



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET
POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine 1

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية العلوم الطبيعية والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Intitulé : -----

**La néphrotoxicité des thérapies anti-cancéreuses du cancer du
poumon et son impact sur le déroulement du traitement**

Présenté et soutenu par : BENSAID Maroua

Le : 25/10/2020

BECIR Djehina

Devant le jury composé de :

Président du jury :	Dr. Mokrani El-Hassen	Maitre de conférences B, UFM-Constantine 1
Encadreur :	Dr. Djeghim Sabrina	Assistante principale, EPH Didouche mourad
Examineur :	Mr. Bouhedjar Khalid	Attaché de recherche, CRBt
Co-encadreur :	Dr. Mebrek Saad	Maitre de recherche B, CRBt

Année universitaire : 2019 – 2020

Remerciement

Nous exprimons tout d'abord, nos profonds remerciements et louanges à ALLAH tout puissant, qui nous a guidé sur le droit chemin et nous a donné le courage et la volonté d'achever ce travail.

Ce manuscrit ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr. Djeghim Sabrina « Docteur en Oncologie à E.H. Didouche Mourad Constantine », Un grand honneur pour nous est le fait qu'elle a accepté de nous encadrer et de diriger notre travail on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour tous ses efforts, sa rigueur et sa disponibilité, Merci de nous avoir guider et orienter tout au long de la réalisation de ce mémoire.

A notre président de jury, Dr. Mokrani El-Hassen, Maitre de conférences B, UFM-Constantine 1, qui nous a fait le grand honneur de présider ce jury. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

Nous adressons également notre reconnaissance à Mr. Bouhedjar Khalid, Attaché de recherche au CRBt pour l'intérêt qu'il a accordé à ce travail en acceptant de l'examiner et de le juger.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce manuscrit soit possible, nous vous dis merci.

Merci

Dédicace

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

*Au paradis de ma vie, ma chère mère **Nacira**, que dieu ait pitié de vous et vous bénisse avec des jardins de béatitude. Vous avez été tout le soutien pour moi tout au long de ma carrière scientifique. Comme j'ai souhaitée que vous soyez à mes cotés pendant que je levais le chapeau de graduation, pour être fier de moi. Que la miséricorde de dieu vous trahisse, ma chérie.*

*A la mémoire de mon très cher père **Ahmed**, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. J'espère que tu sois toujours fière de moi.*

*A mes belles roses et très chères sœurs **Khawla** et **Imen**, et A Mes adorables frères : **Moussa**, **Abdelmoumene** et **Mouhamed**, pour leur disponibilité, leur soutien moral, leur encouragement incessant, d'être coopératif et d'assumer à ma place certaine de mes responsabilités familiales et auxquels je souhaite Beaucoup de réussite.*

*A mes beaux frères **Zain Alabidine** et **Khalef** et les deux petits anges **Ritel** et **Anes**.*

Et à toute Ma famille

Je ne peux oublier de remercier chaleureusement toutes mes amies.

*A ma très chère amie et binôme **Djehina**, ainsi que toute sa famille, je leurs souhaite tout le bonheur du Monde.*

Maroua

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime mais surtout.....

«À Dieu le tout puissant, le très Miséricordieux. Que toute la gloire revienne à Allah qui par sa puissance et sa Majesté, ma soutenu durant tout mon étude et m'a donné le courage, la force et santé nécessaires pour la réalisation de ce mémoire».

*À mes chers parents (**Tahar et Malika**)*

La source de mon existence, qui m'ont accompagné durant tout mon parcours, je leurs dit MERCI pour votre soutien, votre patience et votre amour qui me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge de l'adulte.

Que dieu les protège, Aucun remerciement ne serait être suffisant.

*À mes très chères sœurs **Roufia et Amina** et mon unique petite-frère **Azdin***

Et à toute ma famille.

*À mon très cher fiancé **Saddam** pour son soutien et son encouragement surtout dans les moments difficiles, et à tous les membres de sa famille.*

*À ma très chère amis et binôme **Maroua** et tout sa famille.*

Je remercie toutes les personnes qui m'ont formé lors de mon parcours étudiant, et

Notamment tous les enseignants sans exception durant ces cinq ans.

Djehina

Table de matière

Introduction	1
Synthèse bibliographique	
Chapitre I:le cancer du poumon	
I.1. Anatomie de l'appareil respiratoire	2
I.2. Définition du cancer du poumon	2
I.2.1. Les facteurs des risques	2
A. Tabagisme	2
B. Exposition au radon	4
C. Exposition professionnelle	4
D. Pollution atmosphérique	4
E. Les antécédents personnels et familiaux	5
F. Les hormones sexuelles	5
I.2.2. Classification des tumeurs broncho-pulmonaires	6
A. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules(CBNPC)	6
B. Les carcinomes épidermoïdes (CE)	6
C. Adénocarcinomes	7
D. Les carcinomes à grandes cellules	7
E. Les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC)	8
F. Tumeurs carcinoïdes	9
I.2.3. Traitements	9
A. Chirurgie	9
B. Radiothérapie	10
C. Chimiothérapie	10
D. Immunothérapie	11
I.2.4. Thérapies ciblées	11
Chapitre II :	
II.1. La néphrotoxicité	13
II.2. Facteurs de risque de la néphrotoxicité	13
II.2.1. Facteurs liés au patient	14
II.2.2. Facteurs liés au médicament	14
II.2.3. La néphrotoxicité induite par les traitements anticancéreux	14
A. Gemcitabine	15

B. Méthotrexate	16
C. Cisplatine (CIS)	16
D. Le carboplatine	17
E. Pémétrexed	17
F. Ifosfamide	17
G. Cétuximab	18
H. Nivolumab	18
I. Bevacuzimab	18
Partie pratique	
I. Patients et Méthodes	20
I.1. Type et période d'étude	20
I.2. Population d'étude	20
I.3. Etude statistiques	20
Résultats et discussion	
II.1. Résultats	21
II.1.1. Répartition des patients selon le sexe	21
II.1.2. Répartition des patients selon la wilaya de provenance	21
II.1.3. Les antécédents médicaux	22
II.1.4. Les antécédents familiaux	23
II.1.5. Les antécédents chirurgicaux	24
II.1.6. Relation entre les facteurs de risque et la néphrotoxicité des traitements	25
A. Effet d'âge	25
B. Effet du sexe	25
II.1.7. Effet des molécules thérapeutique sur le bilan rénal	26
A. L'urée	26
B. La Créatinine	26
C. Protéinurie	27
D. Toxicité Hématologique	27
II.2. Discussion	28
Conclusion	33

Liste des figures

Figure 1	: Anatomie de L'appareil respiratoire.	02
Figure 2	: Lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques.	03
Figure 3	: Aspect cytologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisant (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, Papanicolaou × 1 000).	07
Figure 4	: Aspect cytologique d'un adénocarcinome commun. (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa × 1000).	07
Figure 5	: Aspect cytologique d'un carcinome à grandes cellules, coloration May-Grünwald-Giemsa × 1150.	08
Figure 6	: Aspect cytologique d'un carcinome à petites cellules. (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa × 1200).	08
Figure 7	: Aspect cytologique d'un carcinoïde. (Empreinte, May-Grünwald-Giemsa × 1200).	09
Figure 8	: Les différents types d'immunothérapies.	11
Figure 9	: Répartition des patients selon le sexe.	21
Figure 10	: Répartition des patients selon la wilaya de provenance.	22
Figure 11	: Répartition des patients selon les antécédents médicaux.	23
Figure 12	: La répartition des malades selon les antécédents familiaux.	24

Liste des tableaux

Tableau 1	: Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des thérapies oncologiques.	13
Tableau 2	: Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des anticancéreux.	15
Tableau 3	: Fréquence des antécédents chirurgicaux chez les patients atteints de cancer pulmonaire.	24
Tableau 4	: L'effet d'âge sur les différents paramètres biologique.	25
Tableau 5	: L'effet du sexe sur les différents paramètres biologique.	25
Tableau 6	: L'effet de différentes molécules chimio thérapeutiques sur l'urée.	26
Tableau 7	: L'effet de différentes molécules chimio thérapeutiques sur la créatinine.	26
Tableau 8	: L'effet de différentes molécules chimio thérapeutiques sur la protéinurie.	27
Tableau 9	: L'effet de différentes molécules chimio thérapeutiques sur la toxicité hématologique.	27

Les abréviations

- AINS** : Anti inflammatoire Non Stéroïde.
- BPCO**: Broncho- Pneumopathie Chronique Obstructive.
- CE**: Carcinomes Epidermoïdes.
- CET**: Cétuximab.
- CHRO**: Centre hospitalier régional d'Orléans.
- CIS**: Cisplatine.
- CPPC**: Cancers du Poumon à Petites Cellules.
- CPNPC**: Cancers du Poumon Non à Petites Cellules.
- CTCAE**: Common Terminology Criteria for Adverse Events.
- CTLA-4**:Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen -4.
- EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor.
- FNS** : Formule de Numération Sanguine.
- GCSF**: Granulocyte Colony Stimulating Factors.
- GFR**: Glomerular Filtration Rate.
- HTA**: Hypertension Artérielle.
- IARC**: International Agency for Research on Cancer.
- IC**: Intervalle de Confiance.
- IEC**: Inhibiteur de l'Enzyme de conversion.
- IFO** : Ifosfamide.
- INCA**: Institut National de Cancer.
- IP** : Intra-Ppéritonéale.
- IRA** : Insuffisance Respiratoire Aigue.
- IV**: Intraveineuse.
- LuCaReAl**: Lung Cancer Registry in Algeria.
- MAT** : Micro Angiopathie Thrombotique.
- MTX**: Méthotrexate.

MTX-HD: Méthotrexate à Haute-Dose.

N-CAM: Neural Cell Adhesion Molecule.

NIV: Nivolumab.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

OR: Odds Ratio.

PD1: Programmed Cell Death 1.

SIADH: syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

TERT: Télomèrase Reverse Transcriptase.

UV: Ultra Filtration.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

Introduction

Introduction

Le cancer du poumon est un véritable problème de santé publique, Le cancer du poumon est le type de cancer le plus répandu à travers le monde depuis 1985. Il est subdivisé en 2 groupes : les cancers à petites cellules (13% des cancers pulmonaires) et les cancers non à petites cellules (87% des cancers pulmonaires) (**Barta et al., 2019**).

Selon l'organisation mondiale de la santé, le cancer broncho-pulmonaire est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans le monde avec 1 610 000 nouveaux cas chaque année (13% des cancers) et la première cause de mortalité par cancer (1.38 millions chaque année). En Algérie, le cancer du poumon constitue un véritable fléau avec environ 35 000 nouveaux cas/an et 20 000 décès/an (**Marouani et al., 2016**). En effet, plus de 70% des patients présentant un cancer pulmonaire sont diagnostiqués à un stade avancé, essentiellement car les symptômes n'apparaissent que tardivement (**Herbst et al., 2008**).

Actuellement, plusieurs traitements thérapeutiques anticancéreux disponibles et à chaque fois se développer pour guérir le cancer pulmonaire, tels que les rayonnements ionisant sous certains agents cytotoxiques de chimiothérapies ou thérapies ciblées (agents alkylants, sel de platine, les anti-métabolites... etc.) qui induisent des dommages à l'ADN pour bloquer la prolifération cellulaire et tuant indifféremment les cellules cancéreuses ou les cellules saines. Mais Leurs effets indésirables variés et fréquents (nausées, anémie, fatigue, perte des cheveux, infections) peuvent être manifesté à une toxicité et le plus fréquent c'est la toxicité rénale ou la néphrotoxicité.

La néphrotoxicité est généralement des atteintes rénales par des agents toxique ou chimiques (cisplatine, gemcitabine, pémétréxed...etc.) qui peut se manifester par une insuffisance rénale, une dysfonction tubulaire ou glomérulaire ou même une protéinurie...etc. donc une prévention est indispensable pour la survie des patients. C'est pour cela nous nous sommes intéressés à étudier cette néphrotoxicité qui rend le traitement d'un cancer difficile.

L'objectif de notre travail est de réaliser une étude épidémiologique rétrospective incluant les patients atteints un cancer du poumon, au service d'oncologie d'Etablissement hospitalière Didouche Mourad, Constantine. Pour étudier la néphrotoxicité provoquée par les molécules thérapeutiques utilisées dans le traitement du cancer pulmonaire.

Synthèse bibliographique

Chapitre I

I. Cancer du poumon

II. Anatomie de l'appareil respiratoire

D'un point de vue anatomique l'appareil respiratoire se divise en deux parties séparées par le pharynx : les voies aériennes supérieures et l'appareil broncho-pulmonaire (voies aériennes inférieures) (Young et Heath ,2001).

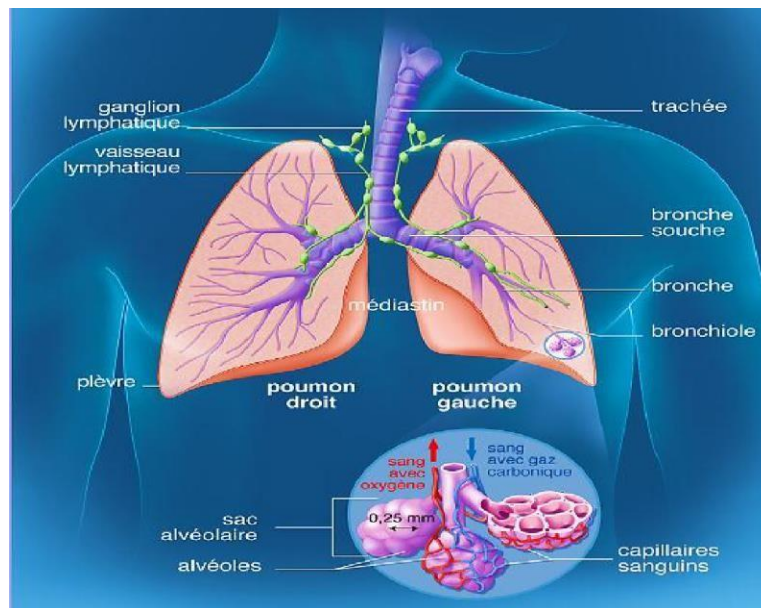


Figure 1 : Anatomie de l'appareil respiratoire (Institut National Français du cancer 2017).

