



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2013

THESE N° 115

La surveillance de la fonction rénale chez les patients sous cisplatine et fréquemment dénutris: Apport de cystatine c

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE ... / ... /2013

PAR

M^{me}. **Inass BOUCHALKHA**

Née le 17 Septembre 1987 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Cystatine C – fonction rénale – dénutrition – cisplatine – cancer.

JURY

Mr. **L. MAHMAL**

Professeur d'Hématologie clinique

PRESIDENT

M^{me}. **L. CHABAA**

Professeur de Biochimie

RAPPORTEUR

M^{me}. **M. KHOUCHANI**

Professeur d'oncologie radiothérapie

Mr. **M. AMINE**

Professeur agrégé d'Epidémiologie

} JUGES

Mr. **M. ZIANI**

Professeur agrégé de Médecine interne

JUGES

M^{me}. **S. CHEILAK**

Professeur agrégé de Biochimie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه وأصلح
لي في ذريّتي إني تبت إليك وإني
من المسلمين"

صدق الله العظيم.



Serment d'hypocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

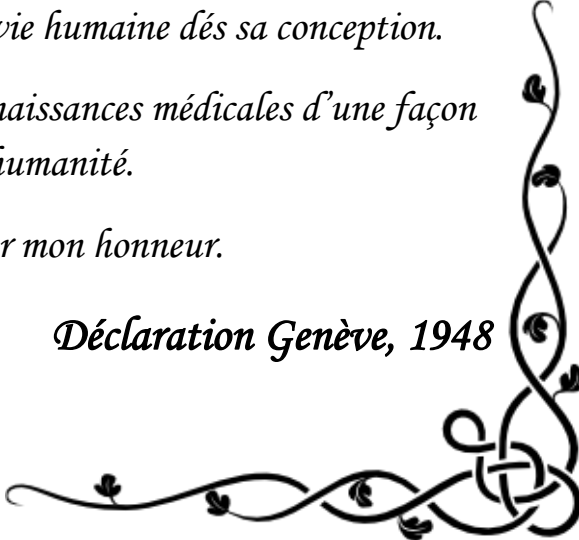
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr. Badie-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen à la recherche et la coopération

: Pr. Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie

BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BENELKHAÏAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHABAA	Laila	Biochimie
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	stomatologie et chirurgie maxillo faciale
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation

SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS AGREGES

ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie (Militaire)
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BOUKHIRA	Abderrahman	Biochimie-Chimie (Militaire)
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique (Militaire)
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie (Militaire)
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie (Militaire)

ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOULALI IDRISSE	Khalid	Traumatologie-orthopédie (Militaire)
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LMEJJATI	Mohamed	Neurochirurgie
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie
ADALI	Nawal	Neurologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AISSAOUI	Younes	Anesthésie Reanimation (Militaire)
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique (Militaire)
ALJ	Soumaya	Radiologie

AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques (Militaire)
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELBARAKA	Rhizlane	Oncologie Médicale
BELKHOU	Ahlam	Rhumatologie
BENALI	Abdeslam	Psychiatrie (Militaire)
BEN DRISS	Laila	Cardiologie (Militaire)
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie
BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie (Militaire)
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
DAROUASSI	Youssef	Oto-Rhino – Laryngologie (Militaire)
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie

DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
EL AMRANI	Moulay Driss	Anatomie
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale (Militaire)
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL IDRISSE SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHADER	Ahmed	Chirurgie Générale (Militaire)
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MEHDI	Atmane	Radiologie (Militaire)
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique A
FAKHIR	Anass	Histologie -embryologie cytogénétique
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique

HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique B
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne (Militaire)
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAKOUICHMI	Mohammed	Chirurgie maxillo faciale et Stomatologie (Militaire)
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MAOULAININE	Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MARGAD	Omar	Traumatologie – Orthopédie B (Militaire)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie (Militaire)
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISSE	Mariem	Radiologie
OUBAHA	Sofia	Physiologie

OUERIAGLI NABIH	Fadoua	Psychiatrie (Militaire)
QACIF	Hassan	Médecine Interne (Militaire)
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation (Militaire)
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale
RADA	Noureddine	Pédiatrie A
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SERHANE	Hind	Pneumo-Phtisiologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut....
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, Le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que ...*

Je dédie cette Thèse...

*A la mémoire de mes grands parents
que dieu les ait en sa sainte miséricorde, Amen*

A mes très chers parents, Mr Hassan Bouchalkha et Mme Halima Fountir

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les personnes les plus chers à mon cœur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblé tout au long de mon existence. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je vous voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mon mari Mr Hisham Saddou

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme
sœur et la lumière de mon chemin.
Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises.
Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans
égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.
Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.
Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère et fidèle.

A mon aimable fille Tasnime

Ma fille, mon trésor le plus précieux,
Si tu savais comme tu me rends heureuse
Chaque jour et tu combles mon existence,
Tu ne sais pas encore la force que tu détiens,
Qui me rend plus forte au quotidien,
Ma fille, je serais toujours là pour toi
Dans le seul but de t'aimer. JE T'AI ME.

A mon très cher frère YOUNESS , sa femme et sa fille Yousra

Mon cher frère, Je te serais toujours reconnaissante pour tout l'effort que tu as
déployé pour me mener jusqu'ici, je te dois tous les résultats que j'ai réalisés, merci pour
ton affection, ton soutien et ta générosité.
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de
bonheur, de santé et de réussite.

A ma très chère sœur Mayssouna et son mari

En témoignage de mon affection , de ma profonde tendresse et reconnaissance,
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de
bonheur, de santé et de réussite
je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant,
vous protège et vous garde.
Avec tout le respect que je vous dois...

A mon très cher petit frère Mohammed

Mon cher petit frère présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées.

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A ma très chère amie d'enfance Tasnime

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une sœur sur qui je peux compter.

Malgré la distance, tu es toujours dans mon cœur.

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

A ma chère belle mère

Zahra Fení et mon beau père Mohammed Saddou

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé.

A mes tantes, à mes oncles,

A mes cousins et mes cousines,

Vous m'avez soutenue et comblé tout au long de mon parcours . Vous savez que l'affection et l'amour que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens qui nous unissent. Puissions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

Plus particulièrement , à mon cousin Oussama Khalil

Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts Fournis. Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond Respect.

mes très chères amies Charifa, Waffa ,Houda et Hayat

Merci pour les bons moments passés ensemble. Que chacune trouve ici l'expression de mon profond attachement. Puisse Allah nous assister dans nos projets et guider nos pas dans la futur vie professionnelle active. Amen .

A notre chère et dynamique professeur

Mouna Khouchani

Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Vous avez toujours été présente.

Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond Respect. Je tiens à vous féliciter de votre agrégation et je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A la résidente oncologue radiothérapeute , Mlle Zahra Essaadi

Au Major du service Oncologie Radiothérapie CHU Med VI

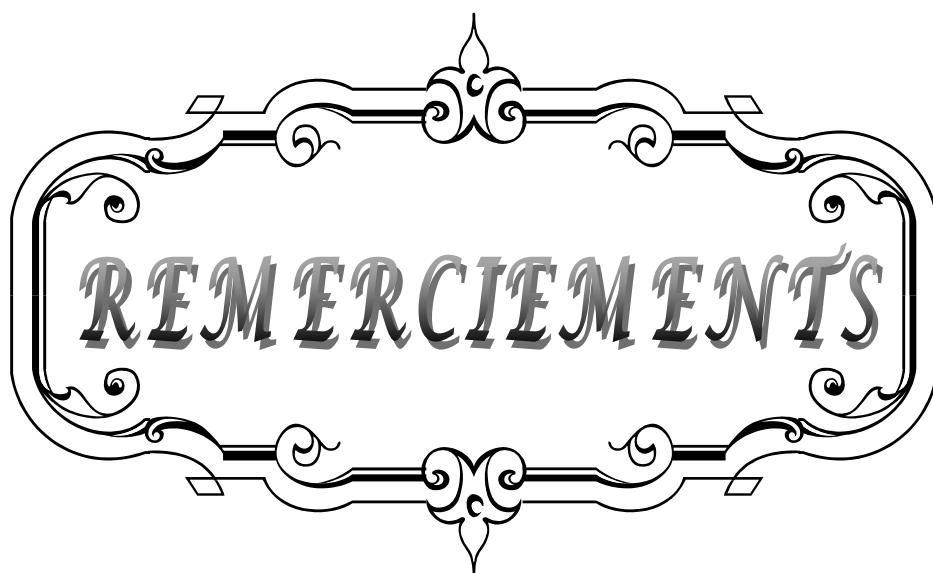
Mlle Fatima Zahra

Au major du Laboratoire de biochimie CHU Med VI Mr Toufiq

Au technicien du Laboratoire CHU VI Mme Siham

*Un profond respect et un remerciement particulier pour vous
pour la bonne contribution de ce travail*

***QUE CETTE THÈSE SOIT POUR VOUS LE TÉMOIGNAGE DE MES
SENTIMENTS LES PLUS SINCÈRES ET LES PLUS AFFECTUEUX.***



A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Lahoucine Mahmal
Professeur de.

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A notre maître et rapporteur de thèse
Mme le professeur Laila Chabaa
Professeur de biochimie.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos Obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

A Mme le juge Mouna Khouchani
Le professeur d'oncologie radiothérapie

Nous avons eu le privilège de travailler avec votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Mohammed Amine
Professeur d'épidémiologie

*Nous vous remercions pour votre estimable participation dans
l'élaboration de ce travail.*

*Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour vos
qualités humaines et professionnelles.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre estime et notre
considération.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Ziani
Professeur DE Médecine interne

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande
sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouvez ici l'expression de notre grand respect et nos
vifs remerciements.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Chelak
Professeur de biochimie

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très
grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre
grand respect et notre profonde reconnaissance.*

ABBREVIATIONS

A decorative horizontal frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is centered within the frame in a stylized, italicized serif font. The frame features a central vertical axis with symmetrical scrollwork extending horizontally to the left and right, and vertically upwards and downwards. The word "ABBREVIATIONS" is written in a bold, italicized serif typeface, with all letters in uppercase.

Liste des abréviations

5FU	:5 fluoro-uracile
Ac	: Anticorps
CDDP	: Cis -diamino-dichloroplatine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CRP	: Protéine C Reactive
Da	: Daltons
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
ELISA	: Enzyme linked Immunosorbent Assay
IMC	: Index de masse corporel
MDRD	: Modification of Diet in Renal disease
NRI	: Le Nutritional Risk Index
ORL	: Oto rhinolaryngologie
PETIA	: Immunoturbidimétrie
PINI	: Pronostic Inflammatory and Nutritional index
PP	: La perte du poids
SAA	: Amyloid A serum
UCNT	: Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type
VADS	: Les voies aéro-digestives supérieures



Liste de figures

- | | |
|------------------|--|
| Figure 1 | Répartition des patients selon les tranches d'âge |
| Figure 2 | Répartition des patients selon le sexe |
| Figure 3 | Répartition des patients selon le stade tumoral |
| Figure 4 | Diagramme de corrélation entre la Cystatine C et la créatininémie |
| Figure 5 | Diagramme de corrélation entre Cystatine C et MDRD |
| Figure 6 | Diagramme de corrélation Cystatine C et clairance estimée selon Cockcroft et Gault |
| Figure 7 | Diagramme de corrélation entre Cystatine C et l'âge |
| Figure 8 | Diagramme de corrélation entre Cystatine C et IMC |
| Figure 9 | Diagramme de corrélation entre Cystatine C et CRP |
| Figure 10 | Relation entre le DFG et la créatinine sérique. |
| Figure 11 | Schéma simplifié du protocole de recueil des urines de 24 heures |

Liste des tableaux

Tableau I	Classification de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC selon l'OMS
Tableau II	Répartition des patients selon le type de cancer
Tableau III	Concentrations de la CRP chez la population étudiée avant la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure
Tableau IV	Répartition des patients selon l'état inflammatoire avant la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure
Tableau V	Etat nutritionnel des patients selon l'IMC
Tableau VI	Présentation des médianes et des valeurs extrêmes de la perte de poids des patients de la 1^{ère} cure à la 6^{ème} cure
Tableau VII	Répartition des patients selon la perte de poids
Tableau VIII	Facteurs prédictifs de perte de poids
Tableau IX	Evaluation du taux d'albumine à C4,C5 et C6
Tableau X	Evaluation du taux de la préalbumine à C4, C5 et C6.
Tableau XI	Evolution du NRI de la 4^{ème} cure à la 6^{ème} cure.
Tableau XII	Evolution du PINI de la 4^{ème} cure à la 6^{ème} cure
Tableau XIII	Evolution des paramètres rénaux des patients de la 1^{ère} cure à la 3^{ème} cure.
Tableau XIV	Evolution des paramètres rénaux des patients de la 4^{ème} à la 6^{ème} cure.
Tableau XV	Variation de cystatine c et les autres paramètres biochimiques de la fonction rénale en fonction de l'IMC
Tableau XVI	Moyennes des concentrations de cystatine c et des clairances chez les deux groupes
Tableau XVII	Moyennes des paramètres du bilan rénal chez les deux groupes
Tableau XVIII	Etude de corrélation entre la cystatine c et les autres paramètres de la fonction rénale

Tableau XIX	Etude de corrélation entre les paramètres de la fonction rénale et l'âge
Tableau XX	Corrélation entre les paramètres rénaux et les paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel à la 4 ^{ème} cure
Tableau XXI	Corrélation entre les paramètres rénaux et les paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel à la 5 ^{ème} cure
Tableau XXII	Corrélation entre les paramètres rénaux et les paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel à la 6 ^{ème} cure
Tableau XXIII	Corrélation entre CRP et les paramètres de la fonction rénale
Tableau XXI	Facteur influençant la génération de la créatinine
Tableau XXIV	Facteurs influençant la production de la créatinine
Tableau XXV	Facteurs influençant les sorties de créatinine
Tableau XXVI	Tableau comparatif de la corrélation entre Cystatine C et la créatininémie
Tableau XXVII	Corrélation entre la cystatine C et Clairance calculée selon Cockcroft et Gault dans notre série et dans la série tunisienne
Tableau XXVII	Corrélation de la Cystatine C et le DFG calculée selon MDRD
Tableau XXVIII	Tableau comparatif des coefficients de corrélation âge/Cystatine C, âge/Créatininémie
Tableau XXIX	Tableau comparatif des coefficients de corrélation Age /Cystatine c et Age/Créatinine
Tableau XXX	Tableau comparatif de corrélation Age /CI CG et Age/MDRD
Tableau XXXI	Tableau comparatif de corrélation Créatinine/état nutritionnel entre les trois études
Tableau XXXII	Tableau comparatif des corrélations Cystatine c /état nutritionnel entre les trois études
Tableau XXXIII	Tableau comparatif de corrélations CI MDRD/état nutritionnel
Tableau XXXIV	Tableau comparatif de corrélation de CI CH / état nutritionnel



