

Ministère de l'enseignement supérieur

REPUBLIQUE DU MALI

Et de la Recherche Scientifique

UN PEUPLE- UN BUT- UNE FOI

**UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO**



FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

N°.....

TITRE

**EVALUATION DE LA MICROALBUMINURIE CHEZ
LES PATIENTS SOUS CHIMIOThERAPIE
ANTICANCEREUSE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement, le 05 /07/2023

Devant la Faculté de Pharmacie.

PAR

Sanata KEITA

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat).

Jury

Président : Pr. Bakary CISSE

Membres : Dr. Madani LY

Pr. Djibril Mamadou COULIBALY

Co-directeur : Dr. Yaya GOITA

Directeur de thèse : Pr. Agrégé Bourèma KOURIBA

**Liste des membres de l'administration et du corps enseignant de la faculté
de pharmacie année universitaire 2021-2022**

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY,

Administrateur Civil Agent comptable : Ismaïl CISSE, Contrôleur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Abdoulaye	DABO	Malacologie -Biologie animale
5	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
6	Mouctar	DIALLO	Parasitologie-mycologie
7	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
8	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie humaine
9	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
10	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
11	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
12	Alou A.	KEÏTA	Galénique
13	Mamadou	KONE	Physiologie
14	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
15	Abdourahamane S.	MAÏGA	Parasitologie
16	Saïbou	MAÏGA	Législation
17	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
18	Mahamadou	TRAORE	Génétique
19	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie
20	Yaya	COULIBALY	Législation

PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique
5	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
6	Moussa	SANOGO	Gestion pharmaceutique

8	BiramaApho	LV	Maître-Assistant	Santé publique
9	Dinkorma	OUOLOGUEM	Maître-Assistant	Biologie Cellulaire

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Djénéba	COULIBALY	Assistant	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Assistant	Immunologie
3	Merepen dit Agnès	GUINDO	Assistant	Immunologie
4	Falaye	KEÏTA	Attaché de Recherche	Santé publi./Santé Environn.
5	N'DeyeLallah Nina	KOITE	Assistant	Nutrition
6	Djakaridia	TRAORE	Assistant	Hématologie

DER: SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Professeur	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Maître de Conférences	Pharmacie hospitalière
2	Mahamane	HAIDARA	Maître de Conférences	Pharmacognosie

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Bakary Moussa	CISSE	Maître-Assistant	Galénique
2	Issa	COULIBALY	Maître-Assistant	Gestion
3	Balla Fatogoma	COULIBALY	Maître-Assistant	Pharmacie hospitalière
4	Adama	DENOU	Maître-Assistant	Pharmacognosie
5	Hamma Boubacar	MAÏGA	Maître-Assistant	Galénique
6	Adiaratou	TOGOLA	Maître-Assistant	Pharmacognosie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Assistant	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Assistant	Pharmacognosie
3	Sékou	DOUMBIA	Assistant	Pharmacognosie
4	Assitan	KALOGA	Assistant	Législation
5	Ahmed	MAÏGA	Assistant	Législation

6	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Assistant	Galénique
7	Aboubacar	SANGHO	Assistant	Législation
8	Bourama	TRAORE	Assistant	Législation
9	Sylvestre	TRAORE	Assistant	Gestion pharmaceutique
10	Aminata Tiéba	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière
11	Mohamed dit sarmoye	TRAORE	Assistant	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Professeur	Pharmacologie
2	Benoît Yaranga	KOUMARE	Professeur	Chimie Analytique
3	Ababacar 1.	MAÏGA	Professeur	Toxicologie

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Tidiane	DIALLO	Maître de Conférences	Toxicologie
2	Hamadoun Abba	TOURE	Maître de Conférences	Bromatologie Chef de DER

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Maître -Assistant	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Maître-Assistant	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Maître-Assistant	Chimie thérapeutique
4	Madani	MARIKO	Maître-Assistant	Chimie Analytique
5	Karim	TRAORE	Maître-Assistant	Pharmacologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Assistant	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBA	Assistant	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOOU	Assistant	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Assistant	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Assistant	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GU INDO	Assistant	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Assistant	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Assistant	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Assistant	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
-	-	-	-	-

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Maître de Conférences	Chimie appliquée
2	Abdoulaye	KANTE	Maître de Conférences	Anatomie
3	Boubacar	YALCOUYE	Maître de Conférences	Chimie organique

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Mamadou	DIARRA	Maître-Assistant	Botanique-Bio!. Végét Chef de DER
2	Boureima	KELLY	Maître-Assistant	Physiologie médicale

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	Grade	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Assistant	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Assistant	Génétique
3	Moussa	KONE	Assistant	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Assistant	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Moussa 1	DIARRA	Biophysique
6	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
7	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
8	Fana	TANGARA	Mathématiques
9	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie
10		SAMASSEKOU	Génétique
11	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

Bamako, le 3 mars 2023

P/Le Doyen PO
Le Secrétaire Principal



Seydou COULIBALY
Administrateur Civil

**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS**

Gloire à ALLAH (Soubhana Watallah), Le Tout Miséricordieux, Le Très Clément ! Louange à Lui Qui Est Le Créateur des cieux et de la terre et Qui m'a permis de vivre ce moment précieux. Paix et Salut sur le sceau des prophètes Mohamed sa famille, ses compagnons et tous ceux qui le suivent jusqu'au jour du jugement dernier. Que nos pas soient guidés dans ta miséricorde et dans ta lumière. Amen

DEDICACES

➤ **A tous les patients atteints de cancers**

Nous dédions ce travail à toute personne souffrant d'un cancer, puisse dieu le tout Puissant, apaiser votre souffrance et vous accorder santé et bonheur ;

➤ **A mes très chers parents Sidy yaya KEITA , Assitan TOURE et Sanata GUIRE :**

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 donnés 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 mes frères et sœurs Abdramane , Ibrahima, Diaminatou koumbel KEITA :**

Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je vous porte. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

➤ **A mon grands-pères Ibrahima GUIRE guéris d'un cancer :**

Tes prières et tes bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Que dieu t'accorde santé, longue vie et bonheur.

➤ **A ma meilleur amie Assitan Kolé COULIBALY :**

Sérieuse et dynamique, Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

REMERCIEMENTS

- **A tout le personnel du service d'oncologie du CHU mère-enfant, et du laboratoire de l'hôpital du MALI** : Pour l'accueil et le soutien durant toutes ces années.
- **Au docteur Yaya GOITA** : Votre apport pour la réalisation de ce travail fut plus que considérable, il est aussi le vôtre.
- **Au DR Madani LY, DR Cheick Mansour DIARRA, DR Alaye BAH, DR El Moctar MAIGA, DR Madani OUTTARA, Major Affou SANOGO** : Je vous remercie pour l'affection, les conseils et pour toutes aides que vous m'avez apportés.
- **Mes collègues du laboratoire de l'hôpital du Mali** : Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien dont j'ai bénéficié auprès de tous. Qu'Allah vous récompense d'une vie pleine de bonheur et de richesse dans la santé.
- **Toute la promotion Mamadou KOUMARE** : Merci pour toutes ces années passées ensemble, dans une atmosphère de convivialité et de solidarité. Le chemin fut long, et même très long, mais nous voilà au terme de notre cursus et je vous souhaite une excellente carrière professionnelle. Vous m'avez laissé de beaux souvenirs dont je ne suis pas prêt d'oublier.

Hommages au membre du jury

A notre Maître et président du jury

Professeur Bakary CISSE

Professeur d'université de biochimie

- **Responsable du module de Biochimie au Centre Charles Mérieux de Bamako 2008-2012 ;**
- **Administrateur de l'Institut Africain de formation en Pédagogie, Recherche et Evaluation en Sciences de la Santé depuis janvier 2006 ;**
- **Coordinateur Délégué du Projet d'Appui au développement de l'Enseignement Supérieur au Mali de 2010 à 2013 ;**
- **Coordinateur du Projet d'appui au développement de l'enseignement supérieur (PADES) sur l'amélioration de la Gouvernance du système et de la qualité des offres de formation depuis 2015.**
- **Chevalier des Palmes Académiques de la République Française ;**
- **Enseignant chercheur, à la retraite.**

Cher Maître, C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Nous avons eu le privilège de bénéficier de vos conseils précieux, de votre écoute permanent et surtout de votre patience. Recevez à travers ces lignes notre profonde reconnaissance.

A notre maître et Juge

Docteur LY Madani

- **Spécialiste en Oncologie Médicale et en Hématologie**
- **Chef de service d'Oncologie Médicale du CHU Mère-Enfant le Luxembourg**
- **Vice-président de l'ONCOMALI**
- **Secrétaire administrative de la SOMAO**
- **Chargé de cours d'oncologie à la FMOS et l'UKM**

Les mots nous manquent pour exprimer avec exactitude notre profonde admiration et notre profond respect.

Votre rigueur et votre attachement à la formation correcte font de vous un Maître exceptionnel. Veuillez trouver ici, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge

Professeur COULIBALY Djibril Mamadou

- **Pharmacien Biologiste ;**
- **Titulaire d'un DES en biochimie clinique ;**
- **Maître assistant en biochimie clinique à la faculté de Pharmacie ;**
- **Praticien hospitalier au CHU Point G.**
- **Membre fondateur du collège panafricain des jeunes Médecins et pharmaciens Biologistes ;**
- **Enseignant chercheur.**

Cher maître, vous nous avez honorés en acceptant de siéger dans ce jury de thèse. Veuillez trouver ici, cher maître, à travers ce modeste travail la manifestation de notre profonde de notre profonde gratitude.

A notre Maître et codirecteur de thèse

Docteur Yaya GOITA

- **Maitre-assistant en biochimie clinique, structurale et métabolique à la FAPH ;**
- **Master en chimie et biochimie de l'Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal ;**
- **Doctorat de science des Universités en Biochimie Clinique ;**
- **Praticien hospitalier à l'hôpital du Mali ;**
- **Responsable de l'unité Banque de sang de l'hôpital du Mali ;**
- **Point focal Pharmacovigilance de l'hôpital du Mali ;**
- **Membre de la société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM) ;**
- **Enseignant chercheur.**

Cher Maître

Votre savoir, votre patience; votre rigueur dans le travail, votre attention vis-à-vis des autres vous valent toute notre admiration. Recevez, à travers cette thèse l'expression de notre profonde gratitude et notre respect inconditionnel.

A notre Maître et Directeur de thèse
Professeur Bourèma KOURIBA

Professeur Bourèma Kouriba, PhD

- **Maître de Conférences Agrégé en Immunologie à la Faculté de pharmacie,**
- **Chef de l'unité d'immunologie Cellulaire et Moléculaire du MRTC/DEAP,**
- **Directeur du Centre d'infectiologie Charles MERIEUX.**

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en nous confiant ce travail.

Nous avons admiré vos qualités scientifiques, humaines et pédagogiques. En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez trouver ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

Tables des matières

1. Introduction.....	1
2. Objectifs.....	5
2.1 Objectif général	5
2.2 Objectifs spécifiques.....	5
3 Généralités.....	7
3.1 Le rein.....	7
3.1.1 La morphologie du rein	7
3.1.2 Histologie du rein	7
3.1.2.1 Le néphron.....	7
3.1.2.2 Le glomérule	9
3.1.3 Les fonctions du rein	9
3.2 Les urines.....	10
3.2.1 Formation des urines	10
3.2.2 Composition de l'urine.....	11
3.3 L'albumine.....	11
3.3.1 Définition	11
3.3.2 Structure	12
3.3.3 Propriétés.....	12
3.3.4 Fonctions de l'albumine	13
3.4 La microalbuminurie	13
3.5 La créatinémie	14
3.6 Le cancer.....	16
3.6.1 Définition	16
3.6.2 Classification.....	16
3.6.3 Traitements.....	17
3.6.3.1 Traitements locorégionaux :	17
3.6.3.2 Traitements généraux :	17
3.7 La chimiothérapie	18
3.7.1 Définition	18
3.7.2 Les types de chimiothérapie.....	18
3.8 La classification des anticancéreux cytotoxiques:.....	19
3.9 La néphrotoxicité des anticancéreux	21
4. Méthodologie	26
4.1 Cadre et lieu d'étude.....	26
4.2 Type et période d'étude	26

4.3	Population d'étude.....	26
4.4	Échantillonnage.....	26
4.4.1	Critères d'inclusion.....	26
4.4.2	Critères de non inclusion.....	26
4.5	Variables étudiées.....	27
4.6	Critères de définition.....	27
4.7	Équipements et consommables.....	27
4.7.1	Les équipements.....	27
4.7.2	Les consommables.....	28
4.8	Méthode d'analyse.....	28
4.8.1	Phase pré-analytique.....	28
4.8.2	Phase analytique.....	29
4.8.2.1	La microalbuminurie.....	29
4.8.2.2	La créatinémie.....	30
4.8.2.3	La glycémie.....	32
4.8.3	Phase post-analytique.....	34
4.9	Analyse des données.....	34
4.10	Considérations éthiques.....	34
5.	Résultats de l'étude.....	36
6.	Commentaires et discussion.....	48
7.	Conclusion et perspectives.....	54
8.	Recommandations.....	54
9.	Références bibliographiques.....	56
10.	Résumé.....	65

Liste des figures

Figure 1: Coupe sagittale du rein [20].....	7
Figure 2: Différents segments du néphron[22].....	8
Figure 3: La structure de l'albumine sérique [29].....	12
Figure 4: Cycles des principaux anticancéreux cytotoxiques.....	19
Figure 5: Mindray BS- 480 (photo Sanata KEITA, 2022)	28
Figure 6: Répartition des patients en fonction du sexe.....	36
Figure 7: Répartition des patients en fonction de l'âge.....	36
Figure 8: Dosage de la microalbuminurie dans les urines fraîchement émises après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse	42
Figure 9: Répartition des patients en fonction de la microalbuminurie et du type de cancer.....	43
Figure 10: Répartition des patients en fonction de la microalbuminurie et des protocoles de chimiothérapie.....	44
Figure 11: Corrélation entre la microalbuminurie et la clairance de la créatinine	45

Liste des tableaux

Tableau I : Evaluation du degré d'atteinte rénale en fonction de la clairance	15
Tableau II : Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des anticancéreux	22
Tableau III: Mode opératoire du dosage de la microalbuminurie	29
Tableau IV : Mode opératoire du dosage de la créatinémie.....	31
Tableau V : Mode opératoire du dosage de la glycémie	32
Tableau VI : Répartition des patients en fonction des antécédents personnels	37
Tableau VII : Répartitions des patients en fonction de la performance de grade OMS.....	37
Tableau VIII : Répartition des patients en fonction du stade clinique	38
Tableau IX : Répartition des patients en fonction du type de cancer.....	38
Tableau X : Répartition des patients en fonction des Protocoles de chimiothérapie.....	39
Tableau XI: Caractéristiques biologiques sanguines des patients avant inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse	40
Tableau XII: Répartitions des patients en fonction du taux d'hémoglobine après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse	41
Tableau XIII : Répartitions des patients en fonction du DFG après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse.	41
Tableau XIV : Relation entre la microalbuminurie et le taux d'hémoglobine.....	42
Tableau XV : Relation entre la microalbuminurie et l'indice de performance selon l'OMS ..	43
Tableau XVI : Relation entre la microalbuminurie et le diabète	44
Tableau XVII: Relation entre la microalbuminurie et l'hypertension artérielle	45
Tableau XVIII : Comparaison entre les taux moyens avant et après trois mois de chimiothérapies anticancéreuses	46

Listes des abréviations

5FU : 5 Fluorouracil

AINS : Anti inflammatoire Non Stéroïde.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

CHUME : Centre Hospitalo-Universitaire mère-enfant "le Luxembourg"

G-C : Cockcroft-Gault

CIS: Cisplatine.