II. Définition du cancer du poumon

Les cancers broncho-pulmonaires (CBP) sont presque exclusivement des carcinomes du poumon, qui proviennent des cellules épithéliales. Il en existe plusieurs types histologiques, les plus courants sont le carcinome épidermoïde (ou à cellules squameuses), l'adénocarcinome et le carcinome à petites cellules. Le cancer broncho-pulmonaire est la maladie maligne la plus courante dans le monde. Selon l'OMS, elle est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les hommes, et, après le cancer du sein, chez les femmes (Chater, 2014).

I.2.1. Les facteurs des risques

A. Tabagisme

La consommation quotidienne de tabac, sous quelle que forme que ce soit (cigarette industrielle ou tabac à rouler, pipe, cigares, cigarillos, narguilés...), est le facteur responsable de la très grande majorité des cancers du poumon. Chez l'homme, 85 % des cancers du poumon sont dus au tabac (Chater, 2014).

Le risque lié au tabagisme dépend de la durée de l'exposition à la fumée de tabac (nombre d'années pendant lesquelles on a fumé), la quantité quotidienne consommée, par exemple il est beaucoup plus dangereux de fumer 10 cigarettes par jour pendant 20 ans que de fumer 20 cigarettes par jour pendant 10 ans et de l'âge de début (**Chater, 2014**).

La consommation de tabac, principalement associée au tabagisme, est la principale cause évitable de mortalité par cancer, responsable d'environ un tiers de tous les décès par cancer (**OMS 2014**). Environ 85% des cancers du poumon résultent du tabagisme, avec une fraction supplémentaire causée par l'exposition à la fumée secondaire chez les non-fumeurs. Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la survenue du cancer du poumon sont de mieux en mieux connus. Le tabac, après 2 phases de détoxification, libère des molécules qui seront directement ou indirectement carcinogènes (**Domblides, 2015**).

Leur effet mutagène est dose-dépendant. Ces molécules, seules ou en association, sont responsables de la survenue de nombreuses anomalies géniques, qui vont se retrouver dans les lésions cancéreuses mais aussi précancéreuses ainsi que dans le tissu normal de patients fumeurs. Elles provoquent des mutations au niveau des gènes KRAS (Kirsten Rat Sarcoma viral oncogen homolog) et de la protéine p53 chez les fumeurs. L'altération de la p53 est proportionnelle à la durée d'exposition au tabac, puisqu'elle est retrouvée chez 14,3% des patients fumeurs depuis moins de 20 ans, et jusqu'à 50% des fumeurs depuis plus de 20 ans (**Domblides, 2015**).

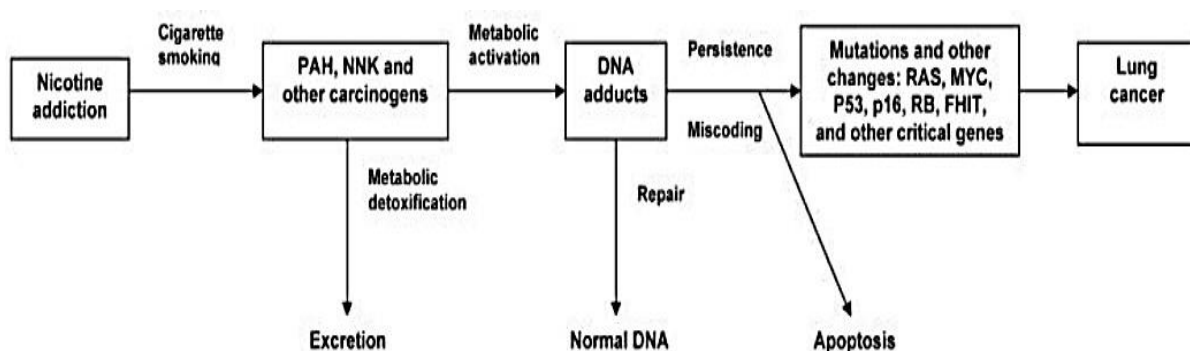


Figure 2 : Lien entre la nicotine et le cancer bronchique via l'effet des carcinogènes contenus dans le tabac et l'induction de multiples mutations génétiques (**Clément, 2009**).

L'inhalation régulière, par un non-fumeur, de la fumée de tabac provenant d'un fumeur (au domicile ou sur le lieu de travail), ce que l'on appelle le **tabagisme passif**, est un facteur de risque reconnu pour le développement d'un **cancer du poumon**, le « fumeur passif » augmente

ainsi de 30 % son risque de développer la maladie par rapport à un non-fumeur (**Ligue contre le cancer 2015**). L'argument essentiel sur le rôle du tabagisme passif dans la survenue du cancer bronchique tient dans le fait que des taux élevés de nicotine et de goudrons cancérigènes sont retrouvés dans les urines des sujets exposés au tabagisme environnemental (**Quoix et Lemarié, 2011**).

B. Exposition au radon

Le radon représente le second facteur de risque de cancer du poumon après le tabac (**Samet et al., 2009**). Le radon est un gaz radioactif incolore et inodore, naturellement présent dans l'environnement. Il est libéré dans l'air lors de la désintégration naturelle de l'uranium dans le sol et la pierre et pénètre dans l'organisme principalement avec l'air inhalé. Il est particulièrement présent dans les régions riches en granite, en uranium ou encore volcaniques. Le radon a été classé cancérigène pulmonaire pour l'homme par le CIRC en 1987 et par l'IARC en 1988. Il lui est attribué annuellement en France entre 1 234 et 2 913 décès par cancer du poumon soit entre 5% et 10 % des décès pour cette pathologie (**Catelinois et al., 2006**).

C. Exposition professionnelle

La distinction entre exposition professionnelle et exposition environnementale aux carcinogènes est faite en fonction de la proportion des produits dans l'environnement et la profession. Il est parfois difficile de prouver une origine professionnelle, c'est pourquoi l'IARC lista les agents professionnels considérés comme carcinogènes. L'association entre l'exposition à l'amiante lourde et le carcinome du poumon est acceptée universellement. Les études épidémiologiques ont pu démontrer une relation dose-effet entre **l'exposition à l'amiante** et le risque de cancer du poumon. Le risque relatif de cancer augmente de 0,5 % à 4 % pour une exposition cumulée d'une fibre par cm² par an (fibre-année) (**Wissler, 2012**).

L'exposition à l'amiante agit de façon synergétique avec le tabagisme. En effet celui-ci semble augmenter la pénétration des fibres d'amiante à travers la muqueuse bronchique et interférer avec la clairance des fibres. Les fibres d'amiante peuvent activer la protéine kinase C et activer les proto-oncogènes c-fos et c-jun comme l'expression de gènes dépendant du facteur nucléaire NF- κ B et le proto-oncogène c-myc. Moins de 2 % des cas de cancer du poumon sont liés à l'amiante (**Wissler, 2012**).

D. Pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique, d'origine automobile et industrielle, est un facteur, certes mineur comparé au tabac, mais qui pourrait favoriser le cancer pulmonaire. Cette pollution est

due à des gaz, comme le dioxyde de soufre (SO₂), le dioxyde d'azote (NO₂), l'ozone (O₃) et les fumées de diesel (**Trédaniel et al., 2009**). Il s'agit néanmoins de données préliminaires qui doivent être vérifiées.

E. Les antécédents personnels et familiaux

Les antécédents personnels d'affections respiratoires sont également un facteur de risque de cancer du poumon, en particulier les personnes atteintes de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), de silicose, de béryllose et de tuberculose (**Li et al., 2008**).

De même, les personnes qui ont déjà été atteintes d'un cancer pulmonaire ont davantage de risque de développer un deuxième cancer pulmonaire que la population générale. Par ailleurs, un cas de cancer pulmonaire familial augmente également le risque de survenue de ce cancer (**Li et al., 2008**).

L'existence de facteurs génétiques protecteurs est fortement probable et pourrait expliquer qu'un grand nombre de fumeurs (plus de 80%) ne développent pas de cancers pulmonaires car ils ont la capacité de mieux métaboliser les constituants cancérigènes contenus dans la fumée de cigarette. Au contraire, il existe également des facteurs de susceptibilité génétique favorisant ce cancer. Certains polymorphismes de gènes sont connus pour être associés à un risque accru de cancer du poumon. C'est le cas des gènes codant pour les sous-unités $\alpha 3$, $\alpha 5$ et $\beta 4$ des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, pour lesquels certains polymorphismes nucléotidiques sont fortement liés à la dépendance tabagique et au cancer pulmonaire (**Amos et al., 2008**) ; et pour le gène TERT qui code pour la télomérase reverse transcriptase (**McKay et al., 2008**). Cependant les mécanismes par lesquels ces polymorphismes sont associés aux cancers ne sont pas connus. De plus, Bell et al ont décrit la présence d'une mutation germinale p. T790M du gène EGFR dans une famille présentant de multiples cas d'adénocarcinome de type bronchioloalvéolaire (**Bell et al., 2005**). Cette mutation était déjà connue comme mutation somatique, c'est-à-dire uniquement présente dans les cellules tumorales. La présence de cette mutation est associée à une résistance au traitement par anti-EGFR. Plus récemment, une mutation germinale sur l'exon 21 du gène EGFR (p.V843I) a également été décrite (**Ikeda et al., 2008**).

F. Les hormones sexuelles

La prédominance du cancer du poumon chez la femme parmi les non-fumeurs suggère un rôle hormonal. Les récepteurs aux œstrogènes sont souvent exprimés dans les tumeurs pulmonaires, particulièrement chez les femmes non tabagiques. Une étude américaine récente

portant sur 180 000 femmes a retrouvé une réduction du risque de cancer du poumon chez les femmes avec puberté tardive et ménopause précoce (**Brinton et al., 2011**).

I.2.2. Classification des tumeurs broncho-pulmonaires

L'intérêt d'une telle classification repose sur la nécessité de délivrer un diagnostic qui permette l'inclusion des patients dans des protocoles thérapeutiques et serve de base aux études épidémiologiques et biologiques. Le diagnostic doit reposer sur des critères histologiques simples, reproductibles (**Arnaud, 2009**). Les cancers du poumon sont regroupés en deux grandes catégories : les Cancers du Poumon à Petites Cellules (CPPC) et les Cancers du Poumon Non à Petites Cellules (CPNPC) (carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes et carcinomes à grandes cellules. Alors que 13% des cancers du poumon sont des CPPC, les CPNPC représentent environ 87% de ces cancers (**National Cancer Institute 2014**).

A. Les carcinomes bronchiques non à petites cellules(CBNPC)

Le cancer du poumon (ou cancer bronchique) non à petites cellules (CBNP) est le nom générique d'un groupe de cancers du poumon. Ces cancers sont qualifiés de « non à petites cellules », car les cellules observées dans la tumeur ne semblent pas petites au microscope. Le cancer du poumon non à petites cellules peut apparaître n'importe où dans les tissus qui tapissent les voies aériennes des poumons (**Chater, 2014**).

Selon Moreau 2006, On distingue trois grands groupes de CBNPC (**Moreau, 2006**) :

- Les carcinomes épidermoïdes : 40 %
- Les adénocarcinomes : 40 %
- Les carcinomes à grandes cellules : 20 %

B. Les carcinomes épidermoïdes (CE)

Les CE ou carcinomes malpighiens du poumon sont des tumeurs épithéliales malignes avec des foyers de cellules kératinisées et/ou des ponts intercellulaires ou une morphologie de carcinome indifférencié exprimant les marqueurs immuno-histochimiques de différenciation squameuse (**Vignaud, 2016**). Il existe plusieurs variant : le carcinome épidermoïde papillaire, à cellules claires, à petites cellules (cellules de petite taille, comportant un noyau à la chromatine granuleuse au sein d'un cytoplasme ample) et basaloïde (cellules de petite taille, formant des lobules délimités par une assise palissadique et s'accompagnant de plages de différenciation épidermoïde) (**Tarvis et al. ,2004**).

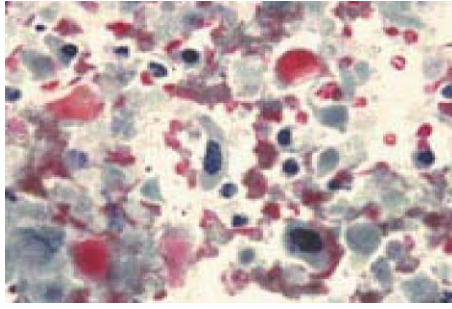


Figure 3 : Aspect cytologique d'un carcinome épidermoïde bien différencié et kératinisant (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, Papanicolaou $\times 1\ 000$) (**Fakhri, 2017**).

C. Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont des tumeurs épithéliales présentant une différenciation glandulaire ou une sécrétion de mucines par les cellules tumorales, dont plusieurs variantes histologiques ont été décrites. La forme bronchioloalvéolaire correspond à un adénocarcinome présentant une forme non invasive pure, dont les cellules colonisent les parois alvéolaires sans envahir l'interstitium alvéolaire, ni les vaisseaux, ni la plèvre. Cette définition a une grande valeur pronostic avec une survie de 100% des patients à 5 ans (**Arnaud, 2009**).