INTRODUCTION	1
PATIENTS & METHODES	4
I. PATIENTS COLLIGES :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion	5
II. METHODES :	5
1. Type d'étude :	5
2. Recueil des données	5
3. Evaluation clinique de l'état nutritionnel :	6
4. Recueil des prélèvements sanguins et dosages biochimiques :	7
5. Evaluation biologique de l'état nutritionnel :	8
6. Surveillance de la fonction rénale :	9
7. Analyse statistique :	10
RESULTATS	11
I. Caractéristiques de la population :	12
1. Age des patients:	12
2. Sexe des patients :	13
3. Type de cancer	13
4. Type histologique de la tumeur :	14
5. Stadification TNM :	14
6. Protocole thérapeutique :	15
7. Evaluation de l'état inflammatoire :	15
8. Evaluation de l'état nutritionnel :	16
II. Etude de la fonction rénale :	20
1. Résultats globaux des patients :	20
2. Variation des paramètres rénaux en fonction de l'IMC.	22
3. Variation des paramètres du bilan rénal en fonction de la créatininémie.	23
4. Concentrationscystatine C, créatinine versusclairanceCockcroft et Gault	25
5. Corrélation entre lacystatine C et les autres paramètres du bilan rénal :	25
6. Corrélation entre l'âge des patients, la Cystatine C etles autres paramètres de la fonction rénale	28
7. Etude de la corrélation entre l'état nutritionnel, la cystatine C et les autres paramètres de la fonction rénale	29
8. Etude de la corrélation entre l'état inflammatoire, la cystatine C et les autres paramètres de surveillance de la fonction rénale :	29
DSCUSSION	34
I. Le cisplatine :	35
1. Caractéristiques de la molécule	35
2. Néphrotoxicité du cisplatine : aspects et facteurs de risque	35
3. Prévention de la néphrotoxicité du cisplatine :	36
II. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale	37

1. Tests statiques :	38
2. Tests dynamiques	41
III. La cystatine C : un nouveau marqueur de la fonction rénale	46
1. Définition	46
2. Variations physiologiques :	47
3. Variations pathologiques :	47
4. Indications	48
5. Méthodes de dosage de la cystatine C :	48
IV. Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel :	49
V. Discussion des résultats des patients :	51
1. Le bilan rénal :	51
2. L'état nutritionnel :	52
3. Etude de la corrélation entre la cystatine C et les autres paramètres biologiques de la surveillance de la fonction rénale :	53
4. Etude de la corrélation entre l'âge /cystatine C et l'âge /les autres paramètres de la fonction rénale.	57
5. Corrélation entre l'état nutritionnel et les paramètres rénaux	58
6. Corrélation entre l'état inflammatoire et les paramètres rénaux	62
CONCLUSION	64
ANNEXES	66
RESUMES	69
BIBLIOGRAPHIE	73

A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "INTRODUCTION" is written in a bold, serif, all-caps font with a slight 3D effect.

INTRODUCTION

Nommé également le cis diamino-dichloroplatine (CDDP), le cisplatine est la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde. Son élimination est essentiellement rénale. Son activité tumorale concerne le cancer du testicule, bronchique, ORL, de la vessie, du col de l'utérus, de l'ovaire, de l'œsophage, d'estomac etc....

La néphrotoxicité est l'un des principaux effets indésirables limitant son utilisation (7,17]. Cette atteinte rénale liée au CDDP peut être aigue et prévenue par l'hyperhydratation, ou tardive et cumulative conduisant à une insuffisance rénale chronique irréversible. La prévention de cette dernière est basée essentiellement et initialement sur l'évaluation correcte de la fonction rénale du patient cancéreux. Et ce afin de pouvoir adapter correctement la prescription du CDDP à la fonction rénale. Le gold standard de l'évaluation de la fonction rénale est la clairance de l'inuline, mais cette méthode est très coûteuse, difficilement réalisable et n'est donc pas habituellement faisable.

Au sein du service d'Oncologie radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, cette surveillance est assurée par le dosage de l'urée et de la créatinine; puis par l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) à partir de la créatinine endogène. Les valeurs trouvées chez ces patients étaient souvent normales mais tendaient vers la limite de référence inférieure. Etant donné que la créatininémie est influencée par plusieurs facteurs à savoir l'âge, le sexe, l'état nutritionnel (5) et l'état inflammatoire ; l'on s'est posé la question quant à l'adéquation de l'évaluation de la fonction rénale par le dosage de la créatinine et le calcul du DFG chez cette population. Parmi les nouveaux marqueurs de la fonction rénale, la cystatine C est une petite protéine sérique dont le comportement rénal pourrait en faire un marqueur de la filtration glomérulaire. En effet, cette protéine de 13 kDa est produite par toutes les cellules nucléées, filtrée par le glomérule et catabolisée au niveau des tubules proximaux (1). Différents auteurs ont montré l'intérêt de cette protéine spécialement pour détecter une diminution modérée du débit de filtration glomérulaire (2,3).

A travers cette problématique, nous avons mené une étude prospective au sein du Laboratoire du CHU Med VI et en collaboration avec le service d'Oncologie Radiothérapie. Cette étude a inclus des patients atteints de cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Ces patients sont souvent sujets à une dénutrition et bénéficient d'un protocole thérapeutique homogène. En effet, ce groupe de tumeurs est histologiquement homogène, à 90% représenté par des carcinomes épidermoïdes ; leur prise en charge dépend du type histologique et du stade TNM (4).

Notre étude a eu pour but de :

- ❖ Evaluer l'apport de Cystatine C dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chez les un échantillonnage de patients sous cisplatine.
- ❖ Etudier la corrélation entre la cystatine C et les formules d'estimation de la clairancerénale utilisant la créatinine endogène.
- ❖ Etudier la corrélation entre les méthodes de surveillance de la fonction rénale, notamment la cystatine c et les paramètres physiopathologiques des patients étudiés tels l'âge, l'état nutritionnel et l'état inflammatoire.



I. PATIENTS COLLIGES :

1. Critères d'inclusion :

Cette étude a inclus des patients, d'âge adulte, atteints de cancers des voies aéro-digestives supérieures [cancer du cavum, cancers de la cavité buccale, cancer du larynx, cancer de l'hypopharynx, cancer de l'oropharynx) et recevant un traitement curatif par chimiothérapie incluant le cisplatine. Tous les patients avaient reçu au moins 3 cures.

2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude les patients atteints de cancers métastatiques des VADS ayant des antécédents personnels de néphropathie ou d'insuffisance rénale, les patients ayant développés une insuffisance rénale ($DFG < 60$ /ml/min /1,73m²) au cours de la chimiothérapie à base de cisplatine et dont le traitement a été substitué par le carboplatine et/ou les patients non consentis à l'étude.

II. METHODES :

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude analytique prospective menée sur une période de deux ans, de Mars 2011 à Mars 2013. Pour des raisons techniques et en réponse aux critères d'inclusion et d'exclusion, notre étude a concerné 32 patients traités, en unité d'hospitalisation, pour des cancers des VADS.

2. Recueil des données

Les 32 patients suivis au service d'Oncologie radiothérapie du CHU Med VI étaient traités pour des cancers des VADS.

La sélection de cette population s'est effectuée à travers les dossiers médicaux à partir desquels ont été récupérés : les renseignements généraux, le bilan clinique et le bilan rénal réalisés initialement de la 1^{ère} cure à la 3^{ème} cure.

Les patients ont été inclus dans l'étude à partir de la 4^{ème} cure et leur suivi a été assuré jusqu'à la 6^{ème} cure.

Ainsi pour chaque patient, la surveillance de l'état nutritionnel, de l'état inflammatoire et l'évaluation de la fonction rénale a été réalisée de la 4^{ème} jusqu'à la 6^{ème} cure en se basant sur le bilan clinique et des données biologiques.

Toutes ces données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation conçues à cet effet (voir annexe1).

3. Evaluation clinique de l'état nutritionnel :

L'évaluation clinique de l'état nutritionnel s'est effectuée dans l'unité d'hospitalisation. Elle portait sur :

- L'interrogatoire qui a permis de préciser le poids initial 6 mois avant le diagnostic, le type d'alimentation (liquide, solide ou mixte) et les facteurs prédictifs de perte du poids le cas échéant (douleur, dysphagie, anorexie, perte de goût).
- La prise du poids : le patient, déshabillé en sous-vêtements, était pesé avant chaque cure. Ce paramètre a été rapporté à la taille mesurée à l'admission.
- La détermination de l'index de masse corporel (IMC) : calculé par le rapport du poids (P) sur le carré de la taille (T), exprimé en Kg / m². (IMC = P/T²).

Tableau I : Classification de l'état nutritionnel en fonction de l'IMC selon l'OMS

IMC	ETAT NUTRITIONNEL
≤18,4	Dénutrition
18,5 à 24,9	Normal
25,0 à 29,9	Surpoids
≥30	Obésité

- La perte du poids (PP) : calculée en valeur absolue ou en pourcentage grâce à la formule suivante :

$$\text{PP en pourcentage} = (\text{poids de référence} - \text{poids actuel}) \times 100 / \text{poids de référence}$$

Actuellement, on estime qu'il y a dénutrition avérée quand la perte de poids atteint 10 % du poids habituel. La vitesse de perte de poids, exprimée en kilos ou en pourcentage par unité de temps, est également à prendre en compte.

4. Recueil des prélèvements sanguins et dosages biochimiques :

Avant la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure, les patients ont bénéficié d'un prélèvement sanguin sur un tube sec. Le prélèvement à été par la suite acheminé au Laboratoire accompagné d'un bon d'examen conçu spécialement aux prélèvements des malades inclus dans l'étude (voir annexe 2).

Le sang a été immédiatement centrifugé à 4000 tours/min pendant 10min à température ambiante et tous les paramètres biochimiques ont été dosés sur automate de biochimie « Cobas C311 ». Les dosages de l'urée et de la créatinine sanguine ont été effectués selon les techniques conventionnelles. Les sérums des patients ont été par la suite congelés à - 20°C et conservés dans une boîte à congélation respectant l'ordre des cures.

Le dosage sérique de la Cystatine C, des paramètres biologiques de l'état nutritionnel et ceux de l'état inflammatoire ont été réalisés simultanément pour tous les échantillons après la décongélation, par technique immuno-turbidimétrique.

Les valeurs de références de la cystatine C étaient définies comme suit :

✚ Sujets entre 20 et 50 ans: 0,56–0,90 mg/L

✚ Sujets entre 51 et 70 ans: 0,58–1,09 mg/L

Les valeurs de référence ont été également déterminé chez un autre groupe de patients non cancéreux, sans risque rénal et qui non pas reçu de chimiothérapie néphrotoxique. Les valeurs biologiques étaient comme suit :

✚ Sujets entre 20 et 50 ans : 0,44–0,86 mg/l

✚ Sujets entre 51 et 70 ans : 0,43–1.09 mg /l

5. Evaluation biologique de l'état nutritionnel :

L'évaluation biologique de l'état nutritionnel a porté sur le dosage de l'albumine et de la pré-albumine et sur la détermination des index NRI et PINI :

- **L'albumine** : la concentration sérique normale est comprise entre 35 et 50 g /l .
L'albuminémie était interprété en tenant compte de l'état inflammatoire du patient.
- **La pré albumine** : la concentration sérique normale est comprise entre 250 et 350 mg/l. En cas de dénutrition, la préalbuminémie est inférieure à 150 mg/l
- Le Nutritionnal Risk Index (NRI) ou index **de Buzby** : cet index évalue biologiquement l'état nutritionnel en prenant en compte l'albuminémie et les variations du poids. Il est calculé selon la formule suivante :

$$1,519 \times (\text{Alb en gramme[g]}/\text{L}) + 0,417 \times (\text{poids actuel}/\text{poids habituel}) \times 100.$$

L'index NRI répartit les malades en 3 classes :

- N.R.I. supérieur à 97,5 % : état nutritionnel normal
 - N.R.I compris entre 83,5 % et 97,5 % : dénutrition modérée
 - N.R.I inférieur à 83,5 % : dénutrition sévère
-
- **le P.I.N.I. ou pronostic inflammatory and nutritional index** : Il est calculé à travers l'albuminémie, la pré albuminémie et les protéines les plus spécifiques du syndrome inflammatoire, à savoir la CRP et l'orosomucoïde, selon la formule suivante :

$$P.I.N.I = \frac{CRP \times \text{orosomucoïde}}{alb \times \text{préalb}}$$

Albumine en g/L , CRP, orosomucoïde, préalbumine ou transthyrétine en mg/L.

Le P.I.N.I. chez un sujet en bon état nutritionnel est voisin de l'unité. Cet index a un apport pronostique et permet de classer les patients en quatre groupes de :

- 1 à 10: risque faible de dénutrition
- 11 à 20: risque modéré
- 21 à 30: risque de complications,
- > 30: risque vital.

6. Surveillance de la fonction rénale :

La surveillance de la fonction rénale était réalisée par le dosage de l'urée, de la créatininémie, le calcul des formules d'estimation du DFG (Formule de Cockcroft et Gault et MDRD) et le de la cystatine C.

La formule Cockcroft et Gault a été calculée par la formule suivante :

$$\text{Clairance créatinine} = (140 - \text{âge}) \times \text{Poids} \times K / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$$

K = 1,24 pour l'homme ou 1,04 pour la femme , Poids en kg

Le calcul de la clairance MDRD a utilisé une formule qui inclue l'âge, le sexe et l'ethnie.

$$175 \times [\text{créatinine P}]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$$

A multiplier par 0.742 pour une femme et par 1.21 pour un sujet d'origine africaine.

Créatinine en mg /dl

Ainsi, Le DFG était interprétée comme suit :

- ✚ Normal ou élevé s'il est ≥ 90 ml/min/1,73m²
- ✚ Diminution minime s'il est de 60 à 89 ml/min /1,73m².

7. Analyse statistique :

Les données cliniques et biologiques ont été saisies sur fichiers Excel.

Les méthodes d'analyses descriptives ont été utilisées pour le calcul des moyennes et des autres mesures.

Les coefficients de corrélation ont été calculés au moyen du test de Spearman.

A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and flourishes. Inside the frame, the word "RESULTATS" is written in a bold, italicized, serif font.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population :

Cette étude a concerné 32 patients atteints de cancers des VADS, ayant au moins reçu 3 cures de chimiothérapie à base de cisplatine et devaient faire une quatrième cure.

A la 5^{ème} cure, l'effectif de l'échantillonnage a été diminué de 7 patients suite à 4 décès, 2 pertes de vue et 1 abandon thérapeutique pour être restreint à 25 cas.

A la 6^{ème} cure, le nombre de cas a baissé de 6 en raison de 3 décès et 3 abandons thérapeutiques pour atteindre 19 cas.

1. Age des patients:

Toutes les tranches d'âge ont été concernées avec une moyenne de 49ans $\pm$ 15. L'âge des patients variait entre 20 et 70 ans.

L'échantillonnage a été divisé en deux classes d'âge en fonction des valeurs de référence de la cystatinémie. 44%(n=14) avait une tranche d'âge de comprise entre 20 et 50 ans. 56% (n=18) étaient âgés entre 51 et 70ans.