DFG : débit de filtration glomérulaire

ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra-acétique

GB : Globule Blanc

GEM : Gemcitabine

GFR: *Glomerular Filtration Rate*

HG : Hémoglobine

HTA: Hypertension Artérielle

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

MALB : Microalbuminurie

MAT : Micro Angiopathie Thrombotique.

MDRD : *Modification of the Diet in Renal Disease*

MRC : Maladie rénale chronique

MTX: Méthotrexate

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto Rhino Laryngologie

RAC : Ratio Albuminurie/Créatininurie

UICC : Union internationale des Centres contre le Cancer

VPH : Virus du Papillome Humain

INTRODUCTION

1. Introduction

Le cancer est la multiplication incontrôlée de cellules (dégénérescence cellulaire), due à des mutations génétiques (ADN endommagé) et, de façon occasionnelle, à une prédisposition héréditaire à développer certaines tumeurs. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent migrer vers d'autres organes, on parle alors de métastases. Lesquelles constituent la principale cause de décès par cancer [1].

Le Cancer du fait de sa prévalence sans cesse croissante est une maladie grave et mortelle.

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde [2].

L'OMS a enregistré dans le monde 18,1 millions de nouveaux cas de cancer en 2018. L'OMS estime que les cas de cancer augmenteront de 81% d'ici 2040 dans les pays à revenu faible ou intermédiaire en raison de l'insuffisance des ressources consacrées à leur prévention.

Environ un tiers des décès par cancer sont dus au tabagisme, à une masse corporelle élevée, à une faible consommation de fruits et légumes, au manque d'activité physique et à la consommation d'alcool [3].

L'usage du tabac est le facteur de risque le plus important et est responsable d'environ 22% des décès par cancer. L'hépatite et le VPH sont responsables de jusqu'à 30% des cas de cancers dans les pays à faible et moyen revenu [4]. Les facteurs environnementaux, tels que la pollution de l'air et de l'eau, sont des facteurs de risque pour certains types de cancer tels que le cancer du sein (2,26 millions de cas) ; le cancer du poumon (2,21 millions de cas) ; le cancer colorectal (1,93 million de cas) ; le cancer de la peau (non-mélanome) (1.20 million de cas) et le cancer de l'estomac (1,09 million de cas) [2].

Au Mali le cancer est un problème de santé publique. En 2019, 1545 cas de cancer ont été recensés dans le seul district sanitaire de Bamako, selon le registre national des cancers [5].

Les cellules cancéreuses ont la capacité unique de surmonter les mécanismes de défenses naturelles, de proliférer de façon incontrôlée et d'échapper à l'apoptose. Tandis que les drogues anticancéreuses abordent ceci , elles sont en proie par une longue liste d'effets secondaires [6].

Un nombre significatif de cancers peuvent être soignés par la radiothérapie et la chimiothérapie, surtout s'ils sont détectés suffisamment tôt [7 ;8]. La chimiothérapie est le traitement du cancer par les substances chimiques (médicaments anticancéreux), la majorité des produits anticancéreux fonctionnent par arrêt de la mitose, en ciblant efficacement les cellules qui se divisent trop rapidement, comme ces produits peuvent endommager les cellules, elles sont dites « cytotoxiques ». Certaines de ces molécules provoquent un véritable « suicide cellulaire » : l'apoptose [9].

Un agent anticancéreux peut causer ou non des dommages aux reins cela dépend de la molécule, de la dose administrée, de l'emploi simultané d'autres médicaments et d'une maladie du rein déjà présente.

D'après, des études réalisées, des troubles des reins ou troubles rénaux, peuvent apparaître après certains types de traitement du cancer [10,11]. Les reins décomposent les agents chimiothérapeutiques et les évacuent du corps. Les produits de ce processus peuvent endommager les cellules des reins, des uretères et de la vessie. Un traitement qui est toxique pour les reins est dit néphrotoxique.

La microalbuminurie traduit la quantité anormale d'albumine dans les urines, elle est définie par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 30 à 300 mg /24 heures [12]. L'albumine est l'une des principales protéines présentes dans le sang, la présence d'albumine dans les urines est un signe de dysfonctionnement rénal ou vasculaire, ce dysfonctionnement au stade clinique se traduit par la présence d'une protéinurie constituée d'albumines [13 ,14].

Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie. Ils sont le plus souvent associés entre eux. Le choix des médicaments est adapté en fonction de chaque situation : chaque cancer est particulier et nécessite un traitement approprié. Le dosage de chimiothérapie peut être très difficile : une dose trop faible sera inefficace contre le cancer, tandis qu'à dose excessive la toxicité sera intolérable pour le patient. La complication la plus sévère des traitements anticancéreux reste probablement la dysfonction vasculaire et rénale secondaire à la chimiothérapie [15 ,16].

Actuellement, il est habituel de mesurer régulièrement durant le traitement au moyen d'une prise de sang et parfois d'une analyse d'urine [17] afin de vérifier prioritairement la créatinémie, l'urée et la numération formule sanguine, pour établir le diagnostic de dysfonction cardiovasculaire et

rénale secondaire à la chimiothérapie [18 ,19]. Dans ce contexte et vu l'ascension de la fréquence du cancer au Mali, une évaluation de la toxicité des organes indispensables dans l'homéostasie du milieu cellulaire s'avère primordiale.

Sachant que la microalbuminurie peut s'élever au cours des pathologies renales nous avons trouvé intéressant d'entreprendre ce travail pour explorer la microalbuminurie chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse.

Ainsi, le but de la présente étude est d'évaluer par le dosage de la microalbuminurie la néphrotoxicité et les lésions vasculaires chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse. Ainsi nous nous sommes fixé les objectifs suivants :

OBJECTIFS

2. Objectifs

2.1 Objectif général

Évaluer la néphrotoxicité et le risque vasculaire par le dosage de la microalbuminurie chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse.

2.2 Objectifs spécifiques

1. Évaluer la fréquence de la microalbuminurie élevée chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse ;
2. Déterminer la corrélation entre la microalbuminurie et la clairance de la créatinine chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse ;
3. Identifier les facteurs de risque vasculaire associés à la néphrotoxicité chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse.

GENERALITES

3 Généralités

3.1 Le rein

3.1.1 La morphologie du rein

Chaque être humain possède deux reins, sous forme de haricot, lesquels se situent dans la région de la fosse lombaire de la colonne vertébrale, ils sont protégés par les deux dernières vertèbres dorsales et les deux ou trois premières vertèbres lombaires.

Les reins de l'adulte ont 11 à 14 cm de longueur, 7 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur avec deux faces (antérieures et postérieures), le poids d'un rein se situe entre 110 et 150 g, le rein droit est habituellement quelques centimètres plus bas que celui de gauche.

En coupe sagittale, on distingue deux zones différentes : une zone externe, le Cortex et une zone interne, la Médulla. Cette dernière est divisée en masses coniques constituant les pyramides de Malpighie dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet fait saillie dans les petits calices (Figure 1) [20].

Le rein contient 1 à 1,5 millions d'unités microscopiques de filtration du sang appelé néphron, unité structurale et fonctionnelle du rein qui permet la formation d'urine [20,21].

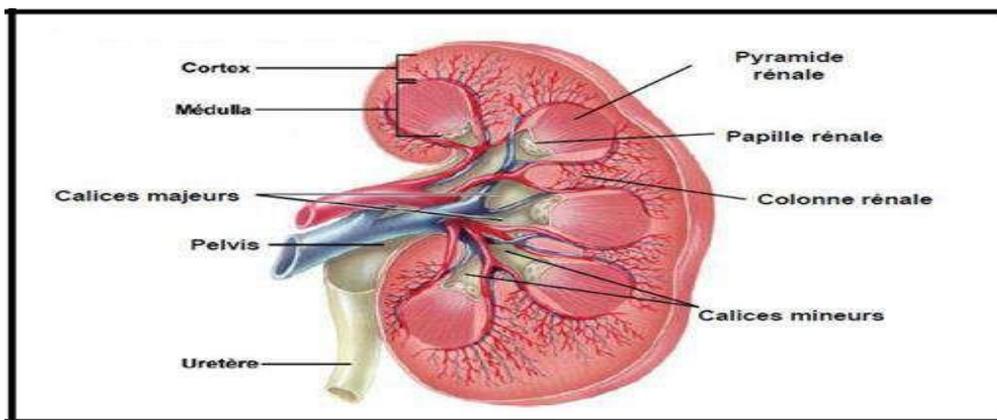


Figure 1: Coupe sagittale du rein [20].

3.1.2 Histologie du rein

3.1.2.1 Le néphron

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein impliquée dans l'interaction critique de l'homéostasie des fluides et des électrolytes par filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire sélective

et sécrétion. Chaque rein comporte environ 1.000.000 à 1.200.000 néphrons situés dans le tissu interstitiel [22].

La structure, la physiologie et la fonction de chaque segment du néphron conduit à la formation de l'urine .

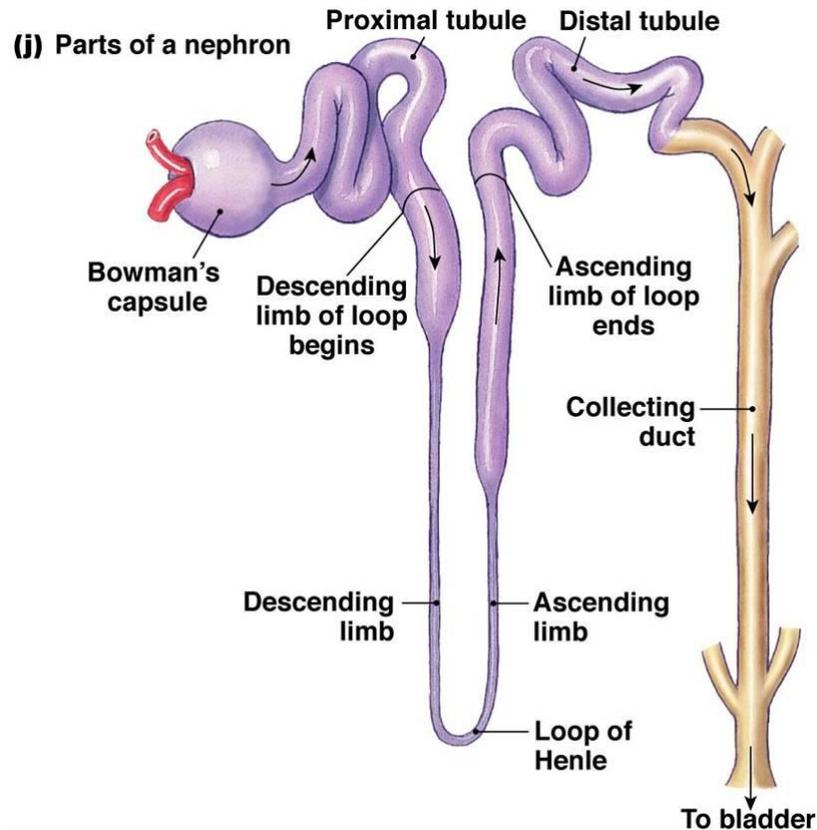


Figure 2: Différents segments du néphron[22].

❖ **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 [23], 80% des glomérules sont localisés dans le cortex superficiel et 20 % dans le cortex adjacent à la zone médullaire [22].

❖ **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 :

- **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) [23].
- **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 à 14 mm, 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 [23].
- **Tube contourné distal**, moins long que le tube contourné proximal, situé dans les labyrinthes, sa partie la plus distale passe près du corpuscule en formant l'appareil juxtaglomérulaire. 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 à bâtonnet mais, sans bordure en brosse [23].
- **L'appareil juxta glomérulaire**, L'appareil juxtaglomérulaire est une structure microscopique endocrine située dans les reins et qui régule le fonctionnement de chaque néphron, permettant l'adaptation de la volémie intravasculaire et de la pression artérielle.

3.1.2.2 Le glomérule

Le glomérule est une sphère mesurant de 150 à 250 microns, possédant un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal, et un pôle vasculaire dans lequel pénètre l'artériole afférente.

3.1.3 Les fonctions du rein

Les reins normaux assurent trois groupes de fonctions :

- ❖ Une fonction d'élimination des déchets et d'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères par la production d'urine, là où sont excrétés des déchets potentiellement toxiques du métabolisme (créatinine, urée, acide urique, phosphates, sulfates) [24].
- ❖ Une fonction de maintien de la composition du milieu intérieur, donc maintient l'homéostasie de l'eau et des électrolytes (régulation de l'équilibre hydroélectrique et acido-basique).

- ❖ Une fonction endocrine avec la synthèse de la rénine, de l'érythropoïétine, et du calcitriol. [20].

3.2 Les urines

3.2.1 Formation des urines

L'urine est un liquide jaune pâle, limpide au moment où il est émis, d'odeur safranée et légèrement acide. Les urines proviennent de la filtration du sang par les reins.

La formation de l'urine se déroule en trois étapes principales :

La filtration, la réabsorption et la sécrétion L'étape de la filtration du sang réside dans le néphron qui est l'unité fonctionnelle des reins. Le sang que les reins doivent filtrer entre dans le néphron via les artérioles qui sont connectés à un amas de petits capillaires nommé glomérule. C'est donc à ce niveau que se passe la filtration glomérulaire. Le glomérule est en fait un filtre mécanique qui laisse passer les petites molécules du sang (acides aminés, glucose, eau, ions et déchets du métabolisme) et qui retient les grosses molécules (plaquettes, leucocytes, érythrocytes, et protéines) et ce, non seulement en fonction de leur taille, mais aussi en fonction de leur charge. En effet, les protéines plus grosses que 68 KDa (poids moléculaire de l'albumine) ne se retrouvent à peu près pas dans l'urine. Finalement, la concentration des protéines dans l'urine est inférieure à 200 mg/L [25].