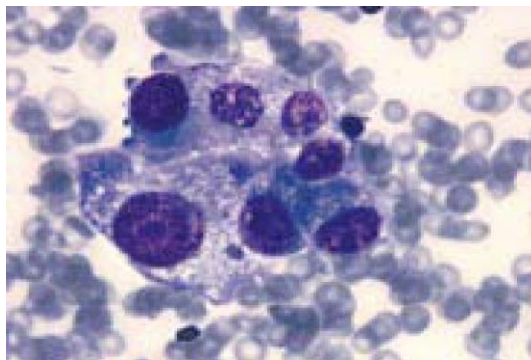


Figure 4 : Aspect cytologique d'un adénocarcinome commun. (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa $\times 1000$) (**Fakhri, 2017**).

D. Les carcinomes à grandes cellules

Ce sont des tumeurs malignes qui ne présentent pas les critères de différenciation des carcinomes épidermoïdes, glandulaires, ou à petites cellules. Parmi ces carcinomes, deux variantes se distinguent par leur impact pronostic : le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome basaloïde. Le premier présente une architecture endocrine et

l'expression d'au moins l'un des trois marqueurs neuroendocrines. La présence d'un index mitotique élevé et/ou la présence de nécrose tumorale le distingue du carcinoïde atypique qui est de bien meilleur pronostic. Quant au second, il consiste en une prolifération de cellules souches basales à haut index prolifératif, et est également corrélé à un pronostic plus péjoratif que les autres carcinomes à grandes cellules (Arnaud, 2009).

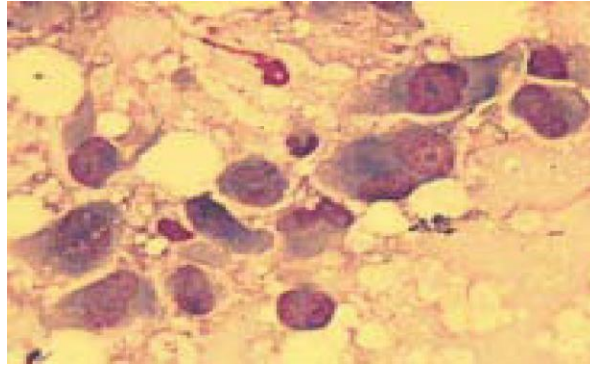


Figure 5 : Aspect cytologique d'un carcinome à grandes cellules, coloration May-Grünwald-Giemsa $\times 1150$ (Fakhri, 2017).

E. Les carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC)

Cette catégorie représente des tumeurs neuroendocrines de haut grade constitué de cellules de petites tailles, au rapport noyau/cytoplasme très élevé, et dont la chromatine apparaît finement ponctuée dissimulant le nucléole. Ce sont des tumeurs de haut grade de malignité avec un index mitotique très élevée et une nécrose tumorale souvent présente et extensive. Les carcinomes à petites cellules expriment tous au moins l'un des trois facteurs de différenciation neuroendocrine suivant : synaptophysine, chromogranine, N-CAM. Ils représentent 20% des carcinomes pulmonaires. Ils sont en général diagnostiqués à un stade avancé, le plus souvent traités par chimiothérapie et leur pronostic reste très lourd. La survie de ces patients n'excède pas 2,5 ans (Arnaud, 2009).

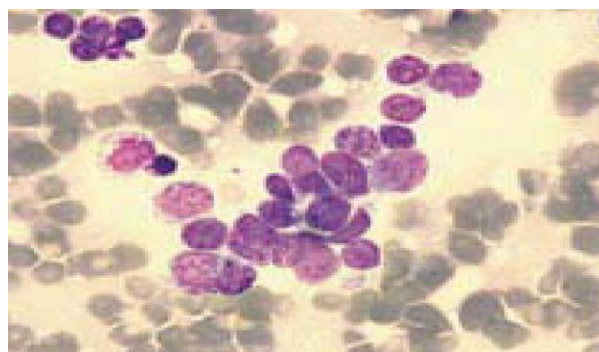


Figure 6 : Aspect cytologique d'un carcinome à petites cellules (Cytoponction transpariétale, étalement direct sur lame, May-Grünwald-Giemsa $\times 1200$) (Fakhri, 2017).

F. Tumeurs carcinoïdes

Ces tumeurs sont caractérisées par une différenciation neuroendocrine du poumon et sont considérées comme des tumeurs de bas grade de malignité ou de grade intermédiaire. Elles se distinguent des carcinomes à petites cellules et des carcinomes neuroendocrine à grandes cellules par leur bon pronostic et leur prévalence élevée chez le non-fumeur (**Arnaud, 2009**).

Pour les tumeurs à différenciation neuroendocrine, il existe un spectre lésionnel d'agressivité croissante comprenant le carcinoïde typique, puis le carcinoïde atypique, le carcinome neuroendocrine à grandes cellules et le carcinome à petites cellules, ce dernier étant le plus agressif (**Arnaud, 2009**).

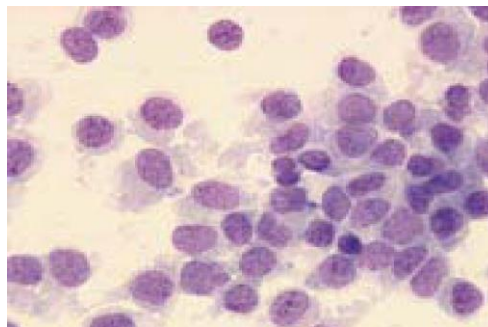


Figure 7 : Aspect cytologique d'un carcinoïde. (Empreinte, May-Grünwald-Giemsa × 1200) (**Fakhri, 2017**).

I.2.3. Traitements

A. Chirurgie

Lorsqu'elle est possible, la chirurgie est la solution la plus adaptée dans le CPNPC. Pour cela, la résection de la tumeur doit être possible et le patient doit être dans les conditions adéquates pour supporter une intervention chirurgicale. Pour les tumeurs T0 et T1, c'est-à-dire ayant une taille inférieure à 3 centimètres, la chirurgie est l'indication majeure et consiste en une ablation d'une partie du poumon (lobectomie) ou de tout le poumon (pneumectomie). Lorsque les tumeurs ont une taille correspondant à un stade T2 avec des métastases au niveau des ganglions lymphatiques, la chirurgie sera effectuée après un traitement par chimiothérapie, traitement utilisé pour réduire la taille de la tumeur et aider à son prélèvement. Dès que la tumeur est à un stade III ou IV, la chirurgie n'est plus possible car c'est un traitement trop lourd pour le patient (**National Cancer Institute 2014 ; La ligue contre le Cancer 2009**).

B. Radiothérapie

La radiothérapie, ou thérapie par radiation, est une technique qui utilise des rayons à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. Ce type de traitement agit seulement sur les cellules qui se trouvent dans la zone d'exposition aux rayons (**National Cancer Institute 2014; La ligue contre le Cancer 2009**).

C. Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'utilisation de produits pharmacologiques pour détruire les cellules malignes du cancer et est un élément essentiel dans le traitement du CPNPC. Cependant, ces produits, administrés par voie intraveineuse, vont circuler dans le sang et affecter d'autres cellules du patient. Dans ce type de traitement, une combinaison de deux types de drogues est utilisée : les sels de platine (cisplatine ou carboplatine) et les chimiothérapies de troisième génération, telles que le taxotère, la navelbine ou la gemcitabine (**Molina et al. ,2008 ; National Cancer Institute 2014**).

Le cisplatine et le carboplatine sont des agents anticancéreux alkylants. Ces agents font des liaisons inter-brins covalentes au niveau de l'ADN, lesquelles va empêcher la réplication de l'ADN et la transcription de l'ADN en ARN. En 1970, le cisplatine (dichloro-diamino-cis-platinum II) était déjà utilisé comme traitement des cancers génito-urinaires. Le cisplatine est un complexe qui se fixe sélectivement sur les bases puriques de l'ADN (A ou G) et induit une variation de la conformation locale du double brin d'ADN. Cette interaction va être stable grâce à une liaison hydrogène. Ce mécanisme d'action de cette drogue va aboutir au déroulement et au raccourcissement de l'hélice d'ADN (**Clémence ,2014**). On distingue plusieurs types de chimiothérapie :

1. Chimiothérapie à visée curative de manière exclusive ;
2. Chimiothérapie à visée curative en association à la chirurgie :
 - **Adjuvante** : Réalisée en postopératoire, elle vise à détruire les éventuelles micrométastases, diminue le risque de rechute et augmente la survie.
 - **Néo-adjuvante** : Elle vise à réduire la taille tumorale et ganglionnaire dans le but de réaliser une chirurgie moins étendue ;
3. Chimiothérapie à visée curative en association à la radiothérapie :
 - **Néo-adjuvante** : Elle vise à réduire la taille tumorale et ganglionnaire afin de limiter le volume d'irradiation.

- **Concomitante** : son intérêt est de potentialiser l'effet de la radiothérapie ;

4. Chimiothérapie à visée palliative : le but est d'allonger la survie et d'améliorer la qualité de vie en diminuant les symptômes par réduction du volume tumoral (**Clémence ,2014**).

D. Immunothérapie

Le traitement des tumeurs par immunothérapie consiste à mobiliser nos propres défenses contre les cellules cancéreuses. L'immunothérapie est actuellement l'une des voies de recherche les plus prometteuses en oncologie. Elle consiste à stimuler par différents traitements le système immunitaire afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales. Il s'agit donc de réveiller le système immunitaire face au cancer (**Waldmann, 2003**).

L'efficacité de ces techniques face à des tumeurs solides est enfin démontrée. Ces traitements ont montré des résultats pertinents dans plusieurs localisations tumorales, notamment le cancer du poumon, le mélanome et le glioblastome (**Galluzzi ,2015**).

Actuellement il existe plusieurs types de traitements immuns thérapeutiques. Certains visent à stimuler le système immunitaire d'une façon très générale, alors que d'autres méthodes plus ciblées visent à attaquer spécifiquement les cellules cancéreuses (**Galluzzi ,2015**).

Les principaux types d'immunothérapies utilisés sont illustrés dans la figure 8.

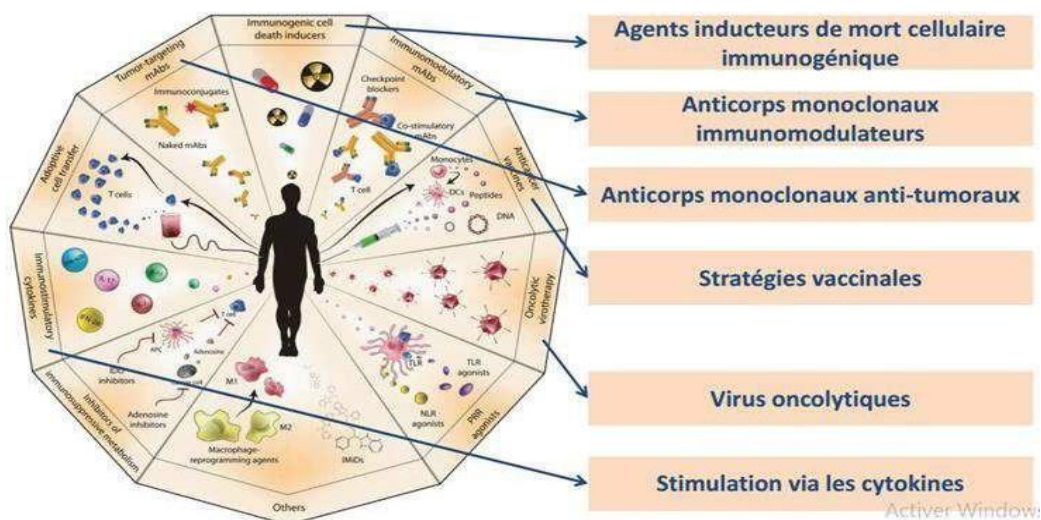


Figure 8 : Les différents types d'immunothérapies (**Waldmann, 2003**).

I.2.4 Thérapies ciblées

La surexpression de certains gènes, ainsi que des variations dans leurs séquences jouent un rôle important dans la modification de voies de signalisations et de régulations cellulaires.

Cela peut donc induire des altérations de l'angiogenèse, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire lorsque, par exemple, les récepteurs à activité tyrosine kinase sont affectés (**Molina et al., 2008**).

Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est un facteur de croissance qui va se lier à son récepteur, le VEGFR. Cette liaison sur les cellules endothéliales va promouvoir l'angiogenèse et la perméabilité vasculaire et va ainsi favoriser la croissance tumorale (**Liu, et al., 2015**).

Les protéines impliquées dans les points de contrôle immunitaire comme le PD-1 (Programmed Cell Death 1) et CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen -4) sont des molécules impliquées dans la suppression d'une immunité anti-tumorale. L'inhibition de ces molécules par des anticorps, tels que le Bevacuzimab est un anticorps anti-VEGFR, l'ipilimumab qui est un anticorps anti-CLTA-4 ou le nivolumab et le pembrolizumab qui sont des anticorps anti-PD-1, ont montré un effet anti-tumoral supérieur aux traitements conventionnels (**Adachi et Tamada, 2015**).

Chapitre II

II.1. La néphrotoxicité

La néphrotoxicité induite par les différentes 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" (Bruno *et al.*, 2017).

Les principales toxicités rénales sont décrites et illustrées par les substances anticancéreuses les plus fréquemment incriminées.

Tableau 1 : Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des thérapies oncologiques (Launay et Isnard, 2008).