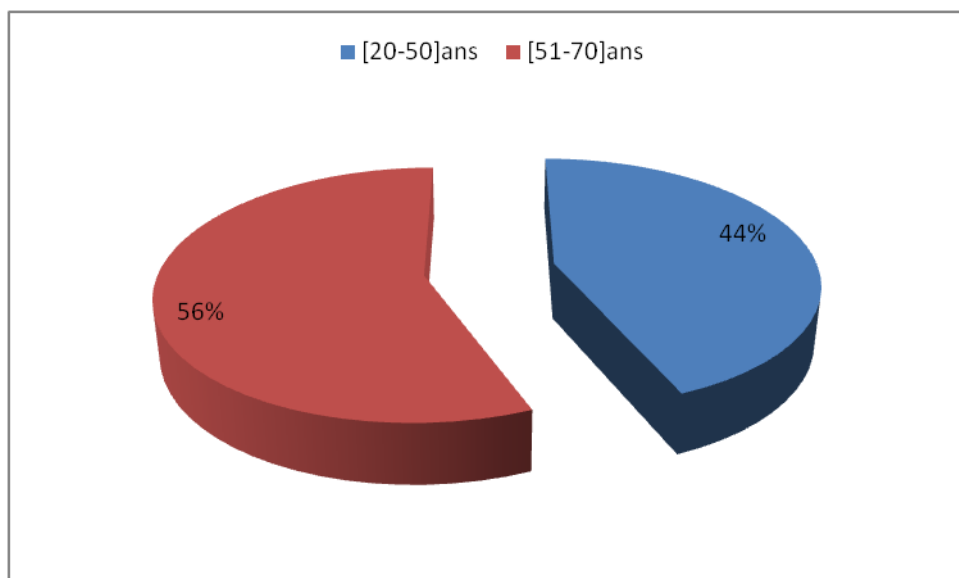


Figure 1: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2. Sexe des patients :

Les patients de cette série étaient répartis comme suit:

Le sexe – ratio était de 1,90. Notre étude avait inclus 21 hommes et 11 femmes

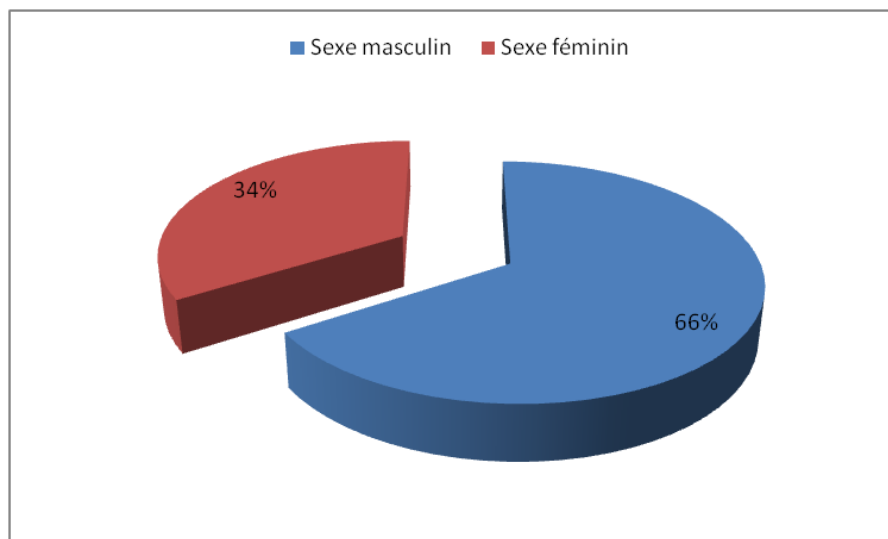


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3. Type de cancer

L'analyse statistique de la répartition des cas selon le type de cancer a objectivé que les trois pathologies les plus représentées étaient respectivement : les cancers du cavum 44 % (n=14), les cancer de la cavité buccale 28 % (n=9), les cancers du larynx 19 % (n=6) . Le reste des tumeurs étaient représentées successivement par le cancer de l'oropharynx 6 %(n=2) et le cancer de l'hypopharynx 3%(n=1).

Tableau II : Répartition des patients selon le type de cancer

Type de cancer	N	%
Cancer du cavum	14	44%
Cancer de la cavité buccale	9	28%
Cancer du larynx	6	19%
Cancer de l'oropharynx	2	6%
Cancer de l'hypopharynx	1	3%
Total	32	100%

4. Type histologique de la tumeur :

Le type histologique de la tumeur a été précisé pour tous les patients inclus dans l'étude. Celui-ci était présenté exclusivement par le carcinome épidermoïde. Pour les cancers de la cavité buccale, du larynx, de l'oropharynx et de l'hypopharynx, il s'agissait d'un carcinome plus ou moins différencié. Les cancers du cavum étaient cependant tous indifférenciés (UCNT :Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type)

5. Stadification TNM :

75% des cas de notre étude présentaient un stade T3 et T4 (n=24). 25% des cas présentaient un stade T2(n=8).

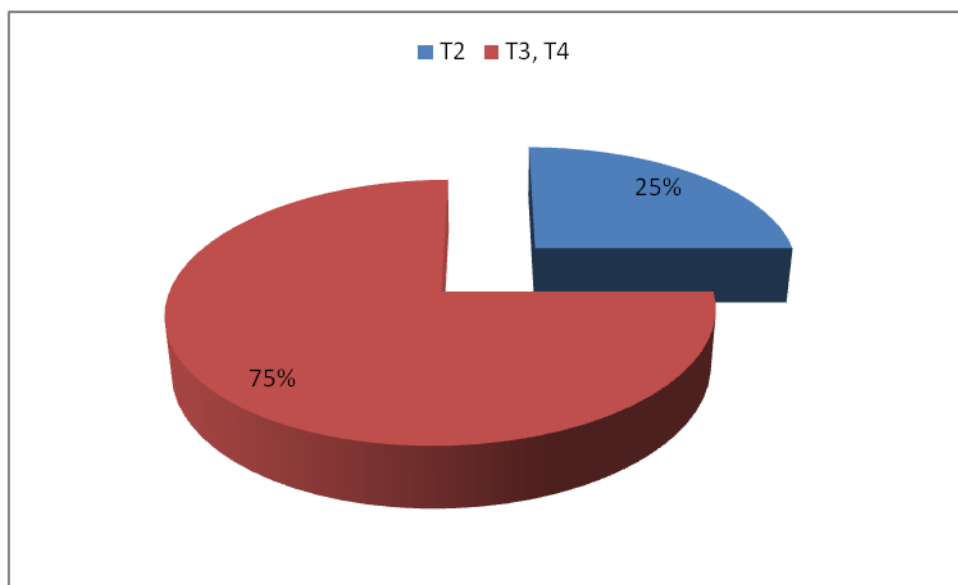


Figure 3 : Répartition des patients selon le stade tumoral .

Tous les patients ont présentés un stade N+ de l'envahissement ganglionnaire ; aucun patient ne présentait de métastases.

6. Protocole thérapeutique :

Parmi les 32 patients, 9 cas ont bénéficiés d'une chirurgie première.

Tous les cas ont bénéficié d'une chimiothérapie soit d'emblée soit en post opératoire. Le protocole thérapeutique répondait au schéma suivant : cisplatine à dose de 75mg/m² à J1,J22 et J43 en association au 5 Fluoro-Uracile(5FU) en perfusion continue à dose de 500mg /m²de J1 à J5 et ou Docetaxel à la dose de 75 mg/m² à J1.

Cette chimiothérapie a été suivie par une association radiothérapie–chimiothérapie à base de cisplatine à dose de 100 mg/m².

7. Evaluation de l'état inflammatoire :

L'appréciation de l'état inflammatoire des patients a été réalisée essentiellement par le dosage du CRP. Le patient était considéré en état inflammatoire si la CRP $\geq$ 6 mg/l.

**Tableau III: concentrations de la CRP chez la population
étudiée avant la 4ème, la 5ème et la 6ème cure.**

Cure	Effectif	Moyenne mg/l $\pm$ écart type	Valeurs extrêmes mg/l
4ème	32	32 $\pm$ 65,85	0–297,41
5ème	25	18 $\pm$ 33,42	0,28–133,59
6ème	19	16 $\pm$ 16,16	0–67,40

Les moyennes de CRP calculées avant chaque cure ont montré la présence d'un état inflammatoire. Les écart-types au cours des 3 cures étaient importants.

Avant la 4ème cure, l'état inflammatoire était noté chez 16 sur 32 patients soit 50% avec une moyenne de CRP de 32mg /l $\pm$ 65,85. Les valeurs variaient de 0 à 298 mg/L

Avant la 5ème cure, 12 patients sur 25 présentaient un état inflammatoire soit 48% avec une moyenne 18 $\pm$ 33,42. Les valeurs variaient de 0,28 à 133,59.

Avant la 6^{ème} cure, 11 patients sur 19 avaient une CRP $\geq$ 6mg/l, soit 57,9% avec une moyenne de $16 \pm 16,16$ mg /l, les valeurs variaient de 0 à 67,4 mg/l.

**Tableau IV : Répartition des patients selon l'état inflammatoire
avant la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure**

	Effectif	Patients avec CRP < 6mg /l	Patients avec CRP $\geq$ 6mg/l
La 4 ^{ème} cure	32	50%(n=16)	50%(n=16)
La 5 ^{ème} cure	25	52% (n=13)	48% (12)
La 6 ^{ème} cure	19	42 %(n=8)	58 %(n=11)

8. Evaluation de l'état nutritionnel :

8-1 IMC :

Dans notre série, 10 patients sur 32 étaient dénutris avant la 1^{ère} cure selon l'index de masse corporelle soit 31,25%. Ce taux n'a pas changé à la 2^{ème} cure mais est passé à 34,3% à la 3^{ème} cure (soit 11 sur 32 cas). A la 4^{ème} cure, le taux de dénutrition était de 43,75% soit 14 / 32 cas. A la 5^{ème} cure, le taux des patients dénutris était de 11 / 25 soit 44%. Il a diminué à la 6^{ème} cure, le taux (36,84%).

Tableau V: Etat nutritionnel des patients selon l'IMC

Cures	Effectif	Patients avec IMC $\geq$ 18,5	Patients avec IMC < 18,5
C1	32	68,75%(n=22)	31,25%(n=10)
C2 ²	32	68,75%(n=22)	31,25%(n=10)
C3	32	65,7%(n=21)	34,3%(n=11)
C4	32	56,25%(n=18)	43,75%(n=14)
C5	25	56%(n=14)	44%(n=11)
C6	19	63,16%(n=12)	36,84%(n=7)

8-2 Perte de poids

La médiane de la perte de poids chez notre population a augmenté entre la 1^{ère} et la 5^{ème} cure. En effet, la médiane qui était de 1,82% à la première cure a été multipliée par un facteur de 1,5 à 2 à chaque cure pour atteindre une médiane de 10,77 % à la 4^{ème} cure.

Cette médiane a avoisiné 18,33% chez les 25 patients restant à la 5^{ème} cure et a baissé à 9,09% chez les 19 cas à la 6^{ème} cure.

Tableau VI : Présentation des médianes et des valeurs extrêmes de la perte de poids des patients de la 1^{ère} cure à la 6^{ème} cure

	Effectif	Médiane (%)	Valeurs extrêmes (%)
C1	32	1,82	0-38,75
C2	32	3,97	0-38,75
C3	32	7,69	0-38,75
C4	32	10,77	0-38,75
C5	25	18,33	0-38,75
*C6	19	9,09	2,86-32,81

De la 1^{ère} cure de chimiothérapie à la 4^{ème} cure, le pourcentage des patients qui ne présentaient pas de perte de poids a diminué de 44% à 3%.

A la 5^{ème} cure, 4% des patients n'avaient pas présenté de perte de poids (n=25). A la 6^{ème} cure, la perte de poids n'a été observée chez aucun des patients.

Les patients ayant présenté une perte de poids < 10 % étaient de 28% à la première cure. Cette valeur a atteint progressivement 44% des patients à la 4^{ème} cure. Aux 5^{ème} et 6^{ème} cure, les pourcentages étaient respectivement de 40 % et 53 %.

Quant à la dénutrition avérée caractérisée par une perte de poids $\geq 10\%$, les pourcentages des patients ont augmenté de 28 à 53% entre la première et la quatrième cure. Une augmentation modérée à 56% a été observée à la 5^{ème} cure. Le pourcentage des patients était de 47 à la 6^{ème} cure.

Tableau VII: Répartition des patients selon la perte de poids

	Effectif	% des patients Sans perte de poids	% des patients avec perte de poids<10%	% des patients avec perte de poids≥10%
C1	32	44%(n=14)	28%(n=9)	28%(n=9)
C2	32	34,5%(n=11)	34,5%(n=11)	31%(n=10)
C3	32	9%(n=3)	47%(n=15)	44%(n=14)
C4	32	3%(n=1)	44%(n=14)	53%(n=17)
C5	25	4%(n=1)	40%(n=10)	56%(n=14)
C6	19	0%(n=0)	53%(n=10)	47%(n=9)

8-3 Facteurs cliniques prédictifs de la perte de poids

a- Type d'alimentation

Tous les patients ayant un IMC $\geq 18,5\text{Kg/m}^2$ avaient une alimentation mixte à bases de produits solides et liquides. Parmi les 14 patients ayant un IMC $< 18,5\text{Kg/m}^2$, 71,5% avait une alimentation liquide et 28,5% avait une alimentation mixte.

b- Signes cliniques prédictifs de la perte de poids

Ces signes ont été recherchés avant la 4^{ème} cure. L'odynophagie et/ ou la dysphagie étaient notées dans 19 cas. L'anorexie et ou la perte de goût étaient présent chez 30 patients.

Tableau VIII : Facteurs prédictifs de perte de poids

	Présent		Absent	
Odynophagie et ou dysphagie	19cas	59%	13cas	41%
Anorexie et ou perte de goût :	30cas	94%	2cas	6%

8-4 L'albuminémie

L'albuminémie n'a été dosée qu'à partir de la 4^{ème} cure. Toutes les médianes se trouvaient supérieures à 35 g /l.

Certains patients présentaient une hypoalbuminémie avant la 4^{ème} et la 5^{ème} cure, respectivement 7 et 4 patients. A la 6^{ème} cure, aucun patient n'avait une diminution de l'albuminémie.

Tableau IX : Evaluation du taux d'albumine à C4,C5 et C6

	Effectif	Médiane g/l	Valeurs extrêmes g /l	Albumine ≥35g /l	Albumine <35g/l
C4	32	37	27-50	78% (25)	22%(7)
C5	25	39	24-46	84%(21)	16%(4)
C6	19	41	36-49	100%(19)	0%(0)

8-5 La préalbumine

Tableau X : Evaluation du taux de préalbumine à C4, C5, et C6

	Effectif	Médiane mg/l	Valeurs extrêmes mg /l	Préalbumine ≥150mg /l	Préalbumine <150 mg/l
C4	32	165	10-290	59% (19)	41% (13)
C5	25	160	70-420	68% (17)	32% (8)
C6	19	95	100-290	84% (16)	16% (3)

La préalbumine a été également dosée au cours des trois cures. Les médianes avaient dépassé 150mg/l au cours de la 4^{ème} et la 5^{ème} cure, respectivement 165 et 160 mg/l. Cependant, cette médiane se trouvait inférieure à 150 mg/l à la 6^{ème} cure. Le taux de patients présentant une préalbuminémie inférieure à 150 mg/l a diminué de la 4^{ème} à la 6^{ème} cure.