Après la filtration du plasma sanguin dans le glomérule de Malpighie, le filtrat glomérulaire, également appelé urine primitive, coule dans les tubules rénaux et tubes collecteurs et est excrété sous la forme d'urine [26].

Les processus de réabsorption et de sécrétion tubulaires sont des processus très sélectifs (contrairement à la filtration glomérulaire, processus non sélectif). Les substances doivent traverser deux parois, celle du tubule rénal et celle des capillaires péri-tubulaires. Le mouvement peut se produire soit passivement par diffusion osmotique (réabsorption de l'eau), soit par transport passif selon le gradient chimique ou électrochimique (transport de chlore ou de l'urée). Il peut également se faire en mode actif (transport du glucose), contre le gradient chimique ou électrochimique, nécessitant d'une grande quantité d'énergie.

La réabsorption tubulaire est un processus qui peut être soit actif, soit passif et permet le transfert de substances de la lumière du tubule rénal vers les capillaires péri-tubulaires, alors que le processus

de sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif, qui utilise des transporteurs spécifiques, des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule rénal.

3.2.2 Composition de l'urine

L'urine est constituée par différents éléments tels que :

- ❖ L'eau : c'est sa quantité qui détermine le volume des urines. Des urines trop concentrées ou au contraire trop diluées peuvent témoigner d'un problème au niveau d'organes aussi divers que le rein ou l'hypothalamus.
- ❖ Les sels minéraux (sodium, potassium, calcium, chlore, sulfates, magnésium, phosphates) : ces éléments sont mesurés dans l'ionogramme urinaire. Cet ionogramme urinaire est comparé à l'ionogramme sanguin. La comparaison entre les deux permet d'apprécier ce qui est entré dans l'organisme et ce qui en sort. Des déséquilibres trop importants entre la natriurie et la natrémie, et entre la kaliurie et la kaliémie, permettent de comprendre si les échanges entre sodium et potassium sont faits normalement. C'est donc un élément important du bilan rénal qui évalue l'état de la fonction rénale.
- ❖ Les substances organiques : urée, créatinine, acides aminés, acide urique, petites protéines, certaines vitamines. Il est normal que l'urine en contienne. Toutefois, certains déséquilibres, la présence de l'acide urique par exemple, peuvent témoigner de problèmes endocriniens ou métaboliques.

À l'état normal, l'urine ne contient pas de protéines (comme l'albumine ou les immunoglobulines) et pas de glucose. Une petite quantité de globules rouges et de globules blancs (moins de 5000 par millilitre) peut s'y retrouver. La quantité d'urines émises chaque jour est variable (entre un litre et deux litres). Cela dépend de l'âge, de la quantité d'eau absorbée, de l'alimentation, de la température L'albumine extérieure, de l'activité physique. L'urine est donc un moyen de régulation de l'hydratation de l'organisme [27].

3.3 L'albumine

3.3.1 Définition

L'albumine est la principale protéine qui circule dans le sang. Cette protéine est synthétisée par le foie à partir des acides aminés des molécules élémentaires. Environ 80 % de la pression oncotique totale du plasma est attribuable à l'albumine, divers facteurs peuvent en inhiber la production,

notamment la malnutrition, le stress, le vieillissement, l'hémorragie ainsi que certains médicaments. [28].

3.3.2 Structure

L'albumine a une masse moléculaire de 66 438 Da et se compose d'une unique chaîne polypeptidique de 585 acides aminés. C'est une protéine non glycosylée contrairement à la plupart des protéines plasmatiques. En cristallographie aux rayons X, elle a une forme de cœur ou de triangle équilatéral de 80 Å avec une épaisseur d'environ 30 Å. Avec ses 17 ponts disulfures, elle s'organise en trois domaines, possédant chacun deux sous-domaines A et B. Les sous-domaines sont formés de trois hélices alpha séparées par des brins simples. Les domaines adjacents sont connectés entre eux par des portions hélicoïdales. [29].

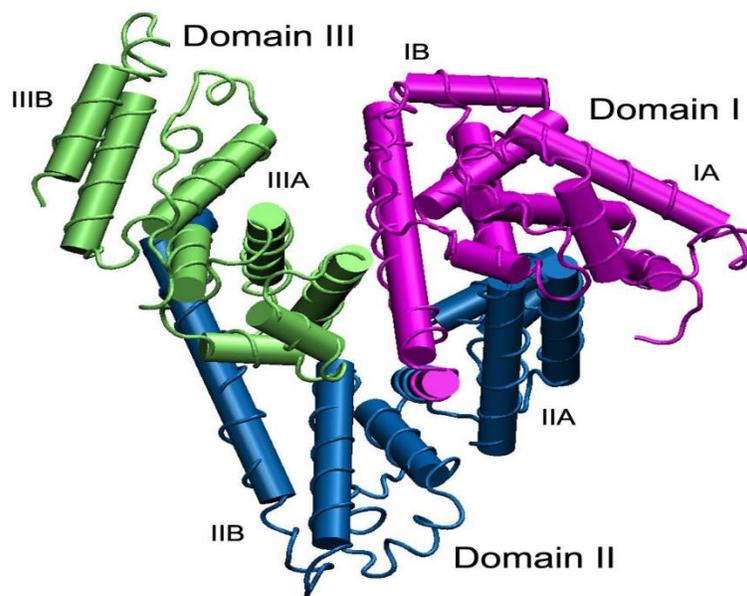


Figure 3: La structure de l'albumine sérique [29]

3.3.3 Propriétés

L'albumine est la protéine majeure du compartiment circulatoire de l'organisme, son poids moléculaire est de 66 kDa, sa demi-vie est de l'ordre de 19 jours (15-20). Composée de 585 acides aminés, elle contient, dans sa forme réduite, 17 ponts disulfures et un groupement thiol au niveau de sa cystéine 34 [30].

L'albumine est électronégative, elle a un pH voisin de 7,4 stables à 60°C pendant 10h, soluble dans l'eau distillée, coagulable sous l'action de la chaleur, des acides minéraux, de l'éther et de l'alcool. Elle précipite dans le sulfate d'ammonium [31 ,32].

Sa concentration varie entre 35 et 50 g/L [33] chez le nouveau-né, elle est comprise entre 36 et 55g /L, chez l'adulte l'albuminémie varie de 40 et 55 g/L, tandis que chez la femme enceinte il y a une augmentation légère au début de la grossesse, puis une diminution d'environ 25% en raison d'une hémodilution [34]. L'albumine extravasculaire représente 60% de l'albumine totale. Cette dernière représente 55% des protéines totales du plasma sanguin.

L'augmentation de l'albumine dans le sang provoque une hyperalbuminémie, alors que sa diminution entraîne certaines pathologies telles que : syndrome néphrotique, cirrhose, ictère [35].

3.3.4 Fonctions de l'albumine

Diverses fonctions physiologiques sont attribuées à l'albumine, comme la nutrition, par la source d'acides aminés qu'elle représente pour les cellules qui l'ont phagocytée ou le maintien de la pression oncotique, qui régule les échanges entre les différents compartiments de l'organisme. Néanmoins, la fonction la plus importante de cette protéine consiste en sa capacité à fixer et à transporter une multitude de ligands et à débarrasser l'organisme de produits toxiques [36].

3.4 La microalbuminurie

Le terme de microalbuminurie traduit la présence en quantité anormale d'albumine dans les urines. Il existe une variabilité de la mesure de l'excrétion urinaire d'albumine, entre autres due aux conditions de prélèvements : exercice physique, fièvre, insuffisance cardiaque notamment peuvent modifier sensiblement les résultats, mais il existe également une variabilité intra-individuelle.

Le dosage de l'excrétion urinaire d'albumine peut se faire sur un simple échantillon urinaire, de préférence sur les premières urines du matin. Le dosage peut également se faire sur les urines de 24 heures ou sur un prélèvement urinaire minuté. Avant d'affirmer le diagnostic de la microalbuminurie il est nécessaire de réaliser 3 dosages sur 6 mois. Des concentrations élevées transitoires peuvent en effet être la conséquence d'exercice physique intense, de la présence de sang dans les urines, d'infections urinaires, de déshydratation ou de la prise de certains traitements médicamenteux. Par convention, les valeurs définissant la microalbuminurie sont [25] :

- ❖ Urines de 24 heures : 30-300 mg/24H ;
- ❖ Échantillon urinaire : supérieure à 20µg min ou 20 mg /L
- ❖ Échantillon urinaire : 20 – 200 mg/ml ou 30-300 mg/g de créatinine urinaire
- ❖ 2,5-25 mg/mol de créatinine urinaire chez l'homme ou 3,5-35 mg/mol de créatinine urinaire chez la femme [25 ;26].

En présence d'une microalbuminurie, il y a un très grand risque d'évolution de la néphropathie et d'accidents cardio-vasculaires pouvant conduire à des décès. Le dépistage précoce de la néphropathie associée à la mise en place rapide d'un traitement efficace peut retarder ou prévenir la perte de la fonction rénale et permettre une prise en charge des complications.

La détermination du Ratio Albuminurie/Créatininurie (RAC) dans un échantillon d'urine aléatoire permet de prédire avec précision le taux urinaire de protéine dans les urines de 24 heures; elle est plus simple à effectuer et présente moins d'inconvénients pour les patients que les épreuves exigeant le recueil des urines pendant un temps donné. En présence d'une néphropathie patente (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/jour, ce qui équivaut à un RAC > 20,0 mg/mmol chez les hommes et > 28,0 mg/mmol chez les femmes), l'évolution se fait typiquement vers les stades plus graves de la néphropathie et il y a rarement normalisation des taux urinaires de protéines sans traitement à cet effet. La microalbuminurie est un important facteur de risque d'évolution de la néphropathie, mais il y a dans certains cas une normalisation spontanée des taux urinaires de protéines. Pour confirmer la néphropathie chez les patients qui présentent une microalbuminurie, il faut effectuer jusqu'à deux autres déterminations du RAC à partir d'un échantillon d'urine aléatoire. Les deux épreuves de confirmation doivent être effectuées à un intervalle allant d'une semaine à deux mois.

3.5 La créatinémie

La créatinine est une substance issue de la dégradation de la créatine au niveau des cellules musculaires. Il s'agit d'un déchet organique qui est normalement évacué par voie urinaire.

L'augmentation de la créatinine plasmatique témoigne d'une diminution du débit de filtration glomérulaire(DFG) [37].

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) correspond au volume de liquide filtré par le rein par unité de temps [38]. Il s'agit du meilleur marqueur pour la quantification de l'activité rénale et

l'outil de référence de diagnostic et de suivi de l'insuffisance rénale aiguë [39]. Chez les humains ayant une pression artérielle normale, le DFG est environ 0,12 l /min (soit 170 l).

Tableau I : Evaluation du degré d'atteinte rénale en fonction de la clairance de la créatinine [40].

Stade MRC	DFG(ml/min/1,73m ²)	Définitions
1	≥ 90	Pas d'insuffisance rénale
2	entre 60 et 89	Insuffisance rénale légère
3	Stade 3A:entre 45 et 59	insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B:entre 30 et 44	
4	entre 15et 29	insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	insuffisance rénale chronique terminale

La clairance de la créatinine peut être calculée à l'aide de plusieurs formules :

❖ **La formule de Cockcroft-Gault**

$$\text{DFG (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids} / \text{créatininémie}] \times k$$

Age en année, poids en Kg, créatininémie en µmol/L, k = 1,23 chez l'homme, k = 1,03 chez la femme.

La limite principale de cette équation est l'importance donnée au poids : les valeurs peuvent être faussées chez les personnes très maigres ou très obèses. Le C-G présente l'avantage de la simplicité et d'une plus grande expérience d'utilisation [41].

❖ **La formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease)**

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186,3 \times (\text{créatininémie} / 88,4)^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si femme}) \times (1,212 \text{ si sujet noir})$$

Age en année, poids en Kg, créatininémie en µmol/L.

La valeur prédictive du MDRD varie en fonction du DFG: acceptable pour les DFG l'estime les DFG < 60 ml/min/1,73 m², l'équation sous-estime les DFG > 60 ml/min/1,73 m²[41]. Pour l'adaptation posologique, le MDRD ne présente pas d'avantage sur le C-G: le DFG par MDRD est normalisé pour 1,73 m² et doit donc être réajusté à la surface corporelle du patient pour le calcul des doses de médicaments [41].

La clairance de la créatinine mesure le rapport entre le débit de la créatinine par les reins (à travers l'urine) et sa concentration dans le sang. Cet examen permet d'évaluer la filtration rénale.

Clairance : $U.V / P$ en ml /min

U = concentration urinaire de créatinine mesurée sur urines de 24h ; P = concentration plasmatique de créatinine ; V = débit urinaire en ml/min.

3.6 Le cancer

3.6.1 Définition

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules, liée à un échappement aux mécanismes de régulation qui assure le développement harmonieux de notre organisme [42].

3.6.2 Classification

3.6.2.1 Classification en stade [43].

❖ **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.

❖ **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.

❖ **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. À 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.

❖ **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.

3.6.2.2 Classification histologique

Le TNM est un système de classement reposant sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique. Les trois lettres correspondent respectivement [44] :

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 métastase.

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

- ❖ Catégories T: Examen clinique, imagerie, endoscopie (incluant bronchoscopie) exploitation chirurgicale.
- ❖ Catégories N: Examen clinique, imagerie et/ou exploitation chirurgicale.
- ❖ Catégories M : Examen clinique, imagerie et/ou exploitation chirurgicale [44].

3.6.3 Traitements

3.6.3.1 Traitements locorégionaux :

- ❖ Chirurgie
- ❖ Radiothérapie

3.6.3.2 Traitements généraux :

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

❖ Les thérapies ciblées

3.7 La chimiothérapie

3.7.1 Définition

La chimiothérapie, est un traitement anti-cancer médicamenteux systémique (qui agit dans tout l'organisme). Elle consiste à administrer des médicaments chargés d'éliminer les cellules à développement rapide, caractéristiques du cancer. La chimiothérapie est utilisée pour combattre un grand nombre de cancers [45].

3.7.2 Les types de chimiothérapie

3.7.2.1 La chimiothérapie curative :

Elle est l'objectif de tout traitement anticancéreux. 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 [46].