	Cisplatine	méthotrexate	Gemcitabine	Ifofanide	Bévacizumab	cétuximab	Nivolumab	Autres substances incriminées
MAT			•					Mitomycine-C
Réduction de la filtration glomérulaire	•	•		•			•	
Toxicité tubulaire	•			•		•		Carboplatine (rare, hautes doses), panitumumab
Néphrite interstitielle							•	Inhibiteurs des checkpoints immunologiques : pembrolizumab, ipilimumab, atézolizumab Chronique: nitrosourées
Précipitation intratubulaire		•						
SIADH				•				Cyclophosphamide, alcaloïdes de la pervenche, melphalan
Hypertension artérielle					•			Anticorps anti VEGF et VEGFR, inhibiteurs de tyrosines kinases du VEGFR
Protéinurie glomérulaire					•			

SIADH : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

MAT : microangiopathie thrombotique.

II.2. Facteurs de risque de la néphrotoxicité

Les facteurs de risque de néphrotoxicité sont l'insuffisance rénale préexistante, ou une association avec des médicaments modifiant l'hémodynamique glomérulaire (anti-

inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)). Les facteurs de risque susceptibles de favoriser la toxicité rénale de ces traitements sont divisés en facteurs liés au patient et facteurs de risque liés au médicament (**Perazella, 2012**) :

II.2.1. Facteurs liés au patient

- Age plus de 65 ans, sexe féminin.
- Insuffisance rénale préexistante.
- Comorbidités (diabète, hypertension, artériopathie, maladies inflammatoires...).
- Troubles volumiques (rétention hydro sodée, hypo volémie).
- Transplantation rénale (**Perazella, 2012**).

II.2.2. Facteurs liés au médicament

- Néphrotoxicité intrinsèque du traitement ou de ses métabolites.
- Dose.
- Durée.
- Interactions médicamenteuses.
- Utilisation combinée ou rapprochée avec d'autres agents néphrotoxique (anti-inflammatoires non stéroïdiens, Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, produit de contraste,...).
- Nausées, vomissements ou diarrhées secondaires (**Perazella, 2012**).

II.2.3. La néphrotoxicité induite par les traitements anticancéreux

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) (**Perazella, 2012**).

Tableau 2 : Mécanismes impliqués dans la néphrotoxicité des anticancéreux (Corinne et al., 2005).

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 intra-tubulaire 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

A. Gemcitabine

La gemcitabine 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'désoxy2'2'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 (Perazella, 2012).

L'atteinte rénale liée à ce traitement inclure une hématurie et une protéinurie, sans retentissement clinique sur la créatinine sérique. Plusieurs cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. Elles sont le plus souvent liées à une microangiopathie thrombotique (MAT). Une hypertension, une anémie hémolytique et des lésions ischémiques cutanées peuvent y être associées (Perazella, 2012).

B. Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un agent de la classe des antis métabolites, antagoniste de l'acide folique, qui inhibe la dihydrofolate réductase et de ce fait aussi la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate est éliminé par filtration glomérulaire. De 50 à 90 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et environ 10 % sous forme de 7-hydroxyméthotrexate, métabolite qui contribue à sa néphrotoxicité. Le MTX à doses < 0,5-1 g / m² n'est habituellement pas associé à une toxicité rénale, hormis en cas de néphropathie préexistante. A l'inverse, de hautes doses de MTX (1 à 15 g / m²) peuvent conduire à une précipitation intratubulaire du catabolite. Ceci entraîne alors un syndrome obstructif avec nécrose tubulaire secondaire. La toxicité rénale peut prolonger l'exposition au méthotrexate et augmente significativement le risque de toxicité médullaire. Le maintien d'un état eu volumique ainsi que l'alcalinisation des urines diminuent le risque de développer une tubulopathie à cristaux (**Bruno et al., 2017**).

C. Cisplatine (CIS)

Le *cis*-diammino dichloroplatine est un complexe constitué par un atome central de platine lié à deux atomes de chlore et à deux radicaux ammoniums en position 6 dans le plan horizontal. Le dérivé *trans*-diammino dichloro cisplatine est inactif comme anticancéreux. Le CIS, dont l'activité anti tumorale est centrée sur les tumeurs du testicule, de l'ovaire et du poumon, est la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde. Les principaux effets secondaires limitant son utilisation clinique sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité (aggravée par l'insuffisance rénale). La néphrotoxicité est rencontrée chez un patient sur trois dès la première cure malgré une hydratation correctement réalisée (**Corinne et al., 2005**).

Une méta-analyse d'études randomisées entre une chimiothérapie palliative de première ligne avec ou sans sels de platine portant sur 7633 patients rapporte deux fois plus de cas de néphrotoxicité dans le groupe sels de platine. Environ la moitié des patients sous CIS à hautes doses développent une toxicité rénale (**Toffart et al., 2014**).

Le rein est le principal organe excréteur du CIS. Celui-ci est éliminé à la fois par sécrétion tubulaire et filtration glomérulaire. Au début de son utilisation à haute dose, 70 % des patients traités par du CIS présentaient une IRA. Grâce aux mesures de néphro-protection mises en place, cette toxicité rénale est actuellement retrouvée chez 30 % des patients. L'IRA au CIS est dose dépendante. Elle est en effet essentiellement observée à des doses supérieures à 50 mg/m². Son incidence augmente également avec le nombre de cures réalisées (**Toffart et al., 2014**).

D. Le carboplatine

Le carboplatine n'est pratiquement pas absorbé par voie orale. En clinique, il est donc administré en perfusion IV ou, dans certains protocoles, intra péritonéale (IP). Après l'administration, le platine se trouve dans le plasma sous trois formes: le platine lié (tout particulièrement aux protéines plasmatiques), la molécule du carboplatine libre et les produits de dégradation contenant le platine décarboxylé. Les deux derniers composés constituent « le platine libre ou ultra filtrable (UF) » (**Sotheara, 2018**).

Le carboplatine une molécule très liée aux protéines, dont l'élimination rénale s'effectue sous forme inchangée, 95 % de la dose administrée étant excrétée avant la 25e heure. Des observations d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportées surtout à fortes doses (> 1500 à 2000 mg/m²) ou l'incidence peut atteindre 29 % avec 8 % de patients hémodialysés (**Corinne et al., 2005**).

E. Pémétréxed

C'est un antifolate multi cible. Il inhibe la thymidilate synthase, la glycinamide ribonucléotide formyltransférase et la dihydrofolate réductase. Le pémétréxed est excrété sous forme inchangée par le rein (70 - 90 % en 24 heures), à la fois par sécrétion tubulaire et par filtration glomérulaire (**Glezerman et al., 2011**).

Seuls quelques cas cliniques d'atteinte rénale sous pémétréxed ont été publiés. Il pouvait s'agir d'une nécrose tubulaire aiguë associée ou non à une fibrose interstitielle, une néphrite interstitielle aiguë et/ou à un diabète insipide néphrogénique. Pour certains patients, cette toxicité n'était pas résolutive à l'arrêt du traitement (**Stavroulopoulos et al., 2010**).

F. Ifosfamide

Il s'agit d'un cytostatique alkylants comparable au cyclophosphamide. Son effet secondaire prédominant au niveau des voies urinaires est la cystite hémorragique. Un syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique peut être mis en évidence. L'ifosfamide (IFO) entraîne aussi une dysfonction tubulaire proximale de type syndrome de Fanconi, caractérisée par l'excrétion urinaire disproportionnée de glucose, de phosphate, de bicarbonate et d'acides aminés. Cette complication reste rare chez les adultes et est fréquemment réversible (**Rodrigues et al., 2017**).

Moins communément, une diminution du taux de filtration glomérulaire peut être attribuée à l'IFO. Tant le dysfonctionnement glomérulaire que la dysfonction tubulaire peuvent

progresser après l'arrêt du traitement. Une dysfonction rénale préexistante est un facteur de risque pour développer une néphrotoxicité à l'IFO. Une adaptation de la dose est recommandée **(Rodrigues et al., 2017)**.

G. Cétuximab

Le Cétuximab (CET) est un anticorps qui bloque le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Par son mécanisme d'action, le CET provoque chez un tiers des patients une hypomagnésémie, dont 5 % sévères. L'expression clinique de l'hypomagnésémie isolée est peu fréquente. Les manifestations s'observent principalement lors d'association avec d'autres troubles électrolytiques comme l'hypokaliémie ou l'hypocalcémie. L'hypomagnésémie peut s'exprimer par une tétanie, des crampes musculaires, des fasciculations, des tremblements ou une faiblesse musculaire; à l'extrême, en cas d'hypomagnésémie sévère, les complications neurologiques ou cardiaques peuvent engager le pronostic vital. Cette hypomagnésémie est réversible à l'arrêt du traitement, parfois très lentement. Il ne semble pas nécessaire d'ajuster la posologie de CET selon la fonction rénale. Cette toxicité est également rencontrée avec le panitumumab, autre anticorps anti EGFR **(Rodrigues et al., 2017)**.

H. Nivolumab

Le nivolumab (NIV) est un anticorps monoclonal bloquant le récepteur PD1. Avec les anticorps anti-PDL1 (ligand de PD1) et anti CTLA-4, il appartient aux inhibiteurs des checkpoints immunologiques qui visent à restaurer une activité immunologique contre les cellules tumorales. Leurs effets secondaires sont liés à une activation du système immunitaire, non pas contre la tumeur mais contre des composantes du soi **(Rodrigues et al., 2017)**.

La toxicité rénale de type immune, rapportée initialement à 23 % d'incidence. Elle se manifeste essentiellement sous forme d'une néphrite aiguë tubulo-interstitielle granulomateuse. Une détection précoce est importante en raison des lésions qui peuvent devenir irréversibles. Ces toxicités immuno-médiées encore mal caractérisées, nécessitent souvent la réalisation d'une ponction biopsie rénale pour poser le diagnostic **(Rodrigues et al., 2017)**.

I. Bevacuzimab

Le Vascular endothelial Growth factor (VEGF) a un rôle dans la régulation de l'endothélium vasculaire rénal. Les traitements anti-VEGF (Bevacuzimab), par une diminution du taux de VEGF libre, peuvent entraîner une dysfonction endothéliale (comme une vasoconstriction) et une dysrégulation des cellules épithéliales glomérulaires, et être ainsi responsables des deux principaux effets secondaires : hypertension artérielle (HTA) et

protéinurie. La pathologie rénale la plus fréquemment retrouvée est une MAT (**Toffart et al., 2014**).

Partie pratique

I. Patients et Méthodes

I.1. Type et période d'étude

Nous avons mené une étude rétrospective à type descriptive portant sur la néphro-toxicité par les thérapies anticancéreuses du cancer de poumon à partir des dossiers des malades, dans le service d'oncologie d'établissement hospitalier DIDOUCHE MOURAD de CONSTANTINE durant une période de 2 mois : du février au avril 2020.

I.2. Population d'étude

Notre étude a concerné quatre-vingt-treize patients atteints d'un cancer pulmonaire et ayant reçu un traitement anticancéreux qui consiste à une chimiothérapie, avec un suivis au niveau du service d'oncologie de DIDOUCHE MOURAD. Les deux sexes ont été inclus avec des âges variant entre 31 et 82 ans. Les dossiers des patients ont été consultés pour avoir les données médicales ainsi que les examens complémentaires demandés. Ces données ont été ensuite reportées sur le logiciel Microsoft® Excel version 2013 et puis traitées par le logiciel SPSS destiné aux statistiques et à la science des données.

I.3. Etude statistiques

Les facteurs de risques ont été évalués par la régression logistique, les tests statistiques ont été adoptés par two-sided test et par le test de significativité, si p-values < 0.05 à l'aide du logiciel SPSS 24 (IBM® SPSS; www.ibm.com/SPSSStatistics/).

L'**intervalle de confiance** noté **IC**, est l'intervalle de valeur utilisé pour estimer la vraie valeur d'un paramètre de la population. La **P-value** (Probabilité critique ou valeur-p) est la probabilité d'obtenir une valeur de la statistique de test qui est au moins aussi extrême que celle qui représente les données d'échantillon si on suppose que l'hypothèse nulle est vraie. L'hypothèse nulle est rejetée si la p-value est très petite (0.05 ou moins).

L'**Odds Ratio (OR)** est le rapport des cotes d'exposition, Souvent utilisés dans les études de causalité comme des indicateurs de la force de l'association entre une exposition et l'événement de santé.

- Si, $OR = 1$, la maladie est indépendante du symptôme.
- Si $OR > 1$, la maladie est plus fréquente pour les individus qui ont le symptôme.
- Si $OR < 1$, la maladie est plus fréquente pour les individus qui n'ont pas le symptôme.

Résultats et discussion

II. Résultats et discussion

II.1. Résultats

II.1.1. Répartition des patients selon le sexe

Notre étude est portée sur 93 patients dont 73 hommes et 20 femmes avec sex-ratio hommes/femmes égale à 3,55.

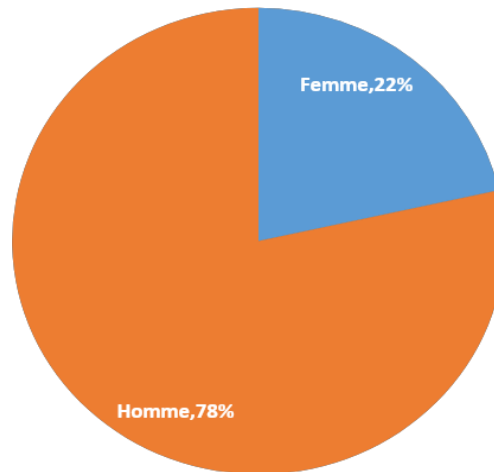


Figure 9 : répartition des patients selon le sexe.