8-6 Nutritional risk index

Selon leNRI, 59% de notre population était dénutris à la 4^{ème} cure soit 19 sur 32 cas. A la 5^{ème} cure, 56% soit 14cas sur 25 étaient dénutriset à la 6^{ème} cure 47%.

Tableau XI : Evolution de NRI de C4 à C6

	Effectif	NRI $\geq 97,5$	NRI $< 97,5$
C4	32	41%(n=13)	59%(n=19)
C5	25	44%(n=11)	56%(n=14)
C6	19	53%(n=10)	47%(n=9)

On note que tous les patients dénutris à la 4^{ème} cure selon l'IMC avaient une perte de poids $\geq 10\%$, alors que le NRI est concordant avec l'IMC dans 72%.

8-7 PINI

A la 4^{ème} cure, 53% de notre population soit 15 sur 32 cas étaient dénutris selon le PINI.

A la 5^{ème} cure 44% des cas soit 11 sur 25 étaient en état de dénutrition et 47% soit 9 sur 19 à la 6^{ème} cure.

Tableau XII : Evolution de PINI de C4 à C6

	Effectif	PINI ≤ 1	PINI > 1
C4	32	47%(n=15)	53%(n=17)
C5	25	56%(n=14)	44%(n=11)
C6	19	53%(n=10)	47%(n=9)

II. Etude de la fonction rénale :

1. Résultats globaux des patients :

De C1 à C6, les moyennes des urémies se situaient dans l'intervalle des valeurs normales.

Les moyennes de la créatininémie étaient normales de C1 à C6 avec une augmentation modérée et progressive d'une cure à l'autre. En effet, la moyenne des créatininémies avant la 4^{ème} cure a augmenté seulement de 7% par rapport à celle estimée avant la chimiothérapie et a augmenté de 8% avant la 5^{ème} cure. Ce pourcentage a atteint 15% à la 6^{ème} cure.

Nous avons également constaté que les moyennes de la créatininémie s'approchaient de la limite inférieure de l'intervalle de référence qui est de 60 à 120µmol/l et que les valeurs minimales aux trois premières cures variaient entre 60 et 64 µmol/l. ces moyennes ont augmenté progressivement sans dépasser la valeur de 72 (voir tableaux XII et XIII).

Tableau XIII : Evolution des paramètres rénaux des patients de la 1^{ère} à la 3^{ème} cure

	C1		C2		C3	
	Moyenne ± écart type	Valeurs extrêmes	Moyenne±écart type	Valeurs extrêmes	Moyenne±écart type	Valeurs extrêmes
Urée (mmol/l)	3,65±1,05	2,50–8,30	3,72±0,93	2,50–7,30	3,79±1,11	1,80–7,50
Créatininémie (µmol /l)	62 ±16	27–92	64 ±19	27–106	64 ±16	35–106
CICG (ml/min /1,73m ²)	108 ±45	65 –298	110 ±45	60–298	102 ±35	61–215
DFG MDRD (ml/min /1,73m ²)	131 ±49	61–295	130 ±46	62–259	125 ±39	73–229

Tableau XIV : évolution des paramètres rénaux des patients de la 4^{ème} cure à la 6^{ème} cure.

	C4		C5		C6	
	Moyenne ± écart type	Valeurs extrêmes	Moyenne ± écart type	Valeurs extrêmes	Moyenne ± écart type	Valeurs extrêmes
Urée mmol/l	4,08±1,35	2–6,8	4,72±1,33	2,20–7,30	5,23±2,32	3,3–11,80
Créatininémie µmol /l	66 ± 16	44–97	67 ± 20	35 –106	72 ± 22	44–106
CICG (ml/min /1,73m ²)	93 ± 31	61–170	96 ± 41	61–203	95 ± 35	61–155
DFG MDRD (ml/min /1,73m ²)	118 ± 39	73–228	124 ± 58	69–295	117 ± 49	65–217
Cystatine C	1,28 ± 0,34	0,87–2,10	1,27 ± 0,37	0,86–2,24	1,32 ± 0,47	0,75–2,43

Pour les clairances calculées selon Cockcroft et Gault, les moyennes étaient supérieures à 90 ml/min/1,73 m² du début de la chimiothérapie à la 6^{ème} cure. Les clairances aux cures avancées étaient inférieures à celles du début de traitement. En effet, la clairance à la première cure était de 108 ± 45 ml/min /1,73 m² avec une valeur minimale de 65 ml/min /1,73 m² et une valeur maximale de 298 ml/min /1,73 m². A la 6^{ème} cure la moyenne de la clairance calculée était de 95 ± 35 ml/min /1,73 m² avec des valeurs allant de 61 à 155 ml/min /1,73 m². Ainsi, la clairance selon Cockcroft et Gault a diminué de 12% de la 1^{ère} à la 6^{ème} cure.

D'autre part, l'évolution des valeurs de DFG estimées par la formule MDRD était semblable à celles estimées par Cockcroft et Gault durant la chimiothérapie à base de cisplatine. En fait, la moyenne des DFG calculée à la 1^{ère} cure a baissé de 10,5% à la 6^{ème} cure. Avant la 1^{ère} cure, la moyenne du DFG calculée était de 131 ± 49 ml/min /1,73 m² avec au minimum de 61 ml/min /1,73 m² et un maximum de 295 ml/min /1,73 m² tandis qu'à la 6^{ème} cure, la moyenne était de 117 ± 49 ml/min /1,73 m² et les valeurs variaient entre 65 et 217.

La Cystatine C, n'a été dosée qu'à partir de la 4^{ème} cure. La moyenne des cystatinémies chez les patients avant la réalisation des 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} cures dépassaient les valeurs de références. Il n'a pas été noté d'augmentation importante de ce paramètre de la 4^{ème} à la 6^{ème} cure.

2. Variation des paramètres rénaux en fonction de l'IMC.

Pour étudier la variation de la cystatine C et les autres paramètres rénaux selon l'IMC, les patients ont été répertoriés à la 4^{ème} cure en deux groupes : un groupe incluant des patients en bon état nutritionnel avec $IMC \geq 18,5$ Kg/m² et un deuxième comprenant des patients dénutris avec un $IMC < 18,5$ Kg/m².

Tableau XV : Variation de la cystatine C et des autres marqueurs biochimiques de la fonction rénale glomérulaire en fonction de l'IMC.

	Groupe I (n=18) IMC $\geq 18,5$ Kg/m ²		Groupe II (n=14) IMC < 18,5 Kg/m ²	
	Moyenne $\pm$ Ecart type	Valeurs extrêmes	Moyenne $\pm$ Ecart type	Valeurs extrêmes
Cystatine C mg/l	1,35 $\pm$ 0,39	0,93-2,1	1,18 $\pm$ 0,26	0,87-1,72
Créatinine μ mol/l	71 $\pm$ 15,5	53-97	60 $\pm$ 14	44-82
CI CG ml/min/1,73m ²	95,5 $\pm$ 30	61-170	89 $\pm$ 34	55-157
CI MDRD ml/min/1,73m ²	103 $\pm$ 27	53-167	142 $\pm$ 44	90 -228

Les valeurs de créatininémies étaient nettement plus basses chez les patients dénutris que chez le groupe présentant un bon état nutritionnel. Même constat pour la cystatine C sauf que les moyennes étaient élevées par rapport aux intervalles de référence selon les tranches d'âge.

3. Variation des paramètres du bilan rénal en fonction de la créatininémie.

Afin d'étudier les valeurs de cystatine C et les autres paramètres rénaux en fonction de la créatininémie, les patients ont été divisés en deux groupes de patients selon la créatininémie : un premier groupe avec une concentration de créatinine <60 μ mol/l et un deuxième groupe avec une créatininémie normale comprise entre 60 et 120 μ mol/l. Pour chaque groupe, les moyennes et les écarts types de cystatine C, les clairances selon Cockcroft et Gault et la clairance selon MDRD ont été calculées. Par ailleurs, pour augmenter la sensibilité des résultats, tous les dosages effectués de la 4^{ème} à la 6^{ème} cure soit 76 dosages ont été considérés.

Pour les deux groupes, les valeurs de cystatine C dépassaient la limite supérieure des intervalles de référence selon les tranches d'âge. Les clairances estimées selon les deux formules

étaient supérieures à 90 ml/min/1,73m². Cependant, les concentrations de cystatine C étaient plus élevées chez les patients du groupe II ayant une créatininémie normale que chez les patients du groupe I ayant une créatininémie basse par rapport à la limite inférieure d'intervalle de référence.

**Tableau XVI : Moyennes des concentrations de cystatine C
et des clairances chez les deux groupes de patients**

	Groupe I créatininémie <60 µmol/l				Groupe II créatininémie ≥ 60µmol/l			
	Age de 20 à 50 ans (n=18)		Age de 51 à 70ans (n=10)		Age de 20 à 50 ans (n=15)		Age de 51 à 70ans (n=33)	
	Moy ± Ecart type	Valeurs extrêm es	Moy ± Ecart type	Valeurs extrêm es	Moy ± ecart type	Valeurs extrêm es	Moy±eca rt type	Valeurs extrêm es
Cystatine C mg /l	1,08±0,29	0,88– 1,66	1,17±0,38	0,75– 2,11	1,29 ±0,29	0,86– 2,05	1,47±0,44	0,9– 2,43
Créatininémie µmol/l	47±6	35–53	54±1,33	52–56	77 ± 14	62–106	80±15	62–106
CI CG ml/min/1,73 m2	138±31	87– 203,4	100±24	69–129	89 ±19	57–121	71±17	43–122
CI MDRD Ml/min/1,73 m2	179±51	116– 295	141±21	111– 184	102 ± 25	69–167	91±21	53–126

Valeurs de référence de la Cystatine C:

- 0,56–0,90 mg/L (20 et 50 ans)
- 0,58–1,09 mg/L (51 et 70 ans)

Les moyennes de cystatinémies étaient supérieures à la limite supérieure des intervalles de références correspondantes aux tranches d'âge.

Les concentrations de cystatine C chez les patients du groupe II étaient élevées par rapport à celles du groupe I ayant une créatininémie basse.

4. Concentrations cystatine C, créatinine versus clairance Cockcroft et Gault

Pour étudier les valeurs de cystatine C et les autres paramètres rénaux selon la clairance de la créatinine calculée selon Cockcroft et Gault, l'échantillonnage a été subdivisé en groupe A avec Cl Cr entre 60 et 90 et groupe B avec $ClCr \geq 90$ ml/min/1,73m².

Pour chaque groupe, les moyennes et les écart-types de la cystatine C, la créatininémie et les clairances estimées par les deux formules ont été déterminés.

Tableau XVII: Moyennes des paramètres du bilan rénal chez les deux groupes de patients

	Groupe A(n=40)		Groupe B(n=36)	
	Moy $\pm$ écart type	Valeurs extrêmes	Moy $\pm$ écart type	Valeurs extrêmes
Cl CG	69 $\pm$ 9	60-89	124 $\pm$ 28	95-154
Cystatine C mg/l	1,45 $\pm$ 0,42	0,87-2,43	1,12 $\pm$ 0,25	0,75-2,05
Créatininémie μ mol/l	78 $\pm$ 17	44-106	57 $\pm$ 13	35-89
Cl MDRD	93 $\pm$ 22	65-147	153 $\pm$ 50	85-295

Cl Cr et Cl MDRD en ml/min/1,73 m²

Les concentrations de Cystatine C étaient élevées chez les deux groupes. Cette augmentation était plus marquée chez le groupe ayant une clairance diminuée que chez les patients ayant une clairance normale. Il est important de noter que la moyenne des créatininémies chez les patients ayant une clairance ≥ 90 ml/min/1,73 m² étaient en deçà de la limite inférieure d'intervalle de référence.

5. Corrélation entre la cystatine C et les autres paramètres du bilan rénal :

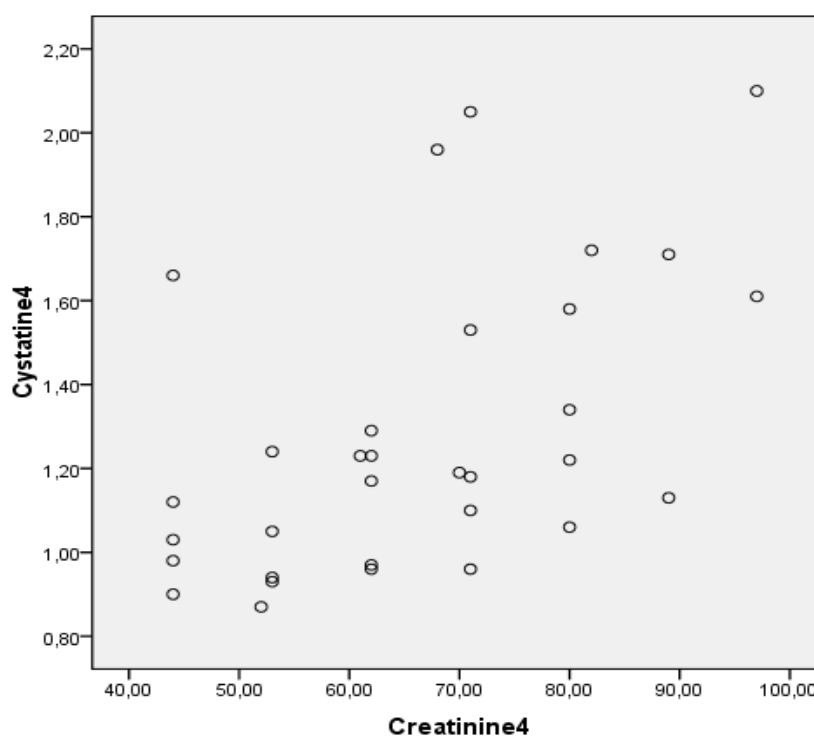
L'étude de la corrélation entre la cystatine C et les autres paramètres de la fonction rénale a démontré qu'il existe une corrélation significative et positive entre la cystatine C et la

créatininémie. Les coefficients de corrélation r à la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure étaient respectivement de 0,55–0,47–0,6.

