biomarqueur¹¹⁴

Phase 1 : Découverte préclinique • Extraction et analyses sur tissus (reins, biopsies) et liquides biologiques(sang, urine) • Biologie moléculaire : analyses protéomique et génomique
Phase 2 : Développement d'essais afin de détecter le biomarqueur Tests sur spécimens existants (biopsie rénale, urine, sang)
Phase 3 : Etudes cliniques Test de l'essai et du biomarqueur dans des études rétrospectives
Phase 4 :Etudes de validation (essai et biomarqueur) • Phase de validation clinique dans essais prospectifs de taille croissante, monocentriques puis multicentriques • Caractérisation de la performance du biomarqueur
Phase 5 : Etudes d'impact • Utilité des biomarqueurs dans le screening ou diagnostic de la maladie • Amélioration de l'évolution • Analyse coût-bénéfice

III. Domaines d'utilisation des biomarqueurs :

1. Recherche et Développement de molécules thérapeutiques : ⁹

Dans ce domaine, les biomarqueurs permettent de :

- Différencier les stades d'une maladie ou en connaître la physiopathologie ;
- Identifier de nouveaux médicaments en les utilisant comme cibles ;
- Réduire le nombre d'animaux destinés à l'expérimentation animale ;
- Sélectionner les médicaments les plus prometteurs comme indicateurs de l'efficacité et/ou de la toxicité ;
- Arrêter plus précocement le développement de molécules ayant un profil toxicologique non acceptable au regard de l'indication pour laquelle elles sont développées. Cela repose notamment sur la connaissance de signatures moléculaires associées à différents types de toxicité ;
- Déterminer les populations qui bénéficieront du meilleur ratio bénéfice / risque vis-à-vis d'un traitement spécifique.

2. Biologie médicale (pratique courante) ⁹

- Identifier un risque ou une prédisposition pathologique ;
- Diagnostiquer une maladie ;
- Orienter le traitement et assurer le suivi thérapeutique de celui-ci en permettant une stratification en fonction des caractéristiques du patient ;
- Suivre l'évolution de la pathologie et adapter la prise en charge thérapeutique afin d'éviter les récurrences.

Il faut donc aujourd'hui distinguer deux types de biomarqueurs qui suivront des règles différentes de développement et de validation :

- **Le biomarqueur utilisé indépendamment d'un médicament spécifique** comme les tests de diagnostic ou de suivi clinique ; exp : utilisation du peptide natriurétique dans le suivi des patients avec insuffisance cardiaque, troponine dans l'IDM.
- **Le biomarqueur « compagnon » d'un médicament.** Dans cette catégorie, deux types de biomarqueurs peuvent être distingués :
 - Les biomarqueurs utilisés une seule fois avant la prescription d'un médicament pour sélectionner les patients pouvant bénéficier ou non du traitement, exp : l'oncogène HER-2 permettant de guider la réponse à un traitement (trastuzumab chez les patientes atteintes de cancer du sein).
 - Les biomarqueurs utilisés conjointement à la prise du médicament pour évaluer de façon précoce l'efficacité ou la toxicité de celui-ci (suivi thérapeutique). Exp : glycémie pour évaluer l'efficacité des antidiabétiques.⁹

IV. Biomarqueurs de routine :

1. Marqueurs sériques

Créatinine : Provient du catabolisme de la créatine d'origine musculaire, Elle est librement filtrée par le glomérule. La créatinine (113Da) représente un bon marqueur endogène de l'estimation de la filtration glomérulaire. C'est une substance qui n'est pas réabsorbée, qui est complètement excrétée par le rein et dont la sécrétion tubulaire ne dépasse pas le 1%. Une seule prise de sang donne des résultats pouvant être comparés à une valeur de référence.¹⁰

Urée : L'urée ou carbamide est un composé organique de formule chimique $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ et de 60Da. L'urée ne représente pas la substance de référence pour la mesure de la filtration glomérulaire¹¹, car la quantité produite chaque jour varie avec l'état nutritionnel, elle augmente avec une situation de catabolisme ou un apport protéique important et baisse sous régime pauvre en protéines. L'urée est soumise à une réabsorption tubulaire importante, dépendant pour l'essentiel de la quantité d'eau libre présente dans le néphron, son excrétion est de plus irrégulière.

2. Excrétion mesurée de marqueurs endogènes : Clairance mesurée

Clairance de la créatinine : Se fait par le dosage de la quantité de créatinine effectivement excrétée, ceci nécessite une collecte d'urine sur 24 heures. Le volume de sang épuré de créatinine par unité de temps est déterminé par la formule suivante

$$Cl_{\text{créa}}[\text{ml}/\text{min}] = \text{créa}_{\text{urine}}[\mu\text{mol}/\text{L}] \times \text{volume urinaire} [\text{ml}] / \text{créa}_{\text{sérum}} [\mu\text{mol}/\text{L}] \times \text{durée de collecte} [\text{min}].^{13}$$

Tableau XV: valeurs normales des marqueurs biologiques¹²

Urée	0,15 - 0,45 g/L	2,5 - 7,5 mmol/L
Créatinine	7 - 13 mg/L	60 - 115 μmol/L
Cl créatinine	90 – 140 mL/min	-

3. Estimation de la filtration glomérulaire : Clairance estimée

A cause des difficultés ci-dessus, différentes formules ont été proposées pour tenter d'estimer la filtration glomérulaire avec des valeurs faciles à obtenir. La condition est toujours un parfait équilibre entre la créatinine sérique et la filtration glomérulaire, et ces formules ne peuvent être utilisées que si la fonction rénale est stable.

Estimation de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault.¹⁴

$$\text{Clairance de la créatinine} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids} [\text{kg}] / \text{Créatinine sérique} [\text{mmol}/\text{L}]$$

x 1,03 pour les femmes, x 1,23 pour les hommes.

Cette formule tient compte de la production de créatinine augmentant avec le poids corporel et diminuant avec l'âge.

Estimation de la clairance de la créatinine selon MDRD.²¹²

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2) = k \times 186,3 \times (\text{créat} / 88,5)^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203}$$

Homme: k = 1 ; femme: k = 0,742 ; « peau noire » k = 1,21

Estimation de la clairance de la créatinine selon CKD Epi.²¹³

$$\text{DFG (ml/min/1,73 m}^2) = 141 \times \min(\text{créat} / k, 1)^\alpha \times \max(\text{créat} / k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Age}}$$

x 1,018 [si femme] x 1,159 [si peau noire]

Avec créatinine en mg/dl

Homme: $\alpha = -0,411$ et k = 0,9 Femme: $\alpha = -0,329$ et k = 0,7

V. Nouveaux biomarqueurs :

1. Historique :

La créatinine sérique, qui est l'examen biologique actuellement le plus discriminatif, est un mauvais biomarqueur en raison de plusieurs de ses caractéristiques. La production de créatinine et son passage dans la circulation varient grandement selon l'âge, le sexe, la consommation de viande, la masse musculaire et la maladie. Les variations de la créatinine urinaire sont dues à la sécrétion tubulaire et non à la filtration. Le dosage de créatinine est sujet à des interférences avec les médicaments que le patient peut prendre ou avec des états pathologiques comme l'hyperbilirubinémie. Une mesure ponctuelle de la créatinine sérique ne reflète pas l'état actuel d'une lésion tubulaire, et l'on sait bien que les augmentations de la créatinine sérique dans le cadre d'une insuffisance aiguë sont retardées, ce qui ne permet donc pas une intervention précoce. Pour cela de nombreuses études ont cherché, au cours des dernières années, à mettre en évidence des marqueurs biologiques non invasifs de l'IRA afin de détecter précocement une néphrotoxicité, d'affirmer l'origine tubulaire de certaines formes atypiques d'IRA et de limiter le recours à la ponction biopsie rénale. Ces marqueurs biologiques urinaires pourraient également servir à la surveillance de certains traitements potentiellement néphrotoxiques, comme les aminosides ou le cisplatine.¹⁵

Comme le tubule proximal est le segment du néphron le plus sensible aux agressions ischémiques dans les modèles animaux ; des protéines membranaires des cellules épithéliales, spécifiques du tubule proximal et libérées dans les urines au cours de lésions tubulaires d'origine ischémique ont été testées comme marqueurs biologiques urinaires de la NTA sur des modèles animaux puis chez l'homme. Cela a été initialement montré dans certaines situations particulières, comme la chimiotoxicité.¹⁶

Mutti et al. ont montré que les antigènes spécifiques de la bordure en brosse des tubules proximaux de rein de lapin, d'un poids moléculaire de 50 kDa environ, détectés à l'aide d'anticorps monoclonaux, seraient des marqueurs biologiques très sensibles et spécifiques pour détecter les néphropathies toxiques au cisplatine.¹⁷

Des protéines urinaires ont été décrites comme marqueurs précoces de lésions tubulaires rénales dans différentes pathologies : la β 2-microglobuline et la *N*-acétyl- β -d-glucosaminidase (NAG) chez des nouveau-nés malades ou encore la β 2-microglobuline, la NAG, la gamma-glutamyltranspeptidase (γ GT) dans l'IRA induite par les produits de contraste iodés.^{18,19}

Dans une étude clinique incluant 40 patients bénéficiant de transplantation rénale, 30 greffons issus de donneurs décédés et dix greffons issus de donneurs vivants, Kwon et al. ont analysé sur échantillons urinaires, prélevés deux heures après la transplantation puis tous les jours pendant sept jours, la concentration urinaire de l'actine, la γ GT, la lactate déshydrogénase (LDH), l'interleukine 6 (IL6), l'interleukine 8 (IL-8) et le *tumornecrosis factor* α (TNF- α). L'objectif principal de l'étude était d'étudier l'intensité des lésions tubulaires rénales induites par l'ischémie froide et d'identifier des marqueurs précoces non invasifs de dysfonction rénale en période post-transplantation. Les principaux résultats étaient qu'une augmentation des concentrations urinaires de l'actine, l'IL-6 et l'IL-8 pourraient être utilisés comme marqueur précoce de la survenue d'une dysfonction rénale en période postopératoire d'une transplantation rénale.²⁰

Plusieurs recherches ont été faites, d'autres sont en cours de développement, ayant le but commun de découvrir et d'exploiter de nouveaux biomarqueurs plus précoces et plus prometteurs.

2. Les biomarqueurs les plus prometteurs :

Une revue systématique récente a recensé 21 biomarqueurs urinaires et sanguins en cours d'investigation.⁴ Plusieurs d'entre eux s'avèrent d'un intérêt certain, car plus précoces que la créatinine pour le diagnostic de l'IRA ou plus discriminants quant à son pronostic. Le (tableau XVI) résume les différentes situations cliniques dans lesquelles les biomarqueurs discutés dans cette revue ont été testés.

Tableau XVI : Domaines de validation des biomarqueurs d'insuffisance rénale aiguë

ChirCV : chirurgie cardiovasculaire ; **SI** : soins intensifs ; **U** : urine ; **S** : Sérum ; **+** : études existantes.

NGAL :neutrophilgelatinaseassociatedlipocalin. **KIM-1** :KidneyInjury molecule-1. **L-FABP** : liver-fattyacidbindingprotein.

	Chir CV	SI	Urgences	Cirrhose ou transplantés hépatiques	Produit de contraste	sepsis	Transplantés rénaux
NGAL U	+	+	+	+	+		+
NGAL S	+	+	+	+	+	+	+
Cyst C U	+	+	+	+			+
Cyst C S	+	+	+	+	+	+	+
KIM-1 U	+	+	+		+	+	+
IL-18 U	+	+			+	+	+
FABP U	+	+			+	+	+

Dans une autre étude, neuf biomarqueurs urinaires de l'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse ont été testés, c'est-à-dire la KIM-1, la NGAL, l'IL-8, le facteur de croissance des hépatocytes (HGF), la cystatine C (Cys), la NAG, le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), la protéine chémokine inductible par l'interféron (IP-10 ; CXCL10) et les protéines totales, (figure) dans une comparaison transversale de 102 patients atteints d'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse dues à diverses causes avec 102

personnes témoins sains. Le groupe contrôle comprenait des volontaires sains, des patients en attente de cathétérisme cardiaque et des patients de réanimation sans insuffisance rénale aigue parenchymateuse. Pour chaque protéine urinaire, les concentrations médianes étaient significativement plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale aigue parenchymateuse que chez ceux n'en présentant pas.¹³²

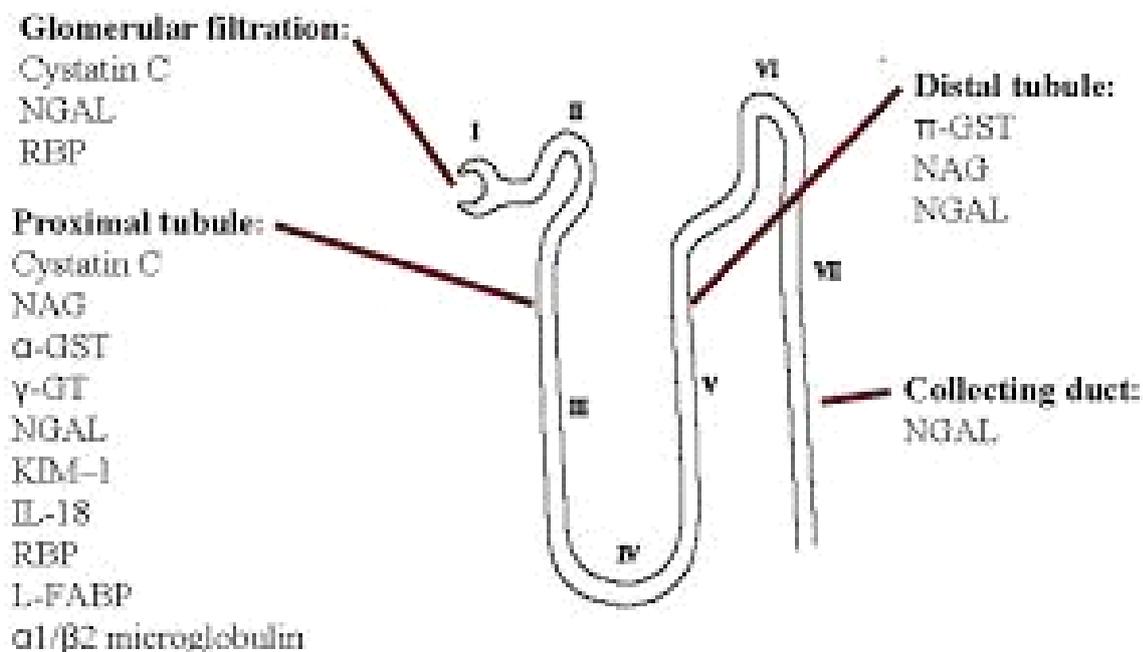


Figure 14 : Lieu de sécrétion des différents biomarqueurs

2.1. β 2-microglobuline (β 2M) :

La β 2M est une protéine de faible poids (11,8 kDa) filtrée et réabsorbée presque entièrement (99%) et catabolisée par le tubule proximal normal chez les humains. La mégaline qui appartient à la famille des récepteurs de lipoprotéines permet l'absorption de cette protéine dans le tubule proximal. Toute atteinte du tubule proximal entraîne une augmentation de l'apparition de β 2M dans l'urine. Cependant elle présente l'inconvénient d'être instable dans l'urine à température ambiante, en particulier quand le pH est inférieur à 5,5. À température du corps, il y a une perte rapide et irréversible de la β 2M et à un pH proche de la neutralité, la molécule peut être clivée par des enzymes excrétées par les leucocytes dans l'urine.^{22,23}

2.2. α 1-microglobuline (α 1M) :

L' α 1M est une glycoprotéine de 27 à 30 kDa elle est considérée comme un biomarqueur sensible du dysfonctionnement du tubule proximal chez les adultes et les enfants.^{139, 140}

Étant donné que l' α 1M est produite par le foie¹⁴¹ et que les niveaux sériques sont réduits en cas de cirrhose grave. Les patients atteints d'une maladie hépatique grave ne produisent pas assez de α 1M ne reflétant pas de manière appropriée le degré d'insuffisance rénale parenchymateuse.

2.3.N-acétylβ-D glucosaminidase (NAG) :

C'est une enzyme lysosomale de 140 kDa de la bordure en brosse du tubule proximal, libérée dans l'urine après une lésion du tubule proximal rénal. Il existe deux principales isoenzymes NAG dans les reins humains : A appartient au compartiment intra-lysosomal soluble et est généralement sécrétée dans l'urine par exocytose, alors que B est un composant de la membrane lysosomale, excrétée dans l'urine lors d'une lésion tubulaire.

Les taux de NAG augmentent dans l'urine à la suite de nombreuses lésions rénales induites par des toxines ou par d'autres mécanismes. Cependant ses taux augmentent dans de nombreuses situations en l'absence d'insuffisance rénale parenchymateuse. L'activité de la NAG urinaire est inhibée à pH élevé (pH d'environ 8,0).¹⁴²

2.4.Interleukine 18 (IL-18) :

L'IL-18, une cytokine pro-inflammatoire, joue un rôle important dans plusieurs maladies humaines, il est généré dans plusieurs tissus. Au niveau du rein L'IL-18 est généré dans le tubule proximal, puis converti en sa forme active. Parikh et ses collègues ont signalé que l'IL-18 est un biomarqueur prédictif précoce de l'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse après un pontage cardio-pulmonaire (CPB).¹⁴³

Dans une étude prospective chez des patients admis aux soins intensifs l'IL-18 urinaire s'avère être un prédicteur précoce de l'IRA s'élevant environs 24h avant la créatinine.¹⁴⁴ Malgré ces résultats encourageants, une autre étude n'a pas affirmé que l'IL-18 est un marqueur précoce de l'IRA chez 100 patients adultes après chirurgie cardiaque.²⁵ Malgré ces résultats, cette étude ne doit pas faire abandonner le rôle de l'IL-18 comme biomarqueur de la néphrotoxicité précoce.

2.5.Protéine liant les acides gras (FABP1)

Il existe deux formes principales de FABP dans le rein : le type hépatique (L-FABP ou FABP1) et le type cardiaque (H-FABP3). La FABP 1 est exprimée dans le tubule proximal et la FABP3 est exprimée dans les cellules du tubule distal. Elles sont exprimées dans les tissus avec un métabolisme actif des acides gras. Elles ont un effet antioxydant, et transportent des chaînes d'acides gras des membranes plasmiques aux sites de β oxydation.

Portilla et al. ont rapporté que les taux de L-FABP urinaire à 4 heures après intervention chirurgicale étaient un indicateur de risque indépendant pour l'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse.¹⁴⁵ Étant donné que la FABP1 est exprimée dans d'autres organes comme le foie, et comme il s'agit d'une molécule de faible poids moléculaire (15 kDa), la FABP1 urinaire peut perdre sa spécificité pour l'atteinte rénale quand il existe une maladie hépatique.

2.6.Retinolbindingprotein (RBP) :

C'est une protéine de 21-kDa synthétisée par le foie et responsable du transport de la vitamine A depuis le foie vers les autres tissus. Elle est filtrée par le glomérule et catabolisée par le tubule proximal. Bernard et al. ont trouvé que le RBP urinaire est un marqueur sensible de la NTA chez des patients souffrant d'IRA d'origines variables. Une élévation des taux urinaire du RBP a été décrite au cours de néphrotoxicité induite par le cisplatine, mercure, cadmium,

et cyclosporine.²⁶ Ses valeurs sont diminuées chez les patients déficients en vitamine A ce qui donne des résultats faussement négatifs.¹⁰⁷ Chez le patient diabétique, même s'il n'y a pas d'albuminurie, la RBP peut être trouvée dans l'urine.

2.7. La protéine urinaire Na⁺/H⁺ isoforme 3 (NHE3)

NHE3 joue un rôle majeur dans la réabsorption rénale de NaCl, au niveau du tubule proximal. Une augmentation de la natriurèse lors de la NTA, et la notion de downrégulation de NHE3 au niveau rénal lors de la NTA ont été démontrées au cours d'études expérimentales.

Dans une cohorte de 54 patients admis en unités de soins intensifs avec IRA et de 14 patients témoins sans IRA, la protéine NHE3 urinaire a été quantifiée puis comparée à la fraction d'excrétion du sodium, et au retinolbindingprotein (RBP) qui est connu comme étant associé à l'IRA organique. NHE3 urinaire était en quantité six fois plus importante dans les urines des patients avec NTA en comparaison avec les urines des patients en IRA fonctionnelles.¹⁴⁶ Ces données suggèrent que NHE3 urinaire pourrait être un excellent marqueur non invasif de NTA. Les principales limites de cette étude sont le petit nombre de patients étudiés, la technique d'immuno-blot utilisée, bien que très spécifique comme le montrent les expériences utilisant le peptide spécifique de NHE3, est trop longue pour être utilisée en pratique courante. Le développement de tests plus rapides de type Elisa est nécessaire à l'avenir pour confirmer ces résultats et rendre ce biomarqueur urinaire accessible à la clinique.

2.8. La cystatine C :

La cystatine C est une protéine non glycosylée, de bas poids moléculaire (13,3 kDa), qui appartient à la famille des inhibiteurs de la protéase de la cystéine. Elle joue un rôle important dans la régulation des lésions protéolytiques induites par les protéases de la cystéine. La cystatine C est produite à taux constant par les cellules nucléées, avec des concentrations élevées dans certains liquides tels que le liquide synovial, le liquide séminal et le liquide céphalorachidien.²⁷ Elle est entièrement éliminée par le rein. Ainsi, de par son bas poids moléculaire et sa synthèse endogène constante, sa concentration sérique est le reflet de la filtration glomérulaire.¹⁴⁷ Dans leur étude incluant 50 patients de soins intensifs, Villa et al. ont montré que la cystatine C sérique mesurée par immunophérométrie apparaît comme un marqueur très sensible aux variations du taux de filtration glomérulaire, avec un pouvoir discriminant qui pourrait être supérieur à celui de la créatininémie. D'un point de vue clinique, parmi les 25 patients qui développaient une IRA, seulement 20 % avaient une élévation de la créatinine sérique, alors que la cystatine C sérique augmentait significativement dans 76 % des cas.¹⁴⁸ D'autres études ont confirmé ces résultats sur des populations de patients admis en réanimation en montrant que la cystatine C sérique augmentait chez les patients qui développaient une IRA un à deux jours avant la créatinine^{108,109}. Dans une méta-analyse coordonnée par Dr Michael Schlipak s'est appuyé sur les résultats de 11 études en population générale, totalisant 90 750 sujets, et 5 études chez 2 960 patients ayant une insuffisance rénale chronique, les chercheurs ont d'abord comparé les débits de filtration glomérulaire (DFG) calculés à l'aide de la créatinine, la cystatine C ou l'association des deux, avec la mortalité globale, la mortalité cardio-vasculaire et l'insuffisance rénale terminale, et ensuite à confronter les stades d'atteinte rénale obtenus par l'un et l'autre des marqueurs. Il ressort ainsi que l'association entre la cystatine C et les mortalités, cardio-vasculaire et toutes causes, était constante et linéaire dès que le DFG passe

en dessous 85 ml/min/1,73 m². En d'autres termes, la cystatine C permettrait de repérer une fonction rénale en déclin dès 85 ml/min/1,73 m², ce qui est bien plus précoce que le seuil classique d'insuffisance rénale à 60 ml/min/1,73 m².¹¹⁰ La cystatine C est particulièrement stable dans les échantillons plasmatiques. Ceux-ci peuvent être conservés de deux à sept jours à température ambiante, environ une semaine à -4° C, d'un à deux mois à -20° C et jusqu'à six mois à -80° C. La molécule est, par contre, peu stable dans les urines, ce qui rend sa mesure, soit comme marqueur d'une atteinte tubulaire, soit pour une détermination de la clairance de cystatine C, peu fiable.^{111, 112, 113} son coût trop élevé pour recommander son dosage, limite aussi son utilisation.