II.1.2. Répartition des patients selon la wilaya de provenance

D'après les données recueillies à partir des dossiers des patients présentant un cancer broncho-pulmonaire, nous constatons que la wilaya de Constantine présente un taux élevé (58,5%), suivi par la wilaya de Skikda (18,5%), la wilaya de Mila (15,4%) puis celle d'Oum el-bouaki (4,6%), pour les wilayas restantes 1,5% a été enregistré pour chacune. Nous avons remarqué également que la plupart des patients de Constantine sont des manipulateurs au niveau de la cimenterie de Hamma Bouziane on peut donc déduire que le cancer pulmonaire constitue le contingent le plus important des cancers professionnels.

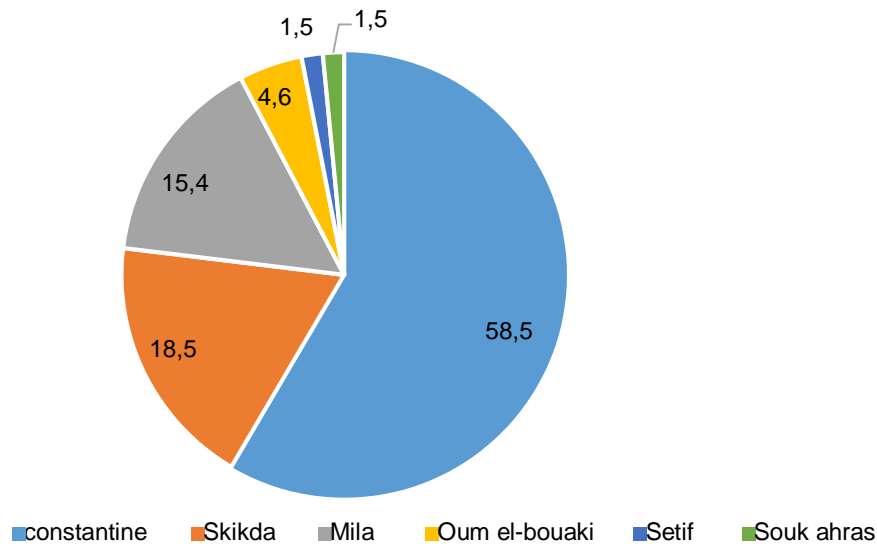


Figure 10 : Répartition des patients selon la wilaya de provenance.

II.1.3. Les antécédents médicaux

Notre étude a révélé qu'environ 45% des cas avaient des antécédents médicaux des pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle qui a été retrouvée chez 20,8% des patients, suivie du diabète chez 19,8%, et des cardiopathies chez 4,2%, l'anémie, la fibrose, et l'hypertrophie de la prostate ont été également enregistré chez les patients avec une fréquence de 2,1% pour chacune. D'autres pathologies telle que l'hyperthyroïdie et l'hépatite B ont été également observés avec une fréquence de 1% pour chacune.

Le reste de la population étudiée soit 55% des cas (51cas/93) n'avaient pas des antécédents médicaux. Dans notre étude nous avons rapporté un antécédent médical de HTA avec un taux plus élevé que celui rapporté par **Rachid (2018)** 8,4% et 7,3% pour **El-bouhali (2016)**. Nous avons également noté un antécédent médical de diabète chez 19,8% des cas, ce taux était 9,5% pour **Rachid (2018)**, et 11,3% pour **El-bouhali (2016)**.

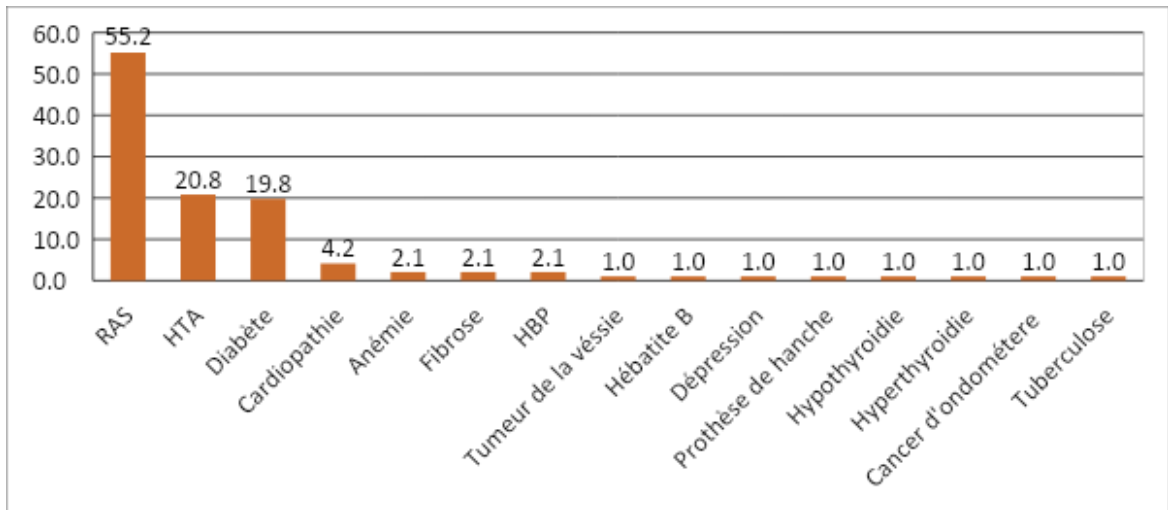


Figure 11 : Répartition des patients selon les antécédents médicaux

II.1.4. Les antécédents familiaux

D'après les données recueillies à partir des dossiers des patients, nous constatons que les malades ayant des antécédents familiaux représentent 38.71% de la population et 10.75% parmi eux ont un cancer pulmonaire par contre 61.29% des malades ne présentent pas des antécédents familiaux, ce qui nous conduit à conclure que l'apparition du facteur héréditaire est faible dans notre étude.

Ces résultats ressemblent à ceux enregistré par l'équipe de **Michelle et al. (2012)** qui ont observé un pourcentage de 11% des antécédents familiaux parmi 12 204 patients. Dans une autre étude réalisée par **couraoud et al., (2015)**, 24% des patients ont déclaré avoir au moins deux parents biologiques au premier degré atteints d'un cancer du poumon, et 17% ont déclaré avoir des antécédents personnels d'au moins un autre cancer. **Li et ses collaborateurs (2019)** ont rapporté un pourcentage de 3.2% des antécédents familiaux dans leur étude menée sur 15 972 patients atteints du cancer de poumon.

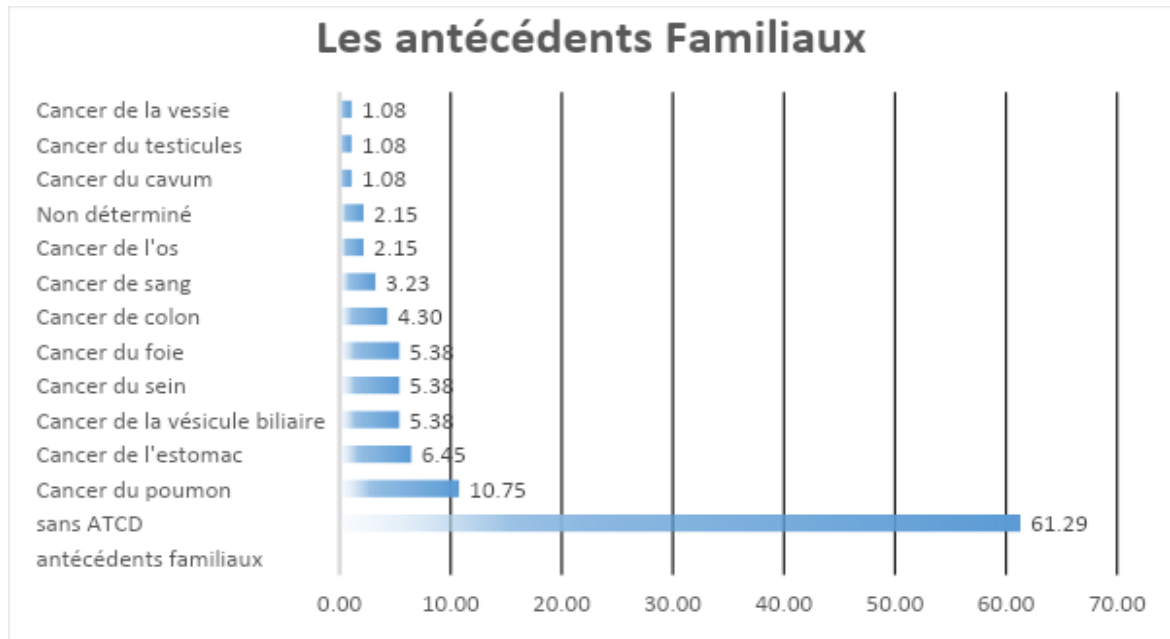


Figure 12 : la répartition des malades selon les antécédents familiaux.

II.1.5. Les antécédents chirurgicaux

Pour étudier la relation entre le cancer de poumon et les antécédents chirurgicaux, le tableau montre que parmi les 93 patients, seulement 9 patients présentent des antécédents chirurgicaux (9.68%), comme la cholécystectomie (4.30%) et le kyste hydatique pulmonaire (1.08%). Par contre 84 patients ne présentent aucun antécédent chirurgical (90.32%). Notre résultat est similaire à cel rapporté par **Rachid (2018)**, qui a observé 12.7% soit 22 patients avec des antécédents chirurgicaux parmi les 173 étudiant.

Les résultats ci-dessus sont calculés par la méthode de régression logistique, à partir de logiciel d'analyse statistique SPSS (Statistical Package For the Social Sciences).

Tableau 3 : Fréquence des antécédents chirurgicaux chez les patients

Antécédents chirurgicaux	Nbre des patients	Nbre total	%
Sans antécédents	84	93	90.32%
Cholécystectomie	4	93	4.30%
Appendicectomie	2	93	2.15%
Kyste hydatique pulmonaire	1	93	1.08%
Lithiase vésiculaire	1	93	1.08%
Estéo-gastrique	1	93	1.08%

II.1.6. Relation entre les facteurs de risque et la néphrotoxicité des traitements

A. Effet d'âge

Tableau 4 : l'effet d'âge sur les différents paramètres biologiques.

Les caractères	OR	IC	<i>p</i> value
Urée	1.386	(0.389-4.936)	0.614
Créatinine	1.848	(0.558-6.128)	0.315
Protéinurie	3,350	(0.807-13.907)	0.096
Toxicité Hématologique	0.569	(0.204-1.592)	0.283

D'après Les résultats de ce tableau on observe que les valeurs de l'OR de l'urée, la créatinine et la protéinurie sont supérieur à 1 (1.386, 1.848 et 3.350 respectivement), ceci nous permet de conclure qu'il existe une relation positive entre l'âge des patients et les paramètres cités ci-dessus. Contrairement à cela, la toxicité hématologique présent un OR inférieur à 1 définissant une relation négative entre ces paramètres.

D'un autre coté l'étude de la probabilité critique (*p*) a présenté des valeurs supérieures à 0.05. La relation entre l'âge et les paramètres étudiées et donc non significative.

B. Effet du sexe

Tableau 5 : l'effet du sexe sur les différents paramètres biologiques.

Les caractères	OR	IC	<i>p</i> value
Urée	1,386	0.389-4.936	0,614
Créatinine	1,848	0.558-6.128	0.315
Protéinurie	3,350	0.807-13.907	0.096
Toxicité hématologique	0,569	0.204-1.592	0.283

D'après les résultats du tableau ci-dessus on remarque que les valeurs de OR pour l'urée, créatinine et protéinurie sont supérieures à 1 (1.386, 1.848 et 3.350 respectivement) et ça signifie qu'il existe une influence du sexe sur les différents paramètres biologiques des patients, sans aucune différence significative constatée $p > 0.05$. Alors qu'aucun effet observé du sexe sur la toxicité hématologique ($OR = 0,569 < 1$) et $p > 0.05$.

II.1.7. Effet des molécules thérapeutique sur le bilan rénal

A. L'urée

Tableau 6 : l'effet de différentes molécules chimio thérapeutiques sur l'urée

Les caractères	OR	IC	p value
Famille des platines	11,667	1,461-93,176	0.020
Anticorps monoclonaux	2,377	1,461-93,176	0.130
Anti-métabolites	3,300	0,965-11,280	0,057
Autres	2,156	0.500-9,300	0,303

Les valeurs d'OR qui sont exprimées dans le tableau sont supérieure à 1 (11.667, 2.377, 3.300 et 2.156 respectivement), ceci implique que les molécules thérapeutiques influence les résultats de l'urée des patients.

La valeur de p des molécules de famille des platines est inférieure à 0.05 ($p = 0.020$), et supérieur à 0.05 pour les anti-métabolites ($p = 0.057$), donc on peut dire que les sels de platines ont effet significatif sur l'urémie chez les patients traités. Cependant, l'étude statistique de l'effet des autres traitements n'a montré aucun effet significatif.

B. La Créatinine

Tableau 7 : l'effet de différentes molécules chimio thérapeutiques sur la créatinine

Les caractères	OR	IC	p value
Famille des platines	12,805	1,610-101,872	0.016
Anticorps monoclonaux	2,786	0.927 - 8,367	0.068
Anti-métabolites	5,646	1,486-21,453	0,011
Autres	1,063	0,207-5,465	0,941

À partir des valeurs de l'OR qui est représenté dans le tableau 07 on constate qu'il y'a un effet important de toutes les molécules thérapeutiques sur le taux sérique de la créatinine avec un effet notable des sels de platine ($OR > 1$).