Toutefois, les corrélations entre la cystatine C et les clairances calculées selon Cockcroft et Gault et MDRD étaient significatives, négatives et presque identiques à la 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} cure (tableau XVI)

**Tableau XVIII :Etude de la corrélation entre la cystatine C
et les autres paramètres de la fonction rénale**

Cystatine C	Créatininémie		CI CG		MDRD	
	r	p	r	p	r	p
C4	0,55	0,001	-0,37	0,033	-0,54	0,001
C5	0,47	0,018	-0,58	0,002	-0,5	0,010
C6	0,6	0,008	-0,56	0,014	-0,56	0,014



**Figure 4 :Diagramme de corrélation entre la cystatine C et la créatininémie,
exemple de l'analyse des résultats de la 4^{ème} cure, relation positive non linéaire.**

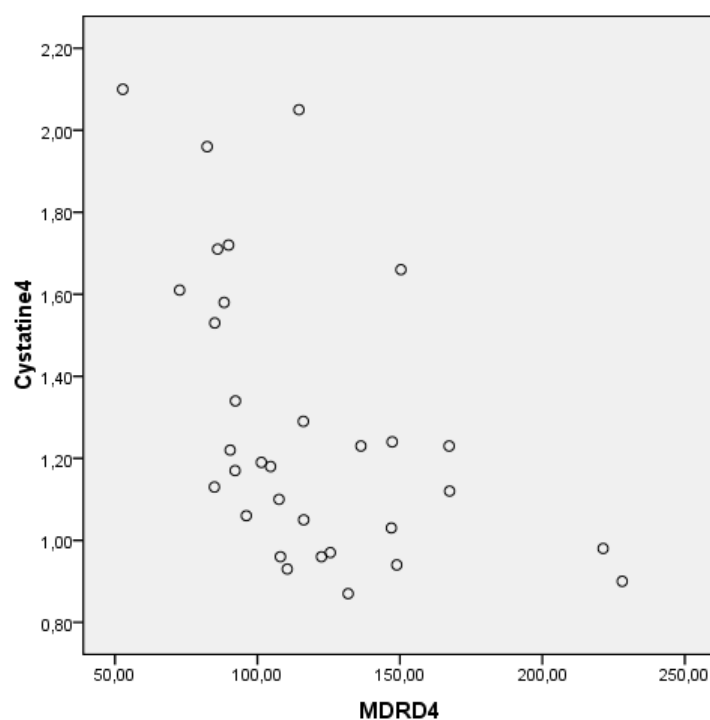


Figure 5 : Diagramme de corrélation entre la Cystatine C et MDRD.
exemple de l'analyse des résultats de la 4^{ème} cure, relation non linéaire et négative.

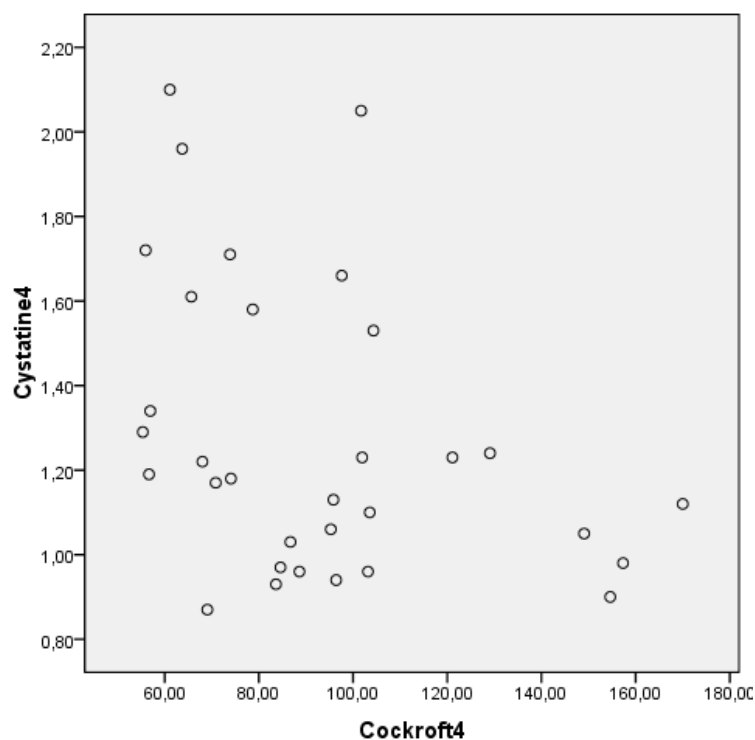


Figure 6: Diagramme de corrélation entre Cystatine C et la clairance estimée selon Cockcroft et Gault, exemple de l'analyse des résultats de la 4^{ème} cure, relation non linéaire et négative.

6. Corrélation entre l'âge des patients, la Cystatine C et les autres paramètres de la fonction rénale

L'étude statistique des résultats de notre étude a trouvé une corrélation modérée entre l'âge et la créatininémie ($p=0,04$), l'âge et la clairance MDRD ($p=0,007$).

Par contre, aucune corrélation n'a été démontrée entre l'âge et la cystatine C ou entre l'âge et la clairance calculée par la formule de Cockcroft et Gault.

Tableau XIX : Etude de corrélation entre les paramètres de la fonction rénale et l'âge

	Effectif	Cystatine C		Créatininémie		CI CG		MDRD	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Age	32	0,16	0,38	0,35	0,04	0,05	0,75	-0,46	0,007

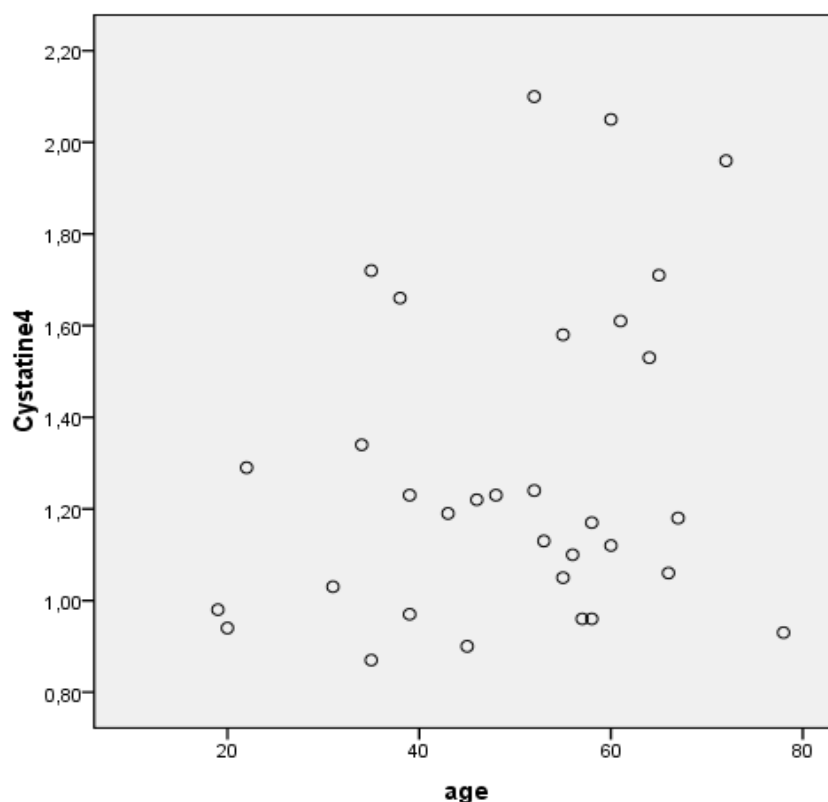


Figure 7: Diagramme de corrélation entre la cystatine C et l'âge, exemple de la cure A, absence de corrélation

7. Etude de la corrélation entre l'état nutritionnel, la cystatine C et les autres paramètres de la fonction rénale

Pour étudier la corrélation entre l'état nutritionnel et les paramètres biologiques de la surveillance de la fonction rénale, les coefficients de corrélation entre chacun des paramètres de la fonction rénale et tous les indicateurs de l'état nutritionnel ont été calculés. Les résultats sont présentés dans les tableaux ci-dessous.

**** Corrélation avec le poids :***

A la 4^{ème} cure, les résultats étaient en faveur d'une corrélation significative entre la créatininémie et le poids ($p=0,006$) et entre la clairance estimée par MDRD et le poids ($p=0,007$). Ces deux corrélations étaient approximativement équivalentes à la différence que la première était positive ($r=0,47$) et que la deuxième était négative ($r=-0,46$). Ni la cystatine C ni la clairance calculée par Cockcroft et Gault n'étaient corrélées au poids ($p>0,05$).

A la 5^{ème} cure, une corrélation était de même détectée entre le poids et la créatininémie d'une part et la CI MDRD d'autre part avec presque les mêmes coefficients de corrélation (respectivement $r=0,45$ et $r=-0,49$). De même aucune corrélation n'était retrouvée entre le poids et ces deux paramètres rénaux : la cystatine C et la clairance selon Cockcroft et Gault.

Néanmoins, aucun des paramètres rénaux n'étaient corrélés au poids ($p>0,05$) à la 6^{ème} cure.

**** Corrélation avec l'IMC et la perte de poids :***

A la 4^{ème} cure, La créatininémie était corrélée significativement à la perte de poids et à l'IMC. Les coefficients de corrélation étaient respectivement égaux à $r = 0,41$ et $r=0,36$. Une corrélation significative positive ($r=0,43$) était retrouvée entre CI MDRD et la PP ; de même qu'une corrélation significative mais négative ($r=-0,46$) a été trouvée avec l'IMC. Par contre, aucune corrélation n'a été trouvée entre la cystatine C et la PP, la Cystatine C et l'IMC, la CI CG et la PP et finalement la CI CG et l'IMC.

A la 5^{ème} cure, la créatininémie et la CI MDRD étaient significativement corrélées à l'IMC. La corrélation était positive entre l'IMC et la créatininémie ($r = 0,48$), négative entre l'IMC et CI MDRD ($r = -0,58$). Toutefois, aucun des paramètres rénaux n'était corrélé à la perte de poids.

Quant à la 6^{ème} cure, aucun des paramètres rénaux n'était corrélé à l'IMC et à la perte de poids.

****Corrélation avec les index de dénutrition :***

Seule la créatinine était corrélée positivement au NRI à la 4^{ème} cure. La cystatine C, de même que les clairances calculées selon les deux formules n'ont pas montré de corrélation significative. A la 5^{ème} cure, hormis la CI MDRD qui était corrélée significativement et positivement avec le PINI ($r = 0,41$), aucun des autres paramètres rénaux n'étaient corrélés à ces index nutritionnels. A la 6^{ème} cure, aucune corrélation n'était retrouvée entre ces derniers et les paramètres rénaux.

**Tableau XX: corrélation entre les paramètres rénaux
et les paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel à la 4^{ème} cure.**

	Créatininémie 4		Cystatine C 4		CI CG 4		MDRD 4	
	r	p	r	P	r	p	r	p
Poids 4	0,47	0,006	0,18	0,31	0,24	0,17	-0,46	0,007
PP 4	-0,41	0,018	-0,10	0,58	-0,16	0,36	0,43	0,014
IMC 4	0,36	0,039	0,17	0,35	0,18	0,31	-0,46	0,007
PINI 4	-0,073	0,69	0,12	0,48	-0,09	0,62	0,064	0,72
NRI 4	0,36	0,039	-0,05	0,78	0,14	0,43	-0,24	0,17

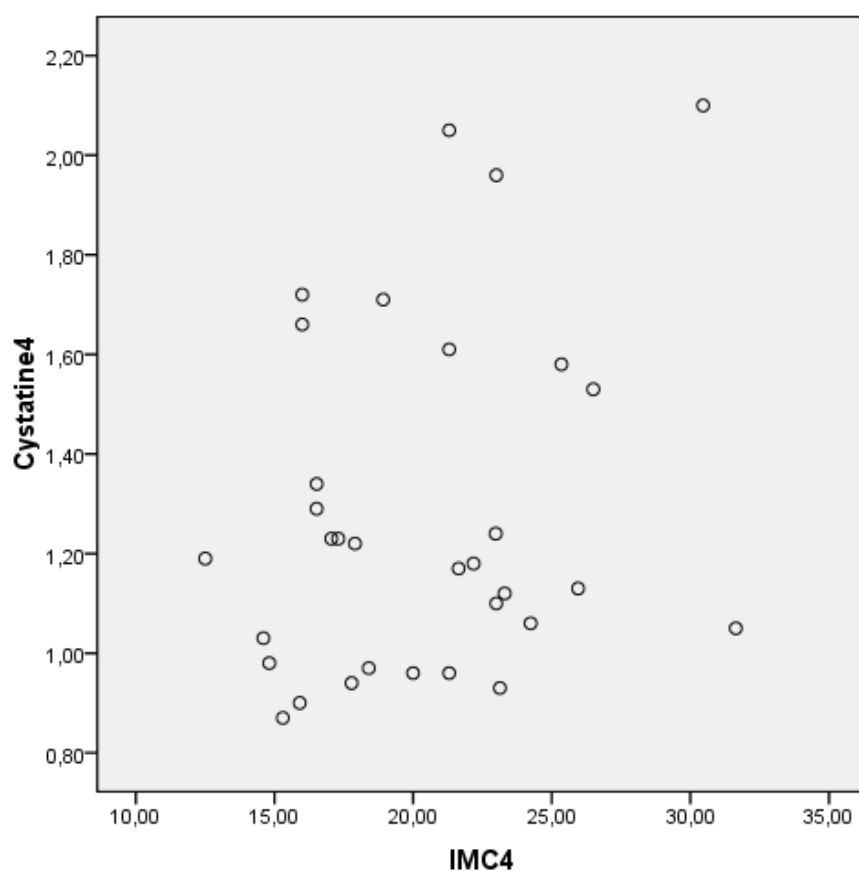


Figure 8: diagramme de corrélation de la cystatine C et l'IMC.
Absence de corrélation entre ces deux paramètres

**Tableau XXI: corrélation entre les paramètres rénaux
et les paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel à la 5^{ème} cure.**

	Créatininémie 5		Cystatine C 5		Cl CG 5		MDRD 5	
	r	p	r	P	r	p	r	p
Poids 5	0,45	0,021	0,07	0,73	0,10	0,61	-0,49	0,01
PP 5	-0,34	0,08	-0,09	0,65	-0,07	0,73	0,35	0,08
IMC 5	0,48	0,01	0,15	0,66	-0,03	0,88	-0,58	0,002
PINI 5	-0,29	0,16	-0,23	0,26	0,17	0,42	0,41	0,04
NRI 5	0,33	0,10	0,01	0,93	0,14	0,47	-0,27	0,18

**Tableau XXII: corrélation entre les paramètres rénaux
et les paramètres d'évaluation de l'état nutritionnel à la 6^{ème} cure.**

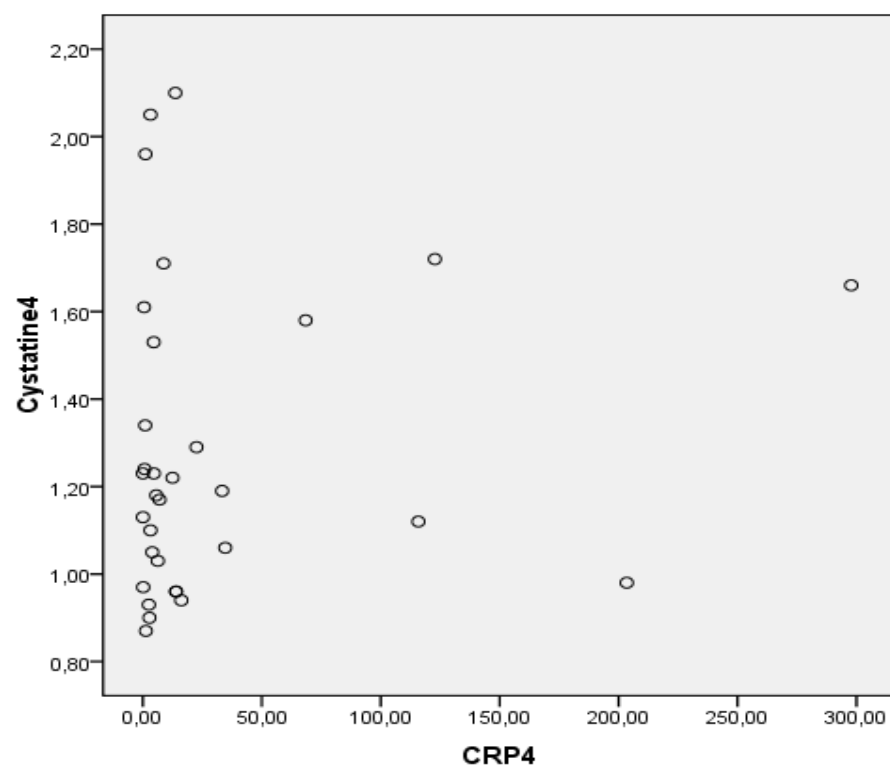
	Créatininémie 6		Cystatine C 6		CI CG 6		MDRD 6	
	r	p	r	P	r	p	r	p
Poids 6	0,36	0,12	0,41	0,20	0,04	0,86	-0,40	0,08
PP 6	-0,27	0,25	0,002	0,49	-0,05	0,82	0,33	0,16
IMC 6	0,33	0,16	0,16	0,50	-0,03	0,90	0,45	0,08
PINI 6	-0,08	0,75	0,08	0,76	0,03	0,89	0,21	0,40
NRI 6	0,43	0,06	-0,14	0,57	0,002	0,99	-0,40	0,08

8. Etude de la corrélation entre l'état inflammatoire, la cystatine C et les autres paramètres de surveillance de la fonction rénale :

L'évaluation de l'état inflammatoire de notre population a été basée essentiellement sur le dosage de la CRP. Aucune corrélation entre la CRP et les paramètres rénaux n'a été trouvée ($p > 0,05$).