2.9. La microalbuminurie :

Elle est définie comme l'excrétion pathologique de l'albumine urinaire à des niveaux (30 à 300 mg/L) au-dessus du seuil de détection par bandelette urinaire classique, est depuis longtemps établi comme un marqueur utile de l'apparition et la progression de la maladie rénale, en particulier la néphropathie diabétique. La microalbuminurie peut s'avérer être un marqueur utile de IRA. Elle a été rapporté l'administration à court et à long terme des agents néphrotoxiques de la chimiothérapie tels que le cisplatine, l'ifosfamide, le méthotrexate^{28, 149} ainsi que des antibiotiques tels que la gentamycine.¹⁵⁰ La microalbuminurie, cependant, peut aussi être causée par l'exercice vigoureux, hématurie, infection des voies urinaires, et la déshydratation. Des études supplémentaires sont nécessaires pour caractériser davantage la microalbuminurie dans le cadre de l'IRA, en particulier en ce qui concerne sa sensibilité et sa spécificité.

2.10. Clusterine:

La Clusterine est une glycoprotéine hétérodimérique de 80 kDa une forte induction de son taux d'expression est observée pendant la neurodégénérescence et lors de diverses maladies rénales. De ce fait, elle pourrait être utilisée comme un marqueur clinique de la présence de lésions tissulaires. Sa propriété anti-lytique vis-à-vis du complément et sa capacité de se lier à des lipides ou à des molécules hydrophobes lui confèrent un rôle de protection de la membrane cellulaire. La clusterine mesurée par dosage radio-immunologique était en corrélation avec l'élévation de la créatinine sérique et le NAG urinaire chez des rats souffrant d'une insuffisance rénale induite par la gentamicine.²¹ par contre Le taux de l'ARNm de la clusterine n'apas augmenté jusqu'à 5 jours dans un modèle de lésion rénale induite par le cisplatine.¹¹⁵ À ce jour, il n'existe aucune étude clinique démontrant l'utilisation de clusterine comme indicateur de diagnostic / pronostic précoce de l'insuffisance rénale aiguë chez l'homme.²⁹

2.11. Protéine riche en cystéine

La Protéine riche en cystéine (Cyr61) est une protéine de liaison à l'héparine riche en cystéine qui est sécrétée et est associée à la surface des cellules et la matrice extracellulaire. Chez les rats Cyr61 est rapidement sécrétée dans les tubules proximaux du rein dans 3-6 h après une ischémie rénale bilatérale. Il a été proposé comme un biomarqueur potentiel pour l'IRA dans des études cliniques et précliniques.¹⁵¹ Il existe deux principales limites d'utilisation de la Cyr61 en tant que biomarqueur. Les niveaux urinaires sont réduits au fil du temps, malgré la progression continue des lésions. Cyr61 a été quantifiée dans l'urine par immunoblot, qui n'est pas une méthode sensible de mesure. En raison de ces limitations, il existe peu d'études précliniques et cliniques pour définir la capacité de diagnostic de cette molécule.

2.12. Ostéopontine :

L'ostéopontine (OPN) est également connue comme sialoprotéine I, uropontin, synthétisée dans les os et les tissus épithéliaux. OPN se trouve à des niveaux très élevés dans l'urine humaine. Elle est connue comme inhibiteur de la formation de l'oxalate de calcium, en empêchant la précipitation de minéraux. OPN est également associé à un certain nombre d'autres fonctions, y compris la régulation de la fonction des ostéoclastes lors de la formation de l'os, et accumulation de macrophages, etc. J.M. Lorenzen et al ont mesuré l'ostéopontine plasmatique chez 109 patients gravement malades avec insuffisance rénale aiguë au début de la thérapie de remplacement rénal et 4 semaines après. Les patients gravement malades sans insuffisance rénale aiguë ont servi de témoins. L'ostéopontine a été mesurée avec méthode ELISA. Les niveaux OPN chez les patients atteints d'IRA étaient significativement élevés par rapport aux sujets témoins, ses taux étaient diminués chez les patients qui se rétablissent de l'IRA, alors qu'ils restent élevés chez les patients encore dépendant de la thérapie de remplacement rénal quatre semaines après. Les niveaux OPN chez les non-survivants sont nettement plus élevés que chez les survivants.¹¹⁶

2.13. Fétuine –A :

La Fétuine-A est une protéine de phase aiguë synthétisée par le foie et sécrétée dans la circulation, où elle est impliquée dans plusieurs fonctions, parmi lesquelles la résorption osseuse, la régulation de l'activité de l'insuline et l'activité du facteur de croissance des hépatocytes, la réponse à l'inflammation, et l'inhibition de la minéralisation ectopique.¹¹⁷ Zhou et al ont observé une augmentation de la fétuine A chez le rat après injection de cisplatine.¹¹⁸ Dans un nombre limité de patients en soins intensifs avec IRA (n=9), le taux de fétuine-A a été jugé beaucoup plus élevé par rapport à des patients sans insuffisance rénale aiguë et des volontaires sains.¹¹⁸ Bien que son rôle dans l'IRA reste inconnue, la fétuine -A peut jouer un rôle dans l'apoptose des cellules du tubule.²⁹

2.14. Kidney injury molecule 1 (KIM-1) :

KIM-1 est une glycoprotéine de la membrane cellulaire de type I qui contient, dans sa portion extracellulaire, un nouveau domaine à six cystéines de type *immunoglobulin-like*, deux sites de N-glycosylation et un domaine riche en T/SP, de type mucine, caractéristique des protéines O-glycosylées (figure).

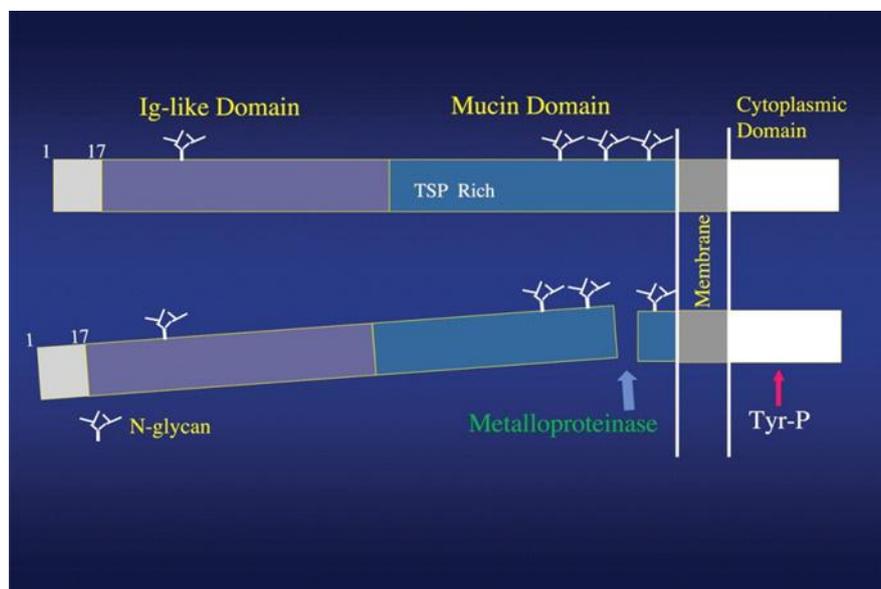


Figure 15 : Structure du KIM-1.

L'ARNm de la molécule KIM-1 (appelée Kim-1 chez les rongeurs et KIM-1 chez l'homme) a été identifié chez le rat à l'aide d'une technique de PCR différentielle identifiant les gènes dont l'expression était franchement augmentée 24 à 48 heures après une ischémie. Dans ce criblage, Kim-1 était le gène dont l'expression était la plus augmentée.

KIM-1 est un récepteur « scavenger » (éboueur) situé sur les cellules épithéliales rénales qui convertit la cellule tubulaire proximale normale en phagocyte. Des études avaient récemment comparé KIM-1 à d'autres biomarqueurs de lésions rénales, actuellement en cours d'évaluation. Dans plusieurs modèles animaux, Kim-1 s'est révélée être un marqueur sensible et spécifique de l'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse, notamment dans les modèles d'ischémie^{119, 120} et de toxicité par certaines molécules comme le cisplatine, la S-(1,1,2,2-tétrafluoroéthyl)-l-cystéine (TFEC), l'acide folique,¹²¹ la gentamicine, le mercure, le chrome,¹²² le cadmium¹²³, les agents de contraste iodés¹²⁴, la vancomycine, l'ochratoxine A, la cyclosporine¹²⁵, la d-sérine, la néphropathie de surcharge protéique¹²⁶. De plus, Kim-1 semble être un biomarqueur de choix dans la néphropathie du vieillissement¹²⁷ et des lésions induites par l'angiotensine chez le rat¹²⁸. Les analogues de KIM-1 sont présents dans plusieurs autres espèces que celles des rongeurs et l'homme, notamment le poisson-zèbre, les singes et les chiens.

L'ectodomaine de KIM-1 est relargué à partir des cellules *in vitro* et *in vivo* dans l'urine des rongeurs et des humains après une lésion rénale du tubule proximal ou chez les patients atteints d'un carcinome cellulaire rénal. Ce relargage est secondaire au clivage par les métalloprotéases, et régulé au moins en partie, par les voies de transduction des MAP-kinases qui sont activées par le stress. L'ectodomaine est très stable dans l'urine, et son expression est

également maintenue dans la cellule épithéliale jusqu'à ce que la cellule soit complètement recouverte. le rein normal ne produit pas de niveaux décelables de KIM-1. La FDA et l'EMA ont inclus KIM-1 dans la courte liste des biomarqueurs des lésions rénales dont ils tiendront désormais compte dans l'évaluation des lésions rénales dans le cadre de leurs processus d'examen d'un médicament au cours des études animales sur de nouveaux médicaments.¹²⁹

En 2002, il a été publié qu'il y avait une augmentation notable de l'expression de KIM-1 dans les échantillons de biopsies rénales provenant de patients atteints de nécrose tubulaire aiguë, et qu'il y avait des taux très élevés d'ectodomaine de KIM-1 dans l'urine des patients atteints d'une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse cliniquement significative.¹³⁰

Liangos et al. ont évalué les taux de KIM-1 et de NAG urinaires chez 201 patients présentant une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse cliniquement établie. Ils ont rapporté que des taux élevés de KIM-1 et de NAG urinaires étaient significativement associés à un critère clinique d'évaluation composite (décès ou nécessité d'une dialyse), même après ajustement pour la gravité de la maladie ou pour les comorbidités.¹³¹

KIM-1 sera donc vraisemblablement utile dans le développement de médicaments, particulièrement lorsqu'une toxicité rénale a été observée dans la phase pré-cliniques et, où un système de surveillance de la toxicité doit être mis en place pour permettre de poursuivre l'étude du médicament jusqu'à la phase clinique.

2.15. Lipocaline du neutrophile associée à la gélatinase (NGAL) :

Le NGAL, aussi connue sous le nom de lipocaline 2 ou sidéocaline, est normalement exprimée à des taux bas dans plusieurs organes, notamment le rein, le sein, le foie, l'intestin grêle, la prostate, l'estomac, les cellules lymphoïdes, le thymus et les poumons. C'est une protéine de 25 kda liée à la gélatinase dans les granules spécifiques des neutrophiles. NGAL est synthétisé au cours de la maturation des granulocytes dans la moelle osseuse, mais peut également être induite dans des cellules épithéliales dans le cadre de l'inflammation ou une tumeur maligne. La famille des lipocalines comprend les protéines qui sont composés de huit brins β qui forment un casque incluant un calice. Le rôle du NGAL dépend du récepteur sur lequel il se lie. Il y a deux principaux types de récepteurs, dont l'un est présent à la surface des cellules tubulaires rénales.²²³ Après fixation sur le récepteur, l'internalisation se fait sous deux formes : seul (Apo-NGAL) ou lié aux sidérophores (holo-NGAL). Holo-NGAL permet la libération intra-cytoplasmique d'un sidérophore, permettant l'activation, via les molécules de fer, de voies de signalisation spécifiques. Le NGAL serait alors un facilitateur du transport intra-cellulaire du fer. L'apo-NGAL, lui, capte le fer intra-cellulaire pour l'exporter vers le milieu extra-cellulaire. La baisse du stock intra-cellulaire du fer peut conduire à l'apoptose cellulaire. Le calice se lie et transporte des produits chimiques à faible poids moléculaire. NGAL lie le sidérophore (entérochéline) dans le calice, et le sidérophore piège le fer avec une haute affinité.

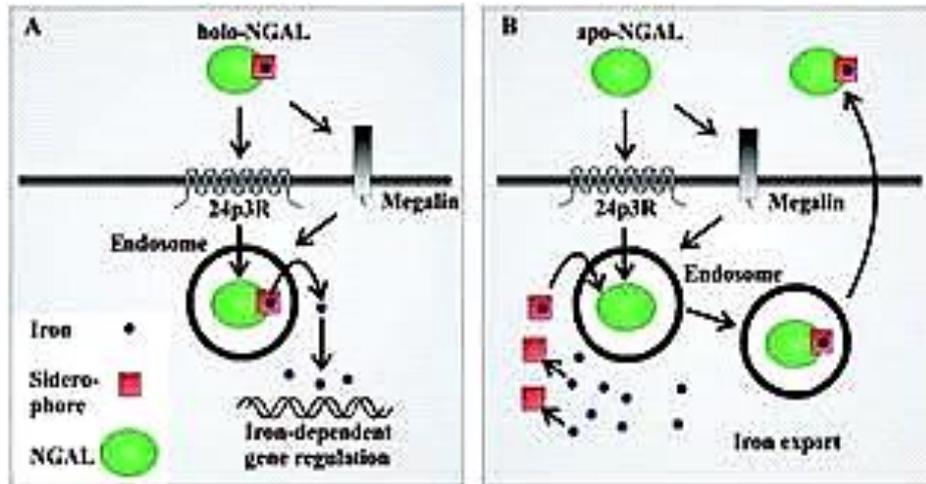


Figure 16 : Parcours du holo et apo NGAL dans le cytoplasme cellulaire

Les valeurs normales de NGAL sanguin et urinaire sont définies à 150 ng/mL.²²¹

Il a été trouvé que son expression était augmentée dans de nombreuses tumeurs, notamment dans le pancréas, le poumon, le côlon et le sein. Récemment, on l'a trouvée dans l'urine de patients atteints de tumeurs cérébrales et l'on a suggéré qu'elle pouvait être un biomarqueur potentiel pour la détection et la surveillance du traitement. Le NGAL a d'abord été découverte dans les granules de neutrophiles humains. Son expression est augmentée dans plusieurs organes atteints d'une infection et lors d'une ischémie. Des études animales ont montré sa valeur potentielle comme marqueur précoce des lésions rénales ischémiques et néphrotoxiques³¹ et un grand nombre d'études ont évalué le rôle de la NGAL en tant que biomarqueur de l'insuffisance rénale aiguë organique. Les premières études cliniques sur la NGAL ont été menées chez des enfants. Mishra et ses collègues ont obtenu de manière prospective des séries d'échantillons urinaires et sériques auprès de 71 enfants subissant un pontage cardio-pulmonaire pour la correction chirurgicale d'une cardiopathie congénitale.¹³³ Vingt enfants ont développé une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse. Le taux de NGAL urinaire 2 heures après le pontage cardio-pulmonaire a permis de prédire presque de manière parfaite quels patients développeraient une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse. Le taux sérique de NGAL était inférieur au taux urinaire comme marqueur prédictif d'une insuffisance rénale aiguë parenchymateuse. Dans une étude de suivi plus large menée auprès de 120, Dent et al. ont montré que le taux de NGAL sérique 2 heures après opération était prédictif de l'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse et était corrélé avec l'augmentation post-opératoire de la créatinine sérique, la durée de l'insuffisance rénale aiguë parenchymateuse et la durée d'hospitalisation.¹³⁴ Le taux de NGAL 12 heures après opération était fortement corrélé à la mortalité.

En cas d'infection, la NGAL peut être produite par les neutrophiles ou d'autres organes que le rein, ainsi son taux urinaire peut ne pas refléter directement la gravité des lésions rénales.

Dans une autre étude, les taux de NGAL ont été déterminés par Western blot sur l'urine de patients admis aux Urgences de l'hôpital. En prenant pour seuil une valeur de 130 µg/g de créatinine, la sensibilité et la spécificité de la NGAL pour la détection d'une lésion rénale

aiguë étaient respectivement de 0,900 et 0,995. Ces valeurs étaient meilleures que celles de la NAG, de l' α 1-microglobuline, de la glycoprotéine α 1 acide, de l'excrétion fractionnelle du sodium et de la créatinine sérique.¹³⁵

Les tableaux suivants résument les différentes études réalisées chez l'adulte (tableau XVII) et chez l'enfant (tableau XVIII).

Tableau XVII : Sensibilité et spécificité de l'élévation du NGAL urinaire dans la prédiction du développement de IRA chez les adultes

References	Clinical Setting	Number of Patients	Sensitivity	Specificity	AUC ROC (95% CI)
Wagener et al, ²¹ 2006	Cardiothoracic surgery patients	81	73%	78%	0.80 (0.57–1.03)
Parikh et al, ²² 2006	Kidney transplant recipients	63	90%	83%	0.90 (0.70–0.92)
Koyner et al, ²³ 2008	Cardiothoracic surgery	72	49%	79%	0.69 (0.57–0.82)
Xin et al, ²⁴ 2008	Cardiothoracic surgery	33	71%	73%	0.88
Bennett et al, ²⁵ 2008	Cardiothoracic surgery	196	82%	90%	0.93
Portilla et al, ²⁶ 2008	Cardiothoracic surgery	40	100%	100%	1.00
Ling et al, ²⁷ 2008	Cardiac catheterization	40	77%	71%	0.73 (0.54–0.93)
Nickolas et al, ²⁸ 2008	Emergency room patients	635	90%	99%	0.95 (0.88–1.00)
Tuladhar et al, ²⁹ 2009	Cardiothoracic surgery	50	93%	Not reported	0.96 (0.9–1.0)
Siew et al, ³⁰ 2009	Critically ill adults	451	Not reported	Not reported	0.71 (0.63–0.78)
Makris et al, ³¹ 2009	Multiple trauma	31	91%	95%	0.98 (0.82–0.98)
McIlroy et al, ³² 2010	Cardiothoracic surgery	426	76%	34%	0.61 (0.54–0.68)
Hall et al, ³³ 2010	Kidney transplant recipients	91	77%	74%	0.81 (0.70–0.92)
Yang et al, ³⁴ 2010	Hospitalized inpatients	256	88%	81%	0.88
Martensson et al, ³⁵ 2010	Patients with septic shock	65	Not reported	Not reported	0.67

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; AUC ROC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Tableau XVIII : Sensibilité et spécificité de l'élévation du NGAL urinaire dans la prédiction du développement d'IRA en pédiatrie.

Table 2 Sensitivity and specificity of elevations in urinary NGAL in predicting development of AKI in a 48-hour period: pediatric studies					
References	Clinical Setting	Number of Patients	Sensitivity	Specificity	AUC ROC (95% CI)
Mishra et al, ¹³ 2005	Pediatric cardiopulmonary bypass	71	100%	98%	0.99
Hirsch et al, ³⁶ 2007	Pediatric cardiac catheterization	91	73%	100%	0.92
Zappitelli et al, ³⁷ 2007	Pediatric critical care	150	77%	72%	0.78 (0.62–0.95)

PRESENTATION DE L'ETUDE

CHAPITRE I : PRINCIPE DE LA REALISATION DE L'ETUDE

I. Problématique :

Les antimétabolites ont des effets bénéfiques dans diverses pathologies cancéreuses. Cependant, ces molécules peuvent avoir des toxicités cellulaires à l'origine de dysfonction de divers organes. Dans ce contexte et vu l'ascension de la fréquence des cancers dans la wilaya de Tlemcen (une incidence cumulée brut de 107.2 pour 100 000 habitants)¹³⁶, une évaluation de la toxicité du rein « organe indispensable dans l'homéostasie du milieu intérieure » s'avère primordiale : Quelle est la fréquence de la néphrotoxicité explorée par les biomarqueurs précoces après administration de divers produits antimétabolites ?

II. But de l'étude :

Le but de notre étude est :

- Evaluer précocement la néphrotoxicité des différents protocoles de chimiothérapie
- Prévenir le risque de développement d'une insuffisance rénale aiguë chez les patients traités par chimiothérapie anticancéreuse par l'instauration des protocoles de réhydratation.

III. Objectif de l'étude :

1. Objectif principal :

Evaluation des marqueurs précoces rénaux de néphrotoxicité chez les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse.

2. Objectifs secondaires :

- Déterminer la fréquence de la néphrotoxicité par divers traitements anticancéreux.
- Déterminer les facteurs de risque associés à la Néphrotoxicité.

IV. Population et méthodes :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte analytique type avant/après concernant les patients sous chimiothérapie.