Les valeurs de p pour les molécules de platine et les anti-métabolites sont inférieurs à 0.05 ceci montre qu'il existe un impact significatif de ces deux traitements sur la créatinine

(0.016 et 0.011 respectivement), contrairement aux anticorps et des autres molécules qui ont des valeurs de p supérieure à 0.05 (0.068 et 0.941 respectivement).

C. Protéinurie

Tableau 8 : l'effet de différentes molécules chimio thérapeutiques sur la protéinurie

Les caractères	OR	IC	p value
Famille des platines	5,833	0,697-48,794	0.104
Anticorps monoclonaux	4,148	0,963-17,862	0.056
Anti-métabolites	3,949	0,774 -20,144	0,099
Autres	0,913	0,103-8,083	0.934

Dans ce tableau qui présente l'effet des molécules thérapeutiques sur la protéinurie on remarque que les valeurs d'OR des molécules de platine, des anticorps et les anti-métabolites sont supérieures à 1 (5.833, 4.148 et 3.949 respectivement) donc il y'a un effet important par rapport à celle des autres molécules thérapeutiques qui a un OR inférieure à 1 (0.913). L'étude statistique montre qu'aucun traitement a un effet significatif sur la protéinurie.

D. Toxicité Hématologique

Tableau 9 : l'effet de différentes molécules de chimiothérapie sur la toxicité hématologique

Les caractères	OR	IC	p value
Famille des platines	3,467	1,408-8,536	0.007
Anticorps monoclonaux	1,445	0,614-3,401	0.399
Anti-métabolites	5,313	2,170-13,003	0.0001
Autres	0,404	0.100-1,632	0,203

Les valeurs d'OR présenté dans le tableau ci-dessus sont supérieures à 1 pour les molécules de platine, des anticorps et des antis métabolites (3.467 ,1.445 et 5.313 respectivement), et ça montre la présence d'un effet important de ces molécules sur la toxicité hématologique, par contre l'OR des autres molécules est inférieur à 1 (0.404). Il y'a un important effet significatif sur la toxicité hématologique exercé par les sels de platines et l'anti métabolites $p < 0.01$ (0.007 et 0.0001 respectivement) par contre aucune significativité par rapport aux anticorps et les autres molécules thérapeutique (0.399, 0.203 respectivement).

II.2. Discussion

Le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde ; selon le centre international de recherche sur le cancer ,1,8 millions de nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012, dont 58% dans les régions les moins développées. Selon le plan national de lutte contre le cancer établi par le professeur **Zitouni en 2014**, le cancer du poumon est un problème de santé majeur et la forme de cancer la plus courante en Algérie. Aussi, il représente 15% des cancers masculins (**Otsmane et al., 2018**).

LuCaReAl est la première étude a rapporté l'incidence globale du cancer du poumon en Algérie (**Cherif et al., 2015 ; Globocan, 2018**). L'incidence globale a été à 3,4 cas pour 100000 habitants, ce qui est beaucoup plus élevé que l'incidence estimée publier par Globocan 2018 à 1,31 cas pour 100000 habitants en Algérie (**Globocan, 2018**).

L'incidence globale estimée dans LuCaReAl est également supérieure à l'incidence Globocan en Afrique du nord de 1,23 cas pour 100000 habitants mais inférieure à l'incidence de 4,27 et 4,25 cas pour 100000 habitants en Amérique du nord et en Europe occidentale, respectivement. D'après l'étude de LuCaReAl, l'adénocarcinome est le principal type de cancer du poumon chez les hommes et les femmes, lorsque le taux de carcinome épidermoïde est plus de 3 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes (**Boundedjar et al., 2020**).

Dans une autre étude réalisée sur 772 patients, il y avait une prédominance masculine (92% hommes et 8% femmes). Le type histologique prédominant dans cette population est le carcinome épidermoïde. Alors que la majorité des patients dans cette étude des fumeurs ou ex-fumeurs (86%) (**Harir et al., 2014**).

En Europe, bien que le CPC reste le type de cellule le plus prédominant (**Janssen et Coebergh, 2003**) (**Skuladottir et al., 2000**). La raison de l'augmentation du taux d'adénocarcinome pulmonaire peut être due à l'introduction de technologie de pointe telle que la bronchoscopie à fibre optique, qui permet l'accès aux zones distales du poumon (**Benghazi Cancer Registry, (2004)**).

L'âge médian de nos patients était de 61 ans (31- 82 ans) avec 21.5 % des femmes et 78.5 % des hommes. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de **Boundedjar et son équipe (2020)** réalisée sur 876 patients (âge médian 64 ans dont 14.2 % femmes et 85.8 % hommes). Les recherches de Krieger et Zierler (1995) montrent qu'il existe des différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne le risque de cancer du poumon. **Zang et Wynder (1996)** ont constaté un risque relatif de cancer du poumon multiplié par 1,2 à 1,7 chez les

femmes par rapport aux hommes, au même niveau de tabagisme, et ce risque accru s'appliquait également aux femmes non-fumeurs par rapport aux hommes non-fumeurs. D'autres études ont montré que les femmes non-fumeurs semblent être plus susceptibles que les hommes non-fumeurs de développer un adénocarcinome en particulier (**Koo et Ho, 1990 ; Stockwell et al. 1990**).

Cependant, il peut y avoir quelque chose dans la biologie féminine qui est plus vulnérable à l'impact de la fumée de cigarette ou à d'autres facteurs de risque tels que la pollution, ou à l'interaction entre les facteurs de risque. L'étude de **Zang et Wynder** mentionnée ci-dessus a conclu que le risque relatif plus élevé chez les femmes pour le cancer du poumon n'était pas dû à des différences de taille corporelle ou de taille pulmonaire, mais était plus vraisemblablement lié à des différences dans l'activation métabolique et la détoxification des cancérogènes pulmonaires. Certaines études ont suggéré un lien entre le risque accru de cancer du poumon chez les femmes et la thérapie de remplacement des œstrogènes plus tard dans la vie, en particulier dans les cas d'adénocarcinome du poumon (**Jenks, 1996 ; Zang & Wynder, 1996**). Des recherches en Chine ont également révélé des risques plus élevés de cancer du poumon associés à la fois à une ménopause tardive et à des cycles menstruels plus courts (**Gao et al., 1987 ; Liao, Wang, Ou, Wang et You, 1996**).

D'autres études ont trouvé des facteurs génétiques liés à des différences biologiques qui pourraient aider à expliquer le risque apparemment élevé de cancer du poumon chez les femmes. Par exemple, une étude récente sur l'expression des voies respiratoires du processeur peptidique libérant la gastrine qui joue un rôle dans la prolifération cellulaire et le cancer du poumon a trouvé cela plus fréquemment chez les femmes non-fumeurs que chez les hommes non-fumeurs (**Shriver et al., 2000**). Cela peut être dû au fait que ce gène est localisé dans le chromosome X, ce qui expliquerait la sensibilité accrue des femmes (**Shriver et al., 2000**). Cette étude était à petite échelle (38 femmes et 40 hommes), elle suggère d'autres directions.

La recherche a également suggéré que les femmes peuvent avoir un meilleur pronostic que les hommes, une fois la maladie diagnostiquée, en raison de facteurs biologiques protecteurs. Les femmes atteintes de tumeurs de tous types cellulaires ont vécu plus longtemps que leur homologues masculins (**Ferguson et al., 1990**). Ainsi, en contrôlant les différences de méthodes de traitement, le fait d'être une femme semble augmenter la survie. Une étude cas-témoins récente (avec 98 cas) de **Bouchardy et ses collaborateurs (1999)** ont constaté que les femmes étaient plus de deux fois plus susceptibles que les hommes de vivre au moins 10 ans

après une chirurgie pour un cancer du poumon, indépendamment d'autres facteurs affectant le pronostic.

Le méthotrexate est l'un des molécules thérapeutiques les plus utilisés dans les traitements anticancéreux des différents types du cancer comme le cancer broncho-pulmonaire. Le MTX est un cytostatique de la classe des anti-métabolites qui ont souvent des effets secondaires large.

Les résultats obtenus à partir de notre étude montrent la présence d'un effet toxique de MTX sur l'hématologie des patients ; cette toxicité hématologique est la toxicité la plus fréquente qui peut se manifester par une thrombopénie, anémie ou bien neutropénie. cette toxicité touche les trois lignées de cellules sanguines. Elle se caractérise par une diminution de leurs taux dès le 3^{ème} ou le 4^{ème} jour, pour atteindre un taux minimal (appelé NADIR) entre le 8^{ème} et le 10^{ème} jour, et enfin remonter au bout de 3 semaines environ (**Denis, 2000**). Donc ces paramètres nécessitent une surveillance par le dosage des paramètres biologiques régulièrement qui se fait généralement avant et après l'administration du MTX, les bilans réalisés sont en particulier les bilans hématologiques (FNS, plaquettes).

Nos résultats sont similaires à ceux d'**Isacoff et al., (1976)**, et aussi ceux de **Nadia et al., (2012)**, qui ont montré la présence d'un effet toxique du méthotrexate sur l'hématologie des patients.

Au cours d'une étude française réalisée Entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2016, 53 patients ont reçu un protocole de chimiothérapies contenant du MTX-HD correspondant à un total de 175 administrations de MTX, dans le service d'hématologie du CHRO. Sur les 175 administrations, 38 (21,7%) présentent un retard d'élimination du MTX-HD et 10 (5,7%) une toxicité rénale de grade II. C'est à dire que le MTX présente aussi une toxicité rénale qui se traduit par une néphrotoxicité, selon la CTCAE, L'incidence d'une néphrotoxicité, définie par une toxicité rénale égale ou supérieure à un grade 2. Dans 2 à 12% des cas, une toxicité rénale est retrouvée qui retarde l'élimination du MTX et potentialise ces autres toxicités notamment hématologiques (**Howard et al., 2016**).

Une autre famille des molécules anticancéreuses qui ont une place prédominante dans le monde de l'oncologie et utilisé dans les traitements du cancer pulmonaire appelée la famille des sels de platine qui à côté de ces effets néphrotoxique puissants, aussi ont des effets indésirables nombreux parmi eux, la toxicité hématologique.

D'après notre résultat la toxicité hématologique de ces molécules est plus élevée par rapport aux autres molécules, Une étude réalisée par (**Kukec et al., 2015**) sur une cohorte de

17 patients traités dans le cadre d'un carcinome bronchique à petites cellules par une association sel de platine avec étoposide, a permis d'évaluer le risque de neutropénie de grade 3-4 à 53,3 % sans GCSF. Le taux de neutropénie fébrile a été, sur cette cohorte, de 13,3 % sans GCSF. La toxicité hématologique est un effet commun aux chimiothérapies. Une autre étude rétrospective réalisée par **(Sayagh, 2010)** sur 141 dossiers des patients ayant subi la chimiothérapie, 107 patients présentaient des effets indésirables hématologiques, soit un pourcentage de 78%. Selon **Jongh et son équipe (2003)**. Chez 37 patients (9%), le traitement hebdomadaire par cisplatine a été interrompu en raison de la toxicité hématologique, dans la majorité d'entre eux (21 patients) seulement après la cinquième administration. L'anémie était un événement indésirable courant. Pendant la période d'évaluation 202 patients (51%) qui ont reçu une ou plusieurs transfusions.

Avant chaque cure de chimiothérapie, des prises de sang nécessaire pour vérifier les états fonctionnels des organes, aussi permet de détecter la présence des certaines toxicités due par les molécules thérapeutiques. Puisque l'élimination de la plupart de ces molécules est rénale donc la toxicité rénale est l'effet secondaire majeur.

D'après les résultats de notre étude, les molécules des sels de platine sont les molécules les plus cytotoxique qui ont un grand effet toxique sur les fonctions rénales ce qui se traduit par une néphrotoxicité. Ces constatations sont en accord avec ceux des études réalisées par **Addario et al., (2005)** ce qui confirment également que la thérapie à base de platine est généralement associée à une toxicité plus élevée, en particulier nausées et vomissements, toxicité hématologique et néphrotoxicité. Une méta-analyse d'études randomisées entre une chimiothérapie palliative de première ligne avec ou sans sels de platine portant sur 7633 patients rapporte deux fois plus de cas de néphrotoxicité dans le groupe sels de platine. Environ la moitié des patients sous CIS à hautes doses développent une toxicité rénale **(Bruno, 2017)**.

La créatinine est le marqueur dont l'utilisation est la plus répandue pour apprécier la fonction rénale puisqu'elle dispense d'utiliser les marqueurs exogènes onéreux et compliqués. Elle est librement filtrée par le glomérule sans réabsorption ou métabolisation **(Colas, 2015)**. La clairance de la créatinine est réduite à 60-80% de la valeur initiale après des cycles répétés de cisplatine 100-200 mg/m **(Daugaard et al., 1988)**.

Les résultats obtenus par les études de **Jongh et al., (2003)** sur 400 patients ont montrés une toxicité par le cisplatine ; les auteurs ont décrit une augmentation dans le taux de créatinine, Au départ, la créatinine sérique était de 84,14 μM avec une clairance de la créatinine estimée à 83,22 ml/min. Après trois et six séances hebdomadaires de la cisplatine, la créatinine sérique

était de 93,40 et 102,29 μM respectivement avec une clairance de la créatinine estimée à 77,23 et 69,23 ml/min respectivement.

La créatinine sérique, La clairance de la créatinine permet d'estimer le débit de filtration glomérulaire. Celui-ci reste le meilleur marqueur global de la fonction rénale dans son ensemble puisque non seulement les capacités rénales d'épuration, mais aussi les fonctions endocrines du rein, y sont liées (**David, 2001**).