Tableau XXIII : Corrélation entre CRP et les paramètres de la fonction rénale

	Créatininémie		Cystatine C		CI CG		MDRD	
	r	p	r	p	r	p	r	p
CRP	-0,07	0,67	0,05	0,77	-0,05	0,76	0,09	0,59



A decorative, ornate frame with symmetrical scrollwork and floral motifs. Inside the frame, the word "DISCUSSION" is written in a bold, serif, all-caps font with a slight 3D effect.

DISCUSSION

I. Le cisplatine :

1. Caractéristiques de la molécule

Nommé également le cis diamino–dichloroplatine (CDDP), le cisplatine est un complexe constitué par un atome central de platine lié à deux atomes de chlores et à deux radicaux ammonium en position 6 dans le plan horizontal. Son élimination est rénale à 90 % avec une phase initiale rapide de 15 à 20 % de la dose en quatre heures puis une phase lente de 60 à 70 % de la dose (24–25). Sa demi-vie peut être longue de trois à six jours. Son activité tumorale concerne les cancers testiculaires, bronchiques, de la sphère ORL, de la vessie, du col de l'utérus, de l'ovaire, de l'œsophage, de l'estomac etc.... Le CDDP reste la chimiothérapie la plus utilisée dans le monde.

Les principaux effets indésirables limitant son utilisation clinique sont l'ototoxicité et la néphrotoxicité (7, 17). Cette dernière apparaît dans 25 à 30 % des cas après l'administration d'une première dose d'au moins 50 mg / m² et dans 50 à 75 % des cas après cures itératives.

2. Néphrotoxicité du cisplatine : aspects et facteurs de risque

L'atteinte rénale liée au CDDP est le plus souvent une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée de profil tubulo–interstitiel et en générale réversible (20). Son incidence augmente avec le nombre de cures réalisées. (18,19)

Par ailleurs, il existe une néphrotoxicité chronique par diminution du nombre de néphrons fonctionnels et qui est due à doses cumulées élevées >700 mg / m², ce qui compromet les schémas curatifs ultérieurs et diminue les chances de guérison.

Parmi les facteurs de risque exposant à l'atteinte rénale liée au CDDP (21), On note :

- La dose du CDDP : l'atteinte rénale aigue est observée principalement pour des doses supérieures à 50 mg /m², alors que la néphrotoxicité chronique est due à des doses cumulées élevées supérieures à 700mg/m²
- Le nombre de cures.
- L'association avec d'autres traitements néphrotoxiques.
- La déshydratation.
- L'association aux produits de contraste iodés.
- Le mode d'administration du cisplatine : il est mieux toléré en perfusion continue que sous forme de bolus intraveineux.
- Le traitement antérieur par le CDDP.
- L'administration du cisplatine en hôpital du jour chez des patients. Ces derniers bénéficient d'une hydratation satisfaisante avant et durant la perfusion du CDDP mais présentent souvent des troubles digestifs 24 ou 48 h après leur sortie d'où l'impossibilité de maintenir une bonne hydratation du fait des vomissements.

3. Prévention de la néphrotoxicité du cisplatine :

La prescription du CDDP doit toujours être fondée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour un patient donné. Si son administration s'avère nécessaire, elle doit respecter les mesures de sécurité.

La prévention de la néphrotoxicité du cisplatine est basée essentiellement et initialement sur l'évaluation correcte de la fonction rénale du patient cancéreux. Et ce afin de pouvoir adapter correctement la prescription du CDDP à la fonction rénale.

Il convient au moins de diminuer la dose de 50% chez les patients dont la filtration glomérulaire est entre 10 à 60 ml/min/1,73 m² voire de s'abstenir de prescrire le cisplatine et utiliser un autre dérivé de platine comme le carboplatine (26).

La prévention de la néphrotoxicité du CDDP passe également par l'hydratation avant et pendant l'administration de cette chimiothérapie. Cette hydratation est réalisée par l'administration, six à huit heures avant la perfusion du CDDP, de 250 ml/ heure de soluté salé isotonique (22).

Une autre méthode de prévention de la toxicité rénale du CDDP consiste à administrer de l'Amifostine triphosphate inorganique, substance qui apporte un radical thiol qui est susceptible de diminuer la toxicité du CDDP de manière sélective dans le tissu normal sans altérer ses propriétés anticancéreuses. (23)

Enfin, la surveillance correcte de la fonction rénale sous cisplatine est indispensable à la prévention de l'insuffisance rénale. Le traitement doit être adapté voire interrompu si la fonction rénale se dégrade. L'incidence et la sévérité de l'atteinte rénale augmente avec la répétition des cures pour devenir irréversible.

II. Méthodes d'évaluation de la fonction rénale

La mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) est considérée comme le meilleur reflet de l'état de la fonction rénale, exprimé en ml /min, Le DFG correspond au volume de sang débarrassé des déchets azotés (urée, créatinine, acide urique) par les reins chaque minute. Le DFG normal est de 120ml/min/1,73m². Ce chiffre varie avec l'âge, le sexe et la surface corporelle.

Deux types de tests sont réalisés pour évaluer la fonction rénale :

- Des mesures statiques,
- La mesure des clairances dynamiques : différentes molécules peuvent être utilisées, mais doivent répondre à des caractéristiques précises.

1. Tests statiques :

1-1 L'urée sanguine :

L'urée est le produit final du catabolisme des protéines. Elle est considérée comme un mauvais marqueur de la fonction rénale. D'abord, la molécule en elle-même ne possède pas les caractéristiques idéales pour refléter la filtration glomérulaire : elle est produite à un taux variable selon la masse musculaire et elle subit une réabsorption tubulaire. Par ailleurs, plusieurs facteurs influencent sa production(50,51) :

- La teneur en protéines : Un régime riche en protéines entraîne une augmentation significative (27)
- Le métabolisme musculaire : Les situations d'anabolisme (renutrition, musculation) sont associées à une diminution de l'urée sanguine. Beaucoup plus fréquentes, les situations de catabolisme musculaire sont responsables de l'augmentation de l'urée comme la chirurgie, les infections, les cancers et les traitements par corticoïdes.
- Le volume de la diurèse : la réabsorption de l'urée dépend de la réabsorption d'eau. Ainsi dans toutes les situations d'antidiurèse (déshydratation par exemple), l'urée est réabsorbée en même temps que l'eau le long de néphron.

1-2 Créatinine sérique

La créatinine est le produit du métabolisme de la créatine musculaire (28). Elle a un faible poids moléculaire (113Da). Elle présente l'avantage de ne pas être liée aux protéines plasmatiques et d'être filtrée librement par le glomérule rénal(53). Elle constitue encore le test de référence pour l'évaluation de la fonction rénale du fait de son dosage facile et de son prix peu élevé (27).

S'il est vrai que la créatinine est une substance intéressante pour évaluer la filtration glomérulaire, il n'en est pas moins qu'elle est loin d'être un marqueur idéal du DFG. En fait, la créatinine n'est pas seulement filtrée mais également sécrétée par le tube contourné proximal et

dans le tube digestif(52).Il apparait également que cette sécrétion bien qu'imprévisible d'un patient à l'autre , ait tendance à augmenter avec la diminution du DFG(54,55).Par ailleurs, la créatinine manque clairement de sensibilité et une augmentation de la créatinine au-delà des valeurs de référence signifie souvent pour le patient une perte de plus de 50% de son DFG (53,56 ,57).Il est également essentiel de mentionner que la relation DFG-créatinine est exponentielle (figure n°10).Cela implique que l'insuffisance rénale débutante (DFG entre 60 et 90 ml /min) ne s'accompagne pas d'une élévation de la créatininémie.Enfin,la créatinine est soumise à des fluctuations à son taux sérique qui ne dépendent pas de la filtration glomérulaire.

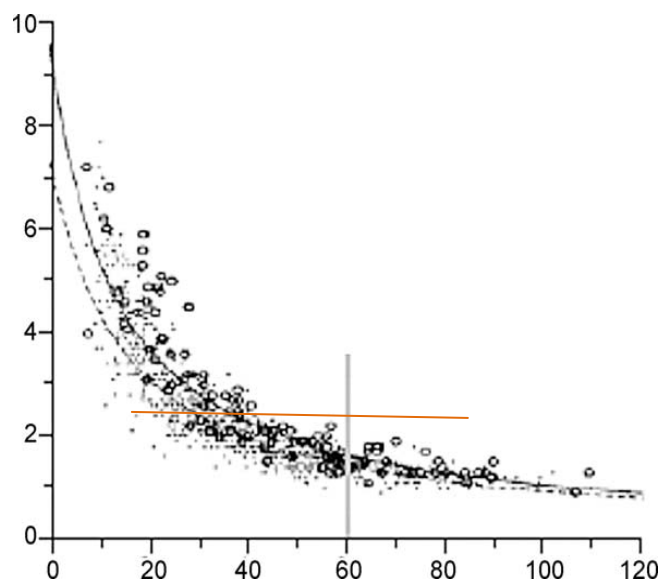


Figure 10: Relation entre le DFG (mesuré par une méthode de référence, en abscisse) et la créatinine sérique (en mg/dl, en ordonné)

Lorsque le DFG passe de 120 ml/min à 60 ml/min, la créatinine n'augmente pratiquement pas. En revanche, en dessous de 60 ml/min la corrélation entre créatinine sérique et DFG est meilleure

a- Variations physiopathologiques de la créatinine(113,114) :

Les facteurs modifiant la production et l'élimination de la créatinine sont détaillés dans les tableauxXX et XXI. La variation de la masse musculaire est le principal facteur de la variation de la génération de la créatinine. Cette dernière varie avec le sexe, le poids, l'ethnie et l'âge du patient. En outre, toute atteinte musculaire(sarcopénie du sujet âgé, amputation, maladies neuromusculaires, Dénutrition ...) (53), ou régime carencé en protéines(28) est associée à une diminution de la production de la créatinine. L'élimination de la créatinine peut aussi certains médicaments et d'une 'insuffisance rénale débutante.

Tableau XXIV : Facteurs influençant la production de la créatinine

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Age	Diminution
Sexe féminin	Diminution
Race : • Noire • Hispanique • Jaune	Augmentation Diminution Diminution
Mode de vie : • Musculation • Amputation • Mode de vie	Augmentation Diminution Pas de modification
Affections chroniques • Malnutrition, inflammation (Cancer,maladies cardio-vasculaires , hospitalisation) • Maladies neuromusculaires	Diminution Diminution Diminution Diminution
Régime alimentaire • Type végétarien • Type carné • Type protéine végétale,poisson ou œufs	Diminution Augmentation Pas de modification

Tableau XXV : Facteurs influençant les sorties de la créatinine

Facteur	Effet sur la créatinine sérique
Insuffisance rénale	Augmentation de la sécrétion tubulaire : baisse de la créatinine sérique Augmentation de la sécrétion digestive
Médicaments (Cimétidine, Triméthoprime)	Diminution de la sécrétion tubulaire : augmentation de la créatinine sérique
Orthostatisme / clinostatisme	Augmentation en orthostatisme
Jour / nuit	Augmentation durant le jour

b- Méthodes de dosage

De nombreuses méthodes ont été utilisées, mais deux techniques ont été retenues pour le dosage de la créatininémie[28]

❖ **Méthode colorimétrique de Jaffé :**

La créatinine en présence d'acide picrique en milieu alcalin donne un complexe rouge orangé. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration en créatinine. Cette méthode, simple et moins coûteuse, est la plus utilisée bien que le dosage de la créatinine fasse l'objet d'interférences avec des chromogènes (protéines, corps cétoniques, bilirubine ...)

❖ **Méthode enzymatique :**

C'est la méthode la plus spécifique car non soumise à ces interférences. Mais les enzymes utilisables (créatininase et créatinine désaminase) sont limitantes. La réaction est lente, coûteuse, et donc peu utilisée.

2. Tests dynamiques

2-1 Rappel sur la notion de clairance (29)

La clairance d'une molécule est le volume virtuel de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps. Elle permet de mesurer la capacité du rein à contrôler la concentration des substances dans les liquides extracellulaires.

La clairance d'une molécule se calcule par la formule :

$$CI = UV / P$$

- ✓ CI : Clairance ml /min ;
- ✓ U : concentration urinaire de la substance ;
- ✓ V : débit urinaire ml /min ;
- ✓ P : concentration plasmatique de la substance ;

Le marqueur idéal du DFG doit posséder une concentration constante dans le plasma et rester à ce taux tout au long de l'épreuve, être filtré librement et totalement par le glomérule, être éliminé exclusivement par le rein, être stable au cours des situations pathologiques autres que l'insuffisance rénale, n'être ni réabsorbée ni sécrétée par les cellules tubulaires rénales et ne pas se fixer aux protéines plasmatiques[27]. Cette molécule doit également être facile à doser, se conserver correctement et se mesurer par une méthode simple, rapide et peu onéreuse.

2-2 Molécules utilisées

Les molécules utilisées pour la détermination du DFG peuvent être exogènes mais aussi endogènes.

a- Composés exogènes : Gold standard

Ces molécules sont injectées par voie intraveineuse après l'administration d'une dose de charge, puis maintenues à un taux constant dans le plasma afin d'évaluer leurs clairances.

❖ L'inuline :

L'inuline est une molécule de masse moléculaire 5 kd. Elle est filtrée librement par le glomérule rénal. Elle n'est ni réabsorbée, ni sécrétée, ni métabolisée par les cellules tubulaires rénales. Elle possède l'avantage de ne pas être liée aux protéines plasmatiques, de ne pas être toxique et physiologiquement inerte. C'est le marqueur idéal et la méthode de référence car elle est exacte et donne directement le DFG.

Néanmoins, elle n'est pas utilisée en pratique courante vue ses difficultés de réalisation et le prix onéreux de son dosage.