2. Population d'étude :

2.1. Définition de la population :

Les sujets sont des patients atteints d'une pathologie cancéreuse recrutés selon un mode prospectif auprès des services d'oncologie et d'hématologie au CHU Tlemcen sur la période allant d'Octobre 2013 jusqu'à Avril 2014.

Critères d'inclusion :

- Sujets moins de 65 ans
- Patients cancéreux chimio naïfs
- Clairance de créatinine > 70 ml/min
- Sans autres médicaments connus néphrotoxiques

Critères d'exclusion :

- Maladies métaboliques inflammatoires
- Maladies ischémiques : AVC, IDM, Athérosclérose carotidien
- Diabète, HTA
- Infections bactériennes, urinaires, péritonite
- Tumeurs malignes : colon, poumon, foie, œsophage, estomac

Critère de jugement :

Le taux normal des marqueurs biologiques est de :

- Urée : 0,1 – 045 g/l
- Clairance de créatinine estimée par la méthode de Cockcroft et Gault : 70-120 ml/min
- Créatinine : 6-13 mg/l
- NGAL : ≤ 150 ng/ml
- KIM-1 : Indétectable

3. Collecte et exploitation des données :

3.1.Type de collecte :

Les patients sont recrutés selon un mode actif en se déplaçant auprès des services d'hématologie et d'oncologie CHU-Tlemcen.

Un questionnaire est rempli comportant les informations suivantes (voir annexe 01) :

- Identification du sujet
- Bilan biologique
- Néoplasie : type, histoire, antécédents, traitement

Les échantillons sont recueillis dans des tubes ECB stériles pour une analyse différée des biomarqueurs.

3.2.Exploitation et analyse statique des données :

Exploitation :

Les données et les résultats sont reportés sur le logiciel IBM SPSS Statistics V21 x86.

Analyse statistique :

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm écart-type de la moyenne pour les variables quantitatives.

Les comparaisons des pourcentages sont basées sur des statistiques univariées et faites deux à deux par le test de Khi 2 de Pearson. Lorsque l'un des effectifs calculés est inférieur à 5, c'est la formule du Khi 2 corrigé de Yates sera utilisé.

La comparaison des moyennes sont faites deux à deux par le test T pour observations appariées.

4. Ethique :

Les sujets étudiés résident dans la wilaya de Tlemcen, au niveau de ses différentes communes. Le consentement des candidats a été obtenu avant tout prélèvement.

5. Conflit d'intérêt :

Aucun.

6. Déroulement de l'étude :

Les patients chimio-naïfs sont suivis pendant quatre cures de chimiothérapie.

6.1.Examen clinique :

Interrogatoire :

Type de néoplasie, éventuelles métastases, antécédents personnels et familiaux de cancer, antécédents familiaux d'insuffisance rénale, histoire de cancer, traitement antimitotique.

6.2.Recueil des échantillons :

Les prélèvements urinaires ont été collectés avant, après 3heure (NGAL) ; Avant et après 24heure (KIM 1) .Ces différents prélèvements ont ensuite été centrifugés à 4000 tours/min pendant 5 minutes et étiquetés (nom du patient, numéro de cure, heure de prélèvement) puis conservés au congélateur à moins de 20 °.

6.3.Examens sanguins :

Un ensemble d'examens biologiques ont été réalisés avant tout traitement :

- Urée, créatinine
- Numération de la formule sanguine
- TGO, TGP
- Bilirubine
- CRP

Le dosage de la créatinine, comme marqueur tardif de la toxicité a été réalisé trois jours après chaque cure au niveau du laboratoire d'hémodialyse.

6.4.Examens urinaires :

6.4.1. Bandelette urinaire :

Une bandelette urinaire est réalisée avant traitement antimitotique.

6.4.2. Biomarqueurs urinaires :

Chaque patient a bénéficié de huit dosages du NGAL et huit dosages du KIM, durant 4 cures de chimiothérapie (dosage, avant et après cure), afin de déterminer le taux de ces deux biomarqueurs. L'augmentation de ces taux témoigne d'une néphrotoxicité (une

souffrance tubulaire rénale), qui précède l'élévation de la créatinine et donc l'insuffisance rénale aiguë.

NGAL : Dosage urinaire avant et après trois heures de la cure.

KIM1 : Dosage urinaire avant et après vingt-quatre heures de la cure.

Remarque :

Dans notre étude, des dosages urinaires et non sanguins des biomarqueurs sont réalisés, sachant que le KIM1 est sécrété exclusivement par le tubule rénal en cas de toxicité tubulaire alors que le NGAL présente au cours de souffrance rénale des taux nettement plus élevés dans les urines que dans le sang.

Principe :

Le dosage consiste à faire réagir les échantillons avec les anticorps adsorbés sur la microplaque en formant des complexes. Ensuite, un autre anticorps anti NGAL ou anti KIM1 est ajouté au complexe précédant ce qui représente le modèle ELISA sandwich. Après, un complexe enzymatique est ajouté, pour se lier à l'anticorps anti NGAL ou anti KIM1.

Enfin la réaction est révélée par ajout d'un substrat TMB. La réaction enzymatique avec le substrat se traduit par apparition d'une couleur dont la densité est mesurée par spectrophotométrie.

La plage de détection :

Les limites de détection de la méthode de dosage ELISA utilisé est de :

[78 – 5000 pg/ml] pour le KIM-1

[0,312 – 20 ng/ml] pour le NGAL

Dosage ELISA :

1. Incubation des échantillons :

1.1. Préparation des standards :

Les standards sont fournis sous forme lyophilisée, de ce fait, ils doivent être reconstitués en ajoutant 1ml de diluant tampon.

Une série de dilution de 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, est effectuée en mélangeant au fur et à mesure 500µl de diluant tampon avec la même quantité de la solution précédente.

1.2. Distribution des échantillons sur la plaque :

La plaque ELISA fournie, est constituée de 96 puits organisée en 8x12 lignes.

Sur la première ligne, les dilutions du standard sont transvasées, les deux derniers puits correspondent aux contrôles contenant le diluant seul. Les échantillons urinaires décongelés sont distribués sur le reste des puits.

Enfin la plaque est incubée couverte à 37°C pendant 90 minutes.

1.3. Lavage :

La plaque est ensuite lavée deux fois par la solution de lavage TBS diluée à 1/25. Après, un essorage est nécessaire sans laisser les puits se sécher complètement.

2. Ajout de l'anticorps :

2.1. Préparation :

L'anticorps (anti NGAL/KIM1) est dilué à 1/100 avec le diluant anticorps tampon à l'abri de la lumière.

Cette solution doit être utilisée dans les deux heures qui suivent sa préparation.

2.2. Distribution de l'anticorps :

Un volume de 100µl est ajouté à chaque cupule, la plaque sera ensuite incubée à 37°C pendant 1h.

2.3. Lavage :

Après incubation, la plaque est lavée trois fois par la solution de lavage TBS diluée à 1/25.

N.B : il faut attendre 1-2 minutes entre chaque lavage.

3. Révélation :

3.1. Préparation des réactifs :

- **Le conjugué ABC :** Le conjugué est dilué à 1/100 avec le diluant ABC tampon à l'abri de la lumière. Cette solution doit être utilisée dans l'heure qui suit sa préparation.

7. **Le substrat TMB :** Le substrat TMB est obtenu par mélange de 09 volumes de TMB-A et 01 volume de TMB-B. Cette solution doit être préparée 30 minutes avant usage.

3.2. Ajout du conjugué :

Un volume de 100µl est ajouté à chaque cupule, la plaque sera ensuite incubée à 37°C pendant 30 minutes. Après incubation, la plaque est lavée cinq fois par la solution de lavage TBS diluée à 1/25.

N.B : il faut toujours attendre 1-2 minutes entre chaque lavage.

3.3. Ajout du substrat :

90µl de substrat est additionné au conjugué, la plaque sera ensuite incubée à 37°C à l'abri de la lumière jusqu'au virage de la couleur des premières cupules en bleu, à ce moment-là, un volume de 100µl de la solution stop est ajouté, une couleur jaune apparaît.(Figure 17)

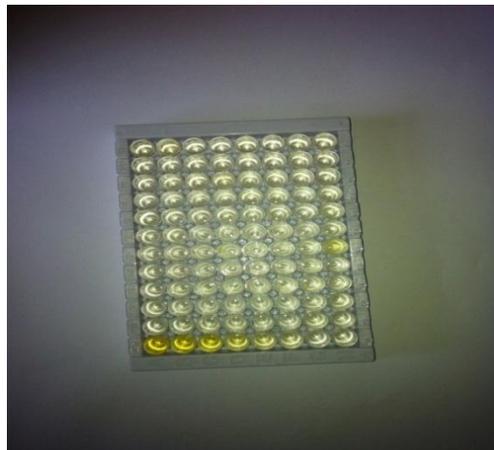


Figure 17 : plaque à 96 puits en fin de dosage

4. Lecture :

La plaque est analysée dans un lecteur à microplaque à une longueur d'onde de 450 nm, ce lecteur est mené d'une imprimante spéciale



Figure 18 : lecteur à microplaque

5. Calcul des résultats :

Pour convertir les résultats obtenus en densité optique en concentrations exprimés en ng/ml ; une courbe d'étalonnage est tracée en utilisant les concentrations des dilutions du standards et les DO correspondantes.

Ensuite, les DO des échantillons sont extrapolées sur la courbe pour obtenir les taux du NGAL ou du KIM-1. (Annexe 2)

CHAPITRE II : RESULTATS DE L'ETUDE

D'Octobre 2013 à Mai 2014, 42 malades sont recrutés et suivie. L'étude nous a permis d'avoir les résultats qui sont consignés dans les tableaux ci après.

I. Caractéristiques de la population :

Tableau XIX : caractéristiques générales de la population

Variable	Nombre	Description
Nombre total de patients : 42		
Age	45,73 ± 15,15	[16-65]
Sexe	16 hommes/26 femmes	/
Antécédents personnels	35 sans antécédents / 7 avec des antécédents	hernie discal1, hernie inguinale1, hypofibrinogène1, hypothyroïdie1, hystérectomie 1, ulcère gastrique1 TBC ganglionnaire 1.
Antécédents familiaux de cancer	31 sans antécédents / 11 avec des antécédents	pancréas 1, mélanome 1, LH 1, vésicule biliaire 1, estomac 1, prostate1, sein5.
Service	29 oncologie 13 hématologie	
Adresse	16 Tlemcen ville 22 Tlemcen commune 4 hors wilaya de Tlemcen	

1. Répartition des malades selon le sexe :

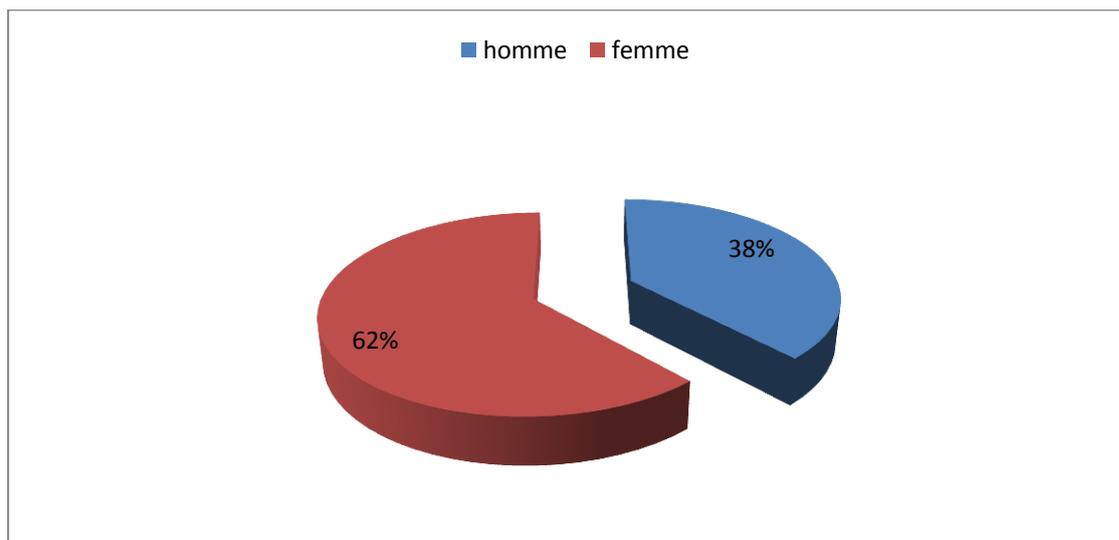


Figure 19 : Répartition de la population selon le sexe

Soixante-deux pour cent des patients étaient de sexe féminin, le sex-ratio est de 0.61.

2. Répartition des malades selon l'âge :

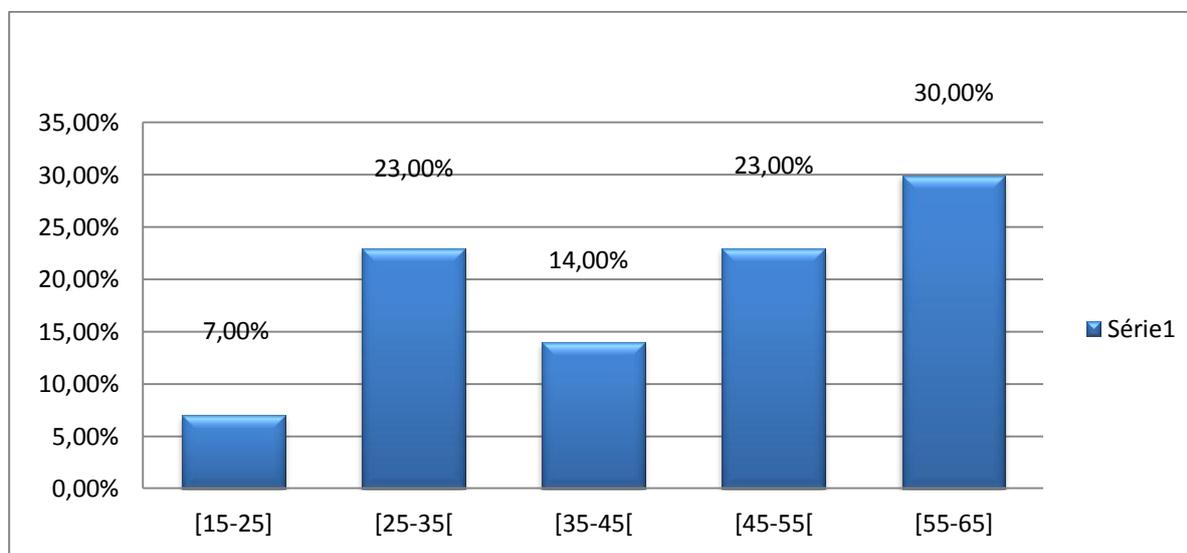


Figure 20 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

La moyenne d'âge était de 45 ans avec des extrêmes de 16 et 65ans, d'où une étendue de 49. La tranche d'âge de [55-65] est la plus présente avec une fréquence de 30 %.

3. Exploration biologique avant le début de la chimiothérapie :

Tableau XX : caractéristiques biologiques sanguines des malades recruté

Paramètre		Moyenne \pm écart-type	Extrêmes
FNS	GB/ μ l	15884 \pm 39198	[3260 – 248000]
	HB/ μ l	12.20 \pm 2	[5.31 – 17]
	Plaquette/ μ l	300702 \pm 130870	[27000 – 705000]
Bilan hépatique	TGO	27 \pm 31	[11.73 – 203]
	TGP	24 \pm 18	[2 – 103]
	bilirubine	5.15 \pm 2.45	[0.38 – 9.34]
Bilan rénal	Créatinine (mg/l)	8.71 \pm 1.82	[5 – 14]
	Clairance (ml/min)	106.65 \pm 27.17	[63,59 – 197]
	Urée (g/l)	0.34 \pm 0.18	[0.11 – 0.55]

Tableau XXI : caractéristiques biologiques urinaires des malades recrutés

Paramètre		effectif
Bandelette urinaire	protéinurie	95% négative
		5% protéinurie à \times
	Hématurie	100% négative
	leucocyturie	97% négative
3% leucocyturie à $\times\times\times$		
Nitrite	100% négative	

Chez la population recrutée et avant le début de la chimiothérapie :

L'estimation de la clairance de la créatinine par la méthode MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) retrouve une clairance moyenne de $106.65 \pm 27,17$ ml/mn.

La réalisation de la bandelette urinaire donne :

- Une hématurie négative chez 100% des malades ;
- Une protéinurie négative chez 95% des malades ;
- Une leucocyturie négative chez 97% des malades ;
- Et des nitrites négatifs chez 100% des malades

L'exploration biologique de la FNS montre des valeurs moyennes de :

- 15884/ μ l pour les leucocytes (le taux moyen élevé des leucocytes se justifie par le fait que certains patients souffrent d'hémopathies malignes) ;
- 12.2 g/dl d'hémoglobine ;
- 300702/ μ l pour les plaquettes.

4. Répartition des malades selon les antécédents personnels :

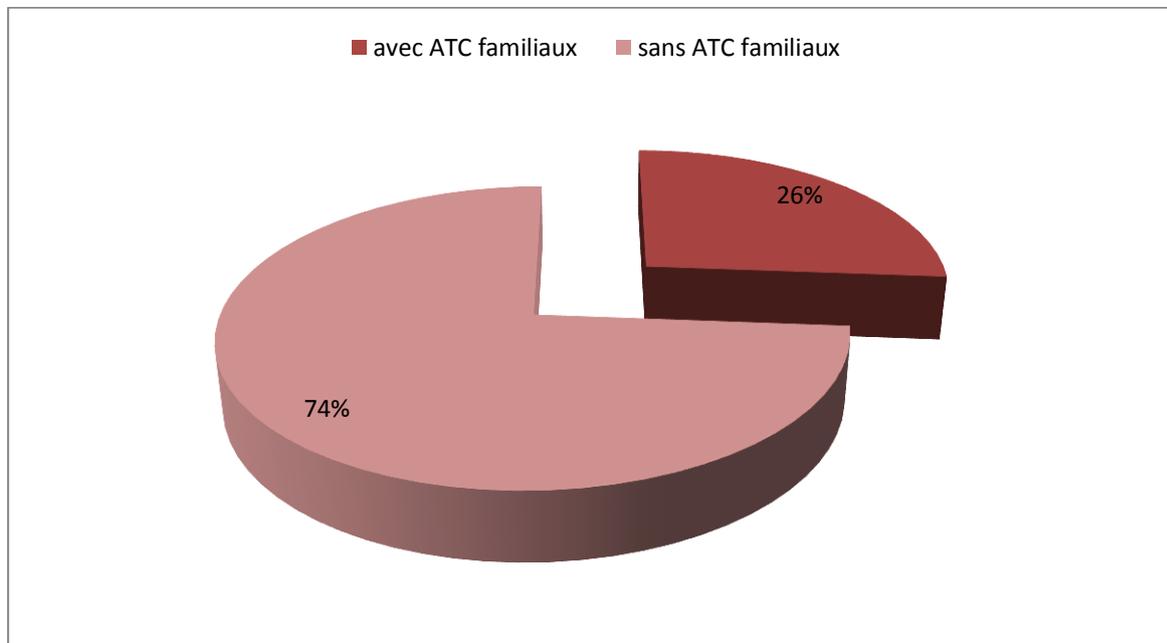


Figure 21 : Répartition selon les ATCP

La majorité des patients (74%) ne présente pas d'antécédents personnels particuliers.

5. Répartition des malades selon les antécédents familiaux de cancer :

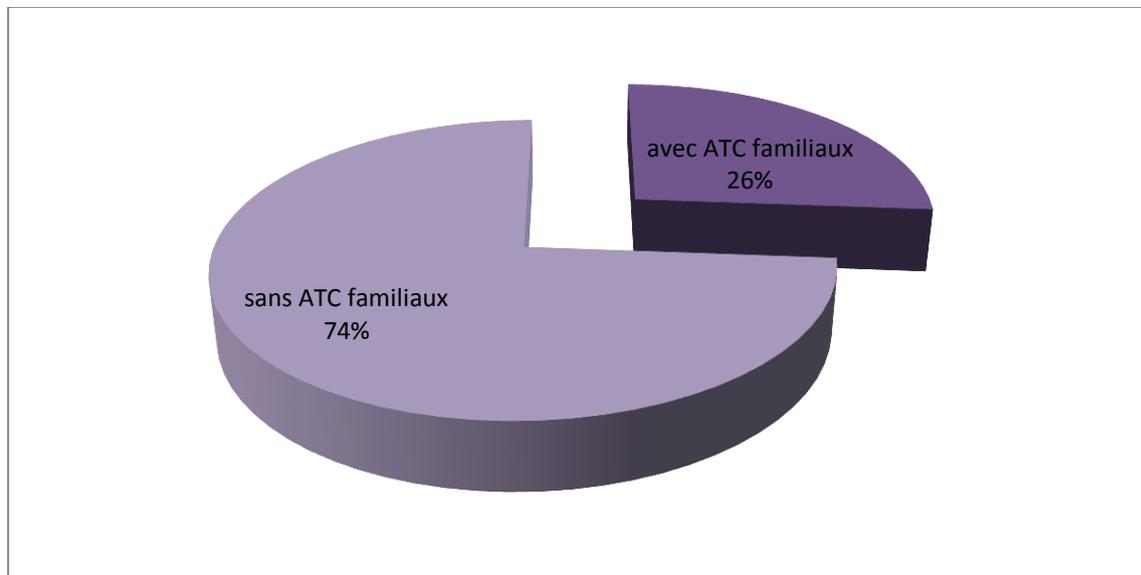


Figure 22 : Répartition des patients selon les ATCF

26% des patients seulement ont des antécédents familiaux de cancer dont la plupart sont de même type que ceux des patients faisant l'objet de l'étude.

6. Répartition des malades selon le service de recrutement :

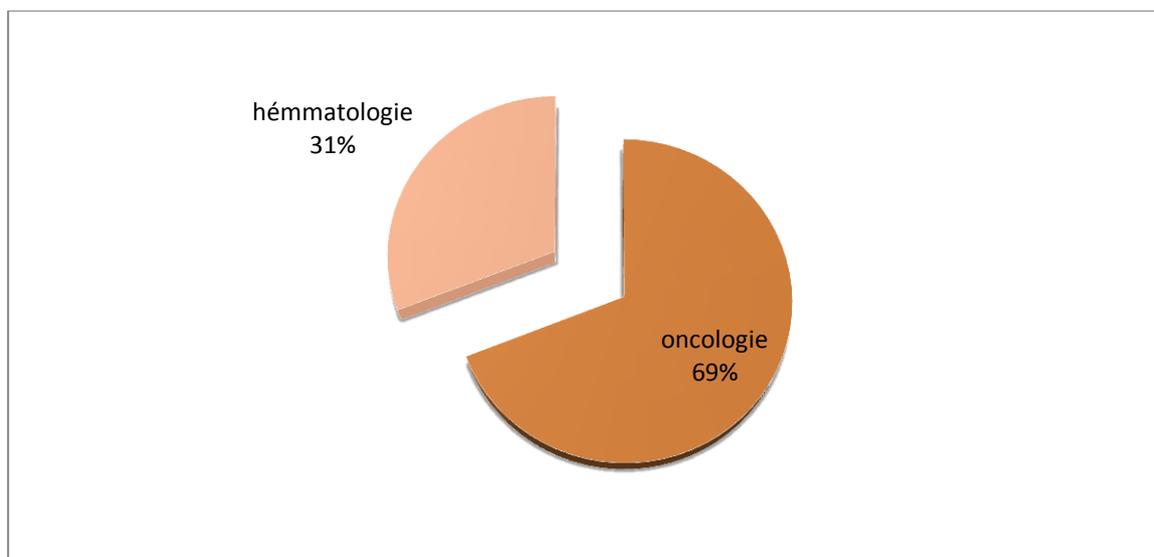


Figure 23 : Répartition des malades selon le service

Le recrutement au niveau du service d'oncologie CHU Tlemcen a enregistré le plus grand nombre avec 69%.

7. Répartition des malades selon leurs adresses :

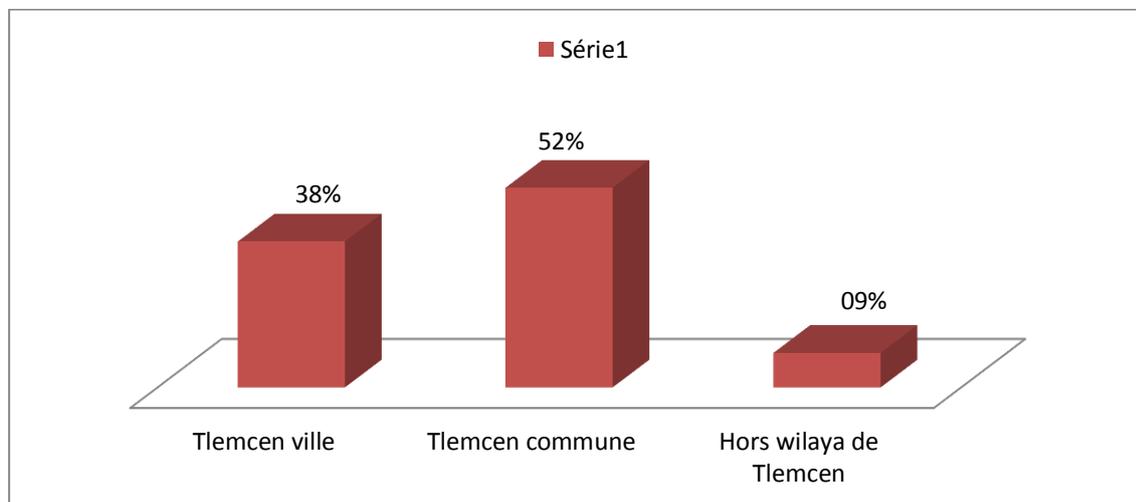


Figure 24 : Répartition des malades selon leurs adresses

En tenant compte de l'adresse, 52% des sujets résident dans les communes de Tlemcen, 38% habitent à Tlemcen ville.

II. Caractéristiques des néoplasies :

Tableau XXII : caractéristiques des néoplasies

Variable	description		Effectif	
	N = 10			
Type de néoplasie	Hémopathie maligne	LMNH	9	
		LH	4	
		waldenstrom	1	
		thymus	1	
	Tumeur solide	Sein	19	
		ORL	Cavum	2
			Joue	1
		mélanome	2	
		pancréas	1	
		Sarcome de la jambe	1	
Chirurgie	18 / 42			
métastase	5 / 42			

1. Répartition des malades selon le type de néoplasie :

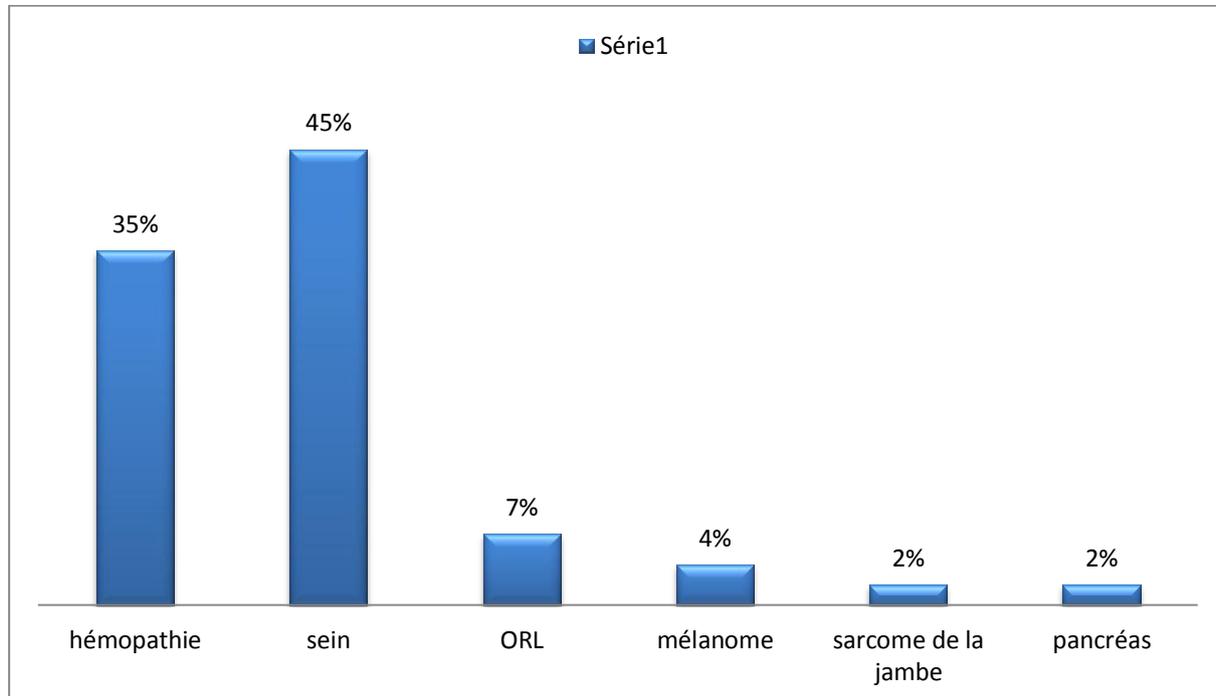


Figure 25 : Répartition selon le type de néoplasie

La néoplasie la plus retrouvée chez la population étudiée est le cancer du sein avec une fréquence de 45%, suivi par les hémopathies malignes avec une fréquence de 33%, les autres types ne présentent qu'un faible pourcentage de l'ensemble des néoplasies.

1.1.Répartition des hémopathies :

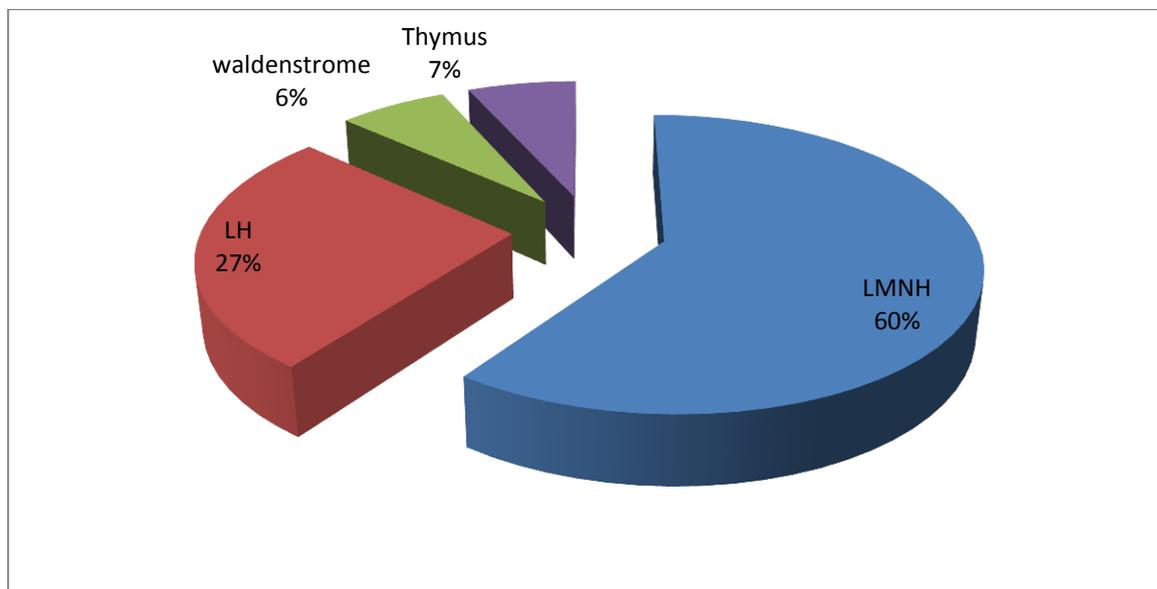


Figure 26 : Répartition des hémopathies

Parmi les hémopathies malignes, le lymphome malin non hodgkinien se trouve dans 60% des cas alors que les lymphomes hodgkiniens dans 27%.

1.2.Répartition des tumeurs solides

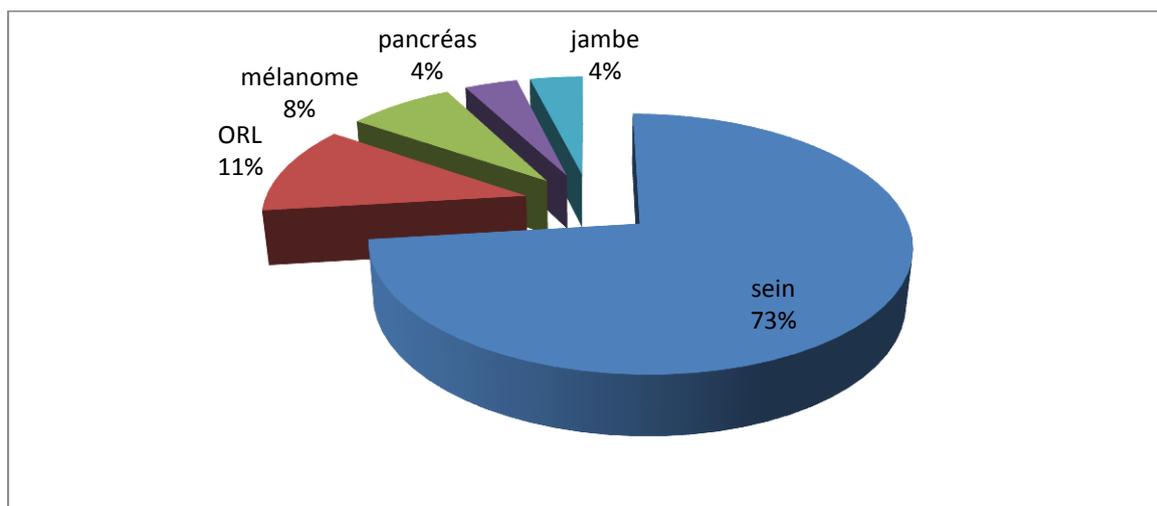


Figure 27 : Répartition des tumeurs solides

Dans la population atteinte d'une tumeur solide : 73 % ont un cancer du sein ; 11% des tumeurs de la sphère ORL ; 8% un mélanome ; 4% un cancer du pancréas et 4% ont un sarcome de la jambe.

2. Répartition des malades selon la chirurgie:

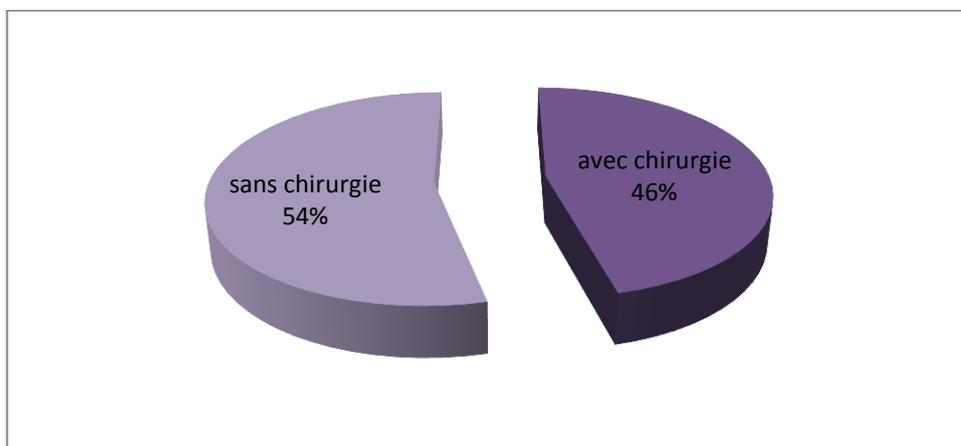


Figure 28 : Répartition selon la chirurgie

46% des patients ont bénéficiés d'une chirurgie exérèse de la tumeur, alors que 54% n'en ont pas bénéficié.

3. Répartition des malades selon les métastases :

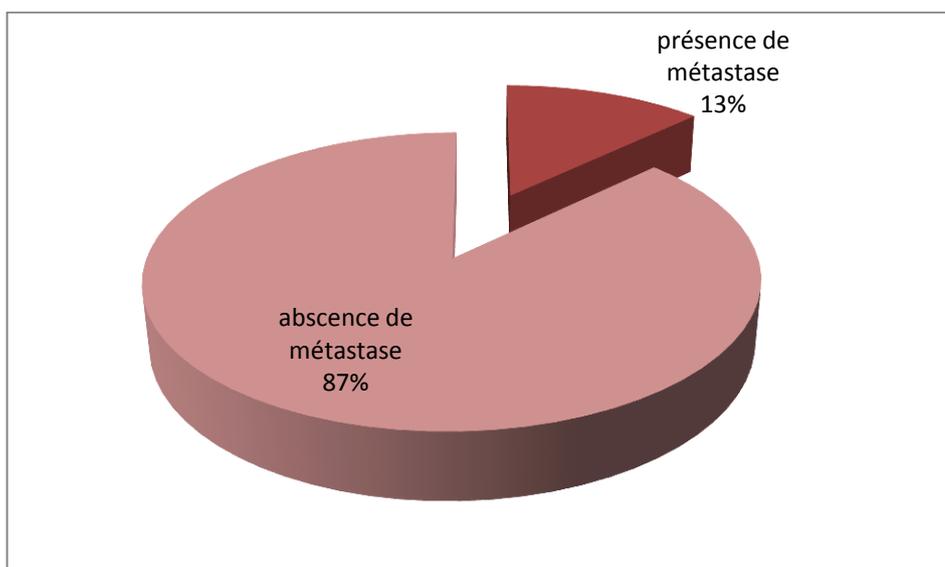


Figure 29 : Répartition selon les métastases

Chez 13% des patients, La tumeur s'est évoluée au stade de métastase.

III. Caractéristiques des protocoles de chimiothérapie :

1. Hémopathies malignes :

Tableau XXIII : Répartition des protocoles utilisés dans les hémopathies malignes

Protocol	Nombre	Type de néoplasie
N = 3		
RCHOP	9	LMNH
ABVD	4	LH
RCHOP	1	thymus
Rituximab/Fludarabine/Cyclophosphamide	1	WALDENSTROM

2. Tumeurs solides :

Tableau XXIV : Répartition des protocoles utilisés dans les tumeurs solides

Protocol	Nombre	Type de néoplasie
N = 10		
FEC/Taxotère	12	Sein
AC/Taxol	3	
FAC	1	
Epirubicine/Taxotère	1	ORL
Epirubicine/Cisplatine	1	
5FU/Cisplatine	1	
Xeloda/Carboplatine	1	
Taxol/Carboplatine	2	Mélanome
Gemcitabine	1	Pancreas
MVAC/Ifosfamide/Etoposide	1	Sarcome de la jambe

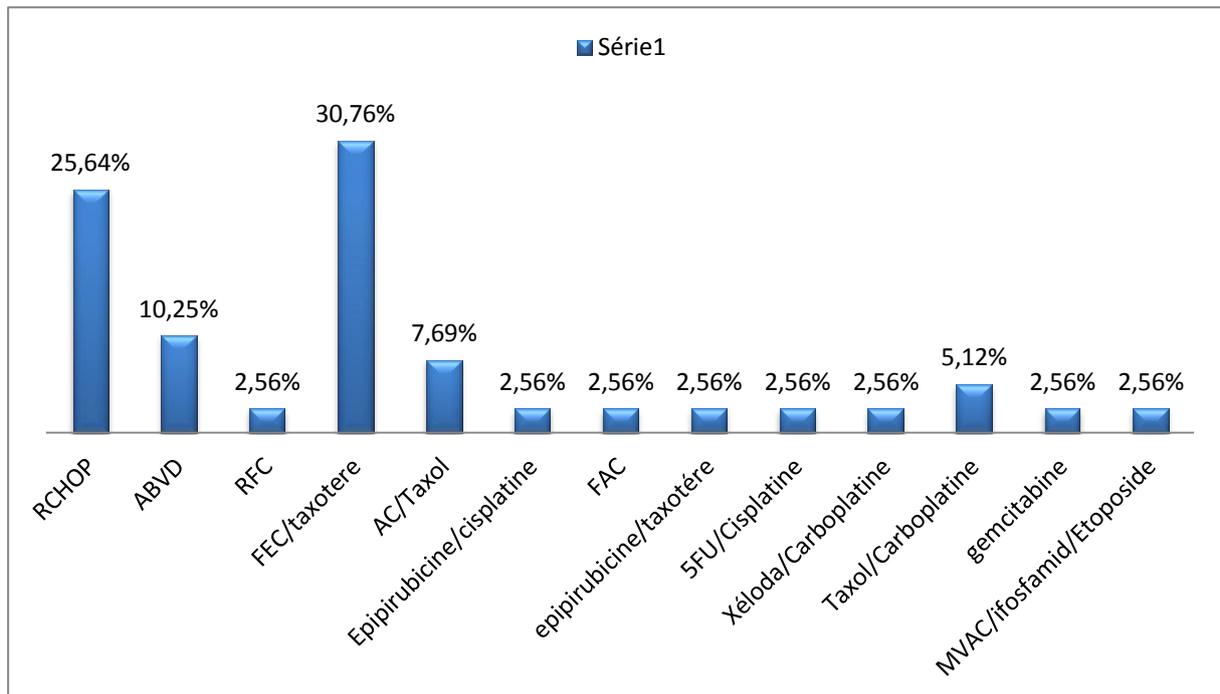


Figure 30 : Répartition des malades selon le protocole

En tenant compte du protocole de chimiothérapie administré aux patients :

- FEC/Taxotère présente la fréquence la plus importante (30%) ;
- Suivi par RCHOP avec 25 % de fréquence ;
- Ensuite ABVD avec 10% ; AC/Taxol avec 7% ; Taxol/Carbopaltine avec 5%et
- Enfin le reste des protocoles avec une fréquence de 2%

IV. Caractéristique des médicaments de chimiothérapie :

1. Répartition des molécules antimétabolites selon la classe thérapeutiques :

Tableau XXV : Répartition des médicaments selon la classe :

médicament	description		effectif	Dose moyenne (mg)
N = 19				
Les antimétabolites	Les analogues pyrimidiques	5 fluorouracile	14	886
		Capécitabine	1	4
		Gemcitabine	1	1710
	Les analogues puriques	Fludarabine	1	40
Les agents alkylants	Les dérivés de la moutarde azoté	Cyclophosphamide	28	384
		Ifosfamide	1	1.94
	Sels de platine	Cisplatine	2	40
		Carboplatine	1	450
Triazène	dacarbazine	4	510	
Les inhibiteurs de la topoisomérase	Les inhibiteurs de topoisomérase II	etoposide	2	156
Les agents intercalants	Les anthracyclines	doxorubicine	18	34
		epirubicine	13	77
Les agents scindants	Bleomycine		4	13
Poison du fuseau mitotique	Alcaloïde de l'if	paclitaxel	4	152
		Docetaxel	6	155
	Alcaloïde de la pervenche	Vinblastine	5	8
		Vincristine	10	1.6
Thérapie ciblée	Rituximab		7	450
hormonothérapie	Corticoïde		9	40

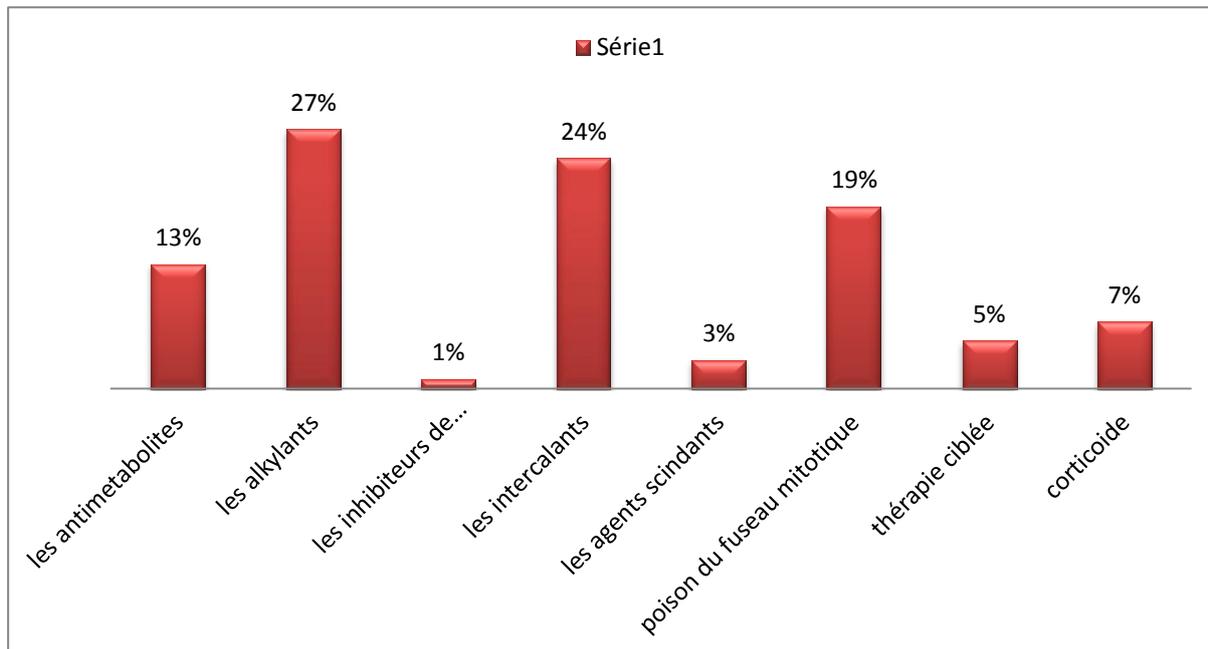


Figure 31: Répartition des antimitotiques selon la classe

Les patients ont reçu 19 médicaments antimitotiques appartenant à 08 classes différentes dont les alkylants (27%) ; les agents intercalants (24%) ; les poisons du fuseau mitotique (19%) ; les antimétabolites (13%) et autres classes moins utilisés.

2. Répartition des malades selon les antimitotiques reçus :

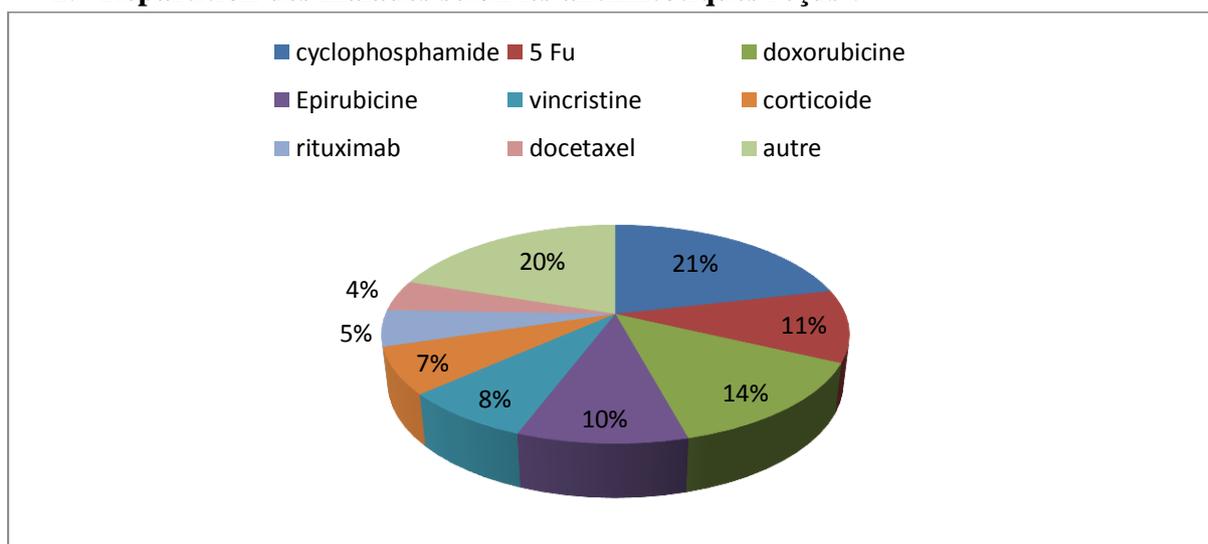


Figure 32 : Répartition des antimitotiques

Parmi les molécules de chimiothérapie administrés aux patients recrutés, le Cyclophosphamide est le plus utilisé (21%) suivi par doxorubicine (14%), 5Fluorouracile (11%), epirubicine (10%).

3. Répartition des antimitotiques selon la toxicité rénale éventuelle :

Tableau XXVI : Répartition des antimitotiques selon le mécanisme de l'atteinte rénale

Mécanisme de néphrotoxicité	médicament	effectif	pourcentage
Toxicité tubulaire	Cisplatine	2	2%
	Ifosfamide	1	
Glomérulopathie	doxorubicine	18	13%
Syndrome hémolytique et urémique	Gemcitabine	1	11%
	5 FU	14	
IR fonctionelle	cyclophosphamide	28	21%
Pas de néphrotoxicité		67	51%

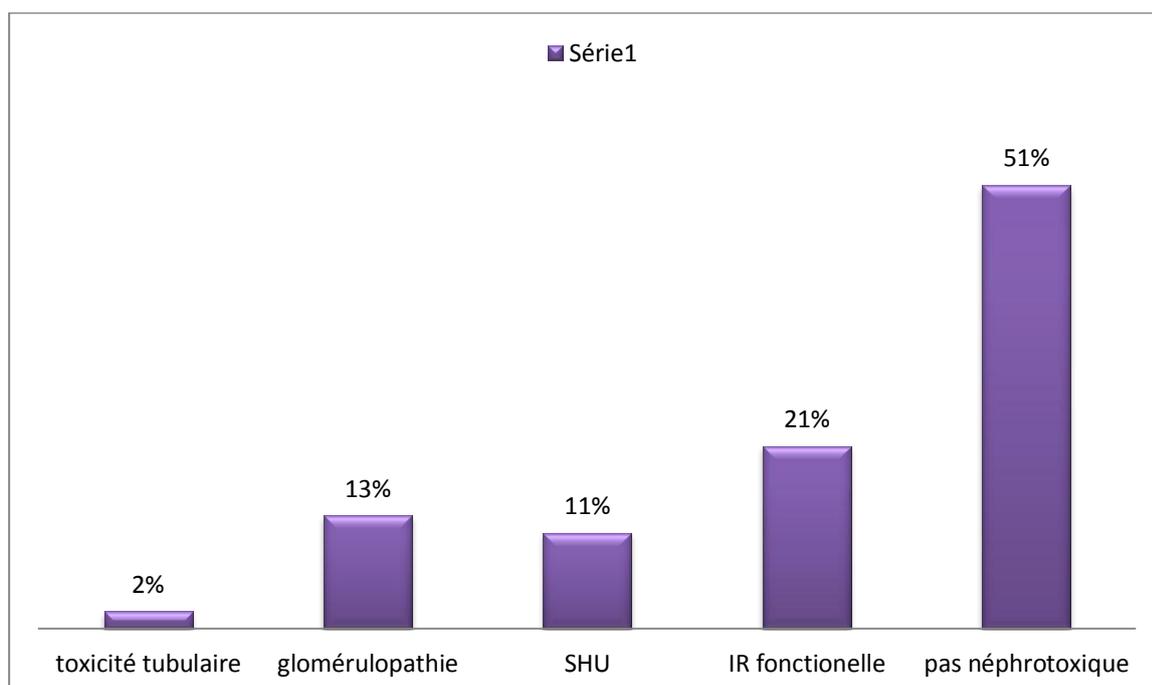


Figure 33 : Répartition des antimitotiques utilisés selon la néphrotoxicité

51% des médicaments antimitotiques utilisés ne sont pas connus néphrotoxiques, 2% seulement sont capable d'induire une toxicité tubulaire, les médicaments restants (45%) peuvent causer une atteinte rénale mais qui n'est pas tubulaire.

4. Répartition des médicaments selon le début de commercialisation en Algérie :

Tableau XXVII : Répartition des médicaments utilisés selon le début de commercialisation en Algérie

Médicament	description	nombre	Pourcentage d'utilisation
Médicaments anciens	Cyclophosphamide, cisplatine, 5-Fu, capécitabine, etoposide Doxorubicine, bléomycine, paclitaxel, docétaxel, corticoïde	10	32%
Médicaments commercialisés récemment en Algérie (<10ans)	Ifosfamide, carboplatine, dacarbazine, gemcitabine, fludarabine, épirubicine, vinblastine, vincristine, rituximab.	9	67%

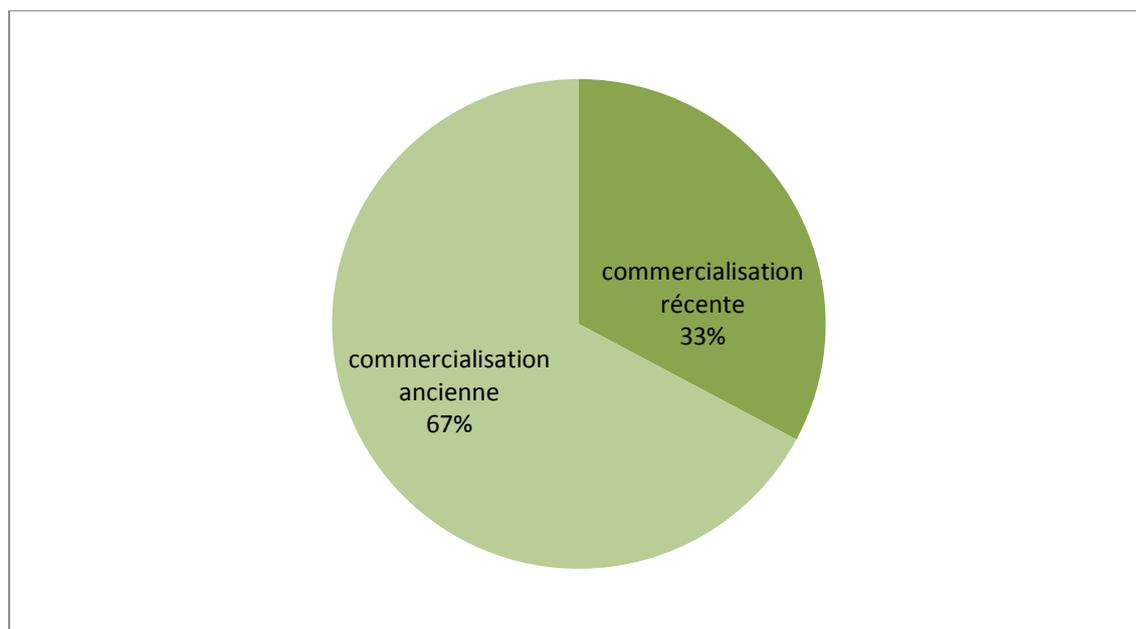


Figure 34 : Répartition des médicaments selon le début de commercialisation algérienne

Parmi les 19 médicaments faisant parti des différents protocoles de chimiothérapie, 9 sont commercialisés depuis les dix dernières années. Ils sont administrés chez 33% de la population d'études.

V. Exploration des biomarqueurs de néphrotoxicité :

1. Exploration du NGAL:

1.1. Comparaison entre les taux moyens avant et après chaque cure :

Tableau XXVIII : caractéristiques du NGAL urinaire

cure		Moyenne \pm écart-type (ng/ml)	extrêmes	p : Degré de signification
C ₁	Avant	0,091 \pm 0,25	[0 – 1,45]	P = 0,95
	après	0,093 \pm 0,15	[0 – 0,7]	NS
C ₂	Avant	0,04 \pm 0,08	[0 – 0,3]	p = 0,28
	après	0,19 \pm 0,79	[0 – 4,4]	NS
C ₃	Avant	0,06 \pm 0,09	[0 – 0,3]	p = 0,71
	après	0,07 \pm 0,08	[0 – 0,3]	NS
C ₄	Avant	0,01 \pm 0,03	[0 – 0,1]	p = 0,08
	après	0,23 \pm 0,38	[0 – 1,7]	NS

Les taux moyens du NGAL urinaires et leurs extrêmes restent dans les normes (< 150 ng/ml) durant les 04 cures de chimiothérapie.

On note une élévation des taux moyens du NGAL urinaire après chaque cure par rapport à leurs taux moyens avant cure :

- pour la 1^{ère} cure : il s'est élevé de 0,091 à 0,093
- pour la 2^{ème} cure : il s'est élevé de 0,04 à 0,19
- pour la 3^{ème} cure : il s'est élevé de 0,06 à 0,07
- pour la 4^{ème} cure : il s'est élevé de 0,01 à 0,2

Les comparaisons entre ces valeurs moyennes de NGAL avant et après chaque cure, effectués 2 à 2 par les tests de comparaisons entre 2 moyennes pour des observations appariées donnent des degrés de signification p supérieurs à 0.05. Ceci permet de conclure que les élévations des taux moyens de NGAL ne sont pas significatives.

1.2. Evolution du taux moyen du NGAL :

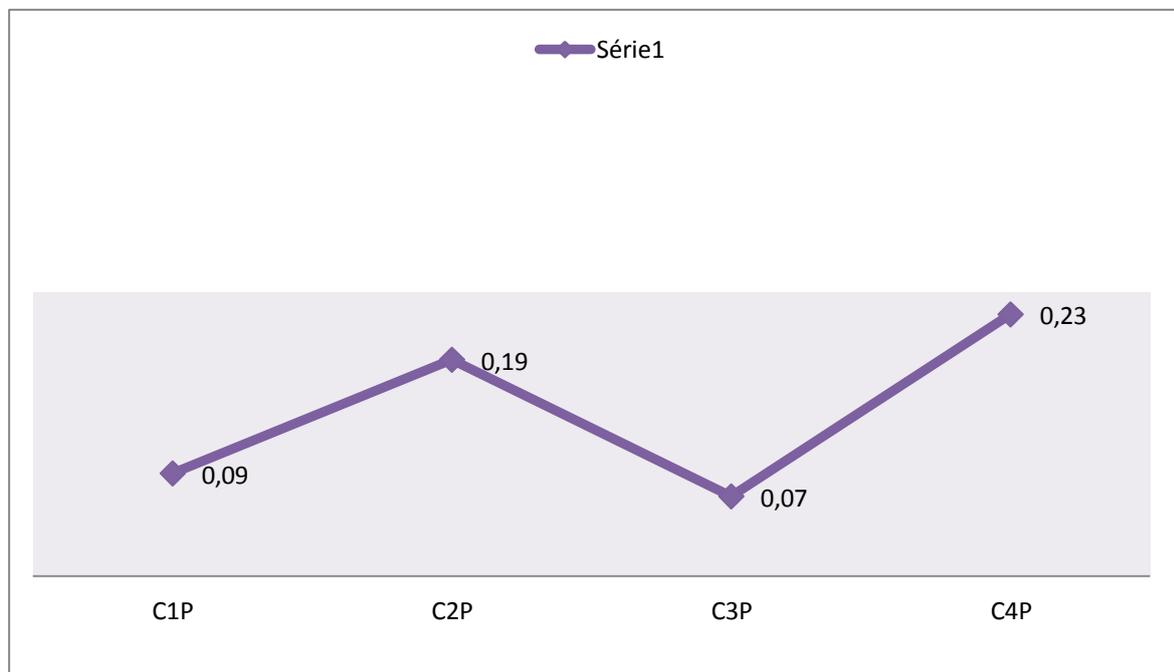


Figure 35 : Evolution du taux moyen du NGAL après cures

On remarque que le taux moyen du NGAL le plus important est enregistré après la 4^{ème} cure de chimiothérapie.

2. Exploration du KIM 1 :

2.1. Comparaison entre les taux moyens avant et après chaque cure :

Tableau XXIX : caractéristique du KIM-1 urinaire

Cure		Moyenne \pm écart-type (pg/ml)	extrêmes	p : Degré de signification
C ₁	Avant	224 \pm 245	[0 – 1200]	p = 0,02 S
	après	323 \pm 282	[0 – 1150]	
C ₂	Avant	203 \pm 189	[0 – 941]	p = 0,26 NS
	après	287 \pm 292	[0 – 1083]	
C ₃	Avant	190 \pm 133	[0 – 450]	p = 0,12 NS
	après	267 \pm 193	[0 – 650]	
C ₄	Avant	277 \pm 177	[0 – 583]	p = 0,41 NS
	après	335 \pm 235	[0 – 975]	

Concernant le KIM-1 urinaire, les valeurs moyennes étaient supérieures à la normale avec une élévation des taux moyens après chaque cure par rapport aux taux moyens avant la cure :

- pour la 1^{ère} cure :

Le taux moyen s'est élevé de 224 à 323,

La comparaison entre ces 2 moyennes par le test T pour des observations appariées montre une élévation significative avec un degré de signification de 0,02

- pour la 2^{ème} cure : il s'est élevé de 203 à 287 ;

- pour la 3^{ème} cure : il s'est élevé de 190 à 267 ;

- pour la 4^{ème} cure : il s'est élevé de 277 à 335,

Mais les comparaisons entre ces valeurs moyennes du KIM1 avant et après 2, 3, 4 cure, effectués 2 à 2 par les tests T de comparaisons entre 2 moyennes pour des observations appariées donnent des degrés de signification p supérieurs à 0.05. Ceci permet de conclure que les élévations des taux moyens de KIM1 ne sont pas significatives.

2.2. Evolution du taux moyen du KIM-1 :

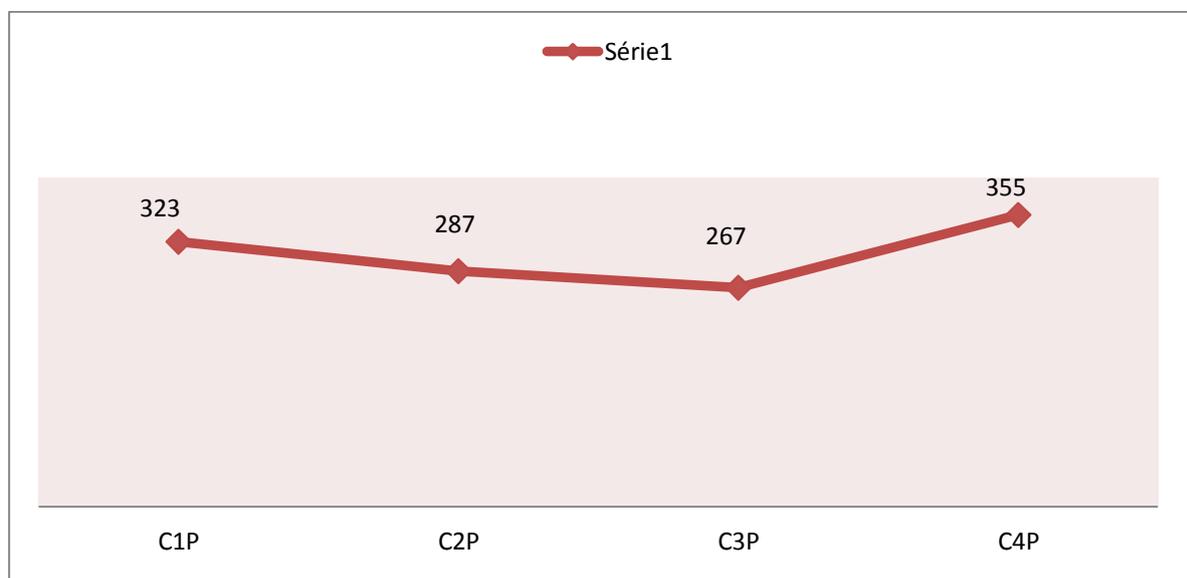


Figure 36 : Evolution du taux moyen du KIM-1 après cures

Le taux moyen du KIM 1 le plus important est atteint après la 4^{ème} cure de chimiothérapie.

2.3. Répartition des valeurs de KIM-1 selon la limite de détection de la méthode de dosage :

Remarque :

La plage de détection de KIM-1 par la méthode de dosage ELISA utilisé est [78 – 5000pg/ml] Toute valeur de KIM-1 < 78 pg/ml est indétectable par la méthode, elle est considérée négative.

Tableau XXX : Effectif des patients ayant un taux du KIM-1 indétectable après chaque cure

	Nombre de patients avec [KIM-1] indétectable
Après Cure n°1	11
Après Cure n°2	8
Après Cure n°3	5
Après Cure n°4	2

On note que 2 à 11 patients ont eu des taux de KIM-1 indétectables par ELISA après les quatre cures de chimiothérapie.

3. Exploration de la clairance rénale estimée par la méthode de Cockcroft et Gault :

3.1. Comparaison entre les taux moyens avant et après chaque cure :

Tableau XXXI : caractéristiques de la clairance

Cure		Moyenne \pm écart-type (ml / min)	extrêmes	p : Degré de signification
C ₁	Avant	92 \pm 26	[62 – 154]	p = 0,88 NS
	après	99 \pm 25	[71–160]	
C ₂	Avant	96 \pm 33	[64 – 183]	p = 0,10 NS
	après	100 \pm 23	[66 – 130]	
C ₃	Avant	111 \pm 38	[61 – 198]	p = 0,50 NS
	après	86 \pm 10	[74 – 101]	
C ₄	Avant	114 \pm 53	[53 – 228]	
	après	115 \pm 43	[82 – 164]	

L'estimation des clairances des créatinines par la méthode de cockcroft et gault donnent des taux normaux durant les 4 cures de chimiothérapie.

On note qu'après la 3^{ème} cure la clairance moyennes s'abaisse de 111 à 83 ml / min.

La réalisation des tests T de comparaison de 2 moyennes pour des observations appariées pour les clairances moyennes avant et après chaque cure donne des valeurs de p supérieurs à 0,05. Donc, au bout de 3 cures de chimiothérapie, les clairances moyennes avant et après chaque cure étaient comparables 2 à 2.

Remarque :

Pour la 4^{ème}, le test de comparaison entre les clairances moyennes n'est pas effectué car l'ensemble des données appariées n'est pas suffisant.

3.2. Exemple de patients présentant une dégradation tardive de la fonction rénale:

Tableau XXXII : Exemple de patients présentant une dégradation tardive de la fonction rénale

	KIM1V	KIM1P	KIM2V	KIM2P	KIM3V	KIM3P	KIM4V	KIM4P	Cl4
Patient N°1	00	91,66	66,66	533,33	325	437,5	200	425	53,89
Patient N°2	00	00	00	156,25	162,5	350	375	-	61,83
Patient N°3	241,66	625	62,5	287,5	78	337,5	78	-	66,3
Patient N°4	66,66	133,33	141,66	225	75	108,33	-	165,25	66,8
Patient N°5	250	400	158,33	466,66	125	162	212	300	68

On constate que chez 05 patients de la population étudiée, la clairance devient basse après la 4^{ème} cure, alors que le KIM-1 s'élève dans les urines dès la 1^{ère} cure.

CHAPITRE III : DISCUSSION

Notre population est constituée plus de femmes que d'hommes, ceci s'explique par le fait que 19 patientes présentent un cancer du sein, témoignant d'une fréquence élevée de ce type de cancer chez la femme. Selon le registre de cancer de Tlemcen [2006-2010], l'incidence du cancer chez la femme était de 120,3 pour 100000 habitants dont 41,5 pour 100000 habitants étaient représentés par le cancer du sein. En 2008, le nombre de nouveaux cas de cancers dans l'Union Européenne était estimé à environ 2,4 millions (correspondant à 75,8 % du total des cas diagnostiqués dans l'Union Européenne) dont 1,1 millions (46 %) de femmes.²¹⁴

En France sur 320 000 nouveaux cas de cancer entre 1980 et 2005, 135 895 cas était des femmes (42,4%) ; le cancer du sein représente à lui seul la moitié des cas de cancer supplémentaires survenus ces 25 dernières années chez la femme.²¹⁵ Dans les pays industrialisés la mortalité par cancer chez l'homme est aujourd'hui plus élevée que chez la femme²¹⁴, ceci s'explique par une forte diminution de la fréquence du cancer du col utérin et une augmentation importante de la fréquence des cancers liés à la plus forte consommation de tabac chez l'homme, facteur favorisant de plusieurs cancers.²¹⁴

La répartition des différents cancers selon la tranche d'âge montre la fréquence la plus élevée entre [50-65 ans]. Selon l'estimation de l'incidence du cancer en France (1980-2005), le cancer est essentiellement une maladie de la personne âgée, et la fréquence du cancer augmente avec l'âge de la population.²¹⁵

L'exploration du bilan rénal sanguin effectué avant le début du traitement antimitotique montre que les valeurs moyennes de la clairance estimée par la méthode MDRD (106,65ml/min), de la créatinine (8,71 mg/l) et de l'urée (0,31 g/L) se situent dans les normes. Ainsi la réalisation d'une bandelette urinaire sur des urines fraîchement recueillies avant le début de la chimiothérapie donne une hématurie et des nitrites négatifs chez 100% des patients, une protéinurie négative chez 95% et une leucocyturie négative chez 97%. Ceci suggère une fonction rénale normale de la population d'étude.

L'analyse de la formule sanguine montre un taux moyen anormal de leucocyte (15885 globules blancs / mm³), cette anomalie est justifiée par la prédominance de l'hyperleucocytose chez les patients souffrant d'hémopathie maligne (LMNH, LH).

Dans notre travail les antécédents familiaux de maladies cancéreuses étaient notés dans 26%, ceci plaide en faveur d'un éventuel facteur génétique favorisant la pathologie. Il est connu que les antécédents familiaux de cancers sont susceptibles d'accroître le risque de cancer d'une personne, en particulier si le cancer a atteint un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur ou enfant). Bien que Selon certaines études (5 à 10 %) sont héréditaires. La plupart des cancers (environ 90 %) ne le sont pas, ainsi d'autres facteurs de risque sont incriminés.^{216, 217}

Parmi les différents types de néoplasies étudiées les fréquences les plus élevées étaient représentées par le cancer du sein (45%) et les cancers hématologiques (35%). Ceci s'explique par le fait que, la plupart des tumeurs digestives, ainsi que les tumeurs pulmonaires ont été exclues de notre étude du fait de leur propriété sécrétoire d'un de nos marqueurs (NGAL) au cours de l'activité de la maladie.²¹⁸

Parmi les hémopathies malignes les lymphomes malins non hodgkiniens sont les plus fréquents (60%), ceci a été déterminé par différentes études épidémiologiques.^{219, 220}

Dix-huit patients ont d'abord subi une chirurgie d'ablation de la tumeur alors que les autres cas n'ont pas subi d'intervention chirurgicale.

Le nombre de patients ayant des métastases était de cinq, ainsi une chimiothérapie s'avère nécessaire et efficace même à des stades avancés de certaines néoplasie.¹⁰³

Le Protocole de chimiothérapie le plus utilisé était FEC/Taxotère (12 patients), administré exclusivement dans le cancer du sein.

Les produits antimétaboliques utilisés, commercialisés en Algérie depuis les dix dernières années sont au nombre de 9 sur les 19 produits faisant parti des différents protocoles. Ces produits ont été administrés dans 32% des cas.

Selon les différents protocoles, 6 produits peuvent être à l'origine d'une atteinte rénale, ces produits ont été administrés chez 49% de la population. Parmi ces produits (cisplatine, cyclophosphamide, 5FU, doxorubicine, ifosfamide, gemcitabine), seul le cisplatine utilisé chez 02 patients, peut entraîner une toxicité tubulaire, qui peut être précédée par une sécrétion de marqueurs type KIM-1 et NGAL.^{130, 134}

La mesure du marqueur de souffrance rénale (NGAL) a montré une élévation des taux moyens avant et après chaque cure de chimiothérapie (tableau XXVIII) mais sans différence significative. Dans notre population l'augmentation du taux du NGAL n'est pas importante par rapport au taux déterminé au cours d'une souffrance rénale (≥ 150 ng/ml).²²¹ Ceci peut s'expliquer par le fait que seulement 6 molécules utilisées peuvent être à l'origine d'une atteinte rénale. Différents travaux sur le NGAL ont été réalisés chez des patients en USI ou après chirurgie cardiaque (Tableau XXXI, XXXII), les travaux publiés jusqu'à présent n'ont pas été réalisés en oncologie, tout produits confondus administrés en chimiothérapie.

Tableau XVII : Sensibilité et spécificité de l'élévation du NGAL urinaire dans le prédiction du développement de IRA chez l'adulte

References	Clinical Setting	Number of Patients	Sensitivity	Specificity	AUC ROC (95% CI)
Wagener et al, ²¹ 2006	Cardiothoracic surgery patients	81	73%	78%	0.80 (0.57-1.03)
Parikh et al, ²² 2006	Kidney transplant recipients	63	90%	83%	0.90 (0.70-0.92)
Koyner et al, ²³ 2008	Cardiothoracic surgery	72	49%	79%	0.69 (0.57-0.82)
Xin et al, ²⁴ 2008	Cardiothoracic surgery	33	71%	73%	0.88
Bennett et al, ²⁵ 2008	Cardiothoracic surgery	196	82%	90%	0.93
Portilla et al, ²⁶ 2008	Cardiothoracic surgery	40	100%	100%	1.00
Ling et al, ²⁷ 2008	Cardiac catheterization	40	77%	71%	0.73 (0.54-0.93)
Nickolas et al, ²⁸ 2008	Emergency room patients	635	90%	99%	0.95 (0.88-1.00)
Tuladhar et al, ²⁹ 2009	Cardiothoracic surgery	50	93%	Not reported	0.96 (0.9-1.0)
Siew et al, ³⁰ 2009	Critically ill adults	451	Not reported	Not reported	0.71 (0.63-0.78)
Makris et al, ³¹ 2009	Multiple trauma	31	91%	95%	0.98 (0.82-0.98)
McIlroy et al, ³² 2010	Cardiothoracic surgery	426	76%	34%	0.61 (0.54-0.68)
Hall et al, ³³ 2010	Kidney transplant recipients	91	77%	74%	0.81 (0.70-0.92)
Yang et al, ³⁴ 2010	Hospitalized inpatients	256	88%	81%	0.88
Martensson et al, ³⁵ 2010	Patients with septic shock	65	Not reported	Not reported	0.67

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; AUC ROC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Tableau XVIII : Sensibilité et spécificité de l'élévation du NGAL urinaire dans la prédiction du développement de IRA en pédiatrie

Table 2 Sensitivity and specificity of elevations in urinary NGAL in predicting development of AKI in a 48-hour period: pediatric studies					
References	Clinical Setting	Number of Patients	Sensitivity	Specificity	AUC ROC (95% CI)
Mishra et al, ¹³ 2005	Pediatric cardiopulmonary bypass	71	100%	98%	0.99
Hirsch et al, ³⁶ 2007	Pediatric cardiac catheterization	91	73%	100%	0.92
Zappitelli et al, ³⁷ 2007	Pediatric critical care	150	77%	72%	0.78 (0.62–0.95)

Le dosage du KIM1 a montré une élévation des taux moyens après chaque cure de chimiothérapie, la différence avant et après cure n'est significative qu'au cours de la première cure de chimiothérapie. (Tableau XXIX).

Le KIM-1 qui est normalement indétectable aux situations physiologiques, car sécrété exclusivement par le tubule rénal²²² au cours d'une souffrance tubulaire, présente des valeurs maximales après cures allant de 650-1200 pg/ml (Tableau XXIX). Selon les taux détectables par la méthode de dosage et qui correspondent à ≥ 78 pg/ml, seulement 2-11 patients avaient des valeurs négatives voire inférieures à 78pg/ml après les quatre cures de chimiothérapie (Tableau XXX). Dans plusieurs modèles animaux, le Kim-1 semble être un marqueur sensible et spécifique d'une souffrance parenchymateuse aigüe dans les modèles de toxicité par certaines molécules comme le cisplatine¹²¹, chez l'homme une augmentation notable de l'expression de KIM-1 dans les échantillons de biopsies rénales provenant de patients atteints de nécrose tubulaire aiguë a été révélée par certaines études¹²².

Le KIM-1 sécrété exclusivement par le rein, semble être un marqueur plus spécifique. Dans notre étude sa sécrétion était évidente et ceci en comparaison avec le NGAL dont les taux restaient bas dans la plupart des cas.

Nous avons noté que les valeurs moyennes des deux biomarqueurs étaient les plus élevées après la 4^{ème} cure de chimiothérapie pouvant témoigner qu'une certaine souffrance tubulaire rénale a pu se développer après plusieurs cures et ainsi probablement suite à une agression tubulaire répétée (Figure 35, 36).

L'estimation de la fonction rénale par la mesure de la clairance de créatinine montre des valeurs moyennes entre 86 et 115 témoignant de l'absence d'insuffisance rénale dans pratiquement tous les cas. A noter que 05 patients ont présenté une dégradation tardive de la fonction rénale (après la 4^{ème} cure) suite à une augmentation du KIM-1 à partir de la 1^{ème} cure.

Durant notre travail, on était confrontés par plusieurs contraintes à savoir :

- Refus de certains patients de participer dans l'étude, par conséquent notre population était de petit effectif ce qui peut influencer les résultats.
- Les perdus de vues : Les dosages des quatre cures avant et après n'ont pas pu être réalisés tous, soit suite au transfert du patient vers un autre centre de suivi, soit suite au décès du malade.
- Les dosages sont parfois incomplets parce que certains patients ont refusé de poursuivre l'étude.

Au terme de ce travail et des résultats obtenus, nous pouvons déclarer que les produits antimétaboliques utilisés dans les différents protocoles n'ont pas eu une toxicité rénale dans la plupart des cas, sachant que le dosage du NGAL était non significatif dans la quasi-totalité des cas, par contre une élévation du KIM-1 était observée dans la plupart des autres cas sans dégradation ultérieure (dans les quelques jours) de la fonction rénale, témoignant d'une sensibilité tubulaire aux différentes molécules sans toxicité franche. Ceci confirme le caractère non néphrotoxique des différentes molécules déjà connues d'une part et d'autre part des précautions prises en considération au cours des cures de chimiothérapie à savoir :

- Estimation préalable de la fonction rénale avant toute cure de chimiothérapie.
- Hydratation efficace réalisée souvent avant et après cure.
- Réalisation des cures dans un bon état hémodynamique.
- Adaptation des posologies selon la surface corporelle.

CONCLUSION

La néphrotoxicité secondaire à un traitement anticancéreux n'est pas un effet secondaire fréquent, mais grave. En effet, le rein étant un organe impliqué dans l'élimination des médicaments, toute défaillance de celui-ci peut contre-indiquer l'utilisation temporaire ou définitive d'une chimiothérapie chez un patient donné ou nécessiter la mise en place de mesures spécifiques (prévention de la toxicité rénale, adaptation de la posologie).

Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont permis de mettre en évidence l'intérêt de la troponine I dans le diagnostic précoce du syndrome coronarien aigu.

En Néphrologie, la neutrophilgelatinase-associated lipocalin (NGAL) et le KIM-1, l'interleukine-18 (IL-18), semblent être prometteurs comme marqueurs précoces de néphrotoxicité et laissent entrevoir des perspectives encourageantes pour l'avenir. Leur sensibilité, ainsi que leur spécificité doivent être confirmées par des travaux sur de plus larges populations, dans différentes situations suspectes de toxicité rénale et ainsi de risque d'insuffisance rénale.

Notre étude vise à évaluer les marqueurs rénaux NGAL et KIM-1 chez les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse. Au cours de ce travail, le KIM-1 s'est révélé plus sensible que le NGAL dans la prédiction d'une atteinte rénale. Ainsi, dans la plupart des cas les médicaments utilisés dans les différents protocoles de chimiothérapie n'étaient pas néphrotoxiques et ainsi n'ont pas entraîné d'insuffisance rénale aiguë, ceci est attribué au bon maniement de ces molécules aussi aux mesures de prévention prises lors de leur administration.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

[1] National kidney foundation KDOQI

Kidney disease : improving global outcome, 2005.

[2] J. Fourcade. Insuffisance Renale Aigue. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes. Mai 2006.

[3] R. Thomas : Insuffisance Rénale Aigue, réanimation médicale Médecine – Rennes1 : 252

[4] N. Bonnard, M. Falcy, A. Hesbert, D. Jargot : plomb et composés minéraux. INRS 2006. 231-100-4.

[5] JDV Reims 19, 20 et 21 février 2007 Dr Rachid Chaït Capacitaire 3° S Reims
NEPHROPATHIES TOXIQUES Etiologie et Diagnostic positif.

[6] C. Loichot et M. Grima « Médicaments et pathologies » Insuffisance rénale – Insuffisance hépatique. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006 Mise à jour : septembre 2004

[7] Dr J.C. Normand. Néphropathies toxiques Marqueurs précoces Institut universitaire de Médecine du travail –Lyon 13 mai 2011

[8] Molitoris BA, Melnikov VY, Okusa MD, Himmelfarb J. Technology insight: Biomarker development in acute kidney injury – What can we anticipate? Nat Clin Pract Nephrol. 2008;4(3):154-65.

[9] Étude Pipame, Réflexion prospective autour des biomarqueurs,
<http://www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/bio/etudes11.php>

[10] Dimitrios Tsinialis, Isabelle Binet. Appréciation de la fonction rénale, créatininémie, urée et filtration glomérulaire. Forum Med Suisse 2006; 6:414–419

[11] Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. Kidney Int 1990;38:167–84.

[12] Conseil Scientifique des Concours de l'Internat en Pharmacie www.cnci.univ-paris5.fr, Valeurs biologiques usuelles. V8 (19 11 2009)

[13] Pirlich M, Schwenk A, Mueller MJ. DGEM Guidelines Enteral Nutrition: Nutritional Status. Aktuel Ernaehr Med 2003;28(Suppl 1):10–25.

[14] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31–41.

[15] D. du Cheyron, N. Terzi, P. Charbonneau : Les nouveaux marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë. Réanimation (2008) 17, 775-782

-
- [16] **Kohli MM, Ganguly NK, Kaur S, Sharma VK.** Urinary excretion of renal brush border membrane enzymes in leprosy patients: effect of multidrug therapy. *Experientia* 1996;52:127—30.
- [17] **Mutti A, Lucertini S, Valcavi P, Neri TM, Fornari M, Alinovi R, et al.** Urinary excretion of brush-border antigen revealed by monoclonal antibody: early indicator of toxic nephropathy. *Lancet* 1985;2:914—7.
- [18] **Chen JY, Lee YL, Liu CB.** Urinary beta 2-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as early markers of renal tubular dysfunction in sick neonates. *J Formos Med Assoc* 1991;90:132—7.
- [19] **Duan SB, Wu HW, Luo JA, Liu FY.** Assessment of renal function in the early stages of nephrotoxicity induced by iodinated contrast media. *Nephron* 1999;83:122—5.
- [20] **Kwon O, Molitoris BA, Pescovitz M, Kelly KJ.** Urinary actin, interleukin-6, and interleukin-8 may predict sustained ARF after ischemic injury in renal allografts. *Am J Kidney Disease* 2003;41:1074—87.
- [21] **Aulitzky WK, Schlegel PN, Wu DF, Cheng CY, Chen CL, et al.** Measurement of urinary clusterin as an index of nephrotoxicity. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* 1992;199:93—96. [PubMed: 1728043]
- [22] **Schardijn GH, Statius Van Eps LW.** Beta 2-microglobulin : its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int*, 1987 ;32: 635-641.
- [23] **Itoh Y, Kawai T.** Human alpha 1-microglobulin : its measurement and clinical significance. *J Clin Lab Anal*, 1990 ;4: 376-384.
- [24] **Calle E. E. et Kaaks R.,** 2004. Overweight, obesity & cancer: epidemiological evidence & proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*. 4:579-91.
- [25] **Haase M, Bellomo R, Story D, et al.** Urinary IL-18 does not predict acute kidney injury after adult cardiac surgery. *Crit Care* 2008;12:R96.
- [26] **Roberts DS, Haycock GB, Dalton RN, Turner C, Tomlinson P, et al.** Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch. Dis. Child* 1990;65:1021—28. [PubMed: 2241220]
- [27] **Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jensson O, et al.** Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268:287—94.

-
- [28] **Kern W, Braess J, Kaufmann CC, Wilde S, Schleyer E, Hiddemann W.** Microalbuminuria during cisplatin therapy: relation with pharmacokinetics and implications for nephroprotection. *Anticancer Res* 2000;20:3679–88. [PubMed: 11268439]
- [29] **Vishal S. Vaidya¹, Michael A. Ferguson, and Joseph V. Bonventre.** Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008 ; 48: 463–493.
- [30] **Muramatsu Y, Tsujie M, Kohda Y, Pham B, Perantoni AO, et al.** Early detection of cysteine-rich protein 61 (CYR61, CCN1) in urine following renal ischemic reperfusion injury. *Kidney Int* 2002;62:1601–10. [PubMed: 12371960]
- [31] **Mishra J, MA Q, Prada A, et al.** Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*, 2003 ;14: 2534- 2543
- [32] **Centre Des Medias, GLOBOCAN 2008:** Incidence et mortalité du cancer dans le monde , 01/05/2010
<http://www.iarc.fr/print.php?&uri=/fr/mediacentre/iarcnews/2010/globocan2008.php>
- [33] **D. Hammouda ; N. Aït-Hamadouche; M. Afiane; A. Bouhadef** Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers. 2002
- [34] **Institut Jules Bordet. The History of Cancer.** Accessed http://www.bordet.be/en/presentation/history/cancer_e/cancer1.htm on June 8, 2012.
- [35] Organisation Mondiale De La Santé Février 2013
- [36] **V. Rigau** Critères Morphologiques De Distinction Entre Tumeurs Bénignes et Malignes Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes Janvier 2007
- [37] **Paul S. et Régulier E., 2001.** Bases moléculaires de l'oncogénèse. *Ann. Biol. Clin.*; 59 393-402.
- [38] **Glaichenhaus N., 1986.** Coopération entre oncogènes: fonctions des oncogènes immortalisants. *Path. Biol.* ;34: 819-821.
- [39] **Favrot M. C., 1997.** La cellule cancéreuse. *Rev. Prat.* ; 47: 1029-1036.
- [40] **Cavenee W. et White R., 1995.** Anomalies génétiques et cancers. *Pour la Science.* N°211: 60-68.
- [41] **Blume-Jensen P. et Hunter T., 2001.** Oncogénie kinase signalling. *Nature* ; 411:355-365.

-
- [42] **Maillard C., 2002.** Le rap des protéines. Concours Médical ; 124, 1509.
- [43] **Marx J., 2001.** Do centrosome abnormalities lead to cancer ? La Science, 292, 426-429.
- [44] **Bieche I. et Lidereau R., 1996a.** Biologie des cancers solides : l'exemple du cancer du sein.
Première partie : systèmes géniques impliqués dans la cancérogénèse. J. Gynécol.Obstét. Biol. Reprod. ; 25 : 131-141. Bieche I. et Lidereau R., 1996b.
Deuxième partie : Gènes dérégulés dans le cancer du sein. J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.; 25 :142-152.
- [45] **May P. et May E., 1995.** P53 et cancers. Path. Biol. ; 43,165-173.
- [46] **Haber D. A., 1995.**Telomeres, cancer and immortality. N. Engl. J. Med. 332, 955-956.
- [47] **Philip T., Philip I. et Favrot M., 1984.** Une théorie génétique globale pour la cancérogénèse ? J. Génét. Hum. ; 32 : 313-333.
- [48] **Laurent-Puig P. et Blons H., 2001.** Mutations du gène APC et instabilité chromosomique. Méd/Sci ; 17 : 954.
- [49] **Nordau C.G. et Beljanski. M., 1996.** Beljanski, un novateur en biomédecine. Concepts, théories, applications, 1 vol. EVI.Liberty Corp édit.New York, 118 pages.
- [50] **American Society of Clinical Oncology.** Clinical Cancer Advances 2011: ASCO's Annual Report on Progress Against Cancer. Accessed www.cancer.net/patient/Publications%20and%20Resources/Clinical%20Cancer%20Advances/CCA_2011.pdf on June 8, 2012.
- [51] **Miki Y et al (1994)** A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 266(5182):66–71
- [52] **Wooster R et al (1995)** Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 378(6559):789–792
- [53] **Wooster R et al (1994)** Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12–13. Science 265(5181):2088–2090
- [54] **Journal of the National Cancer Institute 2002**, Feb 6;94(3):205-215
- [55] Monographies du CIRC : synthèses CIRC : Liste des agents classés par les Monographies du CIRC, Volumes 1-101 Mise à jour le 4 déc. 2013
- [56] **Hart RW, Turturro A** - Overview of cancer and aging - a mechanistic perspective. Exp. Gerontology, 27, 567-574, 1992.

[57] **Yancik R, Ries LA** - Cancer in older persons - Magnitude of the problem - How do we apply what we know? *Cancer*, 74, 1995-2003, 1994.

[58] **Cohen HJ** - Biology of aging as related to cancer, *Cancer*, 74, 2092-2100, 1994.

[59] **Joyeux H., 1994.** Changer d'alimentation. Manger mieux et meilleur. Prévention descancers, éd. F.-X. de Guibert (O.E.I.L.), Paris.

[60] **Bergeret A. et Normand J.C., 2000.** Cancers chimio-induits. *Rev. Prat.* ; 50: 391-395.

[61] **Vousden K.H. et Farrell P. J., 1994.** Viruses and human cancer. *Br. Med. Bull.* ; 50: 560-581.

[62] **Gessain A., 2000.** Virus oncogènes chez l'homme. *Médecine Thérapeutique* ; 6: 826-836.

[63] **Kuper H., Adami H.O. et Trichopoulos D., 2000.** Infections as a major preventable cause of human cancer. *J. Intern. Med.*; 248:171-181.

[64] **Goodwin C. S., 1993.** Gastric cancer and helicobacter pylori: the whispering killer? *Lancet*; 342 :507-508

[65] **Latino-Martel P., Barrandon E., Druesne-Pecollo N. et Hercberg S., 2008.** Corpulence et risque de cancer. *Obésité*; 3: 61-65.

[66] **47e congrès de l'American Society of Clinical Oncology (Asco), Chicago, 3-7 juin 2011**

[67] **Stewart B.W. et Kleihues P., 2005.** Le cancer dans le monde. IARC Press.

[68] **Castellsagué X., Quintana M.J. et Marinez M.C., 2003.** The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int. J. Cancer*; 108: 741-749.

[69] **CIRC, 2002.** Summary of data reported and evaluation on Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Volume 83. Rapport scientifique de consensus.

[70] **WCRF/AICR.** Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR; 2007.

[70] **IARC, WHO. World Health Organization - International Agency For Research On Cancer.** Vitamin D and Cancer; IARC Working Group Reports Volume 5, 2008, WHO Press.

[72] **Weil A., 2000.** Le guide essentiel de la diététique et de la santé. Ed. j'ai lu. 414 p.

[73] **Heron J.F., 2009.** Classification des tumeurs « classification en stades » Faculté de Médecine Centre François BACLESSE, Caen France.

-
- [74] **Wittekind Ch., Greene F. L., Hutter R. V. P., Klimpfinger M. et Sobin L. H., 2005.** TNM Atlas. Guide illustré de la classification TNM/p TNM des tumeurs malignes. 5th éd. Springer, New York.
- [75] **Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR.** A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998;49:91–5.
- [76] **Feest TG, Round A, Hamad S.** Incidence of severe acute renal failure in adults: results of a community based study. *BMJ* 1993;306:481–3.
- [77] **Liano F, Pascual J,** the Madrid Acute Renal Failure Study group. Epidemiology of acute renal failure: a prospective multicenter, community-based study. *Kidney Int* 1996;50:811–8.
- [78] **Guérin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L,** for the Rhône-Alpes area study group on acute renal failure. Initial vs delayed acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:872–9.
- [79] **Stevens PE, Tamimi NA, Al Hasani MK, Mikail AI,** Kearney E, Lapworth R, et al. Non-specialist management of acute renal failure. *QJM* 2001;94:533–40.
- [80] **Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, et al.** Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM* 2002;95:579–83.
- [81] **Cole L, Bellomo R, Silvester W, Reeves JH,** for the Victorian severe acute renal failure study group. A prospective, multicenter study of the epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure in a “closed” ICU system. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:191–6.
- [82] **Brivet FG, Kleinknecht D, Loirat P, Landais PJM,** the French Study Group on Acute Renal Failure. Acute renal failure in intensive care units. Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 1996;24:192–8.
- [83] **De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al.** Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 2000;26:915–21.
- [84] **Bellomo R, Kellum J, Ronco C.** Acute renal failure: time for consensus. *Intensive Care Med* 2001;27:1685–8.
- [85] **Ostermann ME, Chang RWS, for the Riyadh ICU Program users group.** Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus. *Intensive Care Med* 2005;31:250–6.

-
- [86] **Brivet FG, Aegerter P, Jacobs FM, Guidet B.** Epidemiology of acuterenal failure in Paris and its suburb between 1993 and 2002 (Cub-Reanetwork). *Intensive Care Med* 2005;31 [abstract (in Press–18thESICM Congress)].
- [87] **Liano F, GallegoA, Pascual J, Garcia-Martin F, Teruel JL, Marcen R et al.** Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectivel contrasted study. *Nephron* 1993;63:21–31.
- [88] **Cosentino F, Chaff C, PiedmonteM.** Risk factors influencing survivalin ICU acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(suppl.4):179–82.
- [89] **Spiegel DM, Ulian ME, Zerbe GO, Berl T.** Determinants of survivaland recovery in acute renal failure patients dialyzed in intensive careunits. *Am J Nephrol* 1991;11:44–7.
- [90] **Biesenbach G, Zazgornik J, KaiserW, Grafinger P, Stuby U, Necek S.**Improvement in prognosis of patients with acute renal failure over aperiod of 15 years: an analysis of 710 cases in a dialysis center. *Am JNephrol* 1992;12:319–25.
- [91] **Uchino S, Doig GS, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, SchetzM,et al.** Beginning and Ending Supportive Therapy for the kidney(B.E.S.T Kidney) Investigators. Diuretics and mortality in acute renalfailure.*Crit Care Med* 2004;32:1669–77.
- [92] **Bullock ML, Umen AJ, Finkelstein M, Keane W.** The assessment ofrisk factors in 462 patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis*1985;5:97–103.
- [93] **Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage B, Himmelfarb J, Ikizler TA, et al.** for the Program to Improve Care in Acute RenalDisease (PICARD). Spectrum of acute renal failure in the intensiveware unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613–21.
- [94] **Metnitz PGH, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al.**Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy onoutcome in critically ill patients.*Crit Care Med* 2002;30:2051–8.
- [95] **Liano F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E,** the Madrid acute renal failure study group. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int* 1998;53:S16–24.
- [96] **Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R.** Community-acquiredacute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;2:191–8.
- [97] **Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, ColardynFA.**Acute renal failure in patients with sepsis ina surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am SocNephrol* 2003;14:1022–30
- [98] **Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.** Acute renal failure.*Lancet* 2005;365:417-30.

-
- [99] **R.Sari-Hamidou,N.Hamel,M.Benmansour**. Insuffisance Rénale Aigue: Aspects étiologiquesService de Néphrologie CHU Tlemcen (VI Congrès Marocain de Néphrologie ,15et16 Mars 2007)
- [100] **Bergstrom A., Pisani P., Tenet V., Wolk A.et Adami H.O., 2001**. Overweight as an Avoidable Cause of Cancer. In. Eur. Int. J. Cancer.; 91: 421-30.
- [101] **Calle E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., 2003**. Overweight, Obesity and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. N. Engl. J. Med.; 348: 1625-38.
- [102] **WCRF/ AICR, 2007**. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington DC, 517 p.
- [103] L. Monassier. Strasbourg, Pharmacologie DCEM3 «Les anticancéreux » 2012chap 22 chimio anticancéreuse.
- [104] **Ysebaert DK, De Greef KE, vercauteren SR et al.2000** Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury.Nephrol Dial Transplant 15:1562-74
- [105] **Noiri E, Nakao A, Uchida K et al 2001**. Oxidative and nitrosativestress in acute renal ischemia. Am J physiol renal physiol281 :F948-57
- [106] **Benedetti JL, Auger PL, phaneuf D, samuel O, stengel B 2003**,effets de l'environnement sur divers organes et systèmes. In : environnement et santé publique-fondement et pratique, pp 747-777. Edisem/ tec & doc, Acton Vale/paris.
- [107] **Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV**.Biomarkers of acute kidney injury. Ann Rev PharmacolToxicol. 2008(48):463-93.
- [108] **Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V**. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure.ClinNephrol 2004;62:344—50.
- [109] **Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, PietruckF, Janssen O, et al**. Early detection of acute renal failure byserumcystatin C. Kidney Int 2004;66:1115—22.
- [110] **Michael G. Shlipak, M.D., M.P.H., Kunihiro Matsushita, M.D., Ph.D., Johan Ärnlöv, M.D., Ph.D., Lesley A. Inker, M.D., Ronit Katz, D.Phil et al**.for the CKD Prognosis Consortium*Cystatin C versus Creatinine in Determining Risk Based on Kidney Function. The New England Journal of Medicine nengl j med 369;10 nejm.org september 5, 2013.

[111] **Jacobsson B, Lignelid H, Bergerheim US.** Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers for renal cell carcinomas. *Histopathology* 1995; 26:559-64.

[112] **Uchida K, Gotoh A.** Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 121-8.

[113] **Abrahamson M, Buttle DJ, Mason RW, Hansson H, Grubb A, Lilja H, et al.** Regulation of cystatin C activity by serine proteinases. *Biomed Biochim Acta* 1991; 50: 587-93.

[114] **Coca SG, Parikh CR.** Urinary biomarkers for acute kidney injury : Perspectives on translation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:481-90.

[115] **Silkensen JR, Agarwal A, Nath KA, Manivel JC, Rosenberg ME.** Temporal induction of clusterin in cisplatin nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol* 1997;8:302–5. [PubMed: 9048350]

[116] **Johan M. Lorenzen, Carsten Hafer, Robert Faulhaber-Walter, Philipp Kümpers, Jan T. Kielstein, Hermann Haller and Danilo Fliser.** Osteopontin predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 531–537

[117] **Denecke B, Graber S, Schafer C, Heiss A, Woltje M, Jahnen-Dechent W.** Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem. J* 2003;376:135–45. [PubMed: 12943536]

[118] **Zhou H, Pisitkun T, Aponte A, Yuen PS, Hoffert JD, et al.** Exosomal fetuin-A identified by proteomics: a novel urinary biomarker for detecting acute kidney injury. *Kidney Int* 2006;70:1847–57. [PubMed: 17021608]

[119] **Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al.** Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*, 1998 ; 273 : 4135-4142.

[120] **Vaidya V S, Ramirez V, Ichimura T, et al.** Urinary kidney injury molecule-1 : a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006 ; 290:F517-529.

[121] **Ichimura T, Hung CC, Yang Sa, et al.** Kidney injury molecule-1 : a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004 ; 286 : F552-563.

[122] **Zhou Y, Vaidya V S, Brown RP, et al.** Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium. *Toxicol Sci*, 2008 ; 101 : 159-170.

-
- [123] **Prozialeckwc, Vaidyavs, Liu J, Et al.** Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney int*, 2007 ; 72 : 985-993.
- [124] **Jost G, Pietsch H, SO M Me R J, Et al.** Retention of iodine and expression of biomarkers for renal damage in the kidney after application of iodinated contrast media in rats. *investradiol*, 2009 ; In Press.
- [125] **Perez-rOjaS j, BlanCOja, Cruz C, et al.** Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity. *am J Physiol renal Physiol*, 2007 ; 292 : F131-139.
- [126] **Vantimmeren MM, Bakkersj, Vaidyavs, Et al.** Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy. *am J Physiol renal Physiol*, 2006 ; 291 : F456-464.
- [127] **Cheng, Bridenbaughea, Akintolaad, Et al.** Increased susceptibility of aging kidney to ischemic injury : identification of candidate genes changed during aging, but corrected by caloric restriction. *am J Physiol renal Physiol*, 2007 ; 293 : F1272-1281.
- [128] **DeborstMH, VantimmerenMM, Vaidyavs, et al.** induction of kidney injury molecule-1 in homozygous ren2 rats is attenuated by blockade of the renin-angiotensin system or p38 MaP kinase. *am J Physiol renal Physiol*, 2007 ; 292 : F313-320.
- [129] FDA, European Medicine SagenCytoConsideradditionaltestresultswhenassessing New Drug Safety. Collaborative effort by Fda and eMea expected to yield additional safety data. 2008.
- [130] **Han Wk, Bailly V, Abichandanir, Et al.** Kidney injury molecule-1 (KiM-1) : a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney int*, 2002 ; 62 : 237-244.
- [131] **LiangosO, PerianayagamMC, Vaidyavs, Et al.** urinary n-acetyl-beta-(d)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J am socnephrol*, 2007 ; 18 : 904-912.
- [132] **Vaidyavs, WaikarSS, Ferguson Ma, et al.** Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin trans sci*, 2008 ; 1 : 200-208.
- [133] **Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Et Al.** neutrophilgelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*, 2005 ; 365 : 1231-1238.
- [134] **Dent Cl, Ma Q, DaStrala S, et al.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery : a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care*, 2007 ; 11 : r127.

-
- [135] **Nickolastl, O'rourkemj, Yang J, Et Al.** Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *ann intern Med*, 2008 ; 148 : 810-819.
- [136] **Laboratoire de Recherche CancerLab – n° 30.** Registre des cancers Tlemcen 2006-2010.
- [137] **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D Bray, F (2013).** **GLOBOCAN 2012 V1.0**, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
- [138] **GLOBOCAN 2008**, Fast stats, Algeria, Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008, <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- [139] **GuderWg, HofmAnn W.** Clinical role of urinary low molecular weight proteins : their diagnostic and prognostic implications. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008 ;241: S95-S98.
- [140] **Penders J, Delanghe Jr.** Alpha 1-microglobulin : clinical laboratory aspects and applications. *ClinChimActa*, 2004 ;346: 107-118.
- [141] **Itoh Y, EnomoTo H, Takagi K, Et al.** Human alpha 1-microglobulin in various hepatic disorders. *Digestion*, 1983 ;27: 75-80.
- [142] **WaikarSs, BonventreJv.** Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am SocNephrol*, 2009 *In Press*.
- [143] **Parikh CR, Mishra J, Thiess En-Philbrook H, Et al.** Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *KidneyInt*, 2006 ;70 : 199-203.
- [144] **Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Et al.** Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am SocNephrol* 2005;16:3046-52.
- [145] **Portilla D, Dent C, Sugaya T, Et al.** Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*, 2008 ;73 : 465-472.
- [146] **Cheyron D, Daubin C, Poggioli J, Ramakers M, Houillier P, Charbonneau P, et al.** Urinary measurement of Na⁺/H⁺ exchanger isoform 3 (NHE3) protein as new marker of tubule injury in critically ill patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2003;42:497—506.
- [147] **Nilsson-Ehle P, Grubb A.** New markers for the determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney IntSuppl* 1994;47:S17—19.

-
- [148] **Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P.** Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9: R139—143.
- [149] **Koch Nogueira Pc, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P.** Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr. Nephrol* 1998;12:572–75. [PubMed: 9761357]
- [150] **Tugay S, Bircan Z, Caglayan C, Arisoy AE, Gokalp AS.** Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. *Pediatr. Nephrol* 2006;21:1389–92. [PubMed:16897006]
- [151] **Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al.** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1297—303.
- [152] **Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al.** Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007;11:R84.
- [153] **Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231—8.
- [154] **Brunner HI, Mueller M, Rutherford C, Passo MH, Witte D, Grom A, et al.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of nephritis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2577—84.
- [155] **Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, et al.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 2007;11:R127.
- [156] **Wagener G, Gubitosa G, Wang S, Borregaard N, Kim M, Lee HT.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2008;52:425—33.
- [157] **Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N, et al.** Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. *Ann Intern Med* 2008;148:810—9.
- [158] **Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum

creatinine and EGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:295—6.

[159] **Dr. Manuèle Adé-Damilano.** Rein et voies urinaires. University of Fribourg, Department of Medicine, division of histology.

[160] **Larousse médicale 2008**

[161] **Touchard G.** Histologie fonctionnelle du rein. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-016-A-10: 1996; 1-8.

[162] **Chatelanat F.** Anatomie et histologie du rein. Flammarion: 1979; 1-39.

[163] **Brenner.** The kidney, Philadelphia : WB Saunders, 1996.

[164] **L. Monassier.** Chimiothérapie anticancéreuse, Pharmacologie, DCEM3. Strasbourg - 2012.

[165] Les anticancéreux, pharmaceutique.

[166] **Uy Emilie.** Les traitements anti cancéreux .Vasseur Anais UE2 Cancerologie

[167] Chimiothérapie anticancéreuse et modificateurs de la réponse biologique. faculté de médecine de strasbourg . Cancerologie clinique onco-hématologie. année 2005-2006

[168] **Vidal 2012**, décembre 2011

[169] Faculté de Médecine de Strasbourg, Pharmacologie Clinique DCEM3 2005/2006

[170] **Pr. Philippe Lechates, C. Loichot.** « Les anticancéreux cytotoxiques ». Faculté de médecine, université Paris-VI. Pharmacologie, DCEM1, Service de pharmacologie. janvier 2006.

[171] **Vincent Launay-Vacher, Corinne Isnard-Bagnis, Nicolas Janus, Svetlana Karie, Gilbert Deray.** Bulletin du Cancer. Volume 95, 96-103, FMC Oncogériatrie, Formation SFC. Service de néphrologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière. 2007.

[172] **Meijer S, Mulder N.H, Sleijfer D.T, de Jong P.E, Sluiter W.J, Schraffordt Koops H.** Nephrotoxicity of cis-diamminedichloride platinum CDDP during remission-induction and maintenance chemotherapy of the testicular carcinoma *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005 ; 8 : 27-30

[173] **Brock P.R, Kolioukas D.E, Barratt T.M, Yeomans E, Pritchard J.** Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children *J. Pediatr.* 1991 ; 118 : 531-534

-
- [174] **Safirstein R., Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J.** Cisplatin nephrotoxicity *Am. J. Kidney Dis.* 2005 ; 8 : 356-367
- [175] **Schilsky R, Anderson T.** Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cis-diamminedichloroplatinum II *Ann. Intern. Med.* 2005 ; 90 : 929-931
- [176] **Seguro A.C, Shimizu M.H, Kudo L.H, dos Santos Rocha A.** Renal concentration defect induced by cisplatin. The role of thick ascending limb and papillary collecting duct *Am. J. Nephrol.* 1989 ; 9 : 59-65
- [177] **Kim S.W, Lee J.U, Nah M.Y, Kang D.G, Ahn K.Y, Lee H.S.** Cisplatin decreases the abundance of aquaporin water channels in rat kidney *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001 ; 12 : 875-882
- [178] **Bagnis C, Beaufile H, Jacquiaud C, Adabra Y, Jouanneau C, Le Nahour G.** Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001 ; 16 : 932-938
- [179] **Brillet G, Deray G, Lucsko M, Faucher C, Aubert P, Rottembourg J .** Definitive end-stage chronic kidney failure after cisplatin treatment *Nephrologie* 1993 ; 14 : 227-229
- [180] **Safirstein R, Winston J, Moel D, Dikman S, Guttenplan J.** Cisplatin nephrotoxicity insights into mechanism *Int. J. Androl.* 2005 ; 10 : 325-346
- [181] **Tsuruya K, Ninomiya T, Tokumoto M, Hirakawa M, Masutani K, Taniguchi M.** Direct involvement of the receptor-mediated apoptotic pathways in cisplatin-induced renal tubular cell death *Kidney Int.* 2003 ; 63 : 72-82
- [182] **Megyesi J, Safirstein R, Price P.** Induction of p21 in the kidney tubule cells affects the course of cisplatin-induced acute renal failure *J. Clin. Invest.* 1998 ; 101 : 777
- [183] **Ramesh G, Reeves W.** TNF-alpha mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity *J. Clin. Invest.* 2002 ; 110 : 835-842
- [184] **Litterst C, Torres I, Guarino A.** Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP II *J Clin Hematol Oncol* 2005 ; 7 : 169-178
- [185] **Safirstein R, Daye M, Miller P, Guttenplan J.** Renal disposition and metabolism of liganded platinum: implications to toxicity *Fed. Proc.* 2005 ; 40 : 651A
- [186] **Safirstein R, Miller P, Guttenplan J.** Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney *Kidney Int.* 2005 ; 25 : 753-758
- [187] **Launay-Vacher V, Mercadal L, Deray G.** *GPR Anticancéreux. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal* Paris: Méditations International (2003).

-
- [188] **Gorodetsky R, Vexler A, Bar-Khaim Y, Biran H.** Plasma platinum elimination in a hemodialysis patient treated with cisplatin *Ther. Drug Monit.* 2005 ; 17 : 203-206
- [189] **Ozols R.F, Corden B.J, Jacob J, Wesley M.N, Ostchega Y, Young R.C.** High-dose cisplatin in hypertonic saline *Ann. Intern. Med.* 2005 ; 100 : 19-24
- [190] **Castiglione F, Dalla Mola A, Porcile G.** Protection of normal tissues from radiation and cytotoxic therapy: the development of amifostine *Tumori* 1999 ; 85 : 85-91
- [191] **Capizzi R.L.** Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects *Semin. Oncol.* 1999 ; 26 : 72-81
- [192] **Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roulet B.** Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer *J. Clin. Oncol.* 1996 ; 14 : 2101-2112
- [193] **Schuchter L, Hensley M, Meropol N, Winer E.** 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice. Guidelines of the american society of clinical oncology *J. Clin. Oncol.* 2002 ; 20 : 2895-2903
- [194] **Howell S.B., Pfeifle C.L., Wung W.E., Olshen R.A., Lucas W.E., Yon J.L.** Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection *Ann. Intern. Med.* 2005 ; 97 : 845-851
- [195] **JORKASKY DK, SINGER I.** Drug-induced tubulo-interstitial nephritis : special cases. *Semin. Nephrol.* 1990 ; 8 : 62-71
- [196] **SCHACHT RG, FEINER HD, GALLO GR, LIEBERMAN A, BALDWIN DS.** Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1990 ; 48 : 1328-1334
- [197] **BRODER LE, CARTER SK.** Pancreatic islet cell cancer. II. Results of therapy with streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1990 ; 34 : 993-1000
- [198] **FENNELL JS, FALLS WF.** Streptozotocin nephrotoxicity. Studies on the defect in renal tubular acidification. *Clin. Nephrol.* 1990 ; 15 : 97-101
- [199] **LEVIN ML.** Patterns of tubulointerstitial damage associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Semin. Nephrol.* 1990 ; 8 : 55-61
- [200] **MURRAY T.G.** - Drug-induced chronic tubulo-interstitial renal disease. In : R.S. Cotran (ed.). Tubulo-interstitial nephropathies. Contemporary Issues in Nephrology N° 10. - Churchill Livingstone, ed., New York, 1990, pp. 187-209.
- [201] **CHURG J., COTRAN R.S., SINNIAH R., SAKAGUCHI M., SOBIN L.H.** Analgesic nephropathy. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis. In : Renal disease. Classification and atlas of tubulo-interstitial diseases. - Igaku Shoin, ed., Tokyo, 1990, pp. 55-76.

-
- [202] **SCHACHT RG, FEINER HD, GALLO GR, LIEBERMAN A, BALDWIN DS.** Nephrotoxicity of nitrosoureas. *Cancer* 1990 ; 48 : 1328-1334
- [203] **HUMES H.D., WEINBERG J.M.** Toxic nephropathies. In : B.M. Brenner, F.C. Rector (eds). *The Kidney*, vol. II. - WB Saunders, ed., Philadelphia, 1990, pp. 1491-1532.
- [204] **PIRANI C.L., SILVA F.G, APPEL G.B.** - Tubulointerstitial disease in multiple myeloma and other non renal neoplasia. In : R.S. Cotran, B.M. Brenner, J.H. Stein (eds), *Tubulointerstitial nephropathies. Contemporary issues in Nephrology*, Vol. 11. - Churchill Livingstone, ed., Edinburgh, 1990, pp. 287-334.
- [205] **PITMAN SW, PARKER LM, TATTERSALL MH.** Clinical trial of high dose methotrexate (NSL-740) with citrovorum factor (NSL-3590). Toxicologic and therapeutic observations (Part 3). *Cancer Chemother. Rep.* 1990 ; 6 : 43-49
- [206] **PITMAN SW, FREI E Weekly.** methotrexate-calcium leucovorin rescue : effect of alkalinization on nephrotoxicity ; pharmacokinetics in the CNS ; and use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat. Rep.* 1990 ; 61 : 695-701
- [207] **Skinner R., Sharkey I., Pearson A.** Ifosfamide, Mesna and nephrotoxicity in children *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 11 : 173-190
- [208] **Suarez A., McDowell H., Niaudet P., Comoy E., Flamant F.** Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an international society of pediatric oncology report *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 9 : 2177-2182
- [209] **Stuart-Harris R., Harper P., Parson C.** High-dose alkylation therapy using ifosfamide infusion with Mesna in the treatment of adult soft-tissue sarcoma *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005 ; 11 : 69-74
- [210] **Izzedine H., Launay-Vacher V., Isnard-Bagnis C., Deray G.** Drug-induced Fanconi's syndrome *Am. J. Kidney Dis.* 2003 ; 41 : 292-309
- [211] **BÉNÉDICTE STENGEL, PIERRE SIMON.** Néphrotoxicité d'origine iatrogène, professionnelle ou environnementale
- [212] **DR Omar Dahmani, DR Amal Belcaid, DR Ouafa El azzouzi, DR Hayat El hami.** La fonction tubulaire
- [213] **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20; 155(6):408.
- [214] **GLOBOCAN 2008,** Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Traitement : INCa 2010

[215] **Aurélien Belot, Michel Velten, Pascale Grosclaude, Nadine Bossard, Guy Launoy, Laurent Remontet, Ellen Benhamou, Laurence Chérié-Challine et al.** Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005.

[216] **Berger AH and Pandolfi PP.** Etiology of cancer: cancer susceptibility syndromes. **DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2011).** Cancer: Principles & Practice of Oncology. (9th Édition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. Chapter 14.

[217] **Risch NJ and Whittemore AS.** Genetic concepts and methods in epidemiologic research. Schottenfeld, D. & Fraumeni, J. F. Jr. (eds.). (2006). Cancer Epidemiology and Prevention. (3rd Édition). New York: Oxford University Press. Chapter 7: pp: 89-98.

[218] **Friedl A, Stoesz SP, Buckley P, Et Al.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in normal and neoplastic human tissues. Cell type-specific pattern of expression. *Histochem J*, 1999 ; 31 : 433-441.

[219] **B. Coiffier.** Les Lymphomes non hodgkiniens. Présentation clinique, traitement et évolution. Ed. Roche. Pharma. 1999

[220] **Professeur Jean-Jacques SOTTO, Docteur Rémy GRESSIN.** Les lymphomes malins non hodgkiniens (164a) Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble Mars 2005.

[221] **P. Delanaye, G. Claisse, M. Mehdi, N. Maillard, B. Lambermont, B. Dubois, P. Damas, J.-M. Krzesinski, J. Morel, A. Lautrette, E. Cavalier, et al.** Déterminant physiologique du NGAL sanguin et discordance entre NGAL sanguin et urinaire. 41ème Congrès-2013-Paris.

[222] **Han Wk, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre Jv.** Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62:237—44.

[223] **Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al.** The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 2005; 579:773–777.

[224] **Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al.** Biomarkers for the diagnosis and the risk stratification of acute kidney injury : A systematic review. *Kidney Int* 2008;73:1008-16.

[225] **Skinner R., Sharkey I., Pearson A.** Ifosfamide, Mesna and nephrotoxicity in children *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 11 : 173-190

[226] **Suarez A., McDowell H., Niaudet P., Comoy E., Flamant F.** Long-term follow-up of

ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an international society of pediatric oncology report *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 9 : 2177-2182

[227] **Stuart-Harris R., Harper P., Parson C.** High-dose alkylation therapy using ifosfamide infusion with Mesna in the treatment of adult soft-tissue sarcoma *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005 ; 11 : 69-74

[228] **Izzedine H., Launay-Vacher V., Isnard-Bagnis C., Deray G.** Drug-induced Fanconi's syndrome *Am. J. Kidney Dis.* 2003 ; 41 : 292-309 [cross-ref]

[229] **van Hazel G.A., Scott M., Rubin J., Moertel C.G., Eagan R.T., O'Connell M.J.** Pharmacokinetics of mitomycin C in patients receiving the drug alone or in combination *Cancer Treat. Rep.* 2005 ; 67 : 805-810

[230] **Schilcher R.B., Young J.D., Ratanatharathorn V., Karanes C., Baker L.H.** Clinical pharmacokinetics of high-dose mitomycin C *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2005 ; 13 : 186-190

[231] **Erlichman C., Rauth A.M., Battistella R., Fine S.** Mitomycin C pharmacokinetics in patients with recurrent or metastatic colorectal carcinoma *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005 ; 65 : 407-411

[232] **Lesesne J.B., Rothschild N., Erickson B., Korec S., Sisk R., Keller J.** Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 7 : 781-789

[233] **Cantrell J.E., Phillips T.M., Schein P.S.** Carcinoma-associated hemolytic-uremic syndrome: a complication of mitomycin C chemotherapy *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 3 : 723-734

[234] **Hanna W.T., Krauss S., Register R.F., Murphy W.M.** Renal disease after mitomycin C therapy *Cancer* 2005 ; 48 : 2583-2588

[235] **Gulati S.C., Sordillo P., Kempin S., Reich L., Magill G.B., Scheiner E.** Microangiopathic anemia observed after treatment of epidermoid carcinoma with mitomycin C and 5-fluorouracil *Cancer* 2005 ; 45 : 2252-2257

[236] **Bayle F., Vialtel P., Bastrenta F., Swiercz P., Dechelette E., Pin I.** Thrombotic microangiopathy and chronic renal failure caused by mitomycin C in 4 women treated for breast cancer *Nouv. Presse Med.* 2005 ; 11 : 2300-2301

[237] **Liu K., Mittelman A., Sproul E.E., Elias E.G.** Renal toxicity in man treated with mitomycin C *Cancer* 2005 ; 28 : 1314-1320

-
- [238] **Lyman N.W., Michaelson R., Viscuso R.L., Winn R., Mulgaonakar S., Jacobs M.G.** Mitomycin-induced hemolytic-uremic syndrome. Successful treatment with corticosteroids and intense plasma exchange *Arch. Intern. Med.* 2005 ; 143 : 1617-1618
- [239] **Jackson A.M., Rose B.D., Graff L.G., Jacobs J.B., Schwartz J.H., Strauss G.M.** Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy *Ann. Intern. Med.* 2005 ; 101 : 41-44
- [240] **Medina P.J., Sipols J.M., George J.N.** Drug-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome *Curr. Opin. Hematol.* 2001 ; 8 : 286-293
- [241] **Aapro M., Martin C., Hatty S.** Gemcitabine-a safety review *Anticancer Drugs* 1998 ; 9 : 191-201
- [242] **Fung M.C., Storniolo A.M., Nguyen B., Arning M., Brookfield W., Vigil J.** A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy *Cancer* 1999 ; 85 : 2023-2033
- [243] **Rozenberg S., Lotze M.** A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukine 2 or high-dose interleukine 2 alone *N. Engl. J. Med.* 2005 ; 316 : 889-897
- [244] **Rechner I., Brito-Babapulle F., Fielden J.** Systemic capillary leak syndrome after granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) *Hematol. J.* 2003 ; 4 : 54-56
- [245] **Azevedo A.M., Goldberg Tabak D.** Life-threatening capillary leak syndrome after G-CSF mobilization and collection of peripheral blood progenitor cells for allogeneic transplantation *Bone Marrow Transplant.* 2001 ; 28 : 311-312
- [246] **Pulkkanen K., Kataja V., Johansson R.** Systemic capillary leak syndrome resulting from gemcitabine treatment in renal cell carcinoma: a case report *J. Chemother.* 2003 ; 15 : 287-289
- [247] **De Pas T., Curigliano G., Franceschelli L., Catania C., Spaggiari L., de Braud F.** Gemcitabine-induced systemic capillary leak syndrome *Ann. Oncol.* 2001 ; 12 : 1651-1652
- [248] **Yamamoto K., Mizuno M., Tsuji T., Amano T.** Capillary leak syndrome after interferon treatment for chronic hepatitis C *Arch. Intern. Med.* 2002 ; 162 : 481-482
- [249] **Zuber J., Martinez F., Droz D., Oksenhendler E., Legendre C.** Alpha-interferon-associated thrombotic microangiopathy: a clinicopathologic study of 8 patients and review of the literature *Medicine* 2002 ; 81 : 321-331

-
- [250] **Rosenstein M., Ettinghausen S., Rosenberg S.** Extravasation of intravascular fluid mediated by the systemic administration of recombinant interleukin-2 *J. Immunol.* 2005 ; 137 : 1735-1742
- [251] **Mercatello A., Hadj-Aissa A., Negrier S., Allaouchiche B., Coronel B., Tognet E** Acute renal failure with preserved renal plasma flow induced by cancer immunotherapy *Kidney Int.* 1991 ; 40 : 309-314
- [252] **Guleria A.S., Yang J.C., Topalian S.L., Weber J.S., Parkinson D.R., MacFarlane M.P.** Renal dysfunction associated with the administration of high-dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal carcinoma *Clin. Oncol.* 1994 ; 12 : 2714-2722
- [253] **Schwartz R.N., Stover L., Dutcher J.** Managing toxicities of high-dose interleukin-2 *Oncology* 2002 ; 16 : 11-20
- [254] **Quan W., Brick W., Vinogradov M., Taylor W.C., Khan N., Burgess R.** Repeated cycles with 72-hour continuous infusion interleukin-2 in kidney cancer and melanoma *Cancer Biother. Radiopharm.* 2004 ; 19 : 350-354
- [255] **Quesada J.R., Talpaz M., Rios A., Kurzrock R., Gutterman J.U.** Clinical toxicity of interferons in cancer patients: a review *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 4 : 234-243
- [256] **Yamamoto K., Mizuno M., Tsuji T., Amano T.** Capillary leak syndrome after interferon treatment for chronic hepatitis C *Arch. Intern. Med.* 2002 ; 162 : 481-482
- [257] **Ferrara N.** Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis *Kidney Int.* 1999 ; 56 : 794-814
- [258] **Remuzzi G., Benigni A.** Repairing renal lesions: will VEGF be the builder *Kidney Int.* 2000 ; 58 : 2594-2595
- [259] **Brown L.F., Berse B., Tognazzi K., Manseau E.J., Van de Water L., Senger D.R.** Vascular permeability factor mRNA and protein expression in human kidney *Kidney Int.* 1992 ; 42 : 1457-1461
- [260] **Kretzler M., Schroppel B., Merkle M., Huber S., Mundel P., Horster M.** Detection of multiple vascular endothelial growth factor splice isoforms in single glomerular podocytes *Kidney Int.* 1998 ; 67 (suppl) : S159-S161
- [261] **Kim K.J., Li B., Winer J., Armanini M., Gillett N., Phillips H.S.** Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo *Nature* 1993 ; 362 : 841-844

[262]Presta L.G., Chen H., O'Connor S.J., Chisholm V., Meng Y.G., Krummen L.
Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the
therapy of solid tumors and other disorders *Cancer Res.* 2005 ; 57 : 4593-4599

**[263] Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J.,
Heim W.** Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal
cancer *N. Engl. J. Med.* 2004 ; 350 : 2335-2342

ANNEXES

ANNEXE 01 : QUESTIONNAIRE REMPLI DANS L'ETUDE

Etude de la néphrotoxicité de la chimiothérapie

<u>Identification du sujet</u>	
Numéro d'identification :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Date :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Centre :	
Nom :	
Prénom :	
Date de Naissance :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Age :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Adresse :	<input type="checkbox"/>
.....	
N°Téléphone :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
-	<input type="checkbox"/>
-	
-	
<u>Anthropométrie</u>	
Poids (Kg) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Taille (cm) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Périmètre ombilical	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<u>Type de neoplasie</u>	
Neopl :asie	
Chirurgie	
Radiotherapie.....	
Métastase :	
- Nombre	
- Localisation	

Antécédents

I.- Antécédents personnels :

Oui 1, Non 2

Si Oui :

Laquelle

II.- Antécédents familiaux de cancer

- Oui 1, Non 2

- Lesquels

III.- Antécédents familiaux d'insuffisance rénale

- Oui 1, Non 2

Histoire du cancer

Année de découverte

Durée d'évolution

Circonstance de découverte

.....
.....

Traitement antimitotique

Protocole

Duree.....

Rythme.....

Nombre de cures necessaire

Med 1	dose1.....	duree 1.....
Med 2	dose2.....	duree 2.....
Med 3	dose3.....	duree 3
Med 4	dose4.....	duree 4.....
Med 5	dose5.....	duree 5.....

Traitement Associe

AINS doseA..... duree A.....

AMINOSIDESdoseB..... duree B.....

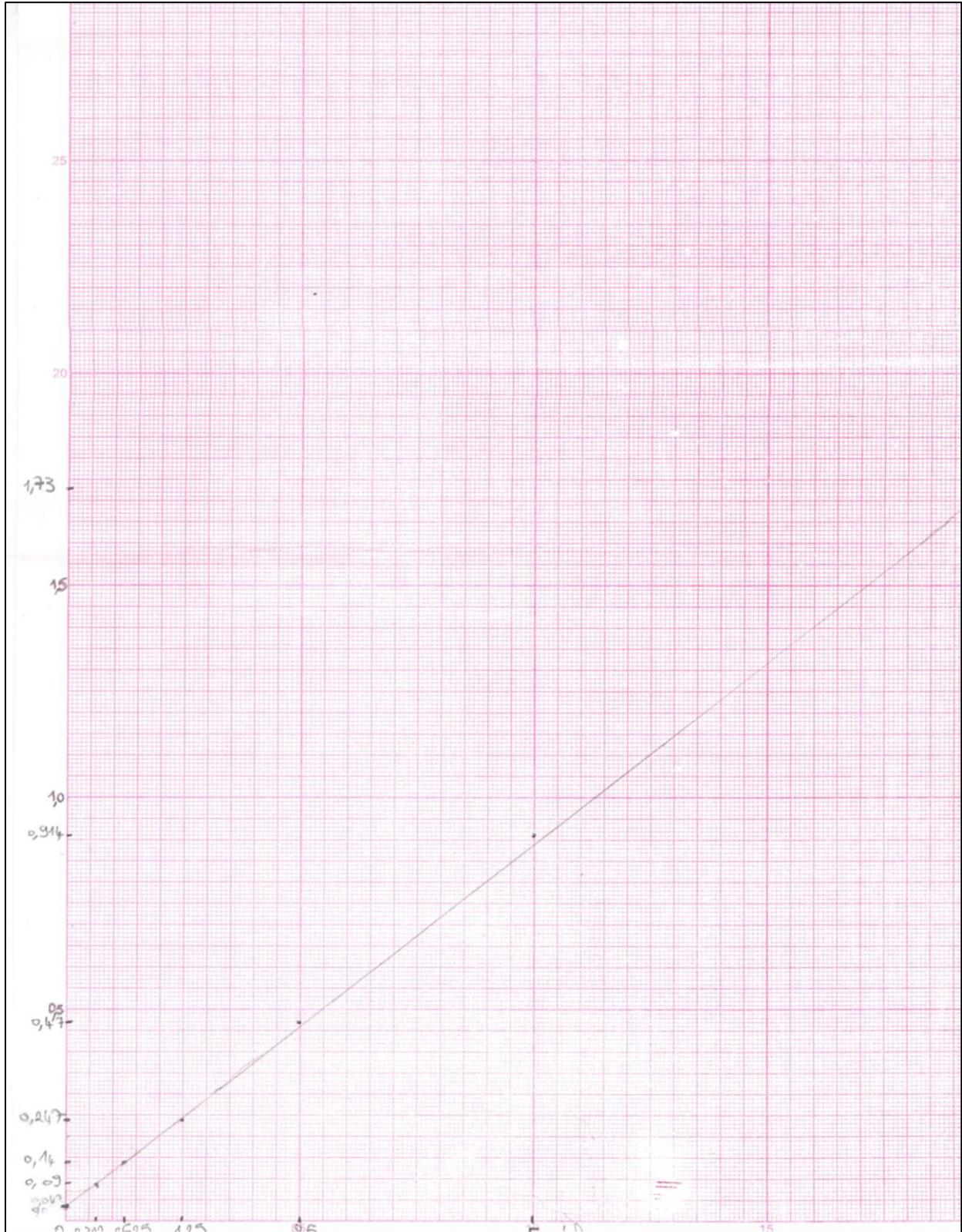
AUTRESdoseC..... duree C.....

Bilan biologique associe

GB
Hemoglobine
Plaquettes
CRP
TGO
TGP
Bilirubine
Urée
Creatinine

NOM Prenom			Age	
Neoplasie				
Urre0				
Creatinime 0				
Clairance 0				
NGAL0				
KIM 0				
UREE 1				
CEATININE 1				
CLAIRANCE1				
NGAL 1				
KIM 1				
UREE 2				
CREATININE 2				
CLAIRANCE 2				
NGAL 2				
UREE 3				
CREATININE 3				
CLAIRANCE 3				
NGAL 3				
KIM 3				
UREE 4				
CREATININE 4				
CLAIRANCE 4				
NGAL 4				
KIM 4				
UREE 5				
CREATININE 5				
CLAIRANCE 5				
NGAL 5				
KIM 5				
UREE 6				
CREATININE6				
CLAIRANCE 6				
UREE 7				
CREATININE 7				
CLAIRANCE 7				
NGAL 7				
KIM 7				
UREE 8				
CREATININE 8				
CLAIRANCE 8				

ANNEXE 02 : COURBE D'ETALONNAGE DU DOSAGE ELISA



Résumé :

La tolérance rénale des anticancéreux est un problème d'actualité lié à la fois à la toxicité intrinsèque de certaines chimiothérapies anticancéreuses et au terrain représenté par le patient cancéreux lui-même. La néphrotoxicité de ces molécules peut être révélée par des marqueurs précoces de souffrance rénale.

Ce travail est une étude cohorte analytique type avant/après ayant intéressé 26 femmes et 16 hommes, d'âge moyen de 45 ans, atteints d'une maladie cancéreuse dont le cancer du sein représente 49% des cas. Ces patients sont soumis à une chimiothérapie anticancéreuse et suivis pendant quatre cures.

Les taux moyens du NGAL urinaires et leurs extrêmes restent dans les normes (< 150 ng/ml) durant les 04 cures de chimiothérapie, ces taux s'élèvent après chaque cure mais sans signification statistique. Cependant, les valeurs moyennes du KIM-1 étaient supérieures à la normale avec une élévation après chaque cure mais qui n'est significative qu'au cours de la première. Ainsi, le KIM-1 semble être un marqueur sensible et spécifique de l'atteinte tubulaire. De plus, les valeurs moyennes de ces deux biomarqueurs étaient les plus élevées après la 4ème cure sans dégradation ultérieure de la fonction rénale, pouvant témoigner qu'une certaine souffrance tubulaire rénale a pu se développer après plusieurs cures sans toxicité rénale franche.

Dans la majorité des cas, les produits antimitotiques utilisés n'ont pas causé une toxicité rénale, ceci grâce à l'adaptation des posologies ainsi aux mesures de prévention établies.

Mots clé : insuffisance rénale aigue, néphrotoxicité, NGAL, KIM-1, clairance, médicament antimitotique.

Summary :

Renal tolerance of antimitotic drugs is a real problem which due to both the toxicity of some drugs and the sensitivity of patients with cancer. This nephrotoxicity can be revealed by early markers of renal injury.

This work is an analytical cohort study before / after type, interested 26 women and 16 men, mean age 45, with a cancer that breast cancer accounts for 49 % of cases. These patients have received chemotherapy and followed for four courses.

The average rates of urinary NGAL was normal (<150 ng /ml) during 04 courses of chemotherapy, these rates rise after each treatment but without statistical significance. However, the average values of the KIM-1 were above normal with an elevation after each course but it was significant only in the first time. The KIM - 1 can be a sensitive and specific marker of tubular lesion. The mean values of these two biomarkers were higher after the fourth treatment without further deterioration of renal function, which may reflect a renal tubular suffering could develop after several courses without real renal toxicity.

In most cases, antimitotic products used did not cause renal toxicity, this thanks to the dose adjustment and prevention measures established.

Keywords: acute renal injury, nephrotoxicity, NGAL, KIM -1, clearance, antimitotic drug

ملخص

يعتبر التسمم الكلوي بالادوية المضادة للسرطان من المشاكل التي تواجه الصحة حالياً وهذا يعود لعامل الدواء السام نفسه من جهة و حساسية مرضى السرطان من جهة اخرى. يمكن الكشف عن هذا التسمم بواسطة مؤشرات حيوية مبكرة للقصر الكلوي. هذا العمل عبارة عن دراسة تحليلية من نوع قبل و بعد تدور حول 26 امرأة و 16 رجل مصاب بالسرطان و بمعدل سن 45 سنة يتابعون لمدة 4 حصص من العلاج الكيميائي. معدل نسب المؤشر NGAL بقيت عادية خلال الحصص الاربعة رغم ارتفاعها بعد كل حصة بدون فرق حقيقي يبدو ان للمؤشر KIM1 اكير قيمة في الكشف المبكر عن القصر الكلوي. من جهة اخرى نسب المؤشرين قد ارتفعت بعد الحصة الرابعة ولكن دون تذبذب في القدرات الكلوية وهذا يدل على ظهور ضرر كلوي بدون الوصول الى القصر الكلوي في معظم الحالات هذه الادوية لم تسبب تسمما كلويا و هذا بفضل تحديد الجرعات المقدمة و الاحتياطات المتخذة

الكلمات المفتاحية: قصر كلوي تسمم كلوي دواء السرطان NGAL KIM1