La protéinurie était définie comme l'excrétion quotidienne de plus de 300 mg de protéine par 24h, selon les lignes directrices de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (**Kidney Disent, 2002**). Dans notre étude les médicaments chimio-thérapeutiques qui ont provoqués une protéinurie sont le cisplatine et le carboplatine. La protéinurie a été rapportée et variait de 10% à 30 % chez les patients atteints de cancers du poumon (CPPC, CPNPC). bien que la protéinurie soit plus fréquente en CPPC que dans les autres types histologiques (**Pedersen et Milman, 1996 ; Thariat et al., 2012**).

Une étude réalisée sur 140 patients atteints de CPPC nouvellement diagnostiqué de janvier 2004 à décembre 2011. Les agents chimio thérapeutique utilisé (45,8% patients ont reçu de cisplatine, tandis que 7,3% ont reçu du carboplatine). Les résultats rapporter indiquent qu'environ 17,4% des patients avaient une protéinurie significative, qui était associée à un faible taux de survie. De plus, dans cette étude, ils ont trouvé une corrélation entre la protéinurie et les taux sériques de protéines totales et d'albumine ainsi la clairance de créatinine 24h. Ces observations ont indiqué que les patients atteints de CPPC présentant une différence significative de protéinurie étaient associés à un état nutritionnel plus faible et à un dysfonctionnement rénal plus sévère, ce qui pourrait expliquer pourquoi les patients présentant une protéinurie élevée ont un pronostic plus sombre (**Hsu et al., 2018**). Les patients atteints de CPPC manifestent fréquemment un syndrome paranéoplasique avec une atteinte rénale peuvent manifester une protéinurie asymptomatique au syndrome néphrotique sévère (**Bacchetta et al., 2009 ; Galloway, 1922**).

Une autre étude rétrospective européenne a démontré que la protéinurie était significativement plus élevée chez patients atteints de CPPC par rapport à ceux atteints de CPNPC (37,5% contre 28%) (**Pedersen et Milman, 1996 ; Thariat et al., 2012**).

Des études épidémiologiques suggèrent que les fumeurs manifestent une protéinurie sévère et aggravent la fonction rénale (**Turin et al., 2013 ; Iff et al., 2014 ; Konta, 2013**).

Conclusion

Conclusion

L'objectif de la chimiothérapie est d'obtenir le maximum d'effet néfaste sur les cellules tumorales. Malheureusement, la fenêtre thérapeutique entre l'effet anti-tumoral et la toxicité est étroite. Les stratégies pour obtenir un effet anti tumoral maximal ont augmenté successivement le nombre de cytotoxiques administrés simultanément pour réduire la probabilité de résistance. La néphrotoxicité est un problème majeur fréquemment rencontré chez les patients traités par les molécules thérapeutiques cytotoxiques de chimiothérapie, il caractérise un mauvais fonctionnement des reins et capable d'allant d'un simple trouble ionique à l'insuffisance rénale sévère.

Sur le plan épidémiologique, le cancer broncho-pulmonaire Le cancer du poumon est le cancer le plus courant avec 2,09 millions (11,6%) de nouveaux cas et 1,76 million (18,4%) de décès liés au cancer du poumon Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon dans les pays de la Ligue arabe augmentent progressivement dans la région, bien qu'ils soient encore faibles par rapport à l'Europe ou aux États-Unis.

Nos résultats montrent une dominance masculine pour les patients avec 78%, et géographiquement la wilaya de Constantine présente le pourcentage le plus élevé des malades (58,5%).

Parmi la population étudiée, les antécédents médicaux tels que l'hypertension artérielle et le diabète présentent chez 45% des cas étudiés, alors que presque 39% de cette population présentent des antécédents familiaux de différents types de cancer et 10.75% parmi eux avaient un cancer pulmonaire. Parmi les 93 patients, seulement 9 patients présentent des antécédents chirurgicaux (9.68%).

Dans cette étude, le risque de néphrotoxicité, mesuré par les différents paramètres du bilan rénal, des médicaments anti-cancéreux augment avec l'âge et le type de sexe. Ce risque est fortement dépendant de type de traitement. Les patients traités par les sels de platine et les anti-métabolites étaient les plus touchés par des taux élevés de l'urée et la créatinine ainsi qu'un risque important de toxicité hématologique.

En perspective, Des efforts nationaux devraient être faits pour le diagnostic précoce des patients avec une amélioration du dépistage au stade précoce de la maladie, comme prévu dans le Plan national de lutte contre le cancer. Des mesures préventives et un dépistage précoce, afin d'estimer les capacités de traitement disponibles et le personnel spécialisé, sont nécessaires. Des

études complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'étiologie du cancer du poumon en Algérie.

Référence bibliographique

A

Adachi, K., and Tamada, K. (2015). Immune checkpoints blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy. *Cancer Sci*.

Addario G.M, Pintilie NB (2005). Leighl Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non small-cell lung cancer : A meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*, (23).

Amos, C.I., Wu, X, Broderick, P, Gorlov, I.P, Gu, J, Eisen, T, Dong, Q, Zhang, Q, Gu, X, Vijaykrishnan, J, Sullivan, K, Matakidou, A, Wang, Y, Mills, G, Doheny, K, Tsai, Y, Chen, W.V, Shete, S, Spitz, M.R Houlston, R.S (2008) .Genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility locus for lung cancer at 15q25.1. *Nat Genet* 40:616-622.

Arnaud Van Den Broeck(2009). Aspects Epigenetiques Des Cancers Broncho- Pulmonaires & Implication De L'histone Acetyltransferase Tip60. Thèse de doctorat : Biologie cellulaire. Grenoble I: Université Joseph-Fourier, 254 p.

B

Bacchetta.J, Juillard.L, Cochat.P, Droz.JP(2009).Maladies glomérulaires paranéoplasiques et tumeurs malignes .*Crit Rev Oncol Hematol* ; 70 :39-58.

Barta, J.A., Powell, C.H et Wisnivesky, J.P. (2019). Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019; 85(1): 8.

Bell, D.W., Gore, I, Okimoto, R.A, Godin-Heymann, N, Sordella, R, Mulloy, R, Sharma, S.V, Brannigan, B.W, Mohapatra, G, Settleman, J Haber, D.A (2005) .Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet* 37:1315-1316.

Benghazi Cancer Registry (2004). Cancer incidence and mortality in Eastern Libya. (<http://www.cancelibya.com>).

Bouchardy, C., Fioretta, G., DePerrot, M., Obradovic, M., &Spiliopoulos, A. (1999). Determinants of long term survival after surgery for cancer of the lung } a population-based study. *Cancer*, 86(11), 2229–2237.

Boundedjar, A. ;Benkali R, Badoui L, Abada M, Moumeni A, Marouani A and al. (2020). Incidence of lung cancer in males and females in Algeria: The lung cancer registry in Algeria (LuCaReAl). *Cancer Epidemiology* 69 (2020)101799.

Brinton, L.A., Gierach, G.L, Andaya, A, Park, Y, Schatzkin, A, Hollenbeck, A.R Spitz, M.R (2011). Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20:900-911.

Bruno Rodrigues Drs A, Sandro Anchisi B, Pr Pierre-Auguste Petignat A Et Dr Niels Gobin (2017).Néphrotoxicité Des Thérapies Oncologiques, Rev Med Suisse, 13 : 1055-8.

C

Catelinois, O., Rogel, A, Laurier, D, Billon, S, Hemon, D, Verger, P Tirmarche, M (2006). Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. Environ Heath Perspect 114:1361-1366.

Chater. A. (2014). Cancer broncho pulmonaire et thérapeutique. Thèse de doctorat, université Abou BekrBelkaid. Tlemcen, Algérie,129p.

Cherif.M.Hamdi ,E.Bidoli,S.Birri,A.Mahane,Z.Zaidi,H.Boukharouba,H.Moussaoui,L.K ara,A.Ayat,K.Makhloufi,I.Boucaibi ,S.Virdone,D.Serraino(2015).Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014,J.Cancer Res .Ther.3(2015)100-104, <https://doi.org/10.14312/2052-4994.2015-14>.

Clémence poirot (2014).l'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien thèse faculté de pharmacie université de lorraine 229p.

Clément-Duchêne C. (2009). Cancer bronchique et facteurs de risque : existe-t-il des Marqueurs phénotypiques spécifiques. Biologie santé environnement. Université Henri Poincare, Nancy-I. p195.

Colas Simona Téodora (2015). Evaluation de la fonction rénale chez la personne âgée selon les formules CG, MDRD, CKD-EPI et son impact sur les prescriptions médicamenteuses, Université Paris Diderot – Paris 7 Faculté de Médecine.

Corinne Isnard-Bagnis , Bruno Moulin Vincent Launay-Vacher , Hassan Izzedine , Isabelle Tostivint , Gilbert Deray (2005) .Toxicité rénale des anticancéreux,Anticancer drug-induced nephrotoxicity.

Couraud, S., Souquet, P.-J., Paris, C., Dô, P., Doubre, H., Pichon, E., ... Zalcman, G. (2015). BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. European Respiratory Journal, 45(5), 1403–1414.

D

Daugaard, G., Rossing, N. 81 Rorth, M (1988). Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the humankidneywithspecialempphasis on high-dose. Cancer Chemothar. Pharmacol. 21: 163-167.

**David.S
J.-P(2001).** Wauters Rev Med Suisse; volume -3. 21205 Fonction rénale et protéinurie : nouveaux concepts pour vieux dosages.

Denis Céline (2000). Chimiothérapie anticancéreuse: prévention et traitement des effets secondaires, université de limoges. 164P.

Domblides C. (2015). Traitement des progressions tumorales dans le cancer du poumon muté EGFR : à propos d'une cohorte de patients métastatiques suivis à l'Institut Bergonié. Médecine humaine et pathologie. Université du bordeaux. P8-9.

E

El bouhali Abdelilah (2016). Profil des cancers broncho-pulmonaires hospitalisés à l'hôpital militaire Avicenne de janvier 2010 à janvier 2015. Thèse de doctorat : Médecine. Marrakech : Université Cadi Ayyad, 117 p.

F

Fakhri, K (2017). Cancer du poumon chez la femme Expérience du service d'oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech. Thèse de doctort : médecine .merrakch : université Cadi Ayyad ,181p.

Ferguson, M. K., Skosey, C., Hoffman, P. C., & Golomb, H. M. (1990). Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 8(8), 1402–1407.

G

Galloway.J (1922). sur la maladie de hodgkin. *Br Med J*;2 :1201-1208,2.

Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. (2015). Immunological Effects of Conventional Chemotherapy and Targeted Anticancer Agents. *Cancer Cell*. Dec 14;28(6):690-714.doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012.

Gao, Y. T., Blot, W. J., Ershow, A. G., Hsu, C. W., Levin, L. I., Zhang, R., & Fraumeni Jr., J. F. (1987). Lung cancer among Chinese women. *International Journal of Cancer*, 40(5),604–609.

Glezerman IG, Pietanza MC, Miller V, et al(2011). Kidney tubular toxicity of maintenance pemetrexed therapy. *Am J Kidney Dis* ,58:817—20.

Globocan, Who (2018). Lung fact sheet ,<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-lung-fact-sheet.pdf>(last accessed June 4,2020).

H

Harir.N.S.Zeggai.A.Maalem(2014). Epidemiological and Pathological Profile of Lung Cancer in West Algeria: About 772 Cases .*J.Afr.Cancer*.12558-014-0336-7.

Herbst, R.S., Heymach, J.V Lippman, S.M (2008). Lung cancer. *N Engl J Med* 359:1367-1380.

Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Budding ton RK, Harvey RD(2016). Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Méthotrexate. *The Oncologist*,21:1471–82.

Hsu Shun-Neng, Hsu Yu-Juei, Chin Lin, Sui-Lung Su, Shih-Hua Lin (2018). Protéinurie : associée à de mauvais résultats chez les patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules. *Journal de recherche et thérapeutique sur le cancer* 14(10), 688.

I

Iff S,Craig JC ,Turner R,Chapman JR ,Wang JJ,Mitvhell P ,et al(2014). Réduction du DFG et de la mortalité par cancer .*AM J Kidney Dis*, 63:23-30.

Ikeda, K., Nomori, H, Mori, T, Sasaki, J Kobayashi, T (2008). Novel germline mutation: Institut national du cancer du Canada, 2012.

Institut National Français du cancer (2017).

Isacoff WH, Townsend CM, Eiber FR, Forster T, Morton DL, et al (1976) .High dose methotrexatetherapy of solid tumors: observations relating to clinical toxicity. *Med PediatrOncol* 2: 319-325.

J

Janssen-Heijnen ML, Coebergh JW (2003). the changing epidemiology of lung cancer in Europe .*Lung Cancer* 41:245-58.

Jenks, S. (1996). Gender may render women at risk for lungcancer. *Journal of Lung Cancer Institute*, 88(3/4), 144.

Jongh De, F. E., van Veen, R. N., Veltman, S. J., de Wit, R., van der Burg, M. E. L., van den Bent, M. J., ... Verweij, J. (2003). Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *British Journal of Cancer*, 88(8), 1199–1206.

K

Kedney Disent Am. J (2002).Fondation nationale du rein .Lignes directrices de pratique clinique K/DOQI pour la maladie rénale chronique : évolution, classification et stratification. 39 2 Suppl. 1 :S1-266.

Konta T(2013).Signification clinique de la protéinurie et de la fonction rénale : résultats d'une cohorte basée sur la population, l'étude Takahata.*Rinsho Byori* ,61 :629-34.

Koo, L. C., & Ho, J. H-C. (1990). Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. *International Journalof Epidemiology*, 19(3) (Suppl. 1), S14–S23.