❖ **Les radionucléotides (27) :**

Ce sont des méthodes qui utilisent différentes molécules comme le $^{99}\text{TcDTPA}$, le $^{51}\text{CrDTA}$ et le ^{125}I EDTA. Certes la mesure de ces éléments est très bien corrélée au DFG, considérés comme exactes, mais elles sont coûteuses, exposent aux radiations et donc nécessitent des personnes bien formées et pratiqués dans des laboratoires spécialisés.

b- Composés endogènes : la créatinine

❖ **La clairance de la créatinine endogène**

La clairance de la créatinine endogène, appelée également la clairance urinaire de la créatinine, est définie par le rapport entre la quantité de créatinine excrétée dans les urines et sa concentration plasmatique comme suit :

$$[\text{Créat U}] \times \text{Débit urinaire} / [\text{Créat P}]$$

Cette méthode donne un DFG proche de celui mesuré par les techniques utilisant des traceurs exogènes (Inuline, Cr^{51} - EDTA).

Il s'agit de récolter les urines sur une période de 24h. Le patient est tenu d'éliminer la première urine du matin (à 8h par exemple) et de recueillir l'ensemble des mictions jusqu'au lendemain matin la même heure (figure 11). Ce protocole est plus ou moins contraignant et se trouve malheureusement rarement respecté. Le recueil est difficile chez les enfants, les sujets âgés, grabataire ou ayant des troubles visuels ou de la compréhension.

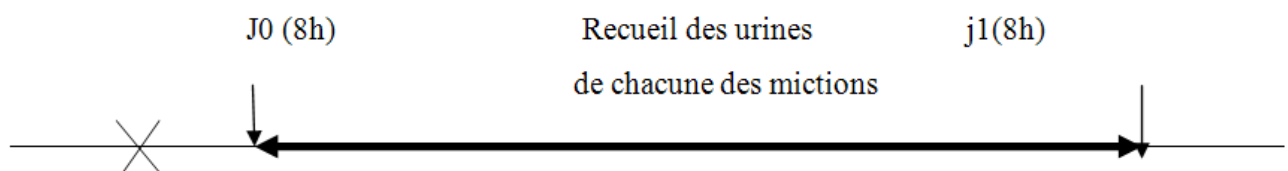


Figure 11: schéma simplifié du protocole de recueil des urines de 24 heures

Des fluctuations quotidiennes importantes de la créatinurie sont rapportée. La créatinine urinaire varie également en fonction de l'âge et du sexe. En effet, la créatinurie est plus basse chez la femme et diminue avec l'âge. D'autre part, L'immobilisation, les dysthyroïdies, certains médicaments (corticoïdes), le régime carné augmentent l'excrétion urinaire de créatinine.

Par ailleurs, la clairance urinaire de la créatinine entraîne une surestimation du DFG d'environ 10 à 20% du fait d'une légère sécrétion tubulaire rénale de créatinine (Créatinine excrétée = créatinine filtrée + créatinine sécrétée)

Vue que la créatininémie varie selon des conditions physiopathologiques et la clairance urinaire de la créatinine est difficilement réalisable, diverses formules prédictives ont été développées pour évaluer la fonction rénale.

❖ **Formules d'estimation du débit de filtration glomérulaire dérivées de la créatininémie**

- **La formule de Cockcroft et Gault :**

L'équation de Cockcroft et Gault a été longtemps utilisée pour évaluer la fonction rénale des patients. Cette équation permet d'estimer la clairance de la créatinine à partir de la créatinine plasmatique, de l'âge, du sexe et du poids selon la formule suivante :

$$\text{Clairance créatinine} = (140 - \text{âge}) \times \text{Poids} \times K / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$$

$$K = 1,24 \text{ pour l'homme ou } 1,04 \text{ pour la femme, Poids en kg}$$

La valeur doit être rapportée à la surface corporelle calculée selon cette formule :

$$SC = \sqrt{\text{poids} \times \text{taille} / 3600}$$

La Clairance de Cockcroft normalisée est calculée comme suit :

$$\text{Clairance} / 1,73 \text{ m}^2 \times \text{Surface corporelle}$$

Pour établir cette formule, Cockcroft a calculé la régression de la créatinurie des 24h en fonction du poids et de l'âge chez 250 malades hospitalisés, de race blanche, âgés de 18 à 92 ans(58)

Cette méthode aide à déterminer le stade d'insuffisance rénale chronique, pour une prise en charge et une thérapeutique adaptée. Néanmoins elle présente plusieurs limites :

- ✓ Elle donne une estimation de la clairance de la créatinine endogène qui dépend de plusieurs facteurs physiopathologiques.
- ✓ Elle est imprécise aux âges extrêmes (plus de 75 ans et moins de 25 ans), aux poids extrême (IMC inférieur à 20kg/m² ou supérieure à 30kg/m²)
- ✓ Elle sous-estime la fonction rénale chez les sujets âgés ;
- ✓ Elle surestime la fonction rénale chez les patients ayant une proportion atypique de masse musculaire (syndrome œdémateux, obésité)
- ✓ Elle n'est utilisable que chez les patients ayant une insuffisance rénale et elle est imprécise chez des sujets ayant une fonction rénale normale (DFG >60 ml/min)

- **Formule MDRD : Modification of Diet in Renal Disease**

Sa mise au point a été faite en 1999 à partir de DFG mesurés par une méthode de référence (clairances isotopiques) et des caractéristiques cliniques et biologiques (âge, sexe, poids, taille, race, urée sanguine et albuminémie) de 1628 patients(59,60)

Il existe une formule complète et une formule abrégée :

Formule MDRD complète :

$$161,5 \times [\text{créatinine P}]^{-0,999} \times \text{âge}^{-0,176} \times 0,762 (\text{♀}) \times 1.18(\text{race noire}) \times \text{BUN}^{-0,170} \times \text{Alb}^{+0,318}$$

Formule MDRD abrégée :

$$175 \times [\text{créatinine P}]^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 (\text{♀}) \times 1.212(\text{race noire})$$

Créatinine en mg/dl

Cette formule, à l'inverse de la formule de *Cockcroft* et *Gault*, a l'avantage d'être normalisée sur la surface corporelle, donc elle exprime directement le DFG en ml/min/1,73m², et elle ne nécessite pas de connaître le poids du patient. En outre, cette méthode est plus juste chez les patients connus atteints de la maladie rénale chronique.

Bien qu'elle soit mise au point à partir des DFG mesurés par une méthode de référence et qu'elle inclue des caractéristiques cliniques et biologiques, cette estimation du DFG reste toujours basée sur la créatininémie.

- **Performances comparées des deux formules pour évaluer la fonction rénale**

Plusieurs études ont comparé la performance des formules de Cockcroft et Gault et MDRD pour évaluer la fonction rénale chez différentes populations et dans différentes situations cliniques (59,61, 63). Les résultats sont discordants. Certaines études ont trouvé une supériorité de l'une ou de l'autre formule chez telle ou telle population (diabétique, obèses, sujet âgé), supériorité non confirmée dans d'autres travaux. Globalement, la formule MDRD semble avoir une performance légèrement supérieure à la formule de Cockcroft chez les malades porteurs d'une insuffisance rénale chronique. Chez les sujets ayant une fonction rénale normale, les deux formules ont une performance équivalente. Cependant, les deux formules sont imprécises chez les sujets ayant des valeurs extrêmes d'âge et de poids et chez les sujets ayant une faible production de créatine (myopathie, paraplégie, végétarien, cirrhose, dénutrition).

Tout de même, la formule MDRD est actuellement considérée comme une mesure au moins aussi (voire plus) fiable de l'évaluation du débit de filtration glomérulaire (62). La corrélation entre le DFG mesuré par une méthode de référence et le DFG estimé par la formule MDRD est bonne ($r=0,88$) et légèrement supérieure à celle de la formule de Cockcroft.

III. La cystatine C : un nouveau marqueur de la fonction rénale

1. Définition

Il s'agit d'un polypeptide non glycosylé, basique (pH à 9,3), composé de 122 acides aminés et dont le poids moléculaire est de 13 kDa. Son comportement rénal peut en faire un bon marqueur de la filtration glomérulaire (64). En effet, cette protéine de la famille des

inhibiteurs des cystéines protéases(70) est produite de façon constante par toutes les cellules nucléées. Sa production chez l'être humain dure toute sa vie. Son faible poids moléculaire ainsi que sa charge positive lui permettent d'être librement filtrée par le glomérule puis complètement réabsorbée par les tubes rénaux où elle est catabolisée(65). Elle ne peut toutefois pas être utilisée comme marqueur urinaire d'une tubulopathie à cause de son instabilité dans les urines.

2. Variations physiologiques :

La production de la cystatine C dans l'organisme est constante dans le temps, indépendante de l'âge, du sexe et de la masse musculaire(69). Sa concentration sanguine ne varie pas au cours du nycthémère(71).

3. Variations pathologiques :

La concentration plasmatique de la cystatine C semble dépendre principalement du TFG (72) mais il est néanmoins possible que des variations de production influencent sa concentration. En effet, une étude a évoqué une possible modification de la production de la cystatine C par la fonction thyroïdienne (73,74) (augmentation en cas d'hyperthyroïdie, diminution en cas d'hypothyroïdie) et par de multiples autres facteurs (inflammation, tabac, etc.)(74).

Cystatine C et cancer :

La cystatine C est un inhibiteur de protéases. L'activité protéasique et anti-protéasique étant augmentée au cours de néoplasie (43), la question majeure qui se pose est l'influence de la présence de la tumeur sur la concentration circulante de cystatine C.

Kos et Stabuc (44) ont rapporté des concentrations de cystatine C significativement plus élevées chez leurs patients souffrant d'un mélanome métastatique ou d'un cancer colo-rectal que chez les patients contrôles. Cependant, le DFG de ces patients n'était évalué que par la

créatinine sérique. Par la suite, Page (45) a décrit une augmentation de la cystatine C non liée à une diminution du DFG (estimée par la clairance de créatinine) dans dix des quarante-cinq cas oncologiques étudiés. Stabuc, (46) en mesurant le DFG par la clairance de créatinine, n'a pas retrouvé de différence de taux de cystatine C chez ses patients présentant une néoplasie qu'elle soit métastatique ou localisée, ce qui infirme les précédents résultats. Finney, (47) chez des patients souffrant d'un myélome, na pas retrouvé de corrélation entre la concentration de paraprotéines, reflet de l'activité de la maladie, et celle de la cystatine C. Enfin, Mojiminiyi (48) n'a pas décrit non plus de corrélation entre la cystatine C et les paramètres hématologiques chez trente-cinq de ses patients présentant une maladie hématologique proliférative (une telle corrélation est retrouvée avec la β_2 -microglobuline).

A la base de ces études, la concentration plasmatique de la cystatine C ne semble pas être influencée de manière significative par un processus néoplasique (49). Néanmoins, ce résultat reste à confirmer par d'autres études utilisant le Gold Standard d'évaluation de la fonction rénale qui est la clairance aux substances endogènes.

4. Indications

Son utilisation est particulièrement importante chez des patients ayant une atteinte rénale modérée. En effet, différentes études ont montré l'intérêt et la supériorité de cette protéine notamment comme marqueur précoce de la néphropathie diabétique et hypertensive (66,67) chez sujet âgé et éventuellement comme marqueur précoce de rejet en transplantation rénale(68).

5. Méthodes de dosage de la cystatine C :

La cystatine C peut être mesurée par techniques immunoenzymatique de type ELISA par compétition (33), par immunoturbidimétrie (PETIA) ou par immunonéphélométrie (PENIA)

IV. Méthodes d'évaluation de l'état nutritionnel :

En plus de l'âge et de l'état inflammatoire, l'état nutritionnel semble être le principal facteur influençant la surveillance de la fonction rénale par la créatininémie et s'intégrant dans la maladie cancéreuse.

La dénutrition est si communément associée à la maladie cancéreuse. Sa prévalence globale, tous cancers confondus, est de l'ordre de 58,5% d'après l'étude réalisée par Dewys et coll (9) et elle est considérée comme une partie intégrante de l'évolution des cancers. En 2005, l'étude Nutricancer a évalué la prévalence chez les patients hospitalisés pour cancer, toutes localisations confondues. La prévalence de la dénutrition était de 49% (10)

Cet état de dénutrition est expliqué par:

- L'anorexie qui est la cause la plus fréquente de la dénutrition chez le cancéreux et qui est due aux troubles du goût et de l'odorat ainsi qu'aux facteurs psychiques.
- La localisation et l'extension métastatique de la tumeur : une tumeur ORL ou œsophagienne peut très rapidement limiter les apports et entraîner un état de dénutrition.
- Les traitements anticancéreux, notamment la radiothérapie et la chimiothérapie voire la corticothérapie qui altèrent l'état nutritionnel soit directement par effet métabolique ou indirectement par l'anorexie et troubles digestifs qu'ils induisent.

De nombreuses études ont évalué l'état nutritionnel chez le patient cancéreux. Plus particulièrement et en 2011 une étude s'est intéressée à l'évaluation de la dénutrition chez des patients atteints de cancers des VADS excluant le cancer du cavum. Cette étude a été effectuée en unité d'hospitalisation à la clinique universitaire ORL du CHU de Grenoble. Cette évaluation a été fondée sur l'interrogatoire, la détermination des indices de dénutrition (indice de Detsky, PP, IMC, NRI) et sur le dosage de l'albumine sérique. Ces données ont été recueillies à l'admission du malade. Ainsi et selon les indices, la prévalence de la dénutrition était estimée à 49,3% (11).

Dans notre approche, les variables anthropométriques prises en compte pour l'évaluation de l'état nutritionnel étaient :

- L'indice de masse corporel : c'est le plus largement utilisé et sur lequel est fondée la classification de l'état nutritionnel selon l'OMS. Il nous a permis de déterminer deux groupes l'un en bon état nutritionnel ($IMC \geq 18,5 \text{ Kg/m}^2$) et l'autre en état de dénutrition ($IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$) et d'en suivre l'évolution depuis la 1^{ière} cure jusqu'à la 6^{ème}. Selon l'IMC, le taux de dénutrition a été initialement de 31,25% et a augmenté progressivement pour atteindre le taux de 43,75% à la 4^{ème} cure (pour le même effectif qui est de 32).
- La perte de poids : une PP inférieure à 5 % n'a pas d'impact sur la survie des patients. Cependant, une PP supérieure ou égale à 10 % a une valeur pronostique en cancérologie, c'est pourquoi ce seuil a été retenu (12).
- Les paramètres biologiques de l'état nutritionnel, ne posent pas le diagnostic du déficit nutritionnel mais permettent de préciser le retentissement et la gravité et aident à contrôler l'efficacité et la tolérance de la prise en charge. Les outils biologiques les plus souvent utilisés pour l'évaluation de l'état nutritionnel sont les protéines plasmatiques : l'albumine et la transthyrétine nommée également préalbumine. Cependant, aucune ne peut être considérée isolément comme un marqueur irréfutable de l'état nutritionnel et en particulier de l'intégrité de la masse cellulaire active (1). L'albuminémie est le marqueur le plus utilisé pour le diagnostic ou le suivi d'une dénutrition. Toutefois, il existe de nombreuses contradictions entre l'utilisation en pratique de l'albumine et les résultats d'études scientifiques. En effet, si l'albuminémie est utilisée pour le diagnostic d'une dénutrition, elle n'est cependant ni corrélée à la masse protéique, ni diminuée dans des dénutritions avérées comme le marasme ou l'anorexie mentale. De plus, la restriction protéino-énergétique n'entraîne pas systématiquement une hypoalbuminémie et une prise en

charge nutritionnelle efficace n'augmente pas toujours l'albuminémie. Pour autant l'albuminémie doit faire partie du bilan nutritionnel, seul ou, mieux, dans un indice composite avec le poids, comme le Nutritional Risk Index (75). L'index PINI a été proposé pour corriger les fluctuations des concentrations des protéines nutritionnelles par un syndrome inflammatoire le cas échéant.