3.7.2.2 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 chirurgical, elle a pour objectif 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.

3.7.2.3 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.

3.8 La classification des anticancéreux cytotoxiques:

Les médicaments anticancéreux cytotoxiques peuvent être classés schématiquement selon leurs cibles cellulaires et/ou leur mécanisme d'action en plusieurs catégories :

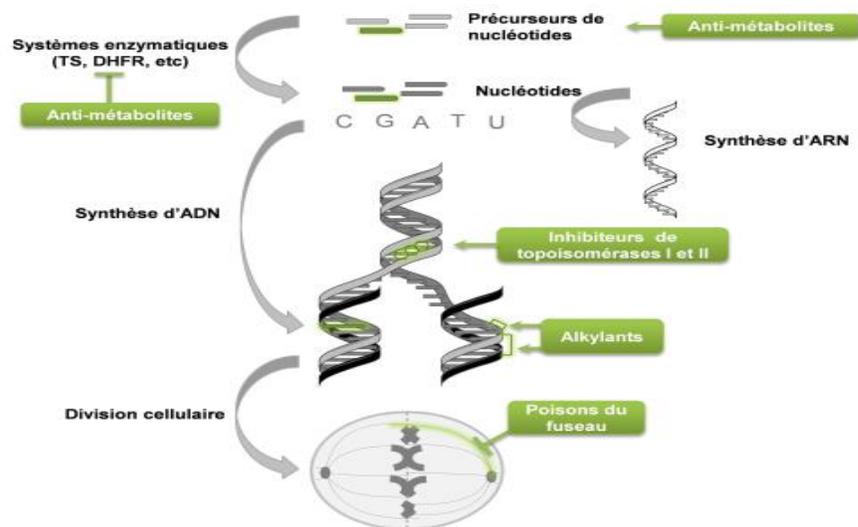


Figure 4: Cycles des principaux anticancéreux cytotoxiques

3.8.1 Actifs sur la structure de l'ADN :

3.8.1.1 Les alkylants et apparentés:

(Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Thiophosphoramide, Busulfan, Nitrosourees, Procarbazine, Dacarbazine - Mitomycine c)

Les alkylants forment des liaisons covalentes avec l'ADN, ce qui va empêcher la synthèse normale de l'ADN.

Principales indications : lymphomes, cancer du sein, maladies auto-immunes sévères, leucémies myéloïdes chroniques, tumeurs cérébrales mélanomes, maladie de Hodgkin, cancer de testicule, cancer du poumon, cancer du pancréas, de l'estomac, traitement intravésical des tumeurs superficielles de vessie.

Les dérivés du platine : (Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine)

Toxicité : rénale, neurologique périphérique, hématologique. Principales indications : cancer du testicule, cancer du poumon non à petites cellules, cancer ORL, et de l'œsophage, cancer du côlon.

3.8.1.2 Les Inhibiteurs de topoisomérase I et II :

Sont représentés par les anthracyclines et l'Etoposide : Adriamycine ou Doxorubicine est le chef de file de la famille des anthracyclines qui comprend en plus : Épiadriamycine, Thp-adriamycine, Daunorubicine, Idarubicine, Rubidazole, etoposide

Les anthracyclines ont une toxicité cardiaque prononcée provoquant une cardiomyopathie dilatée au-delà d'une dose cumulative.

Ils inhibent les enzymes topoisomérase I et II ; qui sont des enzymes indispensables à la synthèse de l'ADN

Principales indications : cancer du côlon, cancer de l'ovaire, cancer du sein, lymphomes, maladie de Hodgkin, sarcomes, leucémies, cancer de prostate

3.8.1.3 Les intercalant : doxorubicine

Ils s'insèrent entre 2 paires de base de l'ADN modifiant les fonctions de transcription et de réplication du génome

3.8.1.4 Les scindants : Bleomicine

Un agent scindant, qui se comporte comme une endonucléase, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN (indépendamment des topoisomérase) par oxydation au niveau des thymidines.

3.8.2 Inhibiteurs de la synthèse de l'ADN et d'ARN : Les antimétabolites

(Méthotrexate, 5-Fluorouracile, Raltitrexed, cytosine arabinoside, Cladribine, Pentostatine, Fludarabine, Hydroxyuree, Gemcitabine). Ces médicaments perturbent la synthèse de l'ADN en inhibant des enzymes nécessaires à l'élaboration des nucléotides. La toxicité des anti-métabolites à la fois non spécifique (hématologique, mucite) est dépendante de chaque molécule. Principales

indications : cancer du sein, cancer de la vessie, lymphomes, leucémies, cancers colorectaux, traitement myélofreinateur des syndromes myéloprolifératifs : polyglobulie de Vaquez, leucémies myéloïdes chroniques, thrombocytémies essentielles.

3.8.3 Les poisons du fuseau : antimétopiques

3.8.3.1 Les alcaloïdes de la pervenche : (Vincristine, Vinblastine, Vindésine, Vinorelbine)

Les vinca-alcaloïdes sont une classe importante d'agents anticancéreux. Ils représentent la plus ancienne famille d'agents ciblant les microtubules. Ils inhibent la polymérisation de la tubuline. Cependant la polymérisation de la tubuline est nécessaire au flux axonal qui assure la trophicité des nerfs périphériques, d'où la neurotoxicité des vinca-alcaloïdes.

Principales indications : leucémies lymphoïdes, lymphomes, maladie de Hodgkin, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein.

3.8.3.2 Taxanes: Paclitaxel, Docetaxel

Ils inhibent la dépolymérisation de la tubuline. Ils sont neurotoxiques et hématotoxiques. Principales indications : cancer de l'ovaire, cancer du sein, cancer du poumon.

3.9 La néphrotoxicité des anticancéreux

La néphrotoxicité induite par les différentes des thérapies oncologiques peut se manifester par une insuffisance rénale aiguë ou chronique, une dysfonction tubulaire, une protéinurie ou même une hypertension artérielle. Ainsi, le suivi rénal doit inclure une évaluation systématique du taux de filtration glomérulaire (GFR), de la fonction tubulaire (pH urinaire, protéinurie, électrolytes), de même qu'un suivi de la pression artérielle, en prenant garde notamment à l'effet "blouse blanche [47]. L'altération de la fonction rénale secondaire aux anticancéreux peut s'exprimer sous toutes les formes connues d'atteintes rénales. La toxicité rénale des anticancéreux doit être limitée par la bonne évaluation de la fonction rénale de ces patients avant le début du traitement, une prescription adaptée au débit de filtration glomérulaire, l'application des mesures de prévention de la toxicité rénale (hydratation) et une surveillance biologique adaptée (créatininémie, protéinurie) [48].

Tableau II : Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des anticancéreux [59].

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-fluorouracil, Gemcitabine
Anomalie du bilan de l'eau-hyponatrémie	Vincristine
Insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle chronique (avec ou sans nécrose papillaire)	Nitrosourées
Néphropathie immunoallergique	Cisplatine, Interféron, cytosine, Arabinosine

3.9.1 Le cisplatine

Le cisplatine est fortement néphrotoxique et provoque une diminution de la filtration glomérulaire et une atteinte tubulaire proximale [50]. Des cas de syndromes hémolytiques et urémiques secondaires à l'administration de cisplatine ont été rapportés [51,52].

Il est principalement utilisé dans le traitement des tumeurs solides affectant les organes génito-urinaires et les voies respiratoire :

- ❖ Cancers du testicule (tumeurs séminomateuses métastatiques)
- ❖ Cancers de l'ovaire et du col de l'utérus,
- ❖ Cancers de la vessie et de l'uretère,
- ❖ Cancers ORL. (tumeurs épidermoïdes) et bronchiques.

Le cisplatine est responsable, dans 25 à 75 % des cas, de lésions tubulaires se traduisant d'abord par une polyurie, puis par une réduction du débit de filtration glomérulaire. Une atteinte chronique conduit à l'insuffisance rénale, généralement réversible. L'explication de la très forte néphrotoxicité du cisplatine demeure à ce jour incomplètement élucidée [53].

3.9.2 Le Carboplatine

Il est indiqué dans les cancers de l'ovaire, les cancers des bronches à petites cellules, les cancers des voies aérodigestives supérieures [52]. Il est moins myélotoxique et moins émétisant que le Cisplatine, aussi il est faiblement neurotoxique et néphrotoxique [52].

3.9.3 L'ifosfamide

Sa toxicité est rénale, vésicale et neurologique.

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 [53].

3.9.4 Le méthotrexate

Le Méthotrexate présente une toxicité rénale (IRA) avec formation de cristaux en milieu acide rénal, une toxicité hématologique et cutanéomuqueuse [54].

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose doit être adaptée afin d'éviter une accumulation du MTX.

En cas d'insuffisance rénale sévère, l'utilisation du MTX est contre-indiquée.

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 [55].

3.9.5 La gemcitabine

Le plus fréquemment, l'atteinte rénale liée à ce traitement est une microangiopathie thrombotique (MAT). Les patients traités par gemcitabine doivent être surveillés sur les plans hématologiques ainsi que néphrologique pendant toute la durée du traitement et au minimum durant les trois mois suivant l'arrêt du traitement. Le diagnostic peut être difficile à établir et doit être évoqué en présence d'une anémie hémolytique avec un test de Coombs négatif, une thrombocytopenie, une insuffisance rénale aiguë et une hypertension artérielle nouvelle ou s'aggravant sous GEM. L'interruption du traitement est alors primordiale [56].

La gemcitabine (GEM) est un analogue de la pyrimidine qui est rapidement métabolisée par la cytidine désaminase dans le foie, les reins, le sang et d'autres tissus pour donner son métabolite principal, inactif, la 2'-désoxy-2'-2'-difluorouridine (dFdU). L'élimination est essentiellement rénale (99 % de la dose administrée) sous forme de dFdU et pour moins de 10 % sous forme de gemcitabine inchangée.

3.9.6 Le cyclophosphamide

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, en particulier les patients ayant une insuffisance rénale sévère, une diminution de l'excrétion rénale peut avoir pour conséquence une augmentation des taux plasmatiques de cyclophosphamide et de ses métabolites, ce qui peut accroître la toxicité du médicament .

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme.

Le cyclophosphamide est utilisé pour traiter de nombreux types de cancers :

Des cancers ovariens, des cancers bronchiques, des cancers de la vessie, des sarcomes, des lymphomes, des myélomes multiples, des leucémies .

Méthodologie

4. Méthodologie

4.1 Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service d'oncologie du CHU mère enfant le "Luxembourg", à Hamdallaye près du lycée Prosper Kamara de Bamako, et dans le Laboratoire d'Analyses de Biologie médicale et d'Anatomopathologie de l'Hôpital du Mali sise à Missabougou dans la commune VI du district de Bamako. Le service d'oncologie du Luxembourg a servi au recrutement des patients sous chimiothérapie et les échantillons obtenus ont été traités au Laboratoire d'Analyses de Biologie médicale et d'Anatomopathologie de l'Hôpital du Mali.

4.2 Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, transversale, analytique basée sur l'évaluation de microalbuminurie chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse, qui s'est déroulée sur une période de sept (7) mois allant de décembre 2021 à juillet 2022 au CHU mère enfant le "Luxembourg."

4.3 Population d'étude

Notre population d'étude était constituée par tous les patients sous chimiothérapie anticancéreuse suivis pour un cancer dans le service d'oncologie de L'Hôpital Luxembourg durant la période d'étude.

4.4 Échantillonnage

Il a été non probabiliste et exhaustif sur l'ensemble des patients suivi.

4.4.1 Critères d'inclusion

A été inclus tout patient souffrant d'un cancer recevant une chimiothérapie anticancéreuse dans le service d'oncologie du CHU mère enfant le "Luxembourg."

4.4.2 Critères de non inclusion

N'a pas été inclus à l'étude

- ❖ Tout patient atteint de cancer associé à une néphropathie avec Clairance de la créatinine basse ;
- ❖ Tout patient éligible n'ayant pas voulu participer à l'étude.

4.5 Variables étudiées

Les données socio démographiques, les données cliniques, la NFS et l'urée ont été recueillis à partir des dossiers médicaux individuels des patients.

- ❖ **Données sociodémographiques** : sexe, âge, profession,
- ❖ **Données cliniques** : HTA, Diabète,
- ❖ **Données biologiques** :
 - Analyse du sang : glycémie, créatininémie, urée, NFS
 - Analyse des urines : microalbuminurie

4.6 Critères de définition

- ❖ La microalbuminurie (valeur normale < 20 mg/l) ;
- ❖ Le taux d'hémoglobine (valeur normale : 11-17 g/dl) ;
- ❖ Le nombre de lymphocytes (valeur normale : $1.10^3 - 4.10^3/\text{mm}^3$) ;
- ❖ Le nombre de neutrophiles (valeur normale : $2.10^3 - 8.10^3/\text{mm}^3$) ;
- ❖ Le nombre de plaquettes (valeur normale : $150.10^3 - 500.10^3/\text{mm}^3$) ;
- ❖ La glycémie à jeun (valeur normale < 1,40g/l) ;
- ❖ L'urée sanguine (valeur normale : 0,28 - 0,72 g/l) ;
- ❖ La créatinémie (valeur normale : Homme :71 - 115 $\mu\text{mol/l}$; Femme :53 - 106 $\mu\text{mol/l}$) ;
- ❖ Le DFG déterminé par la formule MDRD (valeur normale >90 ml/min/173 m²) .

4.7 Équipements et consommables

4.7.1 Les équipements

Pour les analyses des échantillons nous avons eu recours à : Une centrifugeuse ; un automate Mindray BS-480, analyseur de chimie clinique qui a permis de faire de la microalbuminurie.

Le BS-480 est un analyseur biochimique d'une capacité réelle de 400 tests photométriques par heure, utilisant des méthodes enzymatiques ou colorimétriques.

4.7.2 Les consommables

Les outils utilisés dans notre étude étaient les tubes à anticoagulant, portoirs de tubes, vortex, micropipettes, embouts, gants, antiseptiques, chronomètre.



Figure 5: Mindray BS- 480 (photo Sanata KEITA, 2022)

4.8 Méthode d'analyse

4.8.1 Phase pré-analytique

Les échantillons sanguins ont été prélevés dans des tubes héparinés pour le dosage de la créatinémie et de la glycémie . Les échantillons d'urines pour le dosage de la microalbumine sont recueillis dans des tubes à ECBU stériles. Les urines fraîches sont recueillies par les patients eux même . Après prélèvement, les échantillons ont été acheminés dans la salle de tris pour être centrifugés. Les réactifs une fois retirés du réfrigérateur ont été exposés sur la paillasse à la température optimale du laboratoire pour les dosages. les réactifs R1 et R2 sont placés dans le carrousel de réactifs et les échantillons dans le carrousel d'échantillons.

