

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. MIRA - Béjaïa



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Filière Sciences Biologiques
Spécialité Pharmaco-toxicologie

Réf.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Études prospective et rétrospective de l'incidence
de toxicité rénale induite par le cisplatine chez les
patients traités par ce médicament**

Présenté par : BENALLAOUA Sara & BELDJERROU Amel

Soutenu le : 26 Juin 2023

Devant le jury composé de :

Dr KARA S.	MCB	Présidente
Dr BELKACEM N.	MCB	Examineur
Dr BAHLOUL N.	MCB	Encadreur
Dr BENIDIRI A.	Docteur	Co-Encadrant
Pr MAZOUZI C.	Professeur	Invité
Dr IDRIS F.	Docteur	Invité

Année universitaire : **2022 / 2023**

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant qui nous a donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour réaliser ce travail.

Notre gratitude la plus profonde et nos remerciements les plus sincères à notre promotrice Mme CHERAFTI N pour son suivie, ses conseils précieux, ses orientations.

Nos vifs remerciements pour les membres du jury, nous tenons à remercier Mme KARAS et Mr BELKACEM N qui ont accepté d'évaluer ce modeste travail.

Un grand merci à Dr Benidiri pour son aide précieux

Nos remerciements vont aussi vers le personnel du service oncologie de Bejaia pour leurs chaleureux accueils grâce à l'approbation du Pr MAZOUZI sans oublier Dr IDRIS qui nous a beaucoup aider a la réalisation de notre partie pratique.

On désire en outre remercier tous les membres du laboratoire central d'analyses du CHU de Bejaia pour leur sympathie, leur amitié. On a eu beaucoup de plaisir à travailler avec eux. Le cadre de travail était idéal.

Dédicaces

Grace a dieu tout puissant et en signe de reconnaissance à tous les sacrifices consentis pour notre réussite et la volonté pour mener a bien ce modeste travail qu'on dédie :

A mes chers parents pour leurs sacrifices, leur confiance, eux qui m'ont doté d'une éducation digne .

À mes frères et mes sœurs. Je vous souhaite une bonne continuation dans votre vie.

À toute ma famille,

A tous mes amis,

A ma chère binôme Amel,

À mes collègues de la promotion

SARA

Dédicace

C'est avec honneur et du profond du mon cœur que je dédie cet humble travail à tous ceux qui sont chers :

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne serai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles

A l'homme de ma vie

A celui qui s'est toujours sacrifié pour moi et mes frères pour nous voir réussir, Aujourd'hui ta grande fille te félicite par ce travail Pour ton soutien, ton affection et la confiance que vous m'avez accordé pour réaliser tous mes objectifs

A mes deux frères et ma sœur

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je vous porte 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 la mémoire de mon grand père

J'aurai souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie. Vous m'avez toujours fait preuve d'amour et d'affection, vous êtes toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur, aussi dans ce moment de joie, vous avez toutes mes pensées. Que votre âme repose en paix

A tous les membres de la famille BELDJERROU et OUSSAYAH source d'espoir et de motivation

A tous mes ami(e)s : Zahoua, Yousra, Lamia , Nadjet , Amine

La véritable amitié, ce n'est pas d'être inséparables, c'est d'être séparé et que rien ne change. ». Merci d'être qui vous êtes.

A ma chère binôme SARA

A toutes l'équipe AYLAN FAST & GOOD pour tous les bons moments passés

Table de matière

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviation

Introduction1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1.Cancer.....2

I.1.1 Généralités.....2

I.1.2. Mécanisme de formation d'un cancer.....2

I.1.3. Facteur de risques.....3

I.1.4. Système immunitaire et tumeurs3

 i. Déclenchement d'une réponse immunitaire anti-tumorale.....4

I.1.5.Traitements du cancer.....4

I.2.Cisplatine.....5

I.2.1.Définition5

I.2.2. Structure chimique.....6

I.2.3. Caractéristiques physico-chimique.....6

I.2.4. Pharmacologie du cisplatine.....6

I.2.5. Mécanismes moléculaires du cisplatine.....7

I.2.6. Effets secondaires de cisplatine.....8

I.3.Rein et néphrotoxicité de cisplatine.....8

I.3.1 Rein.....8

I.3.2. Histologie du rein.....9

I.3.3.Physiologie du rein.....11

I.3.4. Néphrotoxicité de cisplatine.....	11
I.3.5. Mécanisme de néphrotoxicité du cisplatine	12
I.3.6. Facteurs de risque de néphrotoxicité du cisplatine.....	13
I.3.7. Prévention de la néphrotoxicité du cisplatine	14

Chapitre II : Matériel et méthodes

Objectif de l'étude	15
II.1.Matériel.....	15
II-1.1. Matériel non biologique	15
II-1.2. Présentation de la population d'étude.....	15
II.2.Méthodes.....	16
II.2.1. Données cliniques	17
II.2.2.Données biologiques	17
II.2.3.Dosages des paramètres biochimiques	17
II.2.4. Analyses des données	19

Chapitre III : Résultats et discussion

III .1. Caractéristiques générales de la population étudiée.....	21
III.2. Répartition des patients selon le sexe	22
III.3. Répartition des populations selon l'âge	22
III.4.Répartition des patients selon les Daïras de la wilaya Béjaïa.....	23

III.5. Répartition des patients selon les protocoles thérapeutiques.....	24
III.6. Répartition des patients selon le type du cancer/les antécédents médicaux.....	26
III.7. Répartition des patients selon le type du cancer/les antécédents familiaux	27
III.8. Répartition des patients selon le type du Cancer/Protocole thérapeutique.....	28
III.9. Répartition des types du cancer selon l'âge	30
III.10. Les ACP effectués pour les bilans biologiques pour chaque type de cancer	32
Conclusion et perspective.....	36
Références bibliographiques.....	37

Annexe

Liste des abréviations

ADCC : antibody-dependent cellular cytotoxicity :cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps .

AINS : Anti inflammatoire Non Stéroïde .

CDDP : Cis-diamminedichloroplatine.

CIAKI : Contrast-Induced Acute Kidney Injury : Insuffisance rénale aiguë induite par le contraste.

CIS : Cisplatine.

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes.

ECA : L'enzyme de conversion de l'angiotensine

FNS : Formule numération sanguine.

GGT : Gamma glutamyl transférase.

HTA: Hypertension Artérielle .

IRA : Insuffisance rénale aigue.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

HLA : antigènes des leucocytes humains.

OCT2 : Transporteur cation organique 2.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale - α .

TAXEL : Docetaxel .

ERO: Espece reactive de l'oxygene

Listes des tableaux

Numéro	Titre	Page
I	Facteur de risque de néphrotoxicité du cisplatine .	13
II	Stratégies expérimentales pour prévenir la néphrotoxicité du cisplatine .	14
III	Produits utilisés et leurs fabriquant.	15
IV	Caractéristiques générales de la population.	21
V	Résultats du bilan rénale des patients traités par un protocole incluant le cisplatine, durant l'année 2023	31

Listes des figures

Numéro	Figure	Page
01	Tumeur bénigne versus tumeur maligne.	2
02	Étapes de la cancérisation.	3
03	Cycle anti-tumorale .	4
04	Structure chimique du cisplatine .	6
05	Mécanisme moléculaire du cisplatine dans le traitement du cancer .	7
06	Localisation et structure du rein.	9
07	Représentations schématique d'un néphron .	11
08	Mécanisme de néphrotoxicité du cisplatine.	13
09	Répartition des patients selon le sexe.	22
10	Répartition des patients selon les tranches d'âge.	23
11	Répartition des patients selon les Daira.	24
12	Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie.	25
13	Répartition des patients selon type du cancer / antécédents médicaux.	26
14	Répartition des patients selon type du cancer / antécédents familiaux.	27
15	Répartition des patients selon type du cancer/Habitude toxique.	28

16	Répartition selon le type Cancer/Protocole thérapeutique.	29
17	Représente l'ACP de différents individus atteint du cancer de l'estomac par rapport aux paramètres biochimiques.	32
18	Représente l'ACP de différents individus atteint du cancer de Pancréas par rapportaux paramètres biochimiques	33
19	Représente l'ACP de différents individus atteint du cancer de Poumon par rapport aux paramètres biochimiques	34

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie laborieuse, par sa fréquence et sa gravité, elle constitue la première cause de mortalité dans le monde et un problème de santé publique. À cet effet, la lutte contre le cancer (recherche, prévention et prise en charge du patient) devient un objectif prioritaire lors des dernières décennies. De multiples stratégies thérapeutiques ont été mises en place dont les traitements anti-cancéreux, Cependant, ces dernies aux cotés de leurs activités cytotoxiques des cellules cancéreuses, des effets secondaires négatifs ont leur a été attribués, dont la néphrotoxicité. Le cisplatine (cis) ou cisdiamminodichloroplatine (CDDP) est l'une des substances anti-cancéreuses néphrotoxiques alkylantes la plus largement utilisée aujourd'hui, malgré sa toxicité rénale. Il est intégré dans le traitement de divers types de cancers solides: des poumons, du colon, du rectum, des testicules, des ovaires, du col utérin, d'endomètre et du cavum (**Gentilin, 2023**)

Cette toxicité rénale peut se manifester par une insuffisance rénale, une dysfonction tubulaire ou glomérulaire ou même une protéinurie...etc. d'où le recours à des stratégies de prévention appliquées pour la survie des patients.

C'est pour cela nous nous sommes intéressés à étudier cette néphrotoxicité qui rend le traitement d'un cancer difficile. En soulignant l'objectif de notre travail qui consiste à réaliser une étude prospective et rétrospective de l'incidence de toxicité rénale induite par le cisplatine administré pour les patients cancéreux, au niveau du service d'oncologie CHU Khilil Amrane , Bejaia.

I. Synthèse bibliographique

I.1.Cancer

I.1.1. Généralités

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS2013), le cancer est un terme générique attribué à un grand groupe de maladies pouvant toucher toutes les parties de l'organisme. Les autres termes employés sont ceux de tumeurs malignes et de néoplasmes (OMS, 2013).

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu sain de l'organisme. Ces cellules se caractérisent par une perte de contrôle de division cellulaire (Artru et al., 2018). Ainsi, elles forment un tissu cancéreux, appelé tumeur, qui envahit et détruit le tissu sain adjacent. Le terme tumeur (bénigne ou maligne) désigne une excroissance ou une masse anormale (Figure 1) (Gale et al., 2022).

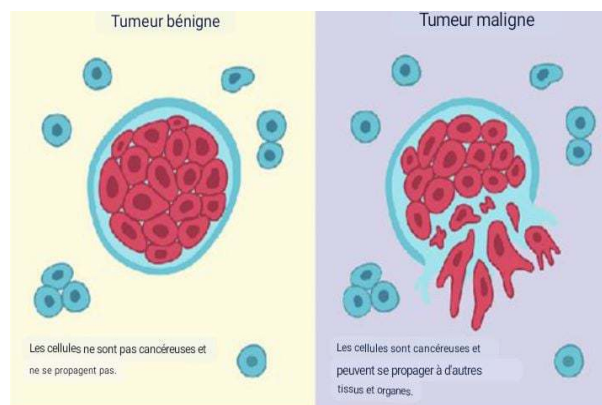


Figure 1: Tumeur bénigne versus tumeur maligne(Mignaton, 2021).

I.1.2. Mécanisme de formation d'un cancer

La transformation maligne est un processus complexe par lequel des cellules cancéreuses se développent à partir de cellules saines. Elle comprend trois étapes à savoir : l'initiation, la promotion et la propagation (Figure 2). La première étape dans le développement d'un cancer est caractérisée par un changement du matériel génétique d'une cellule qui peut se produire soit spontanément soit provoquée par l'exposition externe à une substance cancérigène (substances chimiques, tabac, virus, radiations.....etc) ou par des promoteurs (hormones sexuelles). Ces derniers favorisent la transformation de la cellule qui a subi l'initiation en cellule cancéreuse (Peter Gale, 2022).

De ce fait, le cancer peut envahir directement le tissu environnant ou se propager dans des tissus ou organes adjacents ou éloignés. La maladie peut également se propager à travers le

système lymphatique, ce qui est typique dans le cas des carcinomes. La tumeur peut aussi se propager par l'intermédiaire du réseau sanguin (sarcomes) (Peter Gale, 2022).

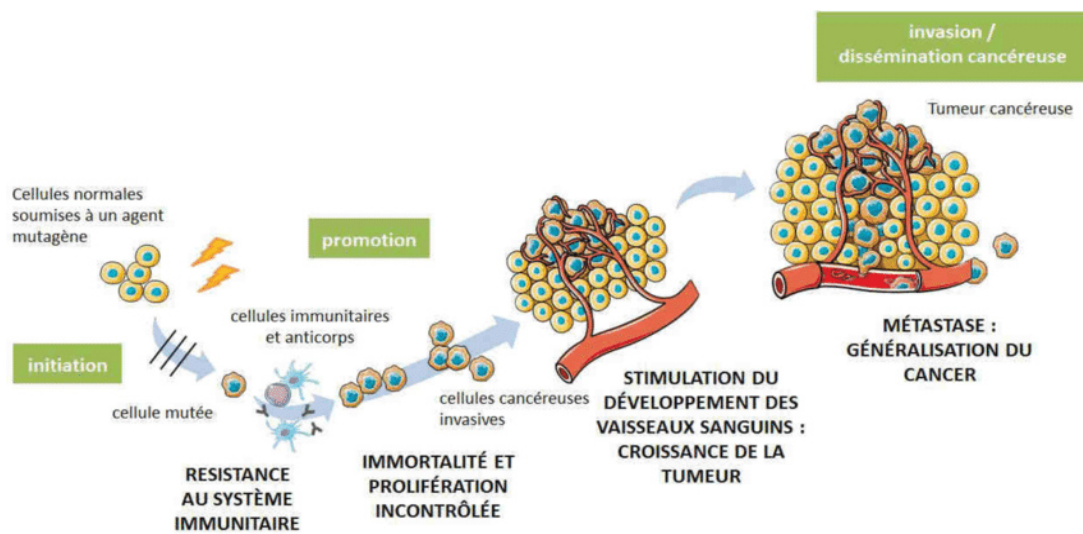


Figure 2 : Étapes de la cancérisation(https://www.researchgate.net/figure/Les-etapes-de-la-cancerisation_fig1_323334601) consulté le 03/06/2023 à 12h

I.1.3. Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risque ont été rapportés dans le développement du cancer tels que l'âge, le sexe, les facteurs environnementaux (régime alimentaire, consommation d'alcool et le tabagisme...etc), génétiques (polypose adénomateuse familiale, syndrome de Lynch...etc) et pathologiques (obésité, hypertension artérielle...etc)(Colonna, 2021).

I.1.4. Système immunitaire et tumeurs

Le concept de l'immunité de surveillance, défini par Burnet FM en 1967 (Burnet 1967), propose la capacité du système immunitaire à détecter les cellules et à les détruire (McClain, 1997 ;Geoffrey et al., 2001).

L'immunité anti-tumorale, comme toute réponse immune, implique l'action séquentielle et coordonnée des mécanismes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative (Catros-Quemener et al., 2003).

► Déclenchement d'une réponse immunitaire anti-tumorale

Les cellules présentatrices d'antigène (CPA) déclenchent la réponse immunitaire spécifique dans les aires T des ganglions lymphatiques. Les cellules tumorales exposent des peptides associés à des molécules antigènes des leucocytes humains (HLA) de classe I à leur surface. La reconnaissance de ces antigènes par des lymphocytes T CD8 spécifiques entraîne leur lyse. Les macrophages sont des cellules spécialisées dans la phagocytose, mais possèdent également, comme les cellules tueuses naturelles (NK), une capacité cytotoxique naturelle. Dans un contexte « cytokinique » favorable, des lymphocytes B peuvent sécréter des anticorps capables de reconnaître les cellules tumorales et les lyser en présence de complément (ou par des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (Figure 3) (Rodriguez et al., 1999).

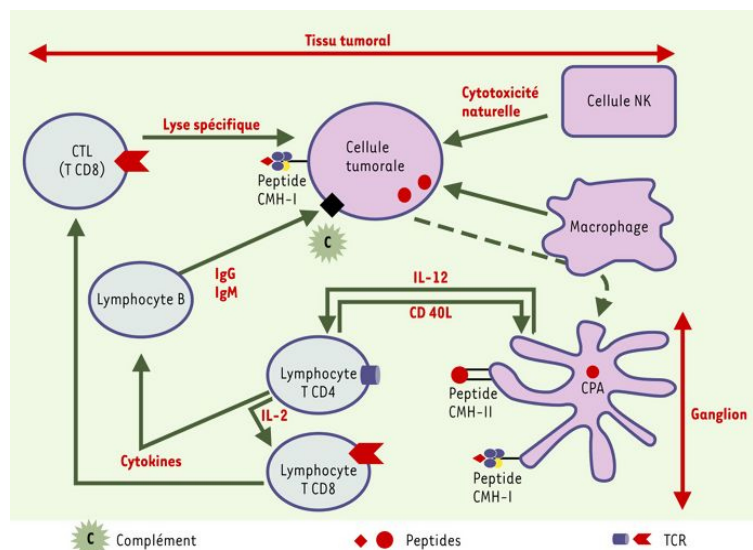


Figure 3: Cycle anti-tumoral (Rodriguez et al., 1999).

I.1.5. Traitements du cancer

La prise en charge thérapeutique du patient atteint d'un cancer est multidisciplinaire. Elle fait appel à différentes stratégies thérapeutiques.

⇒ Chirurgie

Cette technique consiste à l'ablation partielle ou totale de la tumeur. La chirurgie reste le traitement le plus fréquent des cancers en clinique. Néanmoins, elle est toujours utilisée en association avec d'autres thérapies notamment la chimiothérapie et la radiothérapie pour donner de meilleurs résultats (Hurmuzlu et al., 2011 ; Jardel et al., 2018).

⇒ Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à détruire la tumeur ou des cellules cancéreuses à l'aide des rayons X ou de particules de haute énergie en bloquant leur capacité à se multiplier (**Hwang et al., 2018**).

⇒ Traitements médicamenteux

► **La chimiothérapie** : est l'une des stratégies la plus utilisée, elle consiste à administrer des produits chimiques cytotoxiques pour empêcher la division cellulaire ou bloquer le cycle de croissance des cellules tumorales. Les cellules tumorales sont ainsi éliminées par les cellules du système immunitaire. Les agents utilisés en chimiothérapie cytotoxique diffèrent par leurs modes d'action et leurs natures chimiques. Il existe ainsi plusieurs grandes familles : les agents alkylants, les inhibiteurs de la topoisomérase I et II, les poisons du microtubule, les agents intercalants, les anti métabolites (**Barhoumi et al., 2011**).

►► **L'immunothérapie**

L'immunothérapie consiste à l'administration des protéines produites par les cellules du système immunitaire (par exemple les immunoglobulines), afin de stimuler la défense immunitaire de l'organisme (**Murphy et al., 2010**).

I.2. Cisplatine

I.2.1. Définition

Le cisplatine (CP), également appelé cis diamminedichloroplatine (II), est l'une des drogues de chimiothérapie les plus utilisées au monde (**Ates et al., 2006 ; Karadeniz et al., 2011**). Depuis la découverte inattendue de ses effets antitumoraux, d'énormes progrès ont été réalisés dans la compréhension des déterminants clés du mécanisme anti-tumorale du cisplatine est liée à la formation d'adduits à l'ADN et à la production des espèces réactives de l'oxygène /nitrogène (ERO/ERN) (**Gentilin, 2023**). C'est un médicament anti-néoplasique contenant du platine qui est utilisé contre une variété de tumeurs solides et de néoplasmes, il est classé parmi les agents alkylants (**Kart et al., 2010 ; Nuhrich et al., 2015**).

Le cisplatine est utilisé pour traiter plusieurs types de cancers, tels que ceux du cavum, du col de l'utérus, des poumons, de la vessie, des testicules ...etc. Il est également utilisé comme thérapie combinée pour traiter certains cancers tels que l'ostéosarcome et les cancers des tissus mous, y compris le carcinome épidermoïde (**McSweeney et al., 2021**).

I.2.2. Structure chimique

Le cisplatine est un complexe de métaux lourds contenant un atome central de platine entouré de deux atomes de chlore et de deux molécules d'ammoniac en position cis sur le plan

horizontal. Son principe actif : cisplatine (DCI), ses excipients sont : l'acide chlorhydrique, l'eau ppi, le chlorure de sodium et l'hydroxyde de sodium (figure 4) (Dasari et al., 2014).

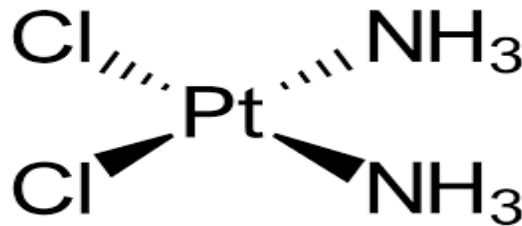


Figure 4 : Structure chimique du cisplatine (Weiss et al., 1993).

I.2.3. Caractéristiques physico-chimique

Le Cisplatine est une fine poudre jaune qui se décompose à haute température en donnant le chlorure d'ammonium et l'acide chlorhydrique. Il est résistant à la chaleur et très sensible à la lumière. Son efficacité est réduite par l'aluminium. Le cisplatine est peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'acétone (Muggia, 2009).

I.2.4. Pharmacologie du cisplatine

► Pharmacocinétique

Le cisplatine est administré en perfusion par voie intraveineuse. Au niveau cellulaire, il est libre et localisé sur le cytosol. Cependant le Cis plasmatique est lié aux protéines, d'une manière irréversible (Riggs et al., 1988 ; Barabas et al., 2008). Le cisplatine se distribue dans la plupart des tissus, sa plus forte concentration est dans le foie et le rein, et une absence presque totale dans le tissu cérébral (Bouculat et al., 2009).

Ce médicament n'est pas métabolisé dans le foie, et son élimination est essentiellement urinaire, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire (Rodrigues et al., 2017).

► Pharmacodynamique

Le CP se transforme en métabolites toxiques au niveau du rein. Ce processus commence par la formation de conjugués de glutathion dans la circulation par la glutathion-S-transférase (Townsend et al., 2009). Au fur et à mesure que les conjugués glutathion passent dans les reins, ils sont liés aux conjugués cystényl-glycine par la transpeptidase gamma-glutamyle (GGT) exprimée à la surface des cellules du tubule proximal (Townsend et al., 2003). Les conjugués cystényl-glycine sont ensuite métabolisés en conjugués cystéine par des aminopeptidases, également exprimés à la surface des tubules proximaux. Les conjugués cystéine sont

transportés dans les cellules du tubule proximal, où ils sont ensuite métabolisés par la bêta-lyase cystéine-S-conjuguée en thiols hautement réactifs (Zhang *et al.*, 2003).

I.2.5. Mécanismes moléculaires du cisplatine

Le cisplatine exerce son activité antitumorale en se liant de manière covalente à l'ADN, en formant des adduits et en déclenchant ainsi l'apoptose. Lorsqu'il pénètre dans la circulation sanguine, le cisplatine présente une grande affinité pour les groupes sulfhydriles (protéines) et les atomes donneurs d'azote (acides nucléiques), formant des adduits par équation, qui constituent de puissants électrophiles (Dasari *et al.*, 2014). Le mécanisme de toxicité est une cascade d'événements commençant par la modulation de la signalisation calcique via les transporteurs de cuivre et donc l'induction d'un stress oxydatif. Il s'ensuit un dysfonctionnement mitochondrial et la fuite de protéines membranaires vitales qui régulent les caspases 8 et 9, ce qui entraîne l'activation des caspases en aval ou exécutrices, telles que les caspases 3 et 7, et induit l'apoptose. Le cisplatine interfère donc avec les mécanismes de transduction du signal et de régulation cellulaire, tels que l'activation de l'ERK (kinase régulée par le signal extracellulaire), la phosphorylation de p53, la régulation à la hausse de -p21 ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire (Salvesen *et al.*, 1997). La Figure 5 présente une vue d'ensemble des mécanismes moléculaires de la toxicité du cisplatine (Dasari *et al.*, 2022).

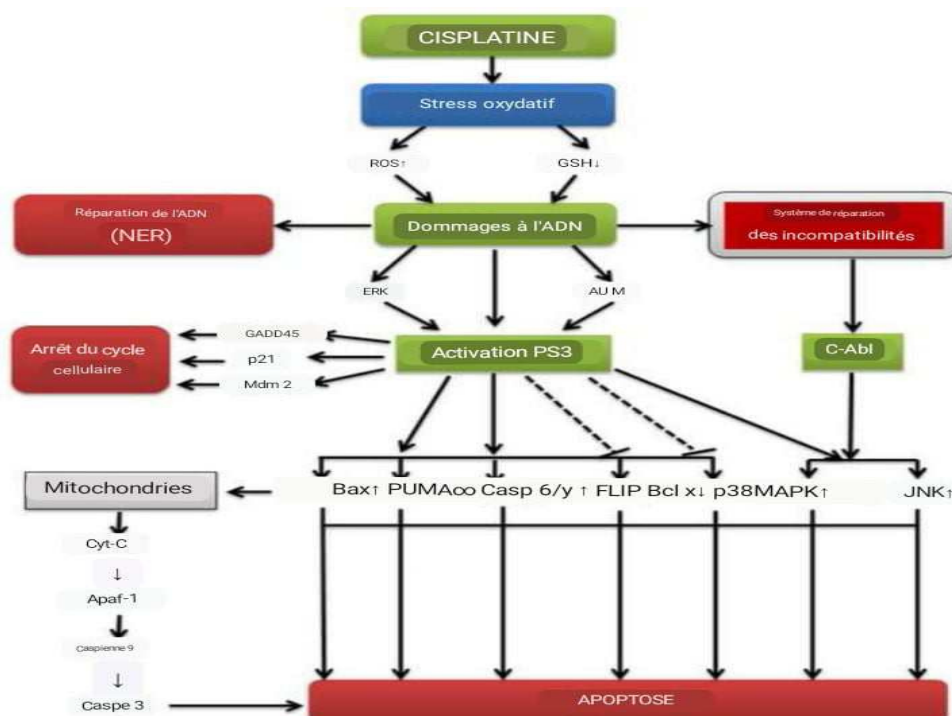


Figure 5 : Mécanisme moléculaire du cisplatine dans le traitement du cancer (Dasari *et al.*, 2022).

I.2.6. Effets secondaires de cisplatine

Les effets indésirables de cisplatine dépendent de la dose utilisée et de ce fait, il peut avoir des effets cumulatifs. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10 %) avec le cisplatine étaient des effets hématologiques (leucopénie, thrombocytopénie et anémie), gastro-intestinaux (anorexie, nausées, vomissements et diarrhée), auditifs (altération de l'audition), rénaux (insuffisance rénale, néphrotoxicité, hyperuricémie) et une fièvre. Les effets toxiques graves sur les reins, la moelle osseuse et les oreilles touchent environ un tiers des patients ayant reçu une dose unique de cisplatine. L'ototoxicité peut s'avérer plus grave chez les enfants (Baeksgaard *et al.*, 2003).

I.3.Rein et néphrotoxicité de cisplatine**I.3.1 Rein**

Les reins au nombre de deux, sont des organes en forme de gros haricots. Chaque rein, dont la forme ressemble à celle d'un haricot, mesure environ 12 centimètres de hauteur, 6 centimètres de largeur et 3 centimètres d'épaisseur. Il se compose de plusieurs parties :

- La capsule qui est l'enveloppe externe qui protège le rein.
- Le parenchyme rénal : renferme environ un million de petites structures, les néphrons ; ce sont précisément eux qui filtrent le sang et produisent l'urine.
- Les calices et le bassinet, les cavités où est collectée l'urine. Une fois fabriquée par les néphrons, l'urine est recueillie dans les calices ensuite elle s'écoule dans le bassin et en dernier dans l'uretère (Figure 6)(Lacour *et al.*, 2015).

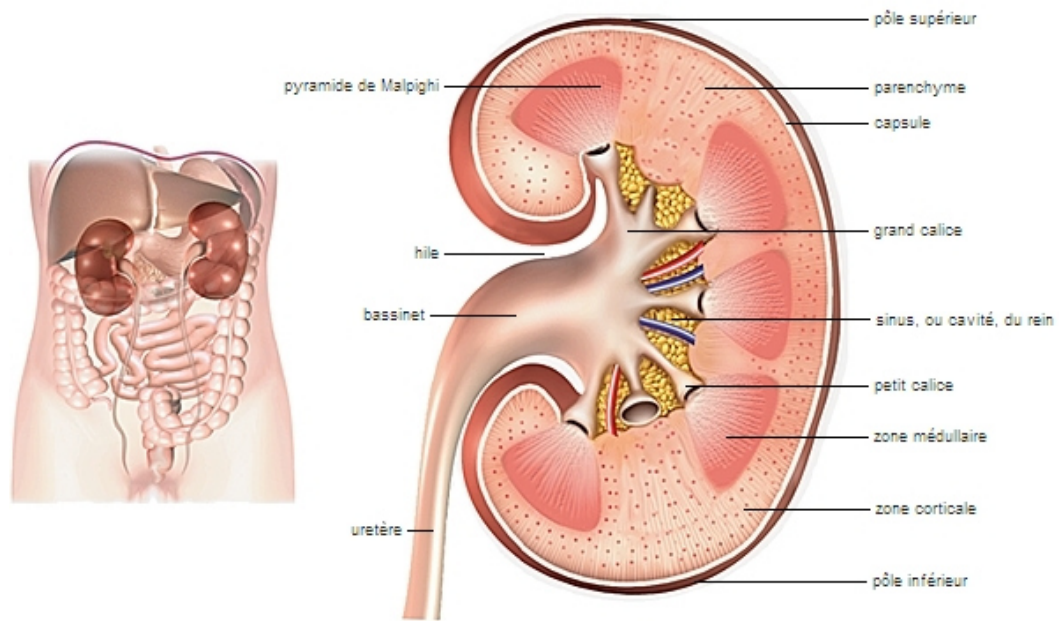


Figure 6 : Localisation et structure du rein (Larousse Médical).

I.3.2.Histologie du rein

➤ 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 (Figure 7) (Larousse médicale 2008).

Le néphron est formé par des segments anatomiques distincts :

■Corpuscule rénal

Le corpuscule rénal 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. 80% des glomérules sont localisés dans le cortex superficiel et 20 % dans le cortex adjacent à la zone médullaire (Figure 7) (Manuèle, 2012).

■Tube urinaire

Le tubule rénal se compose de quatre segments : le tube contourné proximal, l'anse de Henlé, le tube contourné distal et le tube collecteur, qui s'ouvre au fond des calices du rein en une zone appelée papille (Figure 7) (Manuèle, 2012).

A. Tube contourné proximal

Le tube contourné proximal fait suite au glomérule et se situe dans la corticale. Il est le plus long segment du néphron mesurant 12 - 14 mm, mais aussi, le plus large avec 50- 60 mm de diamètre. Il a un rôle essentiel dans la réabsorption de l'eau, du glucose, des acides aminés, des ions Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , et de l'urée qui passent dans le tissu conjonctif périrubulaire puis dans les capillaires, comme il a un rôle dans l'excrétion d'ions H^+ , NH_4^+ et de créatinine dans le filtrat (Figure 7) (**Manuèle, 2012**).

B. Anse de Henlé : Il comporte une branche grêle descendante. Sa longueur varie entre 02 à 4 mm et son diamètre entre 12 et 14 micromètres. Ce tubule est bordé d'un épithélium pavimenteux. C'est un segment sans bâtonnets et sans bordure striée (figure7) (**Manuèle, 2012**).

C. Tube contourné distal : est situé dans les labyrinthes. Sa partie la plus distale passe près du corpuscule en formant l'appareil juxta-glomérulaire. Il mesure 40 micromètres de diamètre. Il s'intercale entre les branches larges de Henlé et les tubes collecteurs de Bellini, ce tube réabsorbe l'eau, le sodium, le glucose et les ions Cl^- et HCO_3^- , et assure l'excrétion de protons H^+ ce qui permet l'acidification de l'urine et la régulation de l'équilibre acido-basique du sang (Figure 7) (**Manuèle, 2012**).

D. Tubes collecteurs : font suite aux tubes contournés distaux. Ils régulent la concentration finale de l'urine en réabsorbant ou non de l'eau (sous le contrôle de l'ADH), la réabsorption d'ions Na^+ (sous l'influence de l'ADH) et de Cl^- et HCO_3^- et excrétion de protons H^+ ce qui permet l'acidification de l'urine (Figure 7) (**Kunegel,2013**).

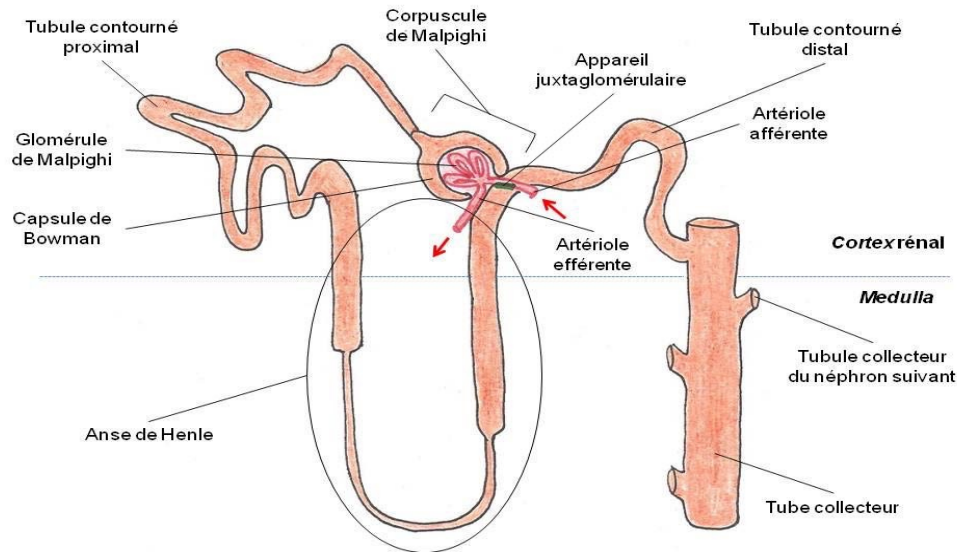


Figure 7: Représentations schématique d'un néphron(Fernandes, 2016).

I.3.3. Physiologie du rein

Le rein est un organe très important dans l'organisme, il est multifonctionnel.

Le rein assure l'excrétion des déchets métaboliques terminaux endogènes, tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et l'oxalate. Il assure aussi l'élimination des toxines, des médicaments. Le rein agit également comme une glande endocrine et produit certains types d'hormones soit : Le calcitriol, l'érythropoïétine et la rénine (Larchet et *al.*, 1988).

I.3.4. Néphrotoxicité de cisplatine

Le cisplatine est considérée comme molécule anti-cancéreuse la plus néphrotoxique en induisant une néphrotoxicité aiguë directe sur le tubule proximal et distal, en plus d'une néphrotoxicité chronique dose-dépendante. Engendrant de ce fait, le principal effet secondaire limitant son utilisation clinique et l'installation de l'insuffisance rénales chez les patients (Cioldi, 2005 ; Rodrigues et *al.*, 2017).

A- Insuffisance rénale aiguë (IRA)

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est souvent causée par une lésion néphrotoxique du tissu rénal, entraînant une nécrose tubulaire aiguë qui apparaît dans la plupart des cas après une agression comme une chute brutale et transitoire de la pression artérielle, suite à une hémorragie, une infection générale, une obstruction ou encore une intoxication médicamenteuse. Dans ce cas, le processus est majoritairement réversible et les reins retrouvent spontanément leur fonctionnement normal après un traitement. Elle peut se développer sur des reins sains ou en présence d'une insuffisance rénale chronique (Hanif et *al.*, 2020).

B-Insuffisance rénale chronique (IRC)

L'insuffisance rénale chronique correspond à la perte irréversible des fonctions du rein suite à la destruction progressive des deux reins. Elle s'exprime essentiellement par une augmentation de la créatinémie et une diminution de la clairance de la créatinine. Elle peut aboutir à l'insuffisance rénale terminale qui se définit par une clairance de la créatine inférieure à 15 ml/mm (**Liotier et al., 2012**).

I.3.5. Mécanisme de néphrotoxicité du cisplatine

Les mécanismes associés à l'IRA induite par le cisplatine sont complexes et la relation entre les voies clés reste inconnue. Cependant, l'effet néphrotoxique, suggéré, néfaste du cisplatine dans le tissu rénal est dû à l'accumulation de platine. L'accumulation de cisplatine déclenche une production accrue de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (**Ramesh et al., 2002 ; Zhang et al., 2007**), des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (stress oxydatif) (**Soni et al., 2018**), accompagnée par une inflammation (**Liu et al., 2020**), des lésions vasculaires (**Ozok et al., 2014**) et activation des voies apoptotiques. Les mécanismes apoptotiques favorisent alors les lésions tissulaires rénales conduisant à la manifestation clinique clé de la néphrotoxicité (une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) entraînant l'insuffisance rénale aiguë induite par le contraste (CIAKI) (Figure 8) (**Ni et al., 2019**).

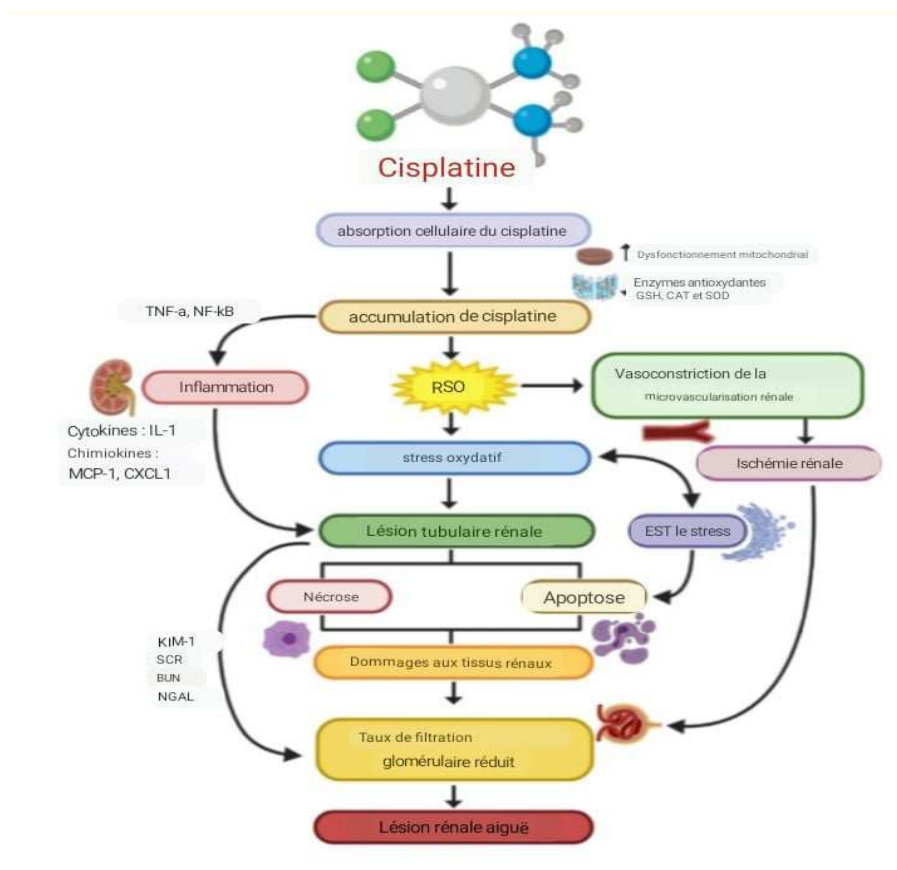


Figure8: Mécanisme de néphrotoxicité du cisplatine(Pabla et al., 2008)

I.3.6. Facteurs de risque de néphrotoxicité du cisplatine

La néphrotoxicité de cisplatine résulte de plusieurs facteurs, soit des facteurs liés au patient ou des facteurs liés aux médicaments (Tableau I).

TableauI:Facteur de risque de néphrotoxicité du cisplatine(Miller et al., 2010).

Facteurs liés au patient	Facteurs liés au médicament
Age avancé	Néphrotoxicité intrinsèque du traitement ou de ses métabolites
Sexe féminin	Dose
Insuffisance rénale préexistante	Durée
Comorbidités (diabète, hypertension)	Interactions médicamenteuses
Transplantation rénale	Utilisation combinée avec d'autres agents néphrotoxique (AINS)
Troubles volumiques	

I.3.7. Prévention de la néphrotoxicité du cisplatine

Après la chimiothérapie, l'hyperhydratation du patient doit être poursuivie après l'arrêt de la perfusion de cisplatine, elle permet une hyperdiurèse qui est reconnue depuis longtemps comme le moyen de prévention de la néphrotoxicité. Par ailleurs, d'autres stratégies ont été mises en place pour réduire cette néphrotoxicité (Tableau II) (Launay-Vacher V *et al.*, 2008).

Tableau II : Stratégies expérimentales pour prévenir la néphrotoxicité du cisplatine (Miller et *al.*, 2010).

Stratégie	Effet
Chlorure de sodium	Permet de réduire la concentration de cisplatine hydraté néphrotoxique
Magnésium	Prévenir efficacement les hypomagnésémies.
L'amifostine	Prévention de la néphrotoxicité cumulative du cisplatine
Procaïnamide	Empêche la métabolisation du cisplatine en composés toxiques en s'y associant pour former un composé non toxique.
Pentoxifylline Salicylates	Permettraient de lutter contre les phénomènes d'inflammation
Les vitamines C, E ainsi que N-acetylcysteine	Luttent contre le stress oxydatif jouant un rôle dans la néphrotoxicité
Transporteur OCT2	Permet de limiter l'entrée du cytotoxique dans les cellules du rein
Inhibiteur de l'OCT2	Empêche l'accumulation du cisplatine à l'intérieur des cellules rénales
Inhibiteur de caspase	Permet d'éviter les phénomènes de mort cellulaire

OCT2 : Transporteur cation organique

II. Matériel et Méthode

II. Matériel et méthodes

Nous avons effectué notre étude, au niveau du C.H.U Khelil Amrane de la wilaya de Bèjaia au sein du service d'Oncologie médicale et au niveau du laboratoire d'analyse médicale. Nous avons réalisé cette étude sous forme d'un stage du 09 avril 2023 au 31 mai 2023.

Objectif de l'étude

L'objectif de notre travail est d'évaluer la néphrotoxicité du cisplatine chez des patients atteints de différents cancers, traités par ce médicament, au niveau du service d'oncologie médicale, mais aussi prédire le risque de développement d'une insuffisance rénale chez les patients traités par Cis.

II.1. Matériel

II-1.1. Matériel non biologique

➤ **Appareils et équipements utilisés**

Centrifugeuse, Bain Marie, Incubateur, Spectrophotomètre à UV, Tubes secs et héparinés, Portoirs, Micropipettes, Des embouts (bleus et jaunes), Des étiquettes pour marquer les tubes, un chronomètre

➤ **Produits et réactifs utilisés**

Les produits et les réactifs utilisés dans cette étude sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau III : Produits et leurs fabriquant

Nom du produit	Fabriquant
Créatinine	CEBIO
Urée	CEBIO
NA/K/Cl	EasyLyte PLUS

I-1.2. Présentation de la population d'étude

Notre population d'étude est composée de 58 patients atteints de différents types de cancer et traités par le cisplatine seul ou bien en association avec d'autres anticancéreux, leur âge varie entre 19 et 75ans. La sélection de la population d'étude semble pertinente pour notre recherche après la prise en compte des critères suivants :

Critères d'inclusion

- ▶ L'âge : tous les cas sont des adultes leurs âges varie entre 19 et 75 ans.
- ▶ Les deux sexes ont été inclus dans notre étude.
- ▶ Les patients ayant différents types de cancer.
- ▶ Les patients traités par le cisplatine seul ou en combinaison.
- ▶ Les habitudes toxiques, antécédents médicaux, familiaux, chirurgicaux.
- ▶ Le bilan rénale : urée, créatinine, ionogramme.

Critères d'exclusion

- ▶ Les patients ayant des cancers mais qui ne recevant pas le cisplatine.
- ▶ Les patients décédés.
- ▶ Bilan hépatique, bilan hématologique, Acide urique.

II.2. Méthodes

Notre étude se présente sous deux aspects à savoir rétrospective et prospective.

■ **Étude rétrospective** : Nous avons traités les dossiers des malades atteints du cancer au niveau de service d'oncologie de CHU Khelil Amrane de la Wilaya de Béjaia depuis l'année 2017 à ce jour. Notre étude concerne seulement les 58 patients ayant reçu un traitement par le cisplatine.

■ **Étude prospective** : Par la suite, nous avons entrepris une étude prospective sur les patients recevant ce traitement en cours de l'année 2023, où on a eu des prélèvements sanguins de 3 patients seulement.

II.2.1. Données cliniques

Les données cliniques ont été obtenues à partir d'une étude menée sur des patients atteints de différents cancers à différents stades, engagés dans un protocole de chimiothérapie à base de sels de platine : cisplatine. Le recrutement a concerné le service d'oncologie de l'Hopital Khalil Amrane dans la wilaya de Bejaia, durant le 09 avril jusqu'au 31 mai. Les données relatives à la population de l'étude ont été collectées par une fiche de renseignements qui regroupe les informations individuelles, les données cliniques (identification du patient, âge, poids, type de cancer...), les résultats de l'analyse biologique.

II.2.2. Données biologiques

Les prélèvements sanguins pour l'évaluation de la fonction rénale ont été effectués quelques heures avant la cure de la chimiothérapie. Ces prélèvements ont été récoltés sur des tubes héparinés (héparinate de sodium) qui ont été centrifugés à 4000tours/min pendant 5min. Le bilan rénal après chimiothérapie (créatinine, urée, ionogramme) a été effectué au niveau du laboratoire de l'Hôpital Khalil Amrane (Bajaia).

A) Dosages des paramètres biochimiques

◆ Dosage de l'urée

► Définition

L'urée est une molécule issue du processus de catabolisme des protéines, elle est éliminée par les reins sous forme de déchets azotés. Plus de 90% de l'urée est éliminée par les reins dans les urines. La concentration plasmatique ou sérique en urée est souvent considérée comme un indicateur de la fonction rénale (**Tietz, 1999 ; Bernard, 1989**).

► Principe

L'urée dans l'échantillon est hydrolysé enzymatiquement en ammoniacque (NH₄⁺) et dioxyde de carbone (CO₂). Les ions d'ammoniacque formés réagissent avec le salicylate et l'hypochlorite (NaClO), en présence du catalyseur, le nitropurusiante, pour former un indophénol vert (**Tabacco et al., 1979**) selon les réactions 1et 2 ci-dessous:



NH_4^+ + Salicylate + NaClO $\xrightarrow{\text{Nitroprusiate}}$ Indophénol.....**Réaction2**

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.

► Mode opératoire

Un volume de 500 µl de R1 (solution tampon) ont été mélangés avec un volume de 10 µl de sérum dans un tube sec. Après incubation du mélange pendant 5 min dans le bain Marie. 500 µl de R2 (enzyme) ont été additionnés suivi d'une deuxième incubation pendant 5 min. La lecture des absorbances a été faite avec le spectrophotomètre 528 nm et les résultats ont été comparés avec les valeurs de référence : 0,15 - 0,45 g/l.

◆ Dosage de la Créatinine

► Définition

La créatinine est un produit résiduel de la créatine indispensable pour la production d'énergie par les muscles. Elle est excrétée principalement par filtration glomérulaire au niveau des reins et éliminée par les urines. Le dosage de la créatinine est réalisable sur le sérum le plasma ou sur les urines (Tietz, 1999).

► Principe

Le dosage de la créatinine est basé sur la réaction de cette molécule avec le picrate de sodium selon la méthode décrite par Jaffé. La créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe de couleur rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la créatinine présente dans l'échantillon testé.

► Mode opératoire

Dans un tube sec, on a pris un volume de 500 µl de R1 (solution d'acide picrique) ont été mélangés avec 500 µl de R2 (hydroxyde de sodium). Puis 100 µl du sérum (réaction enzymatique) ont été additionnés. Les résultats ont été lus directement sur le spectrophotomètre puis comparés avec les valeurs de référence : 07- 14 mg/l

◆ Dosage de Na^+ et K^+ (Ionogramme)

► Définition

Les ions sodium (Na^+), potassium (K^+) sont essentiels pour maintenir de l'équilibre acido-basique, la pression osmotique et le mouvement de l'eau corporelle (hydratation /déshydratation). Le dosage de l'ionogramme sanguin (Na^+ , K^+) est effectué grâce à un appareil de circuit fermé.

► Principe

Easylate est un système automatisé, basé sur la différence du potentiel entre une électrode de mesure (électrode spécifique) et une électrode de référence au potentiel connu.

L'électrode de sodium utilise une membrane sélective spécialement formulé pour être sensible aux ions sodium. Par contre l'électrode de potassium utilise un concept similaire avec des matériaux de membrane sélective appropriés.

Le potentiel de chaque électrode est mesuré par rapport à une tension stable et fixe établie par l'électrode de référence en chlorure d'argent /argent à double jonction.

► Mode Opérateur

Le dosage de sodium et potassium a été réalisé après le rinçage de l'appareil avec de l'eau distillée, puis une lecture directe des valeurs enregistrées par l'appareil (Analyseur d'électrolyte automatique) a été faite après l'aspiration du sérum. Les valeurs obtenues ont été comparées avec celles de référence : Na^+ : 135-145 mmol/l, K^+ : 3,5 –5 mmol/l.

II.2.4. Analyses des données

Les données ont été saisies sur logiciel Excel et analysées par logiciel SPSS qui permet de traiter plusieurs fonctions pour synthétiser des données statistiques résultantes des traitements des dossiers. Afin de répondre aux différents objectifs de l'étude nous avons mené des études quantitatives et qualitatives, univariées et bivariées. Le test Bravais-Pearson (cas de deux variables quantitatives) pour étudier la corrélation. Le test ANOVA(cas deux variables: qualitative et quantitative pour évaluer l'influence d'un facteur qualitatif sur une variable quantitative.

Le niveau de signification p (p -value) a été fixé à 0.05 pour tous les tests statistiques. Les corrélations et les différences entre les proportions ont été considérées significatives si $p < 0.05$. Les résultats sont figurés sous forme de tableaux statistiques (fréquence, moyenne, écart-type, valeur minimale, valeur maximale...etc) et de graphiques de distributions.

On a utilisé aussi L'analyse en composantes principales noté ACP Pour le traitement des données, c'est une méthode d'analyse statistique multivarié, qui a pour but d'étudier simultanément un nombre important de variables quantitatives. L'ACP permet d'obtenir des représentations graphiques des distances entre les individus et des corrélations entre les variables.

Pour le traitement des données par l'analyse en composantes principales, nous avons utilisé 6 variables :GB, GR, HB, Ionogramme, Urée, Créa et comme individus 58 entre 2017 et 2023.

III. Résultats et Discussion

Dans ce travail nous avons traité les dossiers des malades atteints de plusieurs types de cancer, admis au service d'oncologie, CHU Khelil Amrane, Bejaia. Seuls les patients traités avec le Cis, seul ou en combinaison, ont été sélectionnés pour notre étude. De ce fait, une population constituée de cinquante-huit (58) patients a été validée pour l'étude d'une néphrotoxicité de ce médicament, et cela en se focalisant sur leurs résultats d'analyses biologiques (urée, créatinine, ionogramme) effectuées, avant leurs séances de chimiothérapie.

III .1. Caractéristiques générales de la population étudiée

Notre étude de dossier des patients cancéreux traités par le Cis nous a permis d'obtenir un tableau récapitulatif des caractéristiques générales de la population (Tableau IV).

Les données relatives à la population de l'étude sont collectées par une fiche de renseignement qui regroupe les informations individuelles (identification du patient, âge, sexe, poids, antécédents familiaux, médicaux chirurgicaux et habitudes toxiques), et les résultats de l'analyse biologique (urée, créatinine, K⁺, Na⁺). Cela nous a permis de cerner les caractéristiques générales (Tableau IV) et biologiques de la population.

Tableau IV : Caractéristiques générales de la population

Variable	Nombre	Description
Nombre total de patients : 58		
Âge	51,16 ±10,86	(19-75)
Sexe	39 hommes et 19 femmes	—
Habitude toxique	31 sans habitude toxique 27 avec habitude toxique	Tabac, Alcool
Antécédents chirurgicaux	39 sans antécédents 19 avec antécédents	Prostate, Ménisque, Fibrome, Opération épaule
Antécédents Médicaux	44 sans antécédents 14 avec antécédents	HTA, Diabète
Antécédents Familiaux (Notion d'hérédité)	44 sans antécédents 14 avec antécédents	Grand père, père, sœur, tante, cousine

Service 58 admis au service
d'oncologie médicale

III.2. Répartition des patients selon le sexe

La population étudiée est composée de 67% d'hommes et 33% de femmes, cela signifie que le service d'oncologie médicale de CHU Khelil Amrane avait reçu plus d'hommes que de femmes, depuis l'année 2017 à ce jour (Figure 9).

Selon Oihana Almandoz(2022), les femmes présentent une réponse immunitaire plus résistante aux infections oncogènes, ce qui induirait un risque plus faible aux cancers. Aussi, le niveau élevé de testostérone chez les hommes pourrait induire la croissance cellulaire élevée, raison de la prédominance du cancer chez les hommes (Oihana Almandoz, 2022)

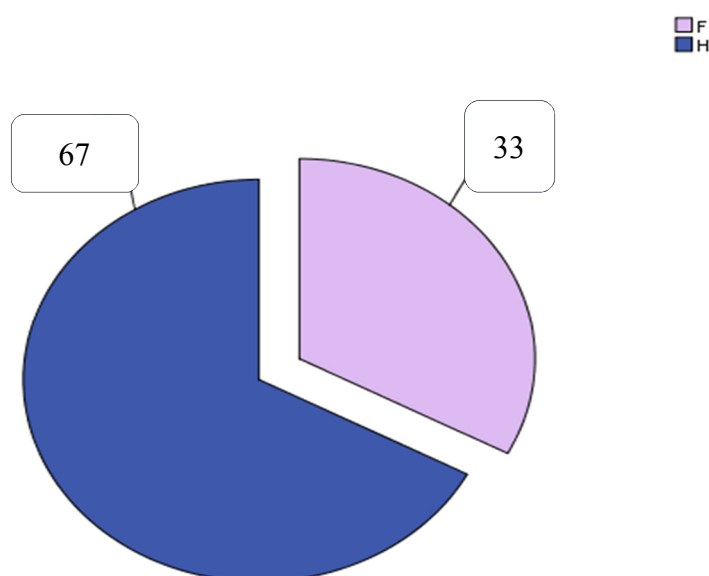


Figure 9: Répartition des patients selon le sexe

III.2. Répartition des populations selon l'âge

Selon les résultats obtenus, l'âge moyen de la population étudiée est 51 ans avec des extrêmes allant de 19ans à 75ans. La tranche d'âge (30-50ans) est majoritaire avec un taux de 50 % suivie par la tranche d'âge (50-75ans) avec un pourcentage de 48%. Alors que, la dernière tranche d'âge (19 et 30ans) présente un pourcentage le plus faible (2%) (Figure 10).

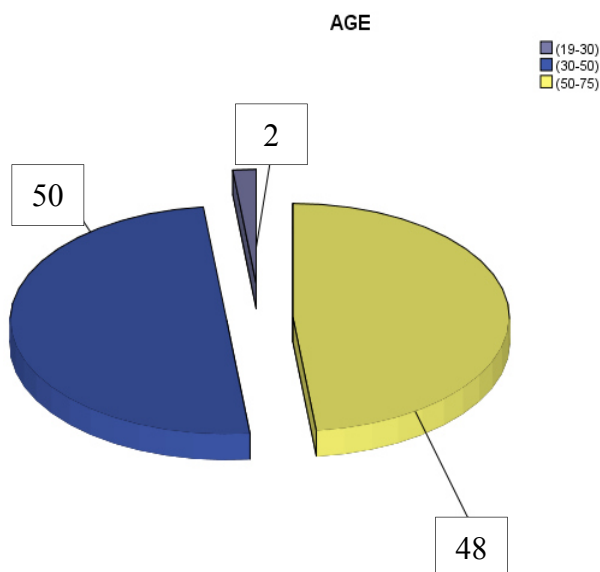


Figure 10: Répartition des patients selon les tranches d'âge

III.3. Répartition des patients selon les Daïras de la wilaya Béjaïa

D'après les données recueillies à partir des dossiers des patients, la plupart de ces derniers appartient aux trois Daïras :Amizour (17,2%), Aokas(25,9%) à leurs têtes Béjaïa ville qui présente le nombre de cas le plus élevé avec un pourcentage de 39,7%. Le reste des patients résident dans d'autres Daïras à savoir : Adekar(3,4%), Sidi Aich(8,6%), Beni ourtilan(1,7%), Beni maouche(1,7%), Hors Wilaya (1,7%) sont les moins notés (figure 11).

- Le nombre élevé des patients cancéreux de Bejaïa ville peut être expliqué par :
Les facteurs environnementaux (pollution, bruit) et la proximité du service d'oncologie situé dans la même Daïra.
- Les taux faibles des patients provenant des autres Daïras (Beni maouche, Beni ourtilan, Adekar et hors Wilaya) peut être expliqué par la distance entre les Daïras et le CHU de KhelilAmrane .

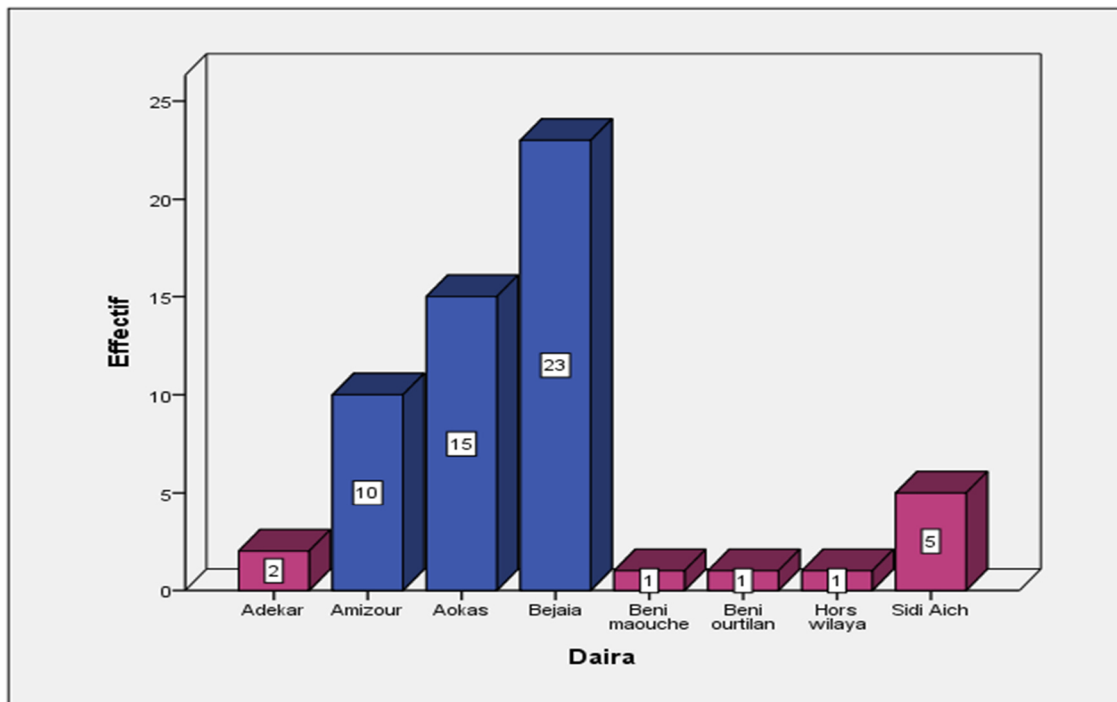


Figure11: Répartition des patients selon les Daira

III.4. Répartition des patients selon les protocoles thérapeutiques

Dans notre étude, la répartition des malades cancéreux selon les protocoles thérapeutiques administrés se fait selon le type, le stade du cancer. On distingue que le protocole le plus utilisé est celui composé de :Cis, Docetaxel et Capecitabine avec un effectif de 21 patients traités par ce protocole (36 ,2%) , En deuxième position, le protocole thérapeutique : Cis, Gemcitabine est administré pour un effectif de 11 patients (18 ,9%). Par contre,les autres protocoles sont moins utilisés (Figure 12).

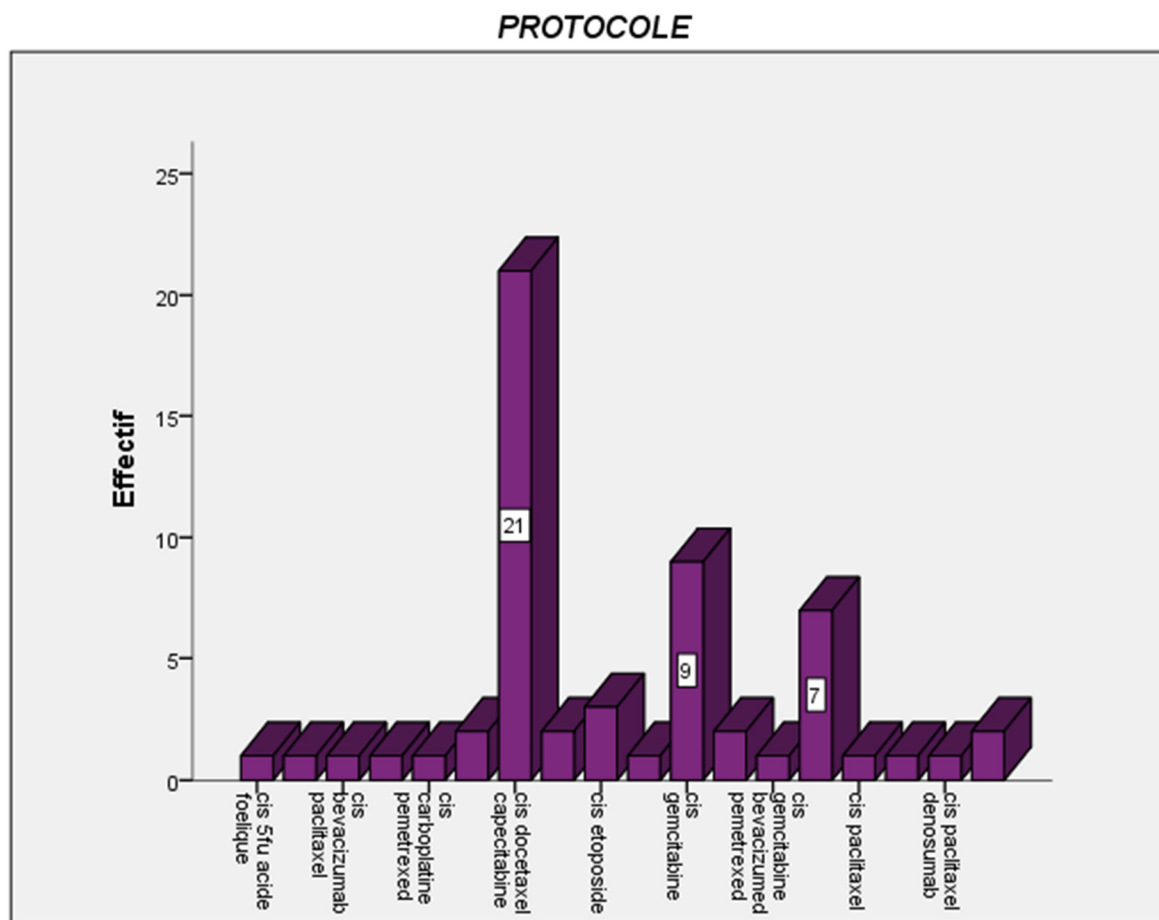


Figure 12 : Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie

P1 :Cis,5fu ,acide folique ; P2 : Cis, bevacizumab, paclitaxel ;P3 : Cis ,carboplatine, pemetrexed

P4 :Cis, docetaxel, capecitabine ;P5 :Cis,etoposide. P6 : Cis,gemcitabine ; P7 :Cis, gemcitabine ,bevacizumab, pemetrexed. P8 : Cis, paclitaxel ; P9 : Cis, paclitaxel, denosumab

D'après l'expérience de Sym et ses collaborateurs (2010), l'association de Cisplatine avec Docetaxel améliore l'efficacité et la tolérabilité du traitement par les patients cancéreux (**sym et al., 2010**).

Aussi, l'étude de Valle et son équipe (2010), a prouvé que l'ajout de cisplatine au gemcitabine minimise la toxicité substantielle et offre un avantage de survie significatif. Cette association a été considérée comme une option appropriée pour le traitement des patients atteints d'un cancer (**valle et al., 2010**).

III.4. Répartition des patients selon le type du cancer/les antécédents médicaux

L'étude de la relation entre la fréquence du cancer avec les antécédents médicaux a révélé qu'environ 24% des cas de patients avaient des antécédents médicaux notamment, des pathologies chroniques telles que la maladie de la thyroïde(5%), le Diabete (3%,) et l' hypertension-artérielle (HTA 2%).Alors que le reste de la population étudiée, 76%des cas n'avait pas des antécédents médicaux.

Par ailleurs, la répartition des patients selon le type de cancer et les antécédents médicaux nous a démontré que 44% des patients n'avaient pas des antécédents médicaux, et cela pour les cancers suivants : le cavum (22%), le cancer du poumon (14%), le reste avec un pourcentage de 1%. Un pourcentage de 14% représente les cas avec des antécédents médicaux pour les différents cancers : de cavum, des poumons, du foie, d'estomac, de vessie avec les pathologies chroniques : le diabète, l'HTA, l'anxiété (Figure 13)

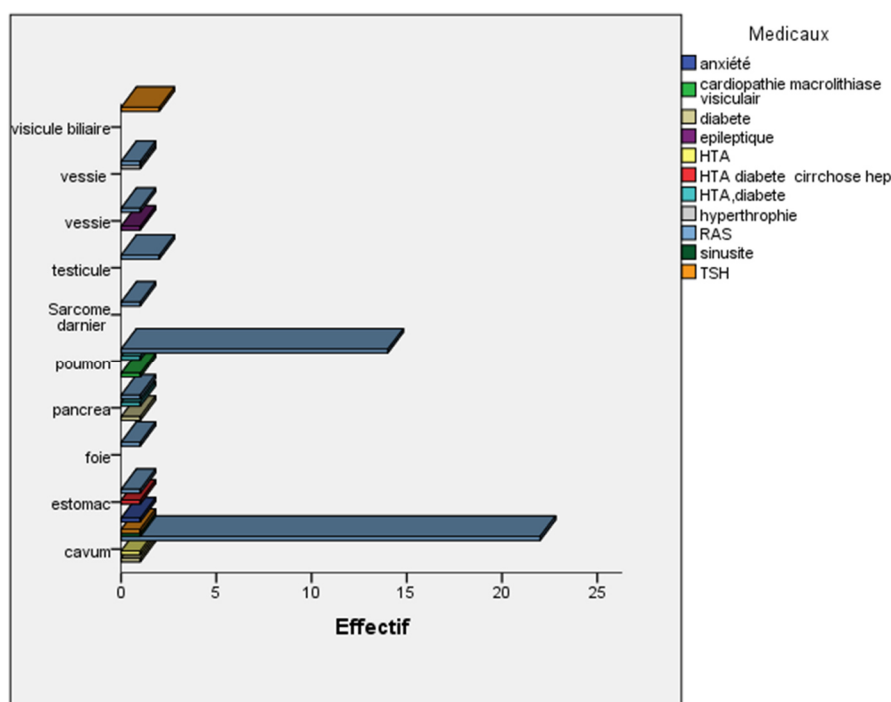


Figure 13 : Répartition de la population selon le type du cancer/les antécédents médicaux

L'analyse statistique de nos données effectuée par le test de Khi-deux, nous a révélé une différence très significative ($p = 0.00$) entre les deux paramètres étudiés à savoir le type du cancer et les antécédents médicaux.

III.5. Répartition des patients selon le type du cancer/les antécédents familiaux

D’après les données recueillies à partir des résultats univariés des antécédents familiaux, nous constatons que les malades ayant des antécédents familiaux représentent 24% de la population étudiée. Par contre, 76% des patients ne représentent aucun antécédent familial.

Aussi, la répartition des patients selon le type de cancer et les antécédents familiaux nous montre que 44 cas ne représentent aucun antécédent familial par rapport au type du cancer, et 14 patients avaient des antécédents familiaux tels que le cancer du cavum (5patients), le cancer du poumon avec un effectif de 4, et les moins présents sont la néo langue, la néo vésicule, le carcinome épidermoïde avec un effectif de 1 patient pour chacun (figure 14).

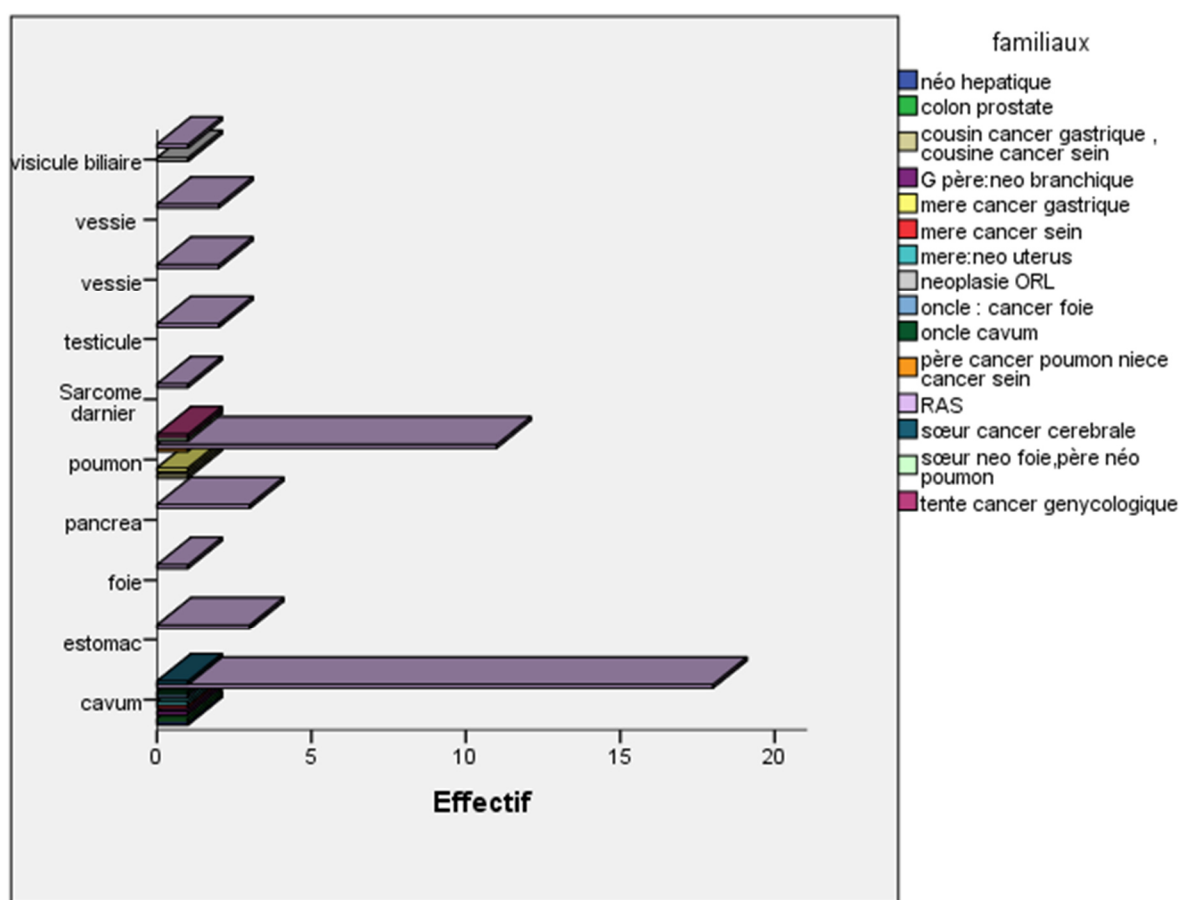


Figure 14 : Répartition de la population selon le type du cancer/Les antécédents familiaux

Aucune différence significative ($p= 1$) n’a été marquée par le test de Khi-deux appliqué dans l’analyse statistique des données, des deux paramètres : le type du cancer/les antécédents familiaux, soulignant que ces deux paramètres sont indépendants.

III.6. Répartition des patients selon le type du cancer/habitude toxique

D’après les données recueillies nous constatons que les malades ayant des habitudes toxiques représente 27% (16% pour tabac alcool) et (11% tabac). Par contre, 31% des patients ne présentent aucune habitude toxique (Figure 15). Ces deux paramètres ont été notés indépendants, sans aucune différence significative entre eux ($p = 0,6$).

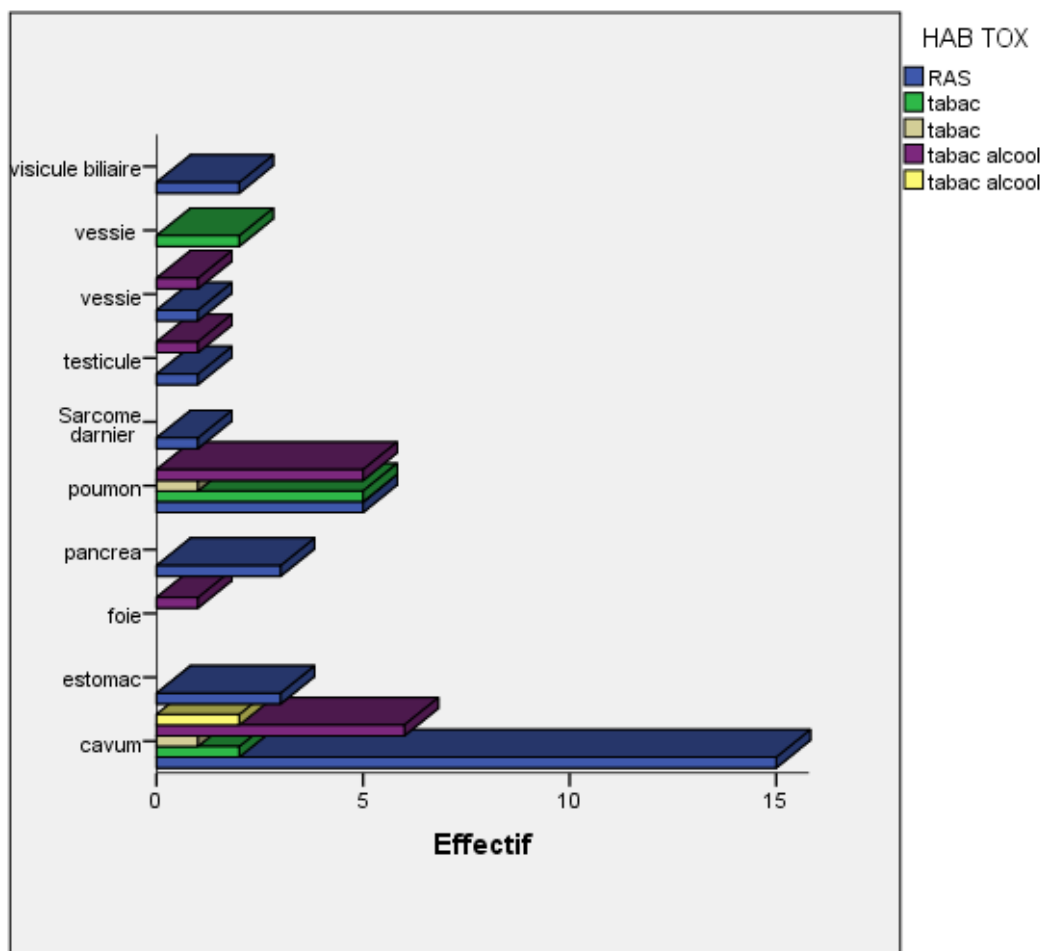


Figure 15 : Répartition de la population selon le type du cancer/habitudes toxiques

III.7. Répartition des patients selon le type du Cancer/Protocole thérapeutique

Notre étude a révélé que le protocole le plus utilisé dans le traitement du cancer du cavum est celui incluant le Cisplatine, Docetaxel, Capecitabine avec 21% d’administration, suivi du protocole Cisplatine, Gemcitabine (9%) utilisé pour les différents cancers : du foie, du pancréas. Cependant l’association de Cisplatine avec le Navelbine, n’est utilisé que pour le traitement de 7% des patients du service d’oncologie de CHU Bejaia (figure 16).

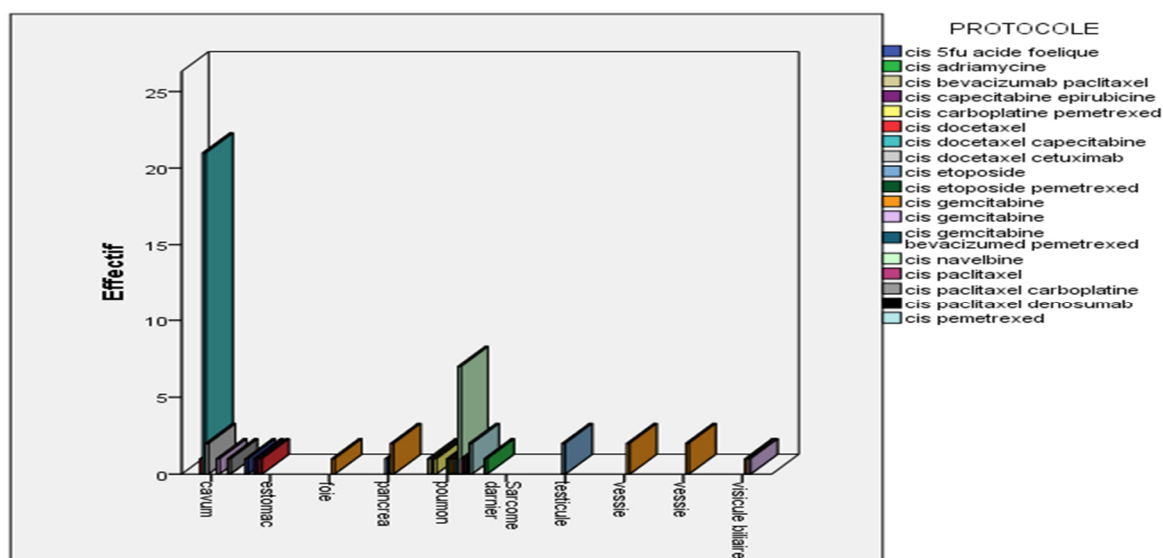


Figure 16: Répartition de la population selon le type cancer/protocole thérapeutique

Nos résultats sont en accord avec ceux de Mnejja et son équipe, qui ont conclu que le protocole thérapeutique incluant, le cisplatine le docetaxel et le capecitabine a été le plus utilisé dans le traitement du cancer du cavum avec un pourcentage d'efficacité de 21%, (Mnejja et al., 2018). Aussi, docetaxel une fois associé avec le cisplatine montre des résultats encourageants dans ce type de cancer (Rahhali et al., 2011).

Par rapport à la Gemcitabine seul, la combinaison entre le cisplatine et la Gemcitabine a été associée à un avantage de survie significatif sans l'ajout d'une toxicité substantielle. Ainsi, l'administration du protocole thérapeutique (le cisplatine avec la Gemcitabine) offre une option appropriée pour le traitement des patients atteints d'un cancer du foie, du pancréas, et des poumons (Valle et al., 2010)

Concernant, le dernier type du cancer des poumons, le protocole le plus utilisé est celui de cisplatine avec le Navalbine. Cette chimiothérapie concomitante avec Cis (une dose complète) et (80 %) de Navelbine a été valorisée comme très active et bien tolérée dans le cancer des poumons (Naito et al., 2008).

III.8. Répartition des types du cancer selon l'âge

Le test d'ANOVA à révéler l'existence d'une différence hautement significative entre le type du cancer et l'âge ($p=0,008$).

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 (**Belot et al., 2008**).

Il est connu que l'âge représente le principal facteur de risque du cancer, en raison de diverses agressions que l'ADN des cellules humains reçoit, affectant ainsi sa structure et introduisant des mutations qui s'accumulent avec le temps (**Richard, 2020**)

Aussi, l'accumulation de l'acide méthylmalonique (MMA) dans le sang au cours du vieillissement, favorise l'évolution de la progression tumorale et la formation des métastases chez les personnes plus âgées. Ce métabolite est produit par le métabolisme du propionate qu'est généré par la dégradation de certains acides aminés spécifiques (à chaîne latérale ramifiée). Où les concentrations sanguines de ces acides aminés sont beaucoup plus élevées chez les personnes âgées obèses (**Richard, 2020**) .

Durant notre stage au niveau de CHU Khilil Amrane, 3 patients ont été traités par un protocole incluant le cisplatine. Donc nous avons effectué leurs bilans rénaux et les résultats obtenus ont été présentés avec leurs bilans précédents (effectués durant l'année 2023) (Tableau V).

Tableau V : Résultats du bilan rénale des patients traités par un protocole incluant le cisplatine, durant l'année 2023.

Chez le patient 1: on constate que le taux de l'urée dans les bilans précédents est perturbé par rapport à la norme(0,9).Lors, de sa 3ème séance de chimiothérapie on voit que y a eu une diminution mais ça reste toujours valeur élevée (0,7). Par rapport à la créatinine en comparant les bilans précédents et le bilan effectué y a pas eu de perturbation dans les deux cas. La même constatation a été faite pour le k^+ et Na^+ .

Chez le patient 2 : Ces résultats montrent une légère diminution du taux de l'urée en comparant le bilan précédent au bilan effectué mais ça reste toujours dans les normes. De même pour les résultats de la créatinine, NA^+ et K^+ .

D'après le tableau ci-dessous, on remarque que le taux de l'urée et la créatinine du patient 3

Patient	Bilan précédent				Bilan effectué			
	01	Urée1:0,15 Urée2 : 0,9	Créa1 :8 Créa2 :1 1	K+ :4,4	Na+ :143	Urée : 0,77	Créa : 12	K+ : :4, 4
02	Urée 1 :0,34 Urée 2 :0,39	Créa1 :1 1 Créa2 :1 1	/	/	Urée : 0,74	Créa : 10,5	K+ : :4, 6	Na+ : 138
03	Urée :0,3	Créa :7,4 4	/	/	Urée : 0,21	Créa : 9	K+ : : 5,4 1	Na+ : 140
Valeur usuelle	A=0,15-0,5 (g/l)	H=8-13 F=6-12 (mg/l)	3,5-5,0 (mEq/l)	135-145 (mEq/l)				

des bilans précédents et le bilan effectué sont dans l'énormes, en revanche le taux de K⁺ est en légère augmentation.

Les résultats de ce tableau ne montrent aucune néphrotoxicité chez ces 3patients, juste y a eu une légère perturbation de l'urée, donc probablement que le cisplatine est un agent cumulatif qui veut dire, il s'accumule après plusieurs séances de chimiothérapie vu que ces patients viennent juste de commencer leurs séances de chimiothérapie. Aussi ces résultats peuvent être expliqués par la possibilité d'application des stratégies expérimentales pour prévenir cette toxicité rénale du cisplatine. Ou par le manque de biomarqueurs dosés de néphrotoxicité.

III.9. ACP effectués pour les bilans biologiques pour chaque type de cancer

Notre objectif d'effectuer une ACP est de déterminer les groupes des patients qui ont des paramètres élevés en communs pour chaque type de cancer.

III.9.1.ACP bilans biologiques /cancer d'estomac

Nous pouvons observer dans la figure 27 que la projection sur le plan factoriel nous a permis de conclure que chez les patients atteints du cancer de l'estomac, le patient 2 contient un taux élevé de Créa, par contre le patient 3 contient un taux élevé de K⁺.

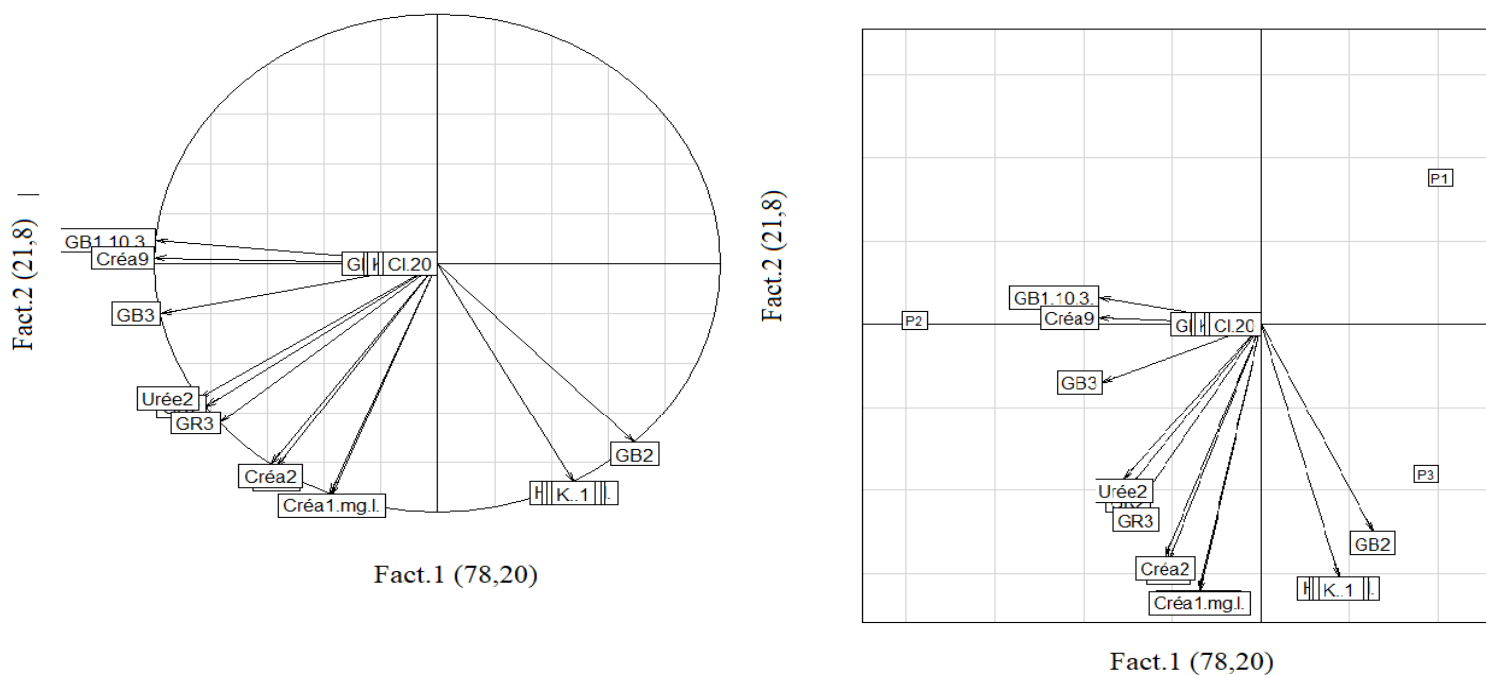


Figure 27 : Représentation l’ACP de différents individus atteint du cancer de l’estomac par rapport aux paramètres biochimiques.

III.9.2.ACP bilans biologiques /cancer pancréas

Les résultats de l’ACP obtenus(Figure 28) montrent que chez le patient 1, on remarque un taux élevé du chlore, kaliémie et la créatinine, par contre chez le patient 2, il ressort une augmentation élevé de la créatinine et le patient 3 est caractérisé par un taux élevés de l’Urée et de chlore .

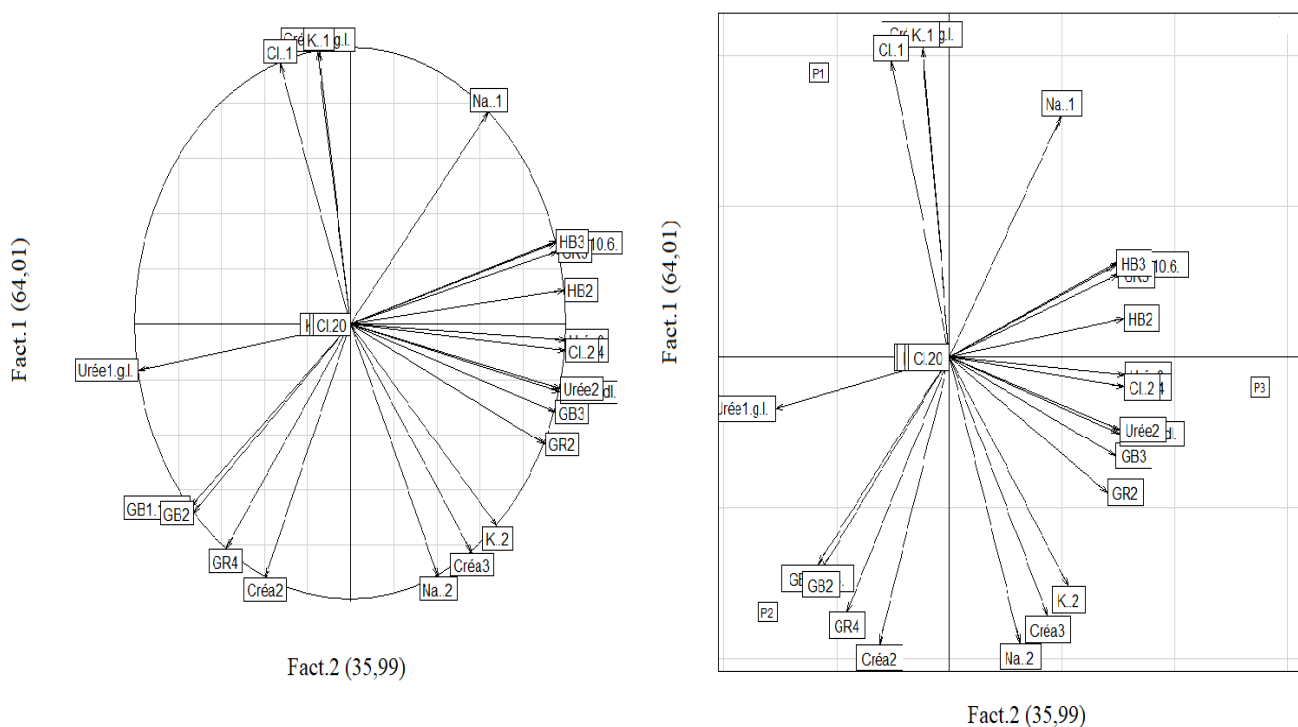


Figure18 : Représentation de l'ACP de différents individus atteint du cancer de pancréas par rapport Aux paramètres biochimiques.

III.9.3.ACP bilans biologiques /cancer poumon

D'après les résultats obtenus de l'ACP, on constate que le patient 15 contient un taux élevé de chlore, par contre on remarque chez le patient 4 une augmentation de concentration de l'urée. Un taux élevé de sodium et urée chez le patient 9, en dernier les deux patients 1 et 6 ont un taux élevé de créatinine.

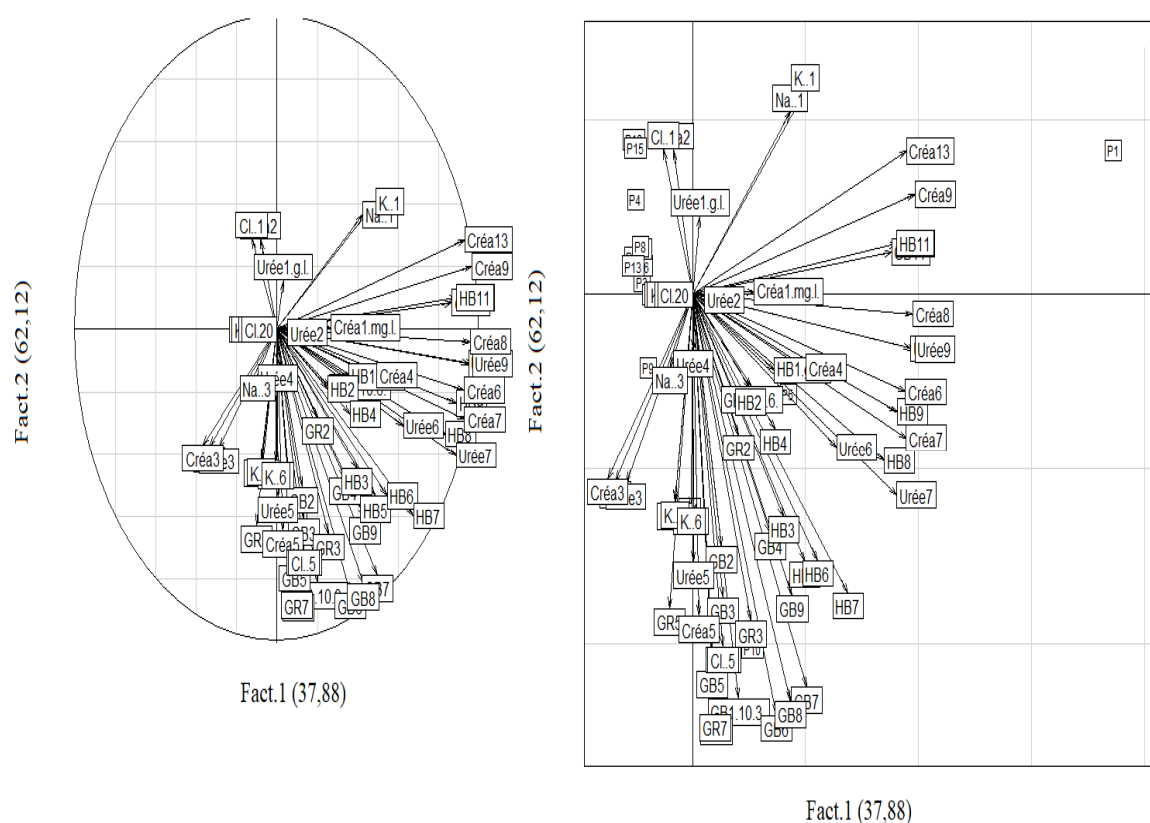


Figure 19 : Représente l’ACP de différents individus atteint du cancer de Poumon par rapport aux paramètres biochimiques

Les résultats obtenus par l'Analyse en Composantes Principales (ACP) effectuée pour les bilans biologiques des patients atteints par chaque type de cancer, traités avec des protocoles incluant le cisplatine entre 2017 et 2023, ont montré une augmentation très significative du taux de la créatinine chez les patients. D’après l’étude menée par Isnard-Bagnis et ses collaborateurs (2005), l’augmentation de la créatinine dans ces cas est due à l’effet néphrotoxique de ces protocoles qui sont éliminés à 90 % au niveau du rein (Isnard-Bagnis et al., 2005).

Par ailleurs, les études réalisées par Padmavathi et ses collaborateurs (2006) ; Ali et ses collaborateurs (2014) et Chantry et ses collaborateurs (2014), ont révélé que les variabilités de la fonction rénale sont dose dépendante des anticancéreux administrés, de la réponse interindividuelle aux médicaments ainsi que la survenue de l’hémolyse qui impacte de façon positive en entraînant ainsi une sur estimation du taux de la créatinine (Padmavathi et al., 2006 ; Chantry et al., 2014).

Il est connu que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine diminuent de façon réversible le taux de filtration glomérulaire et augmentent les concentrations de la créatinine. Et cela en dilatant les artérioles glomérulaires efférentes plus que les afférentes principalement chez les patients déshydratés ou ceux qui reçoivent des diurétiques. En général, les taux de créatinine sérique seuls ne sont pas un bon indicateur de la fonction rénale. La formule de Cockcroft-Gault et la formule du groupe de modification du régime en cas de maladie rénale estiment le taux de filtration glomérulaire en se basant sur la créatininémie et d'autres paramètres et évaluent de façon plus fiable la fonction rénale (**Geetha Maddukuri et al., 2022**)

Les résultats des taux de l'urée illustrés dans les figures ci-dessus ont montré que le traitement des patients en multi-chimiothérapies entraîne une augmentation de cette molécule où le taux a atteint la valeur maximale après les différents traitements combinés avec le Cis. Ces résultats peuvent être expliqués par la néphrotoxicité ainsi qu'à l'élimination rénale de Cis qui engendre des déchets dont l'urée (**Isnard-Bagnis et al., 2005 ; Padmavathi et al., 2006**).

L'augmentation de l'urée peut être aussi expliquée par le syndrome hémolytique et urémique. En effet, les patients atteints de ce syndrome présentent une destruction des globules rouges qui induit l'augmentation du taux de l'urée. Le métabolisme des médicaments et le catabolisme protéique ainsi que l'état d'hydratation extracellulaire de l'organisme qui s'effectue dans les reins peuvent être la cause de l'augmentation du taux de l'urée (**Isnard- Bagnis et al., 2005**).

Conclusion et perspectives

Le cancer est un véritable problème de santé mondial. L'une des stratégies thérapeutiques utilisée pour traiter mais aussi prévenir les patients est la chimiothérapie en utilisant des médicaments anti-cancéreux dont le cisplatine. Notre étude s'intéresse à cette molécule, cisplatine, la plus utilisée dans nos jours malgré sa toxicité. Le cisplatine est intégré dans des protocoles thérapeutiques de divers types de cancers grâce à son efficacité cytotoxique sur les cellules cancéreuses, cependant, il peut induire une toxicité rénale qui peut se développer en insuffisance rénale chronique.

L'objectif principal de notre étude se résume sur la néphrotoxicité liée au cisplatine administré en associations chez les patients atteints de différents types de cancer au service d'oncologie médicale du CHU de la wilaya de Béjaia.

Les résultats de notre étude ont montré que la plupart des patients traités présentent une néphrotoxicité liée au cisplatine, utilisé en association avec d'autres médicaments tels que Gemcitabine, Navelbine, Docetaxel. Cette combinaison réduit la toxicité rénale et améliore l'efficacité et la tolérabilité de cisplatine. De ce fait, nos résultats obtenus, en termes d'incidence de toxicité rénale induite par le cisplatine sont comparables à ceux de la littérature. À l'avenir, il serait intéressant de compléter cette étude par un suivi thérapeutique des patients depuis leurs premières séances de chimiothérapie jusqu'à leurs dernières séances.

Aussi, nous préconisons d'élargir cette étude en sélectionnant un effectif beaucoup plus important de patients. Cette méthode nous permettra d'expliquer l'effet immédiat du cisplatine utilisé seul ou combiné et lever toute équivoque. Ainsi, la compréhension des mécanismes moléculaires nous conduit à proposer un complément de traitement, sans pour autant altérer l'efficacité des anti-cancéreux, minimiser aussi les effets indésirables et améliorer l'espérance de vie des patients cancéreux.

Références bibliographiques

1. Ali D, Sacchetto E, Dumontet E, Le Carrer D, Orsonneau J L, Delaroche O, & Bigot-Corbel E. Hemolysis influence on twenty-two biochemical parameters measurement." *Annales de biologie clinique* 2022 ; 72 : 297-311
2. Aggarwal S K. A histochemical approach to the mechanism of action of cisplatin and its analogues. *The journal of histochemistry and cytochemistry: official journal of the Histochemistry Society* 1993;41:1053-1073.
3. Ateşşahin A, Karahan I, Türk G, Gür S, Yılmaz S, Çeribas A .Protective role of lycopene on cisplatin-induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Reproductive Toxicology* 2006 ;21:42-47.
4. Artru P, Bennouna J, Lievre A, Ducreux M, Lledo G. Metastatic colorectal cancer: To stop or not to stop?. *Bulletin du Cancer* 2018;105:408-414.
5. Baeksgaard L and Sørensen J B. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors—a case report and review of the literature. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2003;51:187-192.
6. Barbas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and comparative oncology* 2008;6:1-18.
7. Barhoumi M, Mornex F, Bonnetain F, Rougier P, Mariette C, Bouché O, ... & Chauffert B. Locally advanced unresectable pancreatic cancer: Induction chemoradiotherapy followed by maintenance gemcitabine versus gemcitabine alone: Definitive results of the 2000-2001 FFCD/SFRO phase III trial; Cancer du pancreas localement evolue non resecable: chimioradiotherapie d'induction suivie de chimiotherapie par gemcitabine contre chimiotherapie exclusive par gemcitabine: resultats definitifs de l'etude de phase III 2000-2001 de la FFCD et de la SFRO. *Cancer Radiothérapie* 15 2011 : 15
8. Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, ... & Chérié-Challine L. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (France): *Institut de veille sanitaire* 2008 ; 56-59 .

9. Bensouda Y, Kaikani W, Ahbeddou N, Rahhali R, Jabri M, Mrabti H, ... & Errihani H. Traitement du carcinome nasopharyngé métastatique. *Annales européennes de l'oto-rhino-laryngologie, des maladies de la tête et du cou* 2011 ; 128 : 79-85.
10. Bernard S. *Biochimie clinique: instruments et techniques de laboratoire: diagnostics médico-chirurgicaux*. Maloine, 1989.
11. Bouculat F, Chabrot P, Léger-Enreille A, Guibert P, Bargnoux P J, Boyer L, ... & Abergel A. P. 210 Pharmacocinétique du cisplatine: comparaison expérimentale de la voie intra-artérielle hépatique et de la voie veineuse systémique chez le porc. *Gastroenterologie clinique et biologique* 2009 ;33: A153.
12. Catros-Quemener, Véronique, Françoise Bouet, and Noëlle Genetet. Antitumor immunity and cellular cancer therapies. *Medecine Sciences: M/S* 2003 ;19: 43-53.
13. Chantry A S, Quaranta S, Ciccolini J, & Lacarelle B. Clinical application, limits and perspectives of pharmacogenetic and pharmacokinetic analysis of anticancer drugs. *Annales de Biologie Clinique* 2014 ;72 : 527-542
14. Ciroidi, M., M. Darmon, et E. Azoulay. Insuffisance rénale aiguë chez le malade d'oncologie. *Réanimation* 2005 ;14: 508-518.
15. Colona M. Cancérologie colorectale. In : Elsevier Masson 2021 : 256
16. Dasari S, Njiki S, Mbemi A, Yedjou C G, & Tchounwou P B. Pharmacological effects of cisplatin combination with natural products in cancer chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 ; 23: 1532.
17. Dasari S, Tchounwou P B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology* 2014 ; 740 : 364-378.
18. Dr. Manuèle Adé-Damilano. Rein et voies urinaires. University of Fribourg, Department of Medicine, division of histology.

19. Gaillard F, Courbebaisse M. Évaluation de la fonction rénale chez les donneurs vivants de rein. *Néphrologie & Thérapeutique* 2018 ; 14: S67-S72.
20. Gentilin, Erica. New Advancements in Cisplatin-Based Treatments. *International Journal of Molecular Sciences* 2023 ; 24: 5920.
21. Hwang W L, Pike L R, Royce T J, Mahal B A & Loeffler J S. Safety of combining radiotherapy with immune-checkpoint inhibition. *Nature reviews Clinical oncology* 2018 ; 15 :477-494.
22. Jardel P, Alami Z, Vignot S, Creisson A, Danhier S, Geffrelot J... & Thariat J. Radiothérapie des cancers du sein inflammatoires. *Bulletin du Cancer* 2018 ;105: 415-425.
23. Karadeniz A, Simsek N, Karakus E, Yildirim S, Kara A, Can I, ... & Turkeli M. Royal jelly modulates oxidative stress and apoptosis in liver and kidneys of rats treated with cisplatin. *Oxidative medicine and cellular longevity Médecine oxydative et longévité cellulaire* 2011; 2011.
24. Kart A, Cigremis Y, Karaman M & Ozen H. L'ester phénéthylique de l'acide caféique (CAPE) améliore l'hépatotoxicité induite par le cisplatine chez le lapin. *Pathologie expérimentale et toxicologique* 2010 ;62 : 45-52.
25. Kunegel Edouard. L'eau et les liquides de dialyse dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique terminale. *Diss. Université de Lorraine*, 2013.
26. Lacour B, Belon JP. Physiologie du système urinaire. In: Lacour B, Belon JP (dir). *Physiologie*. Paris: Masson, 2015 :165–94.
27. Larchet M, Guillot M, Mandard J C, Boutard P, Aliberrt L, Delmas P. Enterite de Crohn et néphropathie tubulo-interstitielle chronique chez un adolescent. *Archives françaises de pédiatrie* 1988 ; 45 :649-651.

28. Launay-Vacher V, Baptiste Rey J, Isnard-Bagnis C, Deray J, Daouphars M. Prévention de la néphrotoxicité au cisplatine : état de l'art et recommandations du groupe d'intérêt spécial de la Société européenne de pharmacie clinique sur les soins contre le cancer. *Chimiothérapie et pharmacologie du cancer* 2008 ;61: 903-909
29. Liu X Q, Jin J, Li Z, Jiang L, Dong Y H, Cai Y T, Wu M F, Wang J N, Ma T T, Wen J. Rutaecarpine derivative Cpd-6c alleviates acute kidney injury by targeting PDE4B, a key enzyme mediating inflammation in cisplatin nephropathy. *Biochemical Pharmacology* 2020 ;180 :114132.
30. Liotier J, Mariat C. Epuration extrarénale. In : Maloine, 2012.
31. Maddukuri G.(2022,1decembre). Proteinuria-Genitourinary Disorders-MSD Manual Professional Edition.MSD Manual Professional Edition
32. Murphy, Joseph F. Tendances en immunothérapie contre le cancer. *Perspectives sur la médecine clinique : Oncologie* 2010 ;4 : 4795.
33. McSweeney, Kate Gadanec L, Qaradakh T, Benazir A, Zulli A, Apostolopoulos V. Mécanismes de lésion rénale aiguë induite par le cisplatine : mécanismes pathologiques, interventions pharmacologiques et atténuations génétiques. 2021 ;13 : 1572
34. Mnejja W, Toumi N, Fourati N, Bouzguenda R, Ghorbel A, Frikha M, ... & Daoud J . La chimiothérapie néoadjuvante associée à la chimioradiothérapie concomitante dans le traitement du cancer du nasopharynx: expérience du Sud-Tunisien. *Bulletin du cancer* 2018 ;105: 450-457.
35. Muggia, Franco. Platinum compounds 30 years after the introduction of cisplatin: implications for the treatment of ovarian cancer. *Gynecologic oncology* 2009 ; 112: 275-281.
36. Naito Y, Kubota K, Nihei K, Fujii T, Yoh K, Niho S, ... & Nishiwaki Y. Concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine for stage III non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2008 ;3 : 617-622

37. Ni J, Hou X, Wang X, Shi Y, Xu L, Zheng X, ... & Zhuang S. 3-deazaneplanocin A protects against cisplatin-induced renal tubular cell apoptosis and acute kidney injury by restoration of E-cadherin expression. *Cell Death & Disease* 2019 ; 10 : 355.
38. Nuhrich, Alain. Médicaments antitumoraux dérivés du Platine. *Enseignement de Chimie Thérapeutique* octobre 2008 .
39. OZKOK, Abdullah, Edelstein, Charles L. Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *BioMed research international* 2014 vol. 2014.
40. Pabla N and Zheng Dong. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney international* 2008 ; 73: 994-1007.
41. Padmavathi R, Senthilnathan P, Chodon D, & Sakthisekaran D . Therapeutic effect of paclitaxel and propolis on lipid peroxidation and antioxidant system in 7, 12 dimethyl benz (a) anthracene-induced breast cancer in female Sprague Dawley rats." *Life sciences* 2006 ; 78 : 2820-2825.
42. Ramesh, Ganesan, and W. Brian Reeves. TNF- α mediates chemokine and cytokine expression and renal injury in cisplatin nephrotoxicity. *The Journal of clinical investigation* 2002 ; 110: 835-842.
43. Rigaud J, Avancès C, Camparo P, Culine S, Durand X, Iborra F. Recommandations en Oncologie 2010: tumeurs malignes du pénis. *Prog Urol* 2010 ; 20: S279-S289.
44. Riggs J E, Ashraf M, Snyder R D & Gutmann L. Prospective nerve conduction studies in cisplatin therapy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1988 ; 23: 92-94.
45. Peter Gale R, MD, PhD, DSC(hc) 2022, Manuels MSD pour le grand public.(s.d).
<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/authors/gale-robert>

46. Rodrigues B, Anchisi S, Petignat P A & Gobin N. Renal toxicities in oncology therapies. *Revue Medicale Suisse* 2017 ; 13: 1055-1058.
47. Salvesen G S & Dixit V M. Caspases: intracellular signaling by proteolysis. *Cell* 1997 ; 91: 443-446.
48. Serraino D. Vieillissement et cancer: association ou causalité?. *médecine/sciences* 2007 ; 23 :26-28 .
49. Soni H, Kaminski D, Gangaraju R & Adebisi A. Cisplatin-induced oxidative stress stimulates renal Fas ligand shedding. *Renal failure* 2018 ; 14: 314-322.
50. Sym S J, Ryu M H, Kang H J, Lee S S, Chang H M, Lee J L, ... & Kang Y K. Phase I study of 3-weekly docetaxel, capecitabine and oxaliplatin combination chemotherapy in patients with previously untreated advanced gastric cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2010 ;66 : 373-380 .
51. Tabacco A, Meiattini F, Moda E, & Tarli P. Simplified enzymic/colorimetric serum urea nitrogen determination. *Clinical chemistry* 1979 ;25 :336- 337.
52. Tietz N W. Text book of clinical chemistry, CA Burtis, ER Ashwood. *WB Saunders* 1999 ; 652: 1431.
53. Townsend D M, Deng M, Zhang L, Lapus M G, & Hanigan M H. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003 ; 14: 1-10
54. Townsend D M, Tew K D, He L, King J B, & Hanigan M H. Role of glutathione S-transferase Pi in cisplatin-induced nephrotoxicity." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2009 ; 63: 79-85.
55. Valle J, Wasan H, Palmer D H, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, ... & Bridgewater J. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine* 2010 ; 362: 1273-1281.

56. Weiss R B, & Christian M C. New cisplatin analogues in development: a review. *Drugs* 1993; 46: 360-377.

57. Zhang L, & Hanigan M H. Role of cysteine S-conjugate β -lyase in the metabolism of cisplatin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2003 ; 306 : 988-994.

Annexes

Annexe 1

Tableau I : Caractéristiques biologiques sanguines des malades traités.

Paramètre		Valeur Usuelle
FNS	GB	4- 10 éléments/mm ³
	GR	4- 6,5 millions/mm ³
	HB	11- 16 g/dl
Bilan rénal	Urée	A= 0,15-0,50 g /l E=0,15-0,25 g/l
	Créatinine	E=2-5 mg/l H=8-13 mg/l F=6-12 mg/l
	K+	3,5-5,0 mEq/l
	Na+	135-145 mEq/l

FNS: Formule numération sanguine.

GB : Globules blancs

GB : Globule rouge

Résumé

L'objectif global de cette étude est de mettre en évidence la néphrotoxicité du cisplatine (seul ou combiné) sur les profils biochimiques des patients cancéreux. Ce travail se rapporte au traitement de plusieurs types de cancer admis de 2017-2023, au CHU Khilil Amrane Bejaia. Cinquante-huit (58) patients ont été examinés afin de déterminer l'effet direct du cisplatine en chimiothérapie sur le profil biochimique avant chaque séance de chimiothérapie. Les résultats de l'ACP ont révélé une augmentation très significative du taux de la créatinine, de l'urée, du potassium et du chlore par rapport aux valeurs usuelles. Aussi, l'étude de l'influence des anticancéreux sur le profil biochimique a été déterminée expérimentalement par la mesure de 5 paramètres biochimiques. Le traitement a engendré une atteinte rénale reflétée par l'augmentation de la créatinine et de l'urée sanguin, confirmant que le cisplatine induit une néphrotoxicité.

Mots clés : Cisplatine, chimiothérapie, néphrotoxicité

Abstract

The overall objective of this study is to highlight the nephrotoxicity of cisplatin (alone or combined) on the biochemical profiles of cancer patients. This work relates to the treatment of several types of cancer admitted from 2017-2023, at CHU Khilil Amrane Bejaia. Fifty-eight (58) patients were examined to determine the direct effect of cisplatin chemotherapy on the biochemical profile before each chemotherapy session. PCA results revealed a highly significant increase in creatinine, urea, potassium and chlorine levels compared with usual values. Also, the study of the influence of anticancer drugs on the biochemical profile was determined experimentally by measuring 5 biochemical parameters. Treatment resulted in renal impairment reflected by increased creatinine and blood urea, confirming that cisplatin induces nephrotoxicity.

Key words: Cisplatin, chemotherapy, nephrotoxicity