V. Discussion des résultats des patients :

1. Le bilan rénal :

Les moyennes de la créatininémie étaient normales de C1 à C6 avec une augmentation modérée et progressive d'une cure à l'autre (15% à la 6^{ème} cure). Les moyennes de la créatininémie s'approchaient de la limite inférieure de l'intervalle de référence qui est de 60 à 120 $\mu\text{mol/l}$. Les moyennes calculées aux trois premières cures variaient entre 60 et 64 $\mu\text{mol/l}$. Elles ont augmenté progressivement sans dépasser la valeur de 72 $\mu\text{mol/l}$.

Pour les clairances calculées selon Cockcroft et Gault, les moyennes étaient supérieures à 90 $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ du début de la chimiothérapie à la 6^{ème} cure. Les clairances aux cures avancées étaient inférieures à celles du début de traitement. En effet, la clairance à la première cure était de $108 \pm 45 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$. A la 6^{ème} cure, la moyenne de la clairance calculée était de $95 \pm 35 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$. Ainsi, la clairance selon Cockcroft et Gault a diminué de 12% de la 1^{ère} à la 6^{ème} cure.

D'autre part, l'évolution des valeurs de DFG estimées par la formule MDRD était semblable à celles estimées par Cockcroft et Gault durant la chimiothérapie à base de cisplatine. En fait, la moyenne des DFG calculée à la 1^{ère} cure a baissé de 10,5% à la 6^{ème} cure. Avant la 1^{ère} cure, la moyenne du DFG calculée était de $131 \pm 49 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$ tandis qu'à la 6^{ème} cure, la moyenne était de $117 \pm 49 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$.

A noter que les valeurs de clairances estimées par MDRD étaient plus élevées que celles calculées par la formule Cockcroft et Gault. Toutefois, l'absence de mesure précise du DFG par une méthode de référence ne permet pas de conclure quant à la supériorité de l'une ou l'autre formule pour l'estimation du DFG. Cependant, plusieurs arguments existent et démontrent que la formule MDRD surestime le DFG (76).

La Cystatine C n'a été dosée qu'à partir de la 4^{ème} cure. Les résultats des dosages ont objectivé des valeurs élevées de cystatine C et des créatininémies normales mais avoisinant la limite de référence inférieure. La cystatine C aurait augmenté précocement chez ces patients vu que les concentrations de cystatine C étaient plus élevées chez les patients du groupe II (créatininémie normale) que chez les patients du groupe I (créatininémie $\leq 60 \mu\text{mol/l}$). Par conséquent, les clairances urinaires estimées par Cockcroft–Gault et MDRD seraient majorées. En effet, ces valeurs élevées de cystatine C ont été notées à la 4^{ème}, la 5^{ème} et à la 6^{ème} cure. La limite de nos résultats est que le dosage de la cystatine C n'a été effectué qu'à partir de la 4^{ème} cure, par conséquent l'évolution de ces valeurs au cours des premières cures est ignorée. A travers les données de la littérature, la concentration plasmatique de la cystatine C ne semble pas être influencée de manière significative par un processus néoplasique(49). L'augmentation précoce de la Cystatine C chez nos patients cancéreux et sous cisplatine pourrait être en rapport avec la dégradation de la fonction rénale non détectée par la créatininémie et les clairances estimées selon cette dernière. Par conséquent, la cystatine C aurait un rôle dans la détection précoce de l'insuffisance rénale liée à la néphrotoxicité du cisplatine.

2. L'état nutritionnel :

Dans notre étude, l'évaluation de l'état nutritionnel chez des patients atteints de cancers des VADS était nécessaire pour s'expliquer les faibles valeurs de créatinines et pour étudier la corrélation entre l'état nutritionnel et les paramètres rénaux, notamment la cystatine C.

Le point fort de notre démarche est qu'on a mené un suivi de ces patients. Ce suivi était uniquement clinique de la 1^{ère} à la 3^{ème} cure et clinico-biologique de la 4^{ème} à la 6^{ème} cure. Cela nous a permis de mettre en évidence une dégradation de l'état nutritionnel des patients au cours de la chimiothérapie. Parmi les facteurs prédictifs de la perte de poids retrouvés chez notre population, figurent l'anorexie et ou perte de goût (94%) puis la dysphagie et ou l'odynophagie (59%).

Par ailleurs, une discordance entre le taux d'albuminémie et l'état clinique a été observée. En effet, parmi les 12 patients cliniquement dénutris 3 patients seulement ont présenté une hypoalbuminémie. Toutefois, parmi les 20 patients en bon état nutritionnel, 4 patients avaient au contraire une hypoalbuminémie. Une discordance a été également observée entre le taux de la préalbuminémie et l'état clinique. Six patients ont présenté une préalbuminémie normale alors qu'ils étaient cliniquement dénutris et sept patients avaient une hypopréalbuminémie alors qu'ils étaient en bon état nutritionnel clinique. Ainsi la prévalence de la dénutrition chez notre population à la 4^{ème} cure était estimée à 37,5% selon l'IMC, la PP et le NRI.

A l'instar des autres études(11), notre étude a montré l'importance de la dénutrition chez les patients traités pour cancers des VADS. Cette dénutrition pourrait influencer la surveillance rénale par la créatininémie.

3. Etude de la corrélation entre la cystatine C et les autres paramètres biologiques de la surveillance de la fonction rénale :

3-1 Corrélation Cystatine C /Créatininémie

Le premier résultat qui ressort de cette étude est qu'il existe une corrélation positive, significative et modérée entre la cystatine C et la créatininémie à la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure (voir tableau).

De nombreuses études ont étudié cette corrélation. Toutes ont montré la présence d'une corrélation positive et significative entre ces deux marqueurs de la fonction rénale. L'intensité de cette corrélation était variable d'une étude à l'autre.

En effet, Stabuc et al (36) ont démontré, chez 144 personnes cancéreuses, une corrélation entre la

Créatininémie et la clairance urinaire de la créatinine ($r = 0,74$; $p < 0,001$). Mais celle-ci était moindre que celle retrouvée entre la clairance de la créatinine et la cystatine C ($r = 0,84$; $p < 0,001$).

Par ailleurs, une étude a été menée en 2000 au Centre Oscar Lambret (OL). Elle avait pour but l'évaluation de la fonction rénale chez des patients atteints des cancers des VADS et traités par chimiothérapie comprenant le cisplatine. Cette évaluation était réalisée avant la première cure et a concerné 106 patients. Une corrélation positive, significative et forte a également été retrouvée entre la cystatine C et la créatininémie ($r = 0,54$, $p < 0,0001$) (16).

Plus récemment et en 2011, l'équipe de service de biochimie du CHU Farahat Hached en Tunisie, en collaboration avec le service de cardiologie de l'hôpital Fattouma Bourguiba de Monastir ont étudié l'intérêt de la Cystatine C chez les patients coronariens. Le même résultat a été retrouvé mais avec un coefficient de corrélation moins important ($r = 0,185$, $p = < 0,05$) (15).

Le deuxième résultat important qu'il faut souligner est qu'en parallèle de l'augmentation modérée de la cystatinémie, les concentrations de créatinine augmentaient mais restaient toujours dans l'intervalle de référence voire vers la limite inférieure de cet intervalle. Ce constat de créatininémies normales mais basses était à l'origine de la réalisation de cette étude. La question était de savoir si ces valeurs de créatinine, peut être en rapport avec la dénutrition, ne cachaient pas une insuffisance rénale débutante. Dans l'étude réalisée au centre OL, 20 % des patients présentaient une cystatinémie élevée pour des concentrations de créatinine sanguine normales.

Dans notre étude, les valeurs de la créatinine étaient nettement basses chez les patients ayant un IMC < 18,5 Kg/m². La moyenne était de 60 ± 14 µmol /l avec des concentrations allant de 44 à 82 µmol /l. Par contre, les patients présentant un IMC ≥ 18,5 Kg/m² avaient une moyenne de 71 ± 15,5 µmol /l avec une valeur minimale de 53 µmol /l et maximale de 97 µmol /l. Tandis que les concentrations de la cystatine C chez ces deux groupes étaient élevées par rapport aux intervalles de référence selon les tranches d'âge.

Il est connu que la production de la créatinine est liée aux variations de la masse musculaire et du poids. Pour cette raison, les formules de calcul de clairance ont été proposées pour mieux évaluer la fonction rénale. Parmi celles-ci, l'équation Cockcroft et Gault est la plus utilisée. La limite principale de cette équation est l'importance donnée au poids : les valeurs peuvent être faussées chez les personnes très maigres ou très obèses (77). Quant à la performance de l'équation MDRD, celle-ci varie en fonction des caractéristiques cliniques (l'âge, l'IMC), ethniques et en fonction du DFG(6). En fait, des études ont montré que la performance de l'équation est moins bonne pour les DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² (insuffisance rénale légère ou fonction rénale normale) et mesurés par une méthode de référence ; l'équation tend à sous-estimer le DFG(41,42). L'avantage de la cystatine C est que sa concentration est indépendante de l'âge, du sexe et de la masse musculaire(37,34). Son intérêt dans le diagnostic d'une insuffisance rénale débutante chez le diabétique, l'hypertendu(66,67), le sujet âgé et le transplanté rénal a été montré(68).

Tableau XXVI : Tableau comparatif de la corrélation entre la cystatine C et la créatininémie.

	Etude de Stabuc et al		Centre OL		CHU FH		Notre étude					
							4 ^{ème} cure		5 ^{ème} cure		6 ^{ème} cure	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Coefficient de Corrélation	0,74	<0,001	0,54	<0,0001	0,185	0,03	0,55	0,001	0,47	0,018	0,6	0,008

CHU FH : Farahat Hached et hôpital Fattouma Bourguiba

3-2 Corrélation Cystatine C /Cl CG :

Une corrélation significative négative entre la cystatine C et la CLCG a été retrouvée. Les coefficients de corrélation avant la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure étaient respectivement de -0,37, -0,58 et -0,56 ($p > 0,05$).

L'étude tunisienne citée plus haut a rapporté également la présence d'une corrélation négative et significative entre la cystatine C et la clairance calculée par Cockcroft et Gault ($r = -0,145$, $p = 0,003$). Dans notre étude, les coefficients de corrélation en valeur absolue étaient plus élevés ce qui témoigne d'une relation plus forte, en d'autre terme que les concentrations élevées de cystatine C sont corrélées avec les faibles valeurs de la CL Cr calculée par la méthode de Cockcroft.

Tableau XXVII: Corrélation entre la cystatine C et la Clairance calculée selon Cockcroft et Gault dans notre série et dans la série tunisienne.

	Etude tunisienne		Notre étude					
			4 ^{ème} cure		5 ^{ème} cure		6 ^{ème} cure	
	r	p	r	p	r	P	r	p
Coefficient de corrélation	-0,145	0,003	-0,37	0,033	-0,58	0,002	-0,56	0,014

3-3 Corrélation Cystatine C et DFG calculée selon MDRD

A l'instar de l'étude tunisienne, notre étude a également retrouvé une corrélation négative et significative entre la cystatine C et le DFG calculé selon MDRD (voir le tableau). Les coefficients de corrélation étaient plus élevés en valeur absolue que celui retrouvé dans l'étude tunisienne.

Tableau XXVIII : Corrélation de la Cystatine C et le DFG calculée selon MDRD

	Etude tunisienne		Notre étude					
			4 ^{ème} cure		5 ^{ème} cure		6 ^{ème} cure	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Coefficient de corrélation	-0,15	0,001	-0,54	0,001	-0,5	0,010	-0,56	0,014

3-4 Conclusion :

Les résultats de notre étude sont en accord avec les études précédemment réalisées sur l'existence d'une corrélation significative et positive entre la cystatine C et la créatinine et une corrélation négative entre ce nouveau marqueur de la fonction rénale et les clairances calculées par les deux méthodes. Toutefois, les valeurs élevées de cystatine C chez les patients sous cisplatine pour des clairances et des créatinines normales implique le rôle fort probable de ce marqueur dans le diagnostic d'une insuffisance rénale débutante chez cette population.

4. Etude de la corrélation entre l'âge /cystatine C et l'âge /les autres paramètres de la fonction rénale.

4-1 Corrélation âge /Cystatine C, âge/créatininémie

L'analyse statistique des résultats montre l'absence de corrélation entre l'âge des patients et la Cystatine C ($\geq 0,05$). La corrélation entre l'âge et la créatininémie était cependant positive et significative ($r=0,35, p=0,04$).

Dans l'étude tunisienne (15), une corrélation positive et significative a été retrouvée entre âge/ cystatine C et âge /Créatininémie. Cependant la corrélation avec la créatinine était plus significative

Les résultats de l'étude menée au Centre Oscar Lambret ont également rapporté la présence d'une corrélation positive entre la cystatine C et l'âge. Cependant, cette corrélation était d'une part très faible ($r = 0,21, p = 0,02$) et d'autre part aucune corrélation n'était trouvée entre l'âge et la créatinine. Cette discordance pourrait être expliquée par les disparités existantes entre ces études, bien au niveau de l'effectif qu'au niveau des caractéristiques des populations étudiées : l'âge, le sexe, caractéristiques cliniques.

Tableau XXIX: Tableau comparatif des coefficients de corrélations âge/cystatine C, âge/Créatininémie.

	L'étude tunisienne		Centre Oscar Lambret		Notre étude	
	r	p	r	p	r	p
Corrélation Age/Cystatine C	<i>0,254</i>	<i>0,003</i>	<i>0,21</i>	<i>0,02</i>	0,16	0,38
Corrélation Age/Créatininémie	<i>0,039</i>	<i>0,0001</i>	0,07	0,47	<i>0,35</i>	<i>0,04</i>

4-2 Correlation Age /CL CG, Age /DFG MDRD

Une corrélation négative et significative a été retrouvée seulement entre l'âge et la clairance MDRD. Par contre, dans l'étude tunisienne une corrélation négative et significative a été démontrée aussi bien entre l'âge/CI CG et l'âge /DFG MDRD.

Tableau XXX : Tableau comparatif de corrélation Age /CL CG et Age/MDRD

Corrélation	Etude tunisienne		Notre étude	
	r	p	r	p
Age/CICG	<i>-0,363</i>	<i>0,0002</i>	0,05	0,75
Age/DFG MDRD	<i>-0,151</i>	<i><0,01</i>	<i>-0,46</i>	<i>0,007</i>

5. Corrélation entre l'état nutritionnel et les paramètres rénaux

5-1 Corrélation créatininémie/état nutritionnel

Les résultats de notre étude à la quatrième et la cinquième cure concordent avec l'étude effectuée au Centre Oscar Lambret sur l'existence d'une corrélation positive et significative entre le poids et la créatininémie et l