Contrôle de qualité :

Les contrôle doivent être exécutés à chaque nouvel étalonnage, avec chaque nouvelle cartouche de réactifs et après des procédures de maintenance ou de dépannage spécifiques comme indiqué dans le manuel du système .

4.8.2 Phase analytique

4.8.2.1 La microalbuminurie

Méthode:

Le dosage de la microalbuminurie a été effectué selon la méthode d'immunoturbidimétrie sur l'analyseur Mindray BS-480.

Principe :

Cette méthode est basée sur un changement de la turbidité en raison de la réaction antigène-anticorps. Cette turbidité est proportionnelle à la quantité d'albumine dans l'échantillon d'urine. La concentration réelle est déterminée par une courbe d'étalonnage préparée à partir de calibrateurs de concentration connue.

Mode opératoire:

Porter les réactifs et spécimens à température de mesure.

Tableau III: Mode opératoire du dosage de la microalbuminurie

	Blanc	calibration	contrôle	Echantillon
Réactif R1	250 µL	2500µ L	250µ L	250µ L
Eau distillée	16µL			
Calibrants		16µL		
contrôle			16µL	
Plasma				16µL
Mélanger et incuber pendant à 37°C, et lire l'absorbance (Blanc), Puis ajouter				
Réactif R2	40 µL	40µL	40µL	40µL
Mélanger à 37°C, et lire l'absorbance (Echantillon) encore 5min. Puis lire la valeur du changement de l'absorbance.				
Delta= [Delta Echantillon]- [Delda Blanc]				

Réactifs :

❖ Réactifs (R1) :

Tampon Tris (Tris hydroxymethyl aminométhane) :25mmol /L

Conservateur :0,5 g/L

❖ Réactif (R2)

Tris hydroxymethyl aminométhane :25mmol /L

Anticorps MALB anti-humain de chèvre : 500mg/L

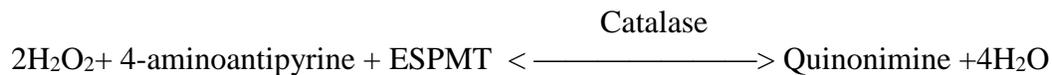
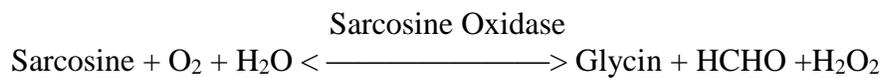
Conservateur : 1 g/L

4.8.2.2 La créatinémie

Méthode:

Méthode à la sarcosine oxydase.

Principe :



l'augmentation de l'absorbance à 546 nm du produit quinonimie est directement proportionnelle à la concentration en créatinine.

Mode opératoire :

Tableau IV : Mode opératoire du dosage de la créatinémie

	Blanc	calibration	contrôle	Echantillon
Réactif R1	1800 µL	1800µ L	1800µ L	1800µ L
Eau distillée	60µL			
Calibrants		60µL		
contrôle			60µL	
Plasma				60µL
Mélanger et incuber pendant 3 min à 37°C, et lire l'absorbance (Blanc), Puis ajouter				
Réactif R2	600 µL	600µL	600µL	600µL
Mélanger à 37°C, et lire l'absorbance (Echantillon) encore 5min. Puis lire la valeur du changement de l'absorbance.				
Delta= [Delta Echantillon]- [Delda Blanc]				

Réactifs :

❖ **Réactifs (R1) :**

CRTase >40 KU/L

Sarcosine oxydase >7KU/L

Acide ascorbique : 2 KU/L

Catalase > 100 KU/L

ESPMT : 0,47 mM

❖ **Réactif (R2)**

Creatinase >400 KU/L

Peroxydase >50 KU/L

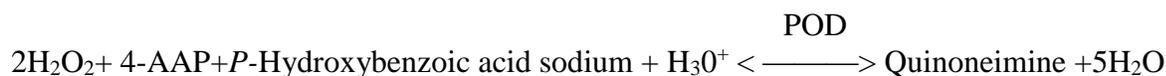
4-aminoantipyrine : 2,95 mmol/L

4.8.2.3 La glycémie

Méthode :

Glucose oxydase-peroxydase(GOD-POD)

Principe :



Par la catalyse de GOD, le glucose est oxydé en H₂O₂, puis en présence de POD, H₂O₂ oxyde 4 aminoantipyrine avec de l'acide p-hydroxybenzoïque sodique pour former un colorant coloré de quinoneimine, l'augmentation de l'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de glucose

Mode opératoire :

Tableau V : Mode opératoire du dosage de la glycémie

	Blanc	calibration	contrôle	Echantillon
Réactif R1	240 µL	240µ L	240µ L	240µ L
Eau distillée	3µL			
Calibrants		3µL		
contrôle			3µL	
Plasma				3µL
Mélanger et incuber pendant 5 min à 37°C, et lire l'absorbance (Blanc), puis				
Réactif R2	60 µL	60µL	60µL	60µL
Mélanger à 37°C, et lire l'absorbance (Echantillon) encore 5-10min.				
Delta= [Delta Echantillon]- [Delda Blanc]				

Reactifs :

❖ **Réactifs (R1) :**

tampon phosphate :100 mmol/L

ascorbate oxydase :4700 µ/L

glucose oxydase :4000 µ/L

❖ **Réactifs (R2) :**

Tampon phosphate :100 mmol/L

Peroxydase :6700 U/L

4-Aminoantipyrine :0,7 mmol/L

Acide p-hydroxybenzoïque sodique :1,3 mmol/L

La programmation de l'analyse a été faite sur un ordinateur sur lequel figure la base de données de l'ensemble des marqueurs des analyses réalisées au laboratoire de l'hôpital du Mali. A cet effet sur :

Onglet réactif :

- ❖ Le numéro d'identification de l'échantillon est enregistré sur la base qui est directement connectée à l'automate Mindray BS 480 ;
- ❖ On procède à la vérification de la quantité de réactifs nécessaire pour l'analyse de la microalbuminurie ;

Onglet programme :

- ❖ Le numéro de l'échantillon est enregistré dans le quadrant code bar ;
- ❖ On sélectionne l'analyse microalbuminurie puis on enregistre avec la touche F8 sur l'ordinateur ;

Onglet résultat :

- ❖ On procède à la recherche de la position de l'échantillon dans la base, afin de placer l'échantillon à la position correspondante sur le portoir de l'automate Mindray BS 480 ;
- ❖ On lance l'analyse en appuyant sur la touche stars, en observant 15 min d'analyse et les résultats sont envoyés dans la base pour validation.

4.8.3 Phase post-analytique

Après l'analyse, les résultats sont enregistrés dans un logiciel, validés puis relevés sur les fiches d'enquête correspondante aux patients inclus pour l'étude.

4.9 Analyse des données

Après la saisie des données dans un fichier Excel (base de données), elles ont été exportées dans le logiciel SPSS statistics version 2022 pour l'analyse statistique des données obtenues. Les résultats issus des manipulations ont été saisis et enregistrés sur word.

4.10 Considérations éthiques

L'étude a été menée conformément aux normes de l'éthique énoncées dans la Déclaration d'Helsinki (1983). L'inclusion à l'étude fut réalisée selon les règles de la législation et le strict respect de la confidentialité de l'identité des patients et des résultats d'analyse.

RESULTATS

5. Résultats de l'étude

Cette étude a concerné 41 patients atteints de cancers, ayant fait au moins trois mois de chimiothérapie. L'étude nous a permis d'avoir les résultats ci-après.

5.1 Répartition des patients en fonction du sexe

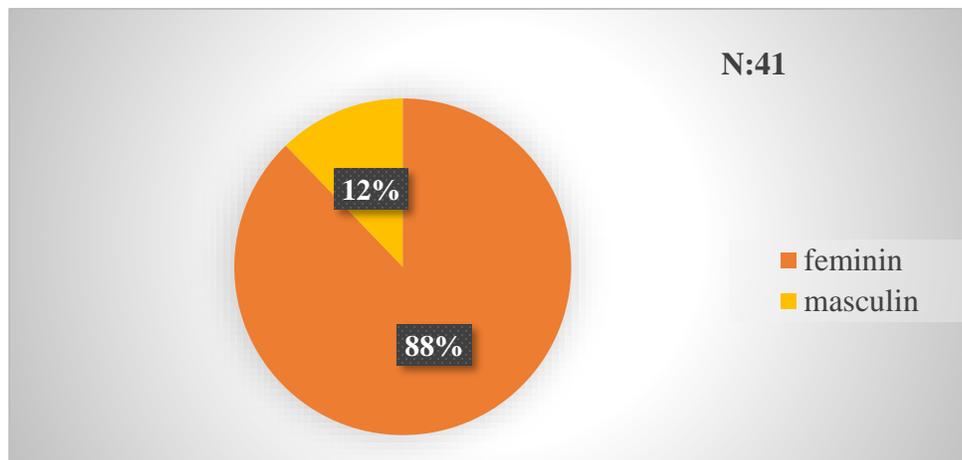


Figure 6: Répartition des patients en fonction du sexe

88% des patients étaient de sexe féminin, le sex-ratio est de 0,17.

5.2 Répartition des patients en fonction de l'âge

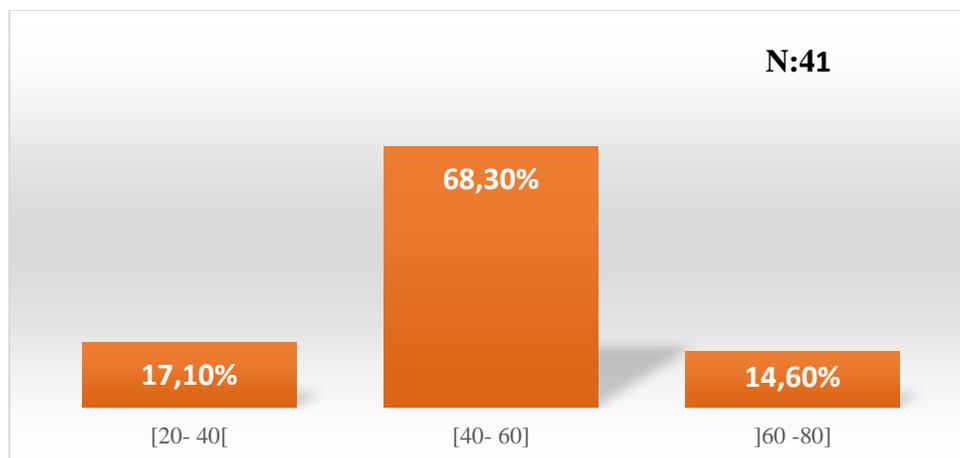


Figure 7: Répartition des patients en fonction de l'âge

La moyenne d'âge était de $50,17 \pm 11,81$ ans avec des extrêmes de 22 et 74 ans.

La tranche d'âge de [40-60] était la plus représentée avec une fréquence de 68,3 %.

Tableau VI : Répartition des patients en fonctions des antécédents personnels (diabète / HTA)

Antécédents	Effectifs	Pourcentage (%)
Sans antécédents	33	80,5
Diabète	2	4,9
HTA	2	4,9
Diabète / HTA	4	9,7
Total	41	100

La majorité des patients (80,5%) ne présente pas d'antécédents personnels de diabète et d'HTA.

Tableau VII : Répartition des patients en fonction de la performance de grade OMS.

Grade OMS	Effectifs	Pourcentage(%)
0	4	10
1	33	80
2	4	10
Total	41	100

La performance de grade OMS 1 était majoritaire (80 %).

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction du stade clinique

Stade clinique	Nombres	Pourcentage (%)
I	8	19,5
II	7	17,1
III	8	19,5
IV	18	43,9
Total	41	100

La majorité des patients était au stade clinique **IV** (43,9%).

Tableau IX : Répartition des patients en fonction du type de cancer

Type de cancers	Effectifs	Pourcentage %
Sein	17	41,46%
ORL	8	19,51%
Col	3	7,32%
Poumon	3	7,32%
Estomac	2	4,88%
Rectum-colon	2	4,88%
Lymphome	1	2,44%
Tumeur diaphragmatique	1	2,44%
Myélome	1	2,44%
Liposarcome abdominale	1	2,44%
Carcinome épidermoïde	1	2,44%
Ovaire	1	2,44%
Total	41	100%

Le cancer le plus représenté était le cancer du sein avec une fréquence de 41,46 %, suivi de l'ORL (19,51%), les autres types de cancers ne présentaient qu'un faible pourcentage de l'ensemble des cancers.

Tableau X : Répartition des patients en fonctions des Protocoles de chimiothérapie

Protocoles de chimiothérapie	Effectifs	Pourcentage %
Paclitaxel-carboplatine	16	39%
AC 60	8	20%
Paclitaxel	7	12%
Folfox	5	18%
CHOP	2	5%
5-Fluoro Uracile	1	2%
doxorubicine	1	2%
TPF	1	2%
Total	41	100%

Nous avons observé une forte utilisation des arsenaux thérapeutiques Paclitaxel-carboplatine, AC 60, FOLFOX, respectivement de 39%, 20%, et 18% chez nos patients.

Tableau XI : Caractéristiques biologiques sanguines des patients avant inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse

	Paramètres	Moyennes ±Ecart-types
Bilan rénal	Créatinine (µmol/l)	77,65±20,94 [54,5-139,7]
	Clairance (ml/min)	101,95±31,74 [92,4-191,36]
	Urée (g/l)	0,23±0,97 [0,10-0,46]
	Glycémie (g/l)	0,99±0,20 [0,6-1,53]
NFS	GB (10 ³ /mm ³)	6,79±2,57 [3,4-16,8]
	HB (g/dl)	11,66±1,58 [8,2-15]
	Plaquette (10 ³ /mm ³)	360,92±140,56 [117-668]
	Neutrophile (10 ³ /mm ³)	3,77 ±2,08 [1,49-12,40]
	Lymphocyte (10 ³ /mm ³)	2,15±0,69 [1,15-4,20]

- ❖ L'estimation de la clairance de la créatinine par la méthode de MDRD a donné une moyenne de 101,95 ± 31,74ml/min en rapport avec la moyenne de la créatinine sanguine soit 77,65 ± 20,94 µmol/l
- ❖ L'exploration biologique de la Numération Formule Sanguine (NFS) montre des valeurs moyennes de :
 - 6,79 10³/mm³ pour les leucocytes
 - 11,66 g/dl d'hémoglobine
 - 360,92 10³/mm³ pour les plaquettes

Tableau XII: Répartitions des patients en fonction du taux d'hémoglobine après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse

Taux d'hg (g/dl)	Fréquence	Pourcentage
≥ 11	23	56,1
[08-11[14	34,1
[06-08[4	9,8
Total	41	100,0

Nous avons observé que la majorité des patients 56,1% n'était pas anémiés ,34,1% avait une anémie légère, et 9,8% avait une anémie modérée.

Tableau XII : Répartitions des patients en fonction du DFG après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse

Stades de l'IRC/ DFG (ml/min/173 m ²)	Fréquence	Pourcentage(%)
≥ 90	23	56,1
60-89	16	39,0
30-59	2	4,9
Total	41	100,0

La majorité des patients soit 56,1 % avaient un DFG normal. Nous aussi observons que 39,02% et 4,9% étaient des insuffisances rénales légères et modérées.

5.3 Dosage de la microalbuminurie dans les urines fraîchement émises après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse

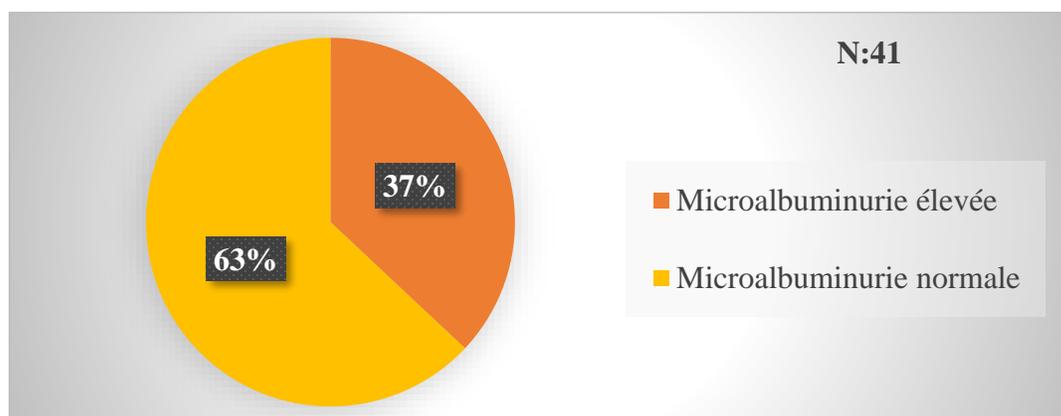


Figure 8: Dosage de la microalbuminurie dans les urines fraîchement émises après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse

Nous avons observé que 63,4 % des patients avaient une excrétion urinaire en albumine dans les normes physiologiques (la moyenne de la μalb = $09,55 \pm 3,90$ mg/l) contre 36,6% qui avaient une microalbuminurie élevée (la moyenne de la μalb est égale à $37,16 \pm 12,24$ mg/l). Un minimum de 0,8 mg/l et un maximum de 62,1 mg/l.

Tableau XIV : Relation entre la microalbuminurie et le taux d'hémoglobine

Microalbuminurie	Taux d'hg (g/dl)			Total
	≥ 11	[08-11[[06-08[
Normale	15 (57,6%)	9 (34,7%)	2 (7,7%)	26 (100%)
Élevée	8 (53,3%)	5 (33,4%)	2 (13,33%)	15 (100%)

La microalbuminurie n'a pas varié en fonction de du taux d'hémoglobine ($p=0,4$).

Tableau XV : Relation entre la microalbuminurie et l'indice de performance selon l'OMS

Microalbuminurie	OMS			Total
	0	1	2	
Normale	2 (7,70%)	23 (88,50%)	1 (3,80%)	26 (100%)
Elevée	2 (13,3%)	10 (66,7%)	3 (20%)	15 (100%)

La microalbuminurie n'a pas varié en fonction de du statut OMS ($p=0,168$).

5.4 Relation entre la microalbuminurie et le type de cancer.

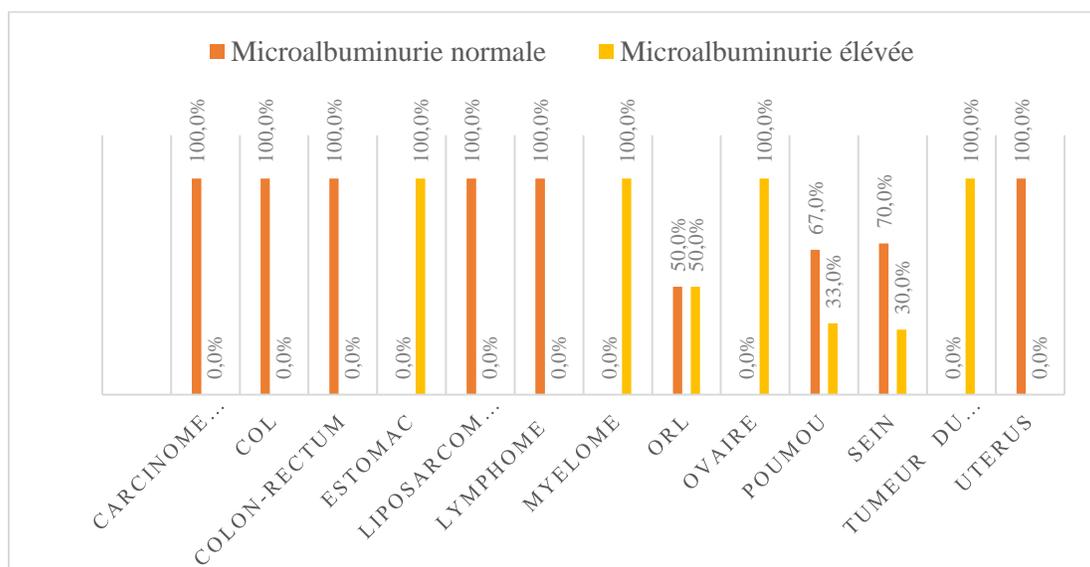


Figure 9: Répartition des patients en fonction de la microalbuminurie et du type de cancer

En fonction des différents types de cancer l'excrétion urinaire en albumine reste dans les normes physiologiques pour la majorité des patients.

5.5 Relation la microalbuminurie et les protocoles de chimiothérapie

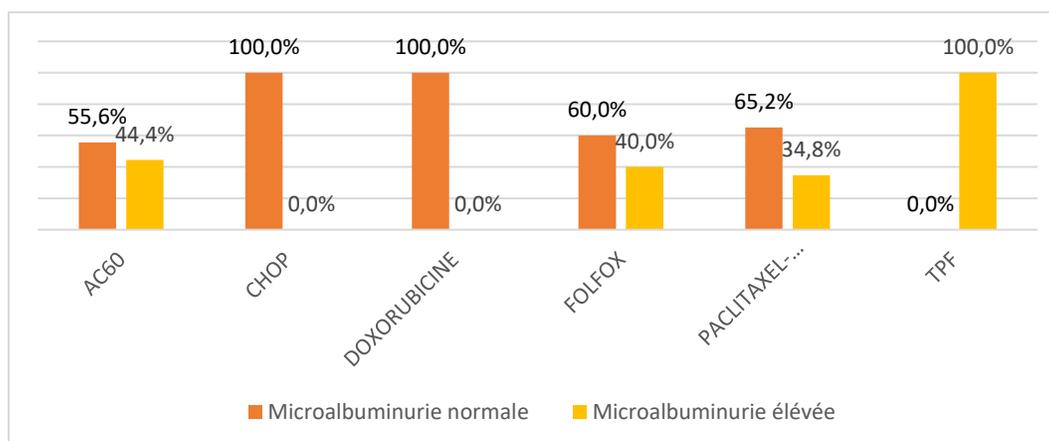


Figure 10: Répartition des patients en fonction de la microalbuminurie et des protocoles de chimiothérapie

En fonction des différents protocoles de chimiothérapie l'excrétion urinaire en microalbumine reste dans les normes physiologiques durant les trois mois de chimiothérapies pour la majorité des patients.

Tableau XVI : Relation entre la microalbuminurie et le diabète

Microalbuminurie	Diabète		Total
	non	oui	
Normale	23 (88,5%)	3 (11,5%)	26 (100%)
Elevée	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)

La microalbuminurie n'a pas varié en fonction de la glycémie ($p=0,4$).

Tableau XVII: Relation entre la microalbuminurie et l'hypertension artérielle

Microalbuminurie	HTA		Total
	non	oui	
Normale	23 (88,5%)	3 (11,5%)	26 (100%)
Elevée	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)

La microalbuminurie n'a pas varié en fonction de l' HTA ($p=0,4$).

5.6 Corrélation entre la microalbuminurie et la clairance de la créatinine après inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse

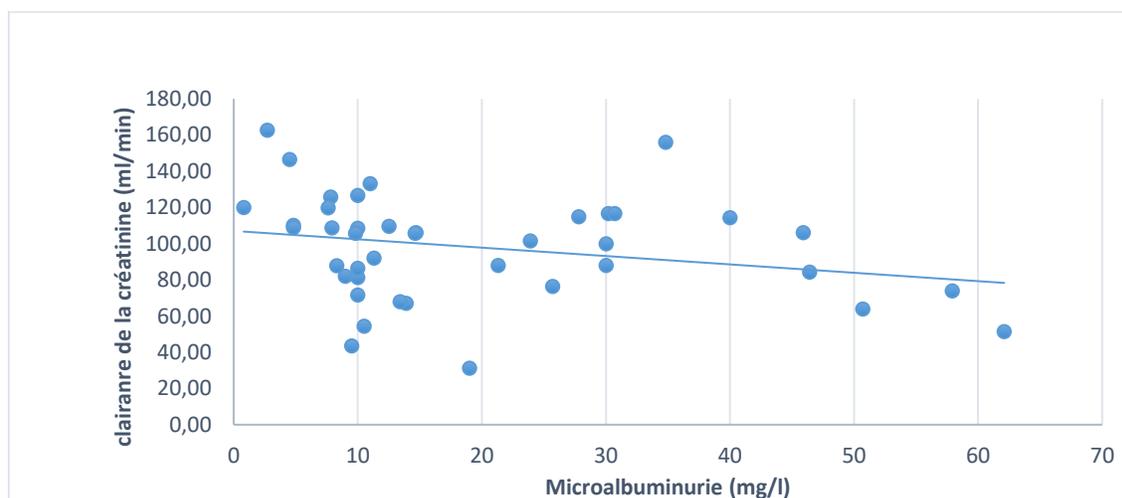


Figure 11: Corrélation entre la microalbuminurie et la clairance de la créatinine

Nous avons observé une corrélation négative ($R= - 0,25$) entre la microalbuminurie et la clairance de la créatinine mais la différence reste non significative ($P= 0,47$).

Tableau XVIII : Comparaison entre les taux moyens avant et après trois mois de chimiothérapies anticancéreuses

	Cure	Moyenne ± écart-type	extrêmes	P : degré de signification
Créatinine (µmol/l)	Avant	77,65±20,94	[54,5-139 ,7]	<i>P</i> = 0,98
	Après	77 ,70±22,6	[59-124,67]	
Clairance (ml/min)	Avant	101,95±31,74	[92,4-191,36]	<i>p</i> = 0,54
	Après	102,14±35,30	[80,08-214,19]	
Urée (g/l)	Avant	0,23±0,97	[0,10-0,46]	<i>p</i> = 0 ,25
	Après	0,21±0,09	[0,09-0,54]	
Glycémie (g/l)	Avant	0 ,99±0,20	[0,6-1,53]	<i>p</i> = 0,57
	Après	0,96±0,14	[0,71-1,39]	
Globules Blanc (10 ³ /mm ³)	Avant	6,79±2,57	[3,4-16,8]	<i>p</i> = 0,001
	Après	5,30±2 ,24	[2,67-13,2]	
Hémoglobines (g/dl)	Avant	11,66±1,58	[8,2-15]	<i>p</i> = 0,00
	Après	10,68±1,77	[5,9-13,9]	
Plaquettes (10 ³ /mm ³)	Avant	360,92±140,56	[117-668]	<i>p</i> = 0,06
	Après	312,21±115,33	[131-600]	
Neutrophiles (10 ³ /mm ³)	Avant	3,77 ±2,08	[1,49-12,40]	<i>p</i> = 0,05
	Après	2,74± 1,64	[1,14-8,68]	
Lymphocytes(10 ³ /mm ³)	Avant	2,15±0,69	[1,15-4,20]	<i>p</i> = 0 ,004
	Après	1,86±0,61	[1,15-4,20]	

Les taux moyens des analyses restent dans les normes durant les trois mois de chimiothérapie.

Les comparaisons des moyennes avant et après trois mois de traitement montre une diminution de l'urée, de la glycémie, des plaquettes, des neutrophiles mais, de façon non significative (*p* supérieurs à 0,05)

Par contre la comparaison montre une diminution significative avec un degré de signification inférieur à 0,05 des globules blancs ; du taux d'hémoglobine ; et des lymphocytes.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6. Commentaires et discussion

Notre étude prospective analytique et transversale, allant de décembre 2021 à juillet 2022, soit une période de 7 mois, avait pour objectif de montrer l'importance de la microalbuminurie dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale et vasculaire chez les patients candidats à la chimiothérapie anticancéreuse.

Durant cette étude, nous avons été confrontés à certaines difficultés à savoir :

- ❖ La taille de l'échantillon a été revue à la baisse, au cours de l'enquête 96 patients ont été inclus et répondaient à nos critères d'inclusion. 55 patients ont été éliminés à cause de l'inobservance de la chimiothérapie anticancéreuse durant la période d'étude ;
- ❖ L'absence de financements pour la prise en charge des activités de recherche des étudiants en thèse dans les hôpitaux.
- ❖ La rupture de certains réactifs durant la période d'étude.

Cette étude a inclus 41 patients, dont 36 de sexe féminin (88%) contre 5 de sexe masculin (12 %) avec un sex-ratio de 0,17. Notre population d'étude était constituée de plus de sexe féminin que masculin. Ceci s'explique par le fait que le cancer du sein est prédominant dans le diagnostic des patients inclus, témoignant d'une fréquence élevée de ce type de cancer chez le sexe féminin.. Par contre, une étude rapporte plus de cas diagnostiqués de cancer chez l'homme 58 % que chez la femme 42 % [57]. Mais l'incidence de nouveaux cas, tous cancers confondus, est stable chez l'homme (+ 0,1 % par an) alors qu'elle s'accroît chez la femme (+1,1 % par an) [58]. La réduction de l'écart entre les deux sexes peut en partie s'expliquer par les changements de mode de vie, de comportements alimentaires [59].