Krieger, N., &Zierler, S. (1995). Accounting for the health of women. *Current Issues in Public Health*, 1, 251–256.

Kukec RR, Grabnar I, Mrhar A, Mrhar A, Kovac V, Cufer T(2015). Febril neutropenia in chemotherapy treated small cell lung cancer patients. *Radiology and oncology*,49:173-80.

L

La CTCAE: National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) http://www.cepd.fr/CUSTOM/CEPD_toxicite.pdf (accessed June 10, 2018).

La ligne contre le cancer 2009.

La ligue contre le Cancer 2015.

Launay-Vacher C Isnard-Bagnis N Janus(2008). Chimiothérapie et toxicité rénale. *Bull cancer* (95).

Li, A.R., Chitale, D, Riely, G.J, Pao, W, Miller, V.A, Zakowski, M.F, Rusch, V, Kris, M.G Ladanyi, M (2008). EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J Mol Diagn* 10:242-248.

Li, J., Li, C., Cheng, B., He, J., & Liang, W (2019). The Relative Impact of Family History of Different Cancers on Lung Cancer Risk. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(11), e248–e249.

Liao, M. L., Wang, J. H., Ou, A. Q., Wang, X. J., & You, W. Q. (1996). A study of the association between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in the lung, and history of menstruation in Shanghai women, China. *Lung Cancer*, 14(Suppl 1), S215–221.

Liu, K.-J., Ding, L.-Y., and Wu, H.-Y. (2015). Bevacuzimab in combination with anticancer drugs for previously treated advanced non-small cell lung cancer. *Tumour Biol. J. Int. Soc. Oncodevelopmental Biol. Med.*

M

Marouani, A., Abdellouche, D., Khalfaoui, M., & Besbes, L. (2016). Le cancer broncho-pulmonaire primitif : à propos de 780 cas. *Revue Des Maladies Respiratoires*, 33, A99–A100.

McKay, J.D., Hung, R.J, Gaborieau, V, Boffetta, P, Chabrier, A, Byrnes, G, Zaridze, D, Mukeria, A, Szeszenia-Dabrowska, N, Lissowska, J, Rudnai, P, Fabianova, E, Mates, D, Bencko, V, Foretova, L, Janout, V, McLaughlin, J, Shepherd, F, Montpetit, A, Narod, S, Krokan, H.E, Skorpen, F, Elvestad, M.B, Vatten, L, Njølstad, I, Axelsson, T, Chen, C, Goodman, G, Barnett, M, Loomis, M.M, Lubiński, J, Matyjasik, J, Lener, M, Oszutowska, D, Field, J, Liloglou, T, Xinarianos, G, Cassidy, A, Vineis, P, Clavel-Chapelon, F, Palli, D, Tumino, R, Krogh, V, Panico, S, González, C.A, Ramón Quirós, J, Martínez, C, Navarro, C, Ardanaz, E, Larrañaga, N, Kham, K.T, Key, T, Bueno-de-Mesquita, H.B, Peeters, P.H, Trichopoulou, A, Linseisen, J, Boeing, H, Hallmans, G,

Overvad, K, Tjønneland, A, Kumle, M, Riboli, E, Zelenika, D, Boland, A, Delepine, M, Foglio, M, Lechner, D, Matsuda, F, Blanche, H, Gut, I, Heath, S, Lathrop, M Brennan, P (2008). Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet* 40:1404-1406.

Michelle L. coté, Mei Liu, Stefano Bonassi et al(2012). Increased risk of lung cancer in individuals with a family history of the disease : a pooled analysis from the international lung cancer consortium. *European Journal of cancers* vol 48. P 1957-1968.

Molina, J.R., Yang, P., Cassivi, S.D., Schild, S.E., and Adjei, A.A. (2008). Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin. Proc.* 83, 584–594.

Moreau.D (2006). Etude de nouvelles cibles moléculaires de cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules pharmaco modulées par des substances originales naturelles et synthétiques. Thèse de doctorat. Université de Nantes, Faculté de pharmacie, 321p.

N

Nadia Jebabli, SamehTrabelsi, IssamSalouage, Rim Charfi, Mohamed Lakhel and Anis Klouz (2012). Methotrexate Side Effects: Review Article 2012 Emna Gaies, Service de Pharmacologie Clinique - Centre National de Pharmacovigilance de Tunis-Tunisie.

National Cancer Institute.

O

Organisation mondiale de santé 2014.

Otsmane Amina, Ghouti Kacimi, Saida Adane, Farid Cherbal ,Souhila Aouichat Bouguerra(2018). Clinico-epidemiological profile and redox imbalance of lung cancer patients in Algeria. *Journal of medicine and life* 11 (3), 210-217.

P

Pedersen LM, Milman N (1996). Prévalence et signification pronostique de la protéinurie chez les patients atteints de cancer du poumon. *Acta Oncol*, 35:691-5.

Perazella MA (2012). Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7:1713—21.

Q

Quoix E, Lemarié E. (2011). Epidémiologie de cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. Elsevier Masson. 28 (8) : 1048-1058.

R

Rachid Chayne (2018). Cancer bronchique primitif : à propos de 173 cas. . Thèse de doctorat : Médecine .Marrakech : Université Caddi Ayyad, 162 p.

Rodrigues .B, S. Anchisi, P. A. Petignat et N. Gobin(2017). Néphrotoxicité des thérapies oncologiques. Rev Med Suisse ; 13 : 1055-8.

S

Samet, J.M., Avila-Tang, E, Boffetta, P, Hannan, L.M, Olivo-Marston, S, Thun, M.J Rudin, C.M (2009) .Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. Clin Cancer Res 15:5626-5645.

Sayagh Sanae (2010).chimiothérapie Cytotoxique Et thérapie Cible étude Des Effets Indésirables Hématologiques.Thèse de doctorat : Pharmacie. : Université Mohammed V,156p.

Shriver, S. P., Bourdeau, H. A., Gubish, C. T., Tirpak, D. L., Davis, A. L. G., Luketich, J. D., & Siegfried, J. M. (2000). Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: Relationship to smoking history and risk of lung cancer.Journal Of The National Cancer Institute 2000, 92(1), 24–33.

Skuladottir.H, Oslen JH, Hirsch FR (2000). Incidence of lung cancer in Denmark; historical and actual status. Lung cancer 27:107-18.

Sotheara Moeung(2018).Evaluation du suivi thérapeutique pharmacologique du carboplatine et étude pharmacocinétique/pharmacogénétique de l'étoposide dans le cadre d'un essai clinique de phase II d'intensification thérapeutique en cancérologie. thèse du doctorat; l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier.

Stavroulopoulos A, Nakopoulou L, Xydakis AM, et al(2010). Interstitial nephritis and nephrogenic diabetes insipidus in a patient treated with pemetrexed. Ren Fail,32:1000—4.

Stockwell, H. G., Armstrong, A. W., Leaverton, P. E. (1990). Histopathology of lung cancers among smokers andnonsmokers in Florida. International Journal of Epidemiology, 19(3) (Suppl. 1), s48–s52.

T

Thariat J,Vendrely B,Roca S ,Ravaud A,Bay Jo,Lacout A,et al (2012). Atteinte rénale dans le cancer et les syndromes paranéoplasique rénaux .Bull Cancer ; 99 :263-75.

Toffart .A.C, Belaiche.S. Moro-Sibilot.D. Couraud.S, Sakhri.L(2014). Impact des traitements utilisés en oncologie thoracique sur la fonction rénale. Revue des Maladies Respiratoires.

Travis.W-D, Brambilla.E, Muller H-K, Harris.C(2004). Who classification of tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon , 344 p.

Trédaniel, J., Aarab-Terrisse, S, Teixeira, L, Savinelli, F, Fraboulet, S, Gossot, D Hennequin, C (2009). Atmospheric air pollution and lung cancer: epidemiologic data. *Rev Mal Respir* 26:437-45; quiz 481, 484.

Turin TC, Tonelli M, Mmanns BJ, Ahmed SB, Ravani P, James M, et al(2013). Protéinurie et espérance de vie .*Am J Kidney Dis*, 61 :646-8.

V

Vignaud J-M(2016). Squamous cell carcinoma, basaloid squamous cell carcinoma and adeno squamous carcinoma in the lung. *Annales de pathologies*; 36: 15-23.

W

Waldmann TA (2003). Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med Mar*; 9(3):269-77.

Wissler MP (2012). Bilan de l'analyse du statut mutationnel EGFR de 1 patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires pris en charge par la plateforme d'oncologie moléculaire du CHU CAV de Nancy. Université de Lorraine. Thèse de doctorat. Université de Nancy, 113p.

Y

Young P, Heath B.J. (2001). Histologie fonctionnelle. Bruxelles. Boeck et larcier. 413p, p222.

Z

Zang, E. A., & Wynder, E. L. (1996). Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. *Journal of National Cancer Institute*, 88(3-4), 183-192.

Résumé:

Le cancer du poumon est un problème de santé majeur et la forme de cancer la plus répandue en Algérie, il représente 15% des cancers masculins. Il y'a plusieurs types des médicaments utilisés dans les traitements pour le cancer pulmonaire, qui présentent plusieurs effets indésirables et toxiques provoquer principalement par les molécules de la chimiothérapie et les thérapies ciblés. La néphrotoxicité est l'un des conséquences néfastes de ces thérapies anticancéreuses. Notre travail est une étude rétrospective incluant 93 patients porteurs de cancer bronchique confirmé, colligés au service d'oncologie d'EPH Didouche Mourad de Constantine, pour le but d'étudier la néphrotoxicité due aux molécules thérapeutiques du cancer de poumon. Les résultats présentés illustrent que les effets toxiques des molécules thérapeutiques ont une relation avec l'âge et le sexe des patients, alors qu'ont un effet sur les différents paramètres biologiques qui sont augmentés à ses valeurs normale, et ça indique la présence d'une toxicité.

Mots clés : le cancer de poumon, néphrotoxicité, chimiothérapies, molécules thérapeutiques.

Abstract:

Lung cancer is a major health problem and the most common form of cancer in Algeria; it represents 15% of male cancers. There are several types of drugs used in the treatments for lung cancer, which have several adverse and toxic effects caused mainly by chemotherapy molecules and targeted therapies. Nephrotoxicity is one of the harmful consequences of these anticancer therapies. Our work is a retrospective study including 93 patients with confirmed bronchial cancer, collected from the oncology department of EPH Didouche Mourad of Constantine, with the aim of studying the nephrotoxicity due to the therapeutic molecules of lung cancer. The results presented illustrate that the toxic effects of therapeutic molecules have a relationship with the age and sex of the patients, while having an effect on the various biological parameters which are increased to their normal values and this indicates the presence of toxicity.

Keywords: lung cancer, nephrotoxicity, chemotherapy, therapeutic molecules.

ملخص :

يعتبر سرطان الرئة مشكلة صحية كبيرة وهو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في الجزائر، فهو يمثل 15٪ من سرطانات الذكور. هناك عدة أنواع من الأدوية المستخدمة في علاج سرطان الرئة، والتي لها العديد من الآثار الضارة والسامة التي تسببها بشكل أساسي جزيئات العلاج الكيميائي و العلاجات المستهدفة. تعتبر السمية الكلوية إحدى العواقب الضارة لهذه العلاجات المضادة للسرطان . عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي تشمل 93 مريضاً مصاباً بسرطان الشعب الهوائية المؤكدة، تجمعها منقسم الأورام ف مستشفى ديدوش مراد بقسنطينة، بهدف دراسة السمية الكلوية بسبب الجزيئات العلاجية لسرطان الرئة . توضح النتائج المقدمة أن التأثيرات السامة للجزيئات العلاجية لها علاقة بعمر و جنس المرضى، بينما لها تأثير على المقاييس البيولوجية المختلفة التي تزداد إلى قيمها الطبيعية، وهذا يدل على وجود تسمم.

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة، السمية الكلوية، العلاج الكيميائي، الجزيئات العلاجية.

La néphrotoxicité des thérapies anti-cancéreuses du cancer du poumon et son impact sur le déroulement du traitement

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée

Résumé

Le cancer du poumon est un problème de santé majeur et la forme de cancer la plus répandue en Algérie, il représente 15% des cancers masculins. Il y'a plusieurs types des médicaments utilisés dans les traitements pour le cancer pulmonaire, qui présentent plusieurs effets indésirables et toxiques provoquer principalement par les molécules de la chimiothérapie et les thérapies ciblées. La néphrotoxicité est l'un des conséquences néfastes de ces thérapies anticancéreuses. Notre travail est une étude rétrospective incluant 93 patients porteurs de cancer bronchique confirmé, colligés au service d'oncologie d'EPH Didouche Mourad de Constantine, pour le but d'étudier la néphrotoxicité due aux molécules thérapeutiques du cancer de poumon. Les résultats présentés illustrent que les effets toxiques des molécules thérapeutiques ont une relation avec l'âge et le sexe des patients, alors qu'ont un effet sur les différents paramètres biologiques qui sont augmentés à ses valeurs normale, et ça indique la présence d'une toxicité.

Mots clés : le cancer de poumon, néphrotoxicité, chimiothérapies, molécules thérapeutiques.

Laboratoire de recherche : Centre de Recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBt)
Service d'oncologie, EPH Didouche Mourad

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Dr. Mokrani El-Hassen	Maitre de conférences B, UFM-Constantine 1
Encadreur :	Dr. Djeghim Sabrina	Assistante principale, EPH Didouche mourad
Examineur :	Mr. Bouhedjar Khalid	Attaché de recherche, CRBt
Co-encadreur :	Dr. Mebrek Saad	Maitre de recherche B, CRBt