L'âge moyen de nos patients était de 50,17±11,8 ans avec des extrêmes de 22 à 74 ans . La tranche d'âge de 40-60 ans a été la plus représentée avec 68,3% des cas. Selon l'estimation de l'incidence du cancer, le cancer est essentiellement une maladie des sujets âgés, et la fréquence du cancer augmente avec l'âge de la population [60].

Parmi les différents types de cancers rencontrés, les fréquences les plus élevées sont représentées par le cancer du sein (41,46%) et les cancers ORL (19,51 %). Les études ont rapporté

que le cancer du sein est devenu le cancer le plus diagnostiqué [61] et le plus mortel chez les femmes, avec près de 59.000 nouveaux cas et un peu plus de 12.000 décès annuels.

Le Protocole de chimiothérapie le plus utilisé est le PACLITAXEL-CARBOPLATINE (39% des patients). La gestion des traitements antimétaboliques souvent responsables d'effets secondaires rénaux peut être source de difficultés pour l'oncologue. De nombreux patients pour lesquels l'insuffisance rénale était rarement dépistée, du fait de l'utilisation de la créatininémie et de l'absence d'évaluation de la fonction rénale avec la formule de MDRD, ont probablement été victimes de surdosage [62]. L'enjeu est de maintenir le traitement dans son indice thérapeutique afin d'éviter, soit un sous-dosage qui peut être responsable d'inefficacité, soit un surdosage synonyme de toxicité et donc de dégradation de la qualité de vie, d'arrêt de traitement et de perte d'efficacité anticancéreuse. Les médicaments utilisés dans le traitement des cancers présentent des profils de tolérance rénale différents. Parmi les médicaments anticancéreux présentant une potentielle toxicité rénale, les dérivés du platine (le carboplatine ; le cisplatine ; et l'oxaliplatine), le méthotrexate et la gemcitabine sont les mieux connus. Selon les différents protocoles utilisés dans notre étude, quatre molécules peuvent être à l'origine d'une atteinte rénale. Ces molécules ont été administrées chez 41% de nos patients. Parmi ces molécules, (le cisplatine utilisé dans le protocole TPF), (le cyclophosphamide, la doxorubicine utilisée dans les protocoles CHOP et AC60), et (le 5-FU utilisé dans le protocole FOLFOX et TPF), seul le cisplatine utilisé chez 2% des patients, est susceptible d'entraîner une toxicité tubulaire selon la littérature [63]. Dans une étude, il a été démontré que l'insuffisance rénale liée à la toxicité du cisplatine concernait 20 à 30% des patients sous chimiothérapie suite à une accumulation tubulaire de la molécule, responsable d'une tubulopathie caractéristique [64]. Par ailleurs, notre étude a montré une forte utilisation des protocoles paclitaxel-carboplatine, AC 60 et Folfox, ce qui dénote une utilisation judicieuse des anticancéreux afin d'éviter le risque de survenue des complications rénales, mais la chimiothérapie combinée au paclitaxel et au carboplatine a été retrouvée associée à des effets significatifs sur l'innervation cardiaque parasympathique et occasionnellement à des effets sur la réaction cardiovasculaire adrénergique [65]. D'un point de vue clinique, le paclitaxel est parfois associé à une insuffisance cardiaque et des cas d'hypertension artérielle [66], ce qui pourrait à long terme entraîner des cas d'insuffisances rénales isolés. Mais la modification de la molécule de chimiothérapie du fait d'une toxicité rénale a un impact sur le pronostic oncologique des patients.

L'hypertension artérielle et le diabète avec chacune une fréquence de 14,5% sont retrouvés chez nos patients avant inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse. Dans notre étude, nous avons observé une fréquence élevée de l'HTA et du diabète chez nos patients ayant une microalbuminurie élevée (tableaux XVI ; XVII). Ce résultat pourrait supposer que l'excrétion urinaire en albumine serait associée à une potentielle néphropathie diabétique. Des études menées argumentent l'hypothèse selon laquelle, la détermination de la microalbumine dans les urines permet également de faire le dépistage précoce d'un dysfonctionnement rénal et vasculaire, notamment chez les personnes diabétiques [67 ;68].

L'incidence de l'anémie augmente avec le nombre de cycles de chimiothérapie. L'anémie est la cause réversible la plus importante d'asthénie liée au cancer [69]. Par ailleurs, elle est associée à une mauvaise qualité de vie et il s'agit d'un facteur pronostic péjoratif [70]. Dans notre étude l'exploration de la numération formule sanguine montre une diminution des taux moyens d'hémoglobine après trois mois de chimiothérapie, Le taux moyen d'hémoglobine est passé de $11,66 \pm 1,58$ g/dl à $10,68 \pm 1,77$ g/dl la différence avant et après traitement est significative (Tableau XVIII). Dans notre étude, 34,1% des patients présentaient une anémie légère, 9,8% une anémie modérée (tableaux XII), comparativement au résultat d'une étude dont 81 % des patients étaient anémiés après inclusion, supérieure à celui rapporté dans notre étude [71]. La présence des cas d'anémie pourrait être susceptible d'entraîner un facteur de risque significatif de complication cardiovasculaire [72]. Une étude rapportée par d'autres auteurs estime que la prévalence de l'anémie augmente à mesure que la fonction rénale diminue [73]. Les causes de l'anémie dans cette étude pourraient être dues aux conséquences du cancer lui-même, ou au molécules anticancéreuse qui agissent sur les cellules sanguines. L'anémie est généralement suffisamment profonde pour avoir un retentissement clinique significatif, ce qui explique l'importance portée à son diagnostic avant inclusion et au cours de la surveillance chimiothérapeutique [74].

Le développement de la maladie rénale est insidieux ,d'où l'importance du dépistage et du contrôle régulier. En effet, pour de nombreux médicaments anticancéreux, en particulier ceux à élimination rénale mais pas uniquement, il existe un risque de surdosage, lié à une diminution de l'excrétion au cours du métabolisme au niveau du foie et du rein des médicaments chez les patients présentant une réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) [75]. L'exploration du bilan

rénal sanguin effectué avant le début du traitement montre que les valeurs moyennes de la clairance de la créatinine estimée par la méthode de MDRD (101,95 ml/min), de la créatininémie (77,65 $\mu\text{mol/l}$) et de l'urée (0,23 g/l) se trouvait dans les normes. L'évaluation de la clairance de la créatinine a révélé que la majorité des sujets excrètent des taux normaux avant instauration de la chimiothérapie anticancéreuse. La majorité des patients soit 56,1 % avaient un DFG normal, cependant 39,02 % et 4,9% avaient une insuffisance rénale légère et modérée. Une faible corrélation négative est également observée entre la microalbuminurie et la clairance de la créatinine, mais non significative $P=0,47$ (figure 11). Lorsqu'ils sont combinés en tant qu'indicateurs de dysfonctionnement de la fonction rénale, la diminution du taux de filtration glomérulaire et l'élévation de la microalbuminurie prédisent à la fois la morbi-mortalité cardiovasculaire relaté dans une étude [76]. L'élévation ou la persistance d'une excrétion urinaire d'albumine élevée au cours du temps est également associée à un pronostic péjoratif chez certains patients. Les taux de créatinine dans le sang dépendent du taux d'excrétion de la créatinine par les reins et du taux de production de créatinine. L'excrétion de créatinines dépend en grande partie du taux de filtration glomérulaire et la clairance de la créatinine par le rein est relativement similaire au taux de filtration glomérulaire pour la plupart des individus. Cependant, la production de créatinine diffère considérablement d'une personne à l'autre due au fait que les individus n'aient pas le même le poids, ni âge ni mêmes les conditions d'hydratation pouvant entraîner une variation importante de la créatinine [77].

Le risque de cancer chez les personnes atteintes de microalbuminurie a été examiné spécifiquement dans une étude, concluant que la microalbuminurie était associée à l'incidence du cancer chez les sujets sans antécédents de diabète [78], et rapporté aussi dans la littérature comme un marqueur de risque d'évolution défavorable ou de décès au cours de cancers [79]. La microalbuminurie a été mesurée chez les patients après inclusion. Cependant, L'évaluation de la microalbuminurie a montré que 63 % des patients excrètent des quantités d'albumine selon les conditions physiologiques définies dans la littérature. Cependant, 37 % des patients ont présenté une microalbuminurie élevée pouvant être causée soit par la chimiothérapie, soit par le cancer lui-même. Plusieurs études ont été mené sur la microalbuminurie chez des patients diabétiques et hypertendus , peu d'étude se sont intéressées sur la microalbuminurie et le cancer.

Le nombre de décès n'a pas été évalué au cours de cette étude, ce qui pouvait nous permettre de faire le lien entre l'élévation de la microalbuminurie, le DFG et la mortalité qui, d'ailleurs

l'analyse d'une étude a montré que la microalbuminurie était associée à un risque accru de décès par cancer, en particulier pour les cancers solides [80].

Conclusion et perspectives

7. Conclusion et perspectives

Cette étude, consacrée à l'évaluation de la microalbuminurie chez les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse a concerné 41 patients en suivi au service d'oncologie du CHU Mère-enfant le Luxembourg. Elle a permis de constater une excrétion urinaire d'albumine dans les normes physiologiques chez la majorité des patients, mais une proportion non moins importante se trouve au stade microalbuminurie élevée corrélée à une diminution de la clairance de la créatinine. Notre étude n'a pas montré d'association entre la microalbuminurie et le cancer. Mais nous avons trouvé une corrélation inversement proportionnelle entre la microalbuminurie et la clairance de la créatinine. Ce qui pourrait prévaloir des signes de néphrotoxicité au sein de la population d'étude sous chimiothérapie anticancéreuse. Cependant, la place de la microalbuminurie reste à établir pour mieux comprendre son importance dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale et le risque vasculaire chez les patients sous chimiothérapies anticancéreuses.

8. Recommandations

Elles sont les suivantes :

Aux autorités administratives de l'hôpital du Mali et du CHU mère enfant le Luxembourg

- Renforcer les capacités des laboratoires en équipements ;
- Renforcer la disponibilité de stocks de réactifs pour la pérennité du dosage de microalbuminurie dans le suivis des patients ;
- Assurer la formation de continue des agents de santé ;
- Mettre à la disposition des étudiants des primes de recherche ;

Aux enseignants chercheurs et aux chercheurs

- Poursuivre les investigations sur la microalbuminurie en réalisant plus d'études et de publications dans les services d'oncologie, afin de permettre un diagnostic précoce de l'atteinte rénale et vasculaire causé par la chimiothérapie anticancéreuse ;
- Répliquer cette étude sur un échantillonnage plus exhaustif dans une approche multicentrique.

Aux malades

- Respecter les régimes et les traitements prescrits par les médecins oncologues.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

9. Références bibliographiques

1. Vogelzang NJ, Benowitz SI, Adams S, Aghajanian C, Chang SM, Dreyer ZE, et al. Clinical cancer advances 2011: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2012;30(1):88-109.
2. Le fardeau du cancer continue de s'alourdir, selon l'OMS. *ONU Info*. 2021 <https://news.un.org/fr/story/2021/02/1088422>
3. Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol*. juill 2008;9(7):667-75.
4. Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. févr 2020;8(2):e180-90.
5. Sissoko O Mali : 1 545 cas de cancer recensés à Bamako en 2019 | JSTM <https://www.jstm.org/mali-1-545-cas-de-cancer-recenses-a-bamako-en-2019/>
6. Kedhari Sundaram M, Raina R, Afroze N, Bajbouj K, Hamad M, Haque S, et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Biosci Rep*. 30 août 2019;39(8):BSR20190720.
7. Das D, Asher A, Ghosh AK. Cancer and Coronary Artery Disease: Common Associations, Diagnosis and Management Challenges. *Curr Treat Options Oncol*. 6 mai 2019;20(6):46.
8. Göttgens EL, Ostheimer C, Span PN, Bussink J, Hammond EM. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. *Br J Radiol*. janv 2019;92(1093):20180047.
9. Sethi G, Shanmugam MK, Warriar S, Merarchi M, Arfuso F, Kumar AP, et al. Pro-apoptotic and anti-cancer properties of diosgenin: A comprehensive and critical review. *Nutrients* ;10(5):645.
10. Palatini P. Microalbuminuria in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. juin 2003;5(3):208-14.
11. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol*. nov 2010;30(6):570-81.
12. Waghmare P, Goswami K. Microalbuminuria: A Mere Marker or An Ominous Sign? *J Assoc Physicians India*. mars 2016;64(3):61-5.
13. Singh A, Satchell SC. Microalbuminuria: causes and implications. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. nov 2011;26(11):1957-65.
14. Khajavi Rad A, Mohebbati R, Hosseinian S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. *Iran J Kidney Dis*. mai 2017;11(3):169-79.
15. Nanji AA, Stewart DJ, Mikhael NZ. Hyperuricemia and hypoalbuminemia predispose to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;17(3):274-6.

16. Ibrahim MA et al PRIME PubMed | Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT(1)-receptor antagonism equally improve doxorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity *Pharmacol Res.*2009;60(5):373-81
17. Bach DM, Straseski JA, Clarke W. Therapeutic drug monitoring in cancer chemotherapy. *Bioanalysis.* mai 2010;2(5):863-79.
18. Knezevic CE, Clarke W. Cancer Chemotherapy: The Case for Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit.* févr 2020;42(1):6-19.
19. Fei L, Qian-xue C, Bo P, Yan C, Tao Y, Guan W. Microalbuminuria in patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res .* 1 avr 2019 ;41(6):498-503.
20. Lacour B. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Rev FrancophLab.*avr;2013(451):25-37.
21. Marieb E. *Biologie humaine: Principes d'anatomie et de physiologie.* Pearson; 2008. 720 p
22. Dr. Manuèle Adé-Damilano. Rein et voies urinaires. University of Fribourg, Department of Medicine, division of histology.
23. Larousse médicale 2008
24. Gaw, A., Murphy, M.J., Cowan R-A., O'reilly D., Stewart M., et Shepered J., (2004). *Biochimie Clinique.* Elsevier Ed, P. 26-28.
25. Houndenou, LP, Agbangnan, P, Tchogou, P., Anago, E., & Hounsounou, S et al. Dosage de la microalbuminurie. EPAC/UAC, 2018.
26. Martínez-Fernández M, Paramio JM, Dueñas M. RNA Detection in Urine: From RNA Extraction to Good Normalizer Molecules. *J Mol Diagn JMD.* janv 2016;18(1):15-22.
27. Chan ESY, Ng CF, Hou SM, Yip SKH. Using urine microscopy and cytology for early detection of bladder cancer in male patients with lower urinary tract symptoms. *Int Urol Nephrol.* juin 2011;43(2):289-94.
28. Gwen Clarke, MD, FRCPC et Matthew Yan, MD, FRCPC. Albumine . Guide de la pratique transfusionnelle. 2018;1–19.
29. Hein KL, Kragh-Hansen U, Morth JP, Jeppesen MD, Otzen D, Møller JV, et al. Crystallographic analysis reveals a unique lidocaine binding site on human serum albumin. *Journal of Structural Biology .* 2010.
30. Mira JP. L'albumine endogène : un pouvoir anti-oxydant majeur. *Réanimation.* 1 sept 2008;17.
31. Weil J.H. *Biochimie générale,* Dunod ED., 2005 P. 46-48.
32. Vincet, J.L. *Physiologie de l'albumine.* Arnette ED., Belgique, 2007 P. 533-536.

33. Tamion F. Albumine dans les états infectieux graves. In : Annales françaises d'anesthésie et de réanimation. Elsevier Masson, 2010. p. 629 à 634.
34. Treut. Les protéines plasmatiques. Sémiologie biochimique 2001.
35. Balcelles A. Examens de laboratoire pour le praticien Masson-Salvat Avada ED., Espagne, 1993 P. 72-73.
36. Rochu, D. L'albumine humaine: Structure, synthèse et fonctions. Revue française de transfusion et immuno-hématologie, 1986, vol. 29, no 1, p. 13-33.
37. Kautz L, Jung G, Valore EV, et al: Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 46:678–684, 2014. doi: 10.1038/ng.2996
38. Meline Feige. Evaluation de la fonction rénale au service d'accueil des urgences. Experience à l'hôpital de Verdun. 2006-123p. Th. : Med.: Nancy.
39. Akpovi C, segbo, J. A. et al., . evaluation du risque d'insuffisance renale chez les diabetiques de type 2 a l'unité de diabetologie du chd mono/couffo2.018. <http://biblionumeric.epac-uac.org:8080/jspui/handle/123456789/1046>.
40. Boffa, J. J. Fonctions rénales & Vieillessement. 2017.
41. Livio, F., Biollaz, J., & Burnier, M. (2008). Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD: Intérêt et limites pour l'adaptation des doses de médicaments. Revue Medicale Suisse, 4(181), 2596–2600.
42. Krieghoff-Henning E, Folkerts J, Penzkofer A, Weg-Remers S. Cancer – an overview. Med Monatsschr Pharm. févr 2017;40(2):48-54.
43. Heron J.F.,. Classification des tumeurs « classification en stades » Faculté de Médecine Centre François BACLESSE, Caen France. 2009
44. Wittekind C. Greenen F. L., Hutter R. V. P., et al. TNM Atlas: Guide illustré de la classification TNM/pTNM des tumeurs malignes. Springer-Verlag France, 2006.
45. Chimiothérapie | Fondation contre le Cancer. (n.d.). Retrieved December 17, 2022, from <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/chimioth-erapie>
46. L. Monassier. Strasbourg, Pharmacologie DCEM3 « Les anticancéreux » 2012chap 22 chimio anticancéreuse.
47. Aïssa, AB, George, AC., El m'rabet, FZ., et al. Anticancéreux sous haute. Rev Med Suisse, 2011, vol. 7, p. 1761-6.
48. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. oct 2012;7(10):1713-21.

49. Isnard-Bagnis C, Moulin B, Launay-Vacher V, Izzedine H, Tostivint I, Deray G. Toxicité rénale des anticancéreux. *Néphrologie Thérapeutique*. 1 mai 2005 ;1(2):101-14.
50. Arany I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. In: *Seminars in nephrology*. Elsevier; 2003. p. 460-4.
51. Canpolat C, Pearson P, Jaffe N. Cisplatin-associated hemolytic uremic syndrome. *Cancer* 12 janv 1994 .
52. Khansur T, Kennedy A. Case Report: Cisplatin-Induced Hemolytic Uremic Syndrome. *Am J Med Sci* . 1 juin 1991;301(6):390-2.
53. Ciroidi, M., Darmon, M., Azoulay, E. Acute renal failure in patients with oncohematological-malignancies.-*Reanimation*,2005-14(6),-508–518.
54. Dictionnaire Vidal 2012 - Santé, Médecine | Rakuten
55. Nuhrich, A. Médicaments antitumoraux dérivés du Platine. Enseignement de Chimie Thérapeutique octobre. [Enligne] http://frontal.univangers.fr/unsf/2008_Bordeaux_Nuhrich_M%C3%A9dicaments_Antitumoraux/co/antitumoraux_web-etu.html, 2008.
56. Rodrigues B, Anchisi S, Petignat PA, Gobin N. Néphrotoxicité des thérapies oncologiques. *Rev Médicale Suisse* . 2017;13(563):1055-8.
57. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Cancer – Le cancer en chiffres – Chez la femme, chez l’homme .
58. Cancers: l’écart entre les hommes et les femmes se réduit - Le Pont.
59. Centre International de Recherche sur le Cancer. "Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC)." *Hegel* 3.4 (2013): 304-306.
60. Docteurs L rédaction d’Allo. Cancer des personnes âgées : fréquence et rythme de développement ?. *AlloDocteurs*. 2014
61. Deluzarche C. Les cancers les plus fréquents et les plus mortels . *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/cancer-cancers-plus-frequents-plus-mortels-15158/>
62. Launay-Vacher V. Fonction rénale et traitement anticancéreux. *La Lettre du Pharmacologue*, 2010. (24(4) : 134-138.
63. Tournay Y, De Prez E, Marchand M, Mekinda Ngono Z, Marechal R, Antoine MH, et al. Risque de néphrotoxicité aiguë au cisplatine : valeur prédictive des marqueurs urinaires d’atteinte tubulaire proximale. *Néphrologie Thérapeutique* . 1 sept 2015 ;11(5):387.
64. Delaye M, Zahr N, Isnard-Bagnis C, Gougis P, Campedel L. [Kidney function and cancer treatment: which problems for the oncologist?]. *Rev Prat*. févr 2021;71(2):206-11.
65. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. avr 2012;82(1):51-77.

66. Dermitzakis EV, Kimiskidis VK, Lazaridis G, Alexopoulou Z, Timotheadou E, Papanikolaou A, et al. The impact of paclitaxel and carboplatin chemotherapy on the autonomous nervous system of patients with ovarian cancer. *BMC Neurol* . 1 oct 2016 ;16(1):190.
67. Herpin D, CHU La Milétrie, Poitiers et X. GIRERD Faut-il rechercher une microalbuminurie chez tous les hypertendus ? . *Cardiologie Pratique*. 2010
68. Sy S, Samake M, Samake M, Sy D, Sy D, Coulibaly M, et al. Prevalence des Micro et Macroalbuminuries chez les Diabetiques de Type 2 au Centre Hospitalier Universitaire du Point-G à Bamako. *Health Sci Dis* ;21(3).
69. Campos MPO, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*. 2011 Jun;22:1273–9.
70. Schrijvers D, De Samblanx H, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v244-247.
71. Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. [Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53(1):38-45.
72. Keller, O., Mourot-cottet, R., Vogel, T., et al. Anémie et insuffisance cardiaque. Étude de 317 patients. *La Revue de Médecine Interne*, 2015, vol. 36, p. A20-A21.
73. Del Fabbro P, Luthi JC, Carrera E, Michel P, Burnier M, Burnand B. Anemia and chronic kidney disease are potential risk factors for mortality in stroke patients: a historic cohort study. *BMC Nephrol*. 16 oct 2010;11:27.
74. Lévy-Chavagnat D. Anémie et cancer, les liaisons dangereuses. *Actual Pharm* mai2011;50(506):10-4.
75. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 8 juin 2006;354(23):2473-83.
76. Sattar N, Murray HM, Welsh P, Blauw GJ, Buckley BM, Cobbe S, et al. Are markers of inflammation more strongly associated with risk for fatal than for nonfatal vascular events? *PLoS Med*. 23 juin 2009;6(6):e1000099.
77. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 5 mai 2009;150(9):604-12.
78. Jørgensen L, Heuch I, Jenssen T, Jacobsen BK. Association of Albuminuria and Cancer Incidence. *J-Am-Soc-Nephro*. 1-mai-2008;19(5):992-8.
<https://jasn.asnjournals.org/content/19/5/992>.

79. Halimi, Jean M, et al. "Microalbuminurie et excrétion urinaire d'albumine: recommandations pour la pratique clinique." *Néphrologie & thérapeutique* 3.6 (2007): 384-391.

80. Lin YS, Chiu FC, Lin JW, Hwang JJ, Caffrey JL. Association of albuminuria and cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* nov 2010;19(11):2950-7.

ANNEXE

Questionnaire rempli dans l'étude

FICHE D'ENQUÊTE

Evaluation de la micro albuminurie chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse

N° de la fiche d'enquête.....

N° du dossier.....

J1 de la cure.....

Date du bilan avant-première cure.....

I/ Identification

Nom et Prénoms :sexe :

Age (ans) : Adresse :tel.....

Profession :

Type de Cancer :

1-sein 2- colon 3- col 4-estomac 5-lymphome 6-sarcome 7-poumon

8- œsophage 9- ovaire 10-myélome 11-autres

Stade Clinque.....

Statut performance OMS.....

II/ Antécédents

Obésité : Oui / _ / Non / _ /

Sédentarité : Oui / _ / Non / _ /

Tabagisme : Oui / _ / Non / _ /

Alcoolisme : Oui / _ / Non / _ /

Diabétique : oui/_ / non/_ /

III/ Paramètres

Valeurs anthropométriques à mesurer pendant l'enquête

Poids : Kg

Taille : cm IMC.....

Etes-vous Hypertendus ? Oui / _ / Non / _ /

Si traitement, quelle molécule ?

Recours à la médecine traditionnelle dans le traitement du cancer ?

a = Jamais

b = Parfois

c = Avant la médication moderne

d = Dans mes projets

Paramètres Biochimiques et Hématologiques avant inclusion anticancéreuse :

Taux d'hémoglobine /...../	Globules blanc/...../
PNN/...../	lymphocytes/...../
Plaquettes/...../	Glycémie à jeun/...../
Créatinine /...../	Urée sanguine /...../
DFG /...../	
Clairance a la créatinine/...../	

Bilan hépatique s'il ya lieu

Bilirubine Totale /...../	Bilirubine directe /...../
Bilirubine indirecte/...../	
ALAT /	ASAT /...../

Paramètres Biochimiques et Hématologiques après trois mois de traitement

Taux d'hémoglobine /...../	Globules blanc/...../
PNN/...../	lymphocytes/...../
Plaquettes/...../	Glycémie à jeun/...../
Créatinine /...../	Urée sanguine /...../
DFG /...../	Micro albuminurie(mg/l)/...../
Clairance a la créatinine/...../	

Bilan hépatique s'il y' a lieu

Bilirubine Totale /...../	Bilirubine directe /...../
Bilirubine indirecte/...../	
ALAT /	ASAT /...../

Fiche signalétique

Auteur : Sanata KEITA

Titre: évaluation de la microalbuminurie chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse

Année universitaire :2020-2021

Pays d'origine : Mali

Ville de soutenance : Bamako

Lieu de dépôt : bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de l'Université de Bamako

Secteur d'intérêt : biologie médicale, Oncologie.

E-mail : sanatakeita20@gmail.com

Téléphone : 00223 74 09 77 91

10.Résumé

Introduction : la toxicité rénale des anticancéreux est un problème d'actualité lié à la fois à la toxicité de certaines chimiothérapies anticancéreuses et à la maladie elle-même. **Objectif** : notre étude avait pour objectif de déterminer la néphrotoxicité par l'exploration de la microalbuminurie chez les patients sous chimiothérapies. **Méthodologie** : ce travail est une étude prospective, transversale, analytique sur une durée de 7 mois allant de décembre 2021 à juillet 2022. La collecte des données a lieu dans le service d'oncologie du CHUME le Luxembourg. Nous avons dosé la microalbuminurie chez les patients cancéreux sous chimiothérapie afin d'évaluer la néphrotoxicité et le risque vasculaire. **Résultats** : notre population d'étude était constituée de 35 femmes et de 06 hommes, avec une moyenne d'âge de 50 ans avec des extrêmes de 22 à 74 ans atteints d'une maladie cancéreuse. Le cancer du sein était le plus représenté avec 41% des cas. La fonction rénale a été évaluée par le dosage de la créatinine et la clairance rénale par la méthode de MDRD avant inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse.

Ces patients sont soumis à l'inclusion de la chimiothérapie anticancéreuse et suivis pendant 3 mois de cure. Le dosage de la microalbuminurie après trois mois de cure a montré que la fréquence de la microalbuminurie normale (63,4%) était supérieure à celle de la microalbuminurie élevée (36,6%). Nous avons observé une faible corrélation inversement proportionnelle entre la

microalbuminurie et la clairance rénale. **Conclusion :** Nos résultats ouvrent des pistes pour une amélioration de la prise en charge oncologique des personnes atteintes de cancer. Des études complémentaires seront nécessaires pour mieux comprendre l'importance de la microalbuminurie dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chez les patients sous chimiothérapies anticancéreuses.

Mots-clés :

Néphrotoxicité, microalbuminurie, cancer, chimiothérapie anticancéreuse.

Abstract

Introduction: Renal toxicity of anticancer drugs is a current problem related to both the toxicity of some anticancer chemotherapies and the disease itself. **Objective:** The aim of our study was to determine nephrotoxicity by exploring microalbuminuria in patients undergoing chemotherapy.

Methodology: This work is a prospective, exhaustive, descriptive and cross-sectional study over a period of 7 months from December 2021 to July 2022. The data collection takes place in the oncology department of the CHUME "Luxembourg". We measured microalbuminuria in cancer patients undergoing chemotherapy to assess nephrotoxicity and vascular risk.

Results: Our study population consisted of 35 women and 06 men, with an average age of 50 years with extremes of 22 to 74 years with cancer disease. Breast cancer was the most represented with 41% of cases. Renal function was assessed by creatinine measurement and renal clearance by the MDRD method before inclusion of cancer chemotherapy.

These patients are subjected to inclusion of cancer chemotherapy and followed for 3 months of treatment. Microalbuminuria measurement after three months of treatment showed that the frequency of normal microalbuminuria (63.4%) was higher than that of high microalbuminuria (36.6%). We observed a weak inverse correlation between microalbuminuria and renal clearance.

Conclusion: Our results open up avenues for improving the oncological management of cancer patients. Further studies will be necessary to better understand the importance of microalbuminuria in the early diagnosis of renal failure in patients undergoing cancer chemotherapy.

Key words

Nephrotoxicity, microalbuminuria, cancer, cancer chemotherapy.

SERMENT DE GALIEN

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples ;

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

Je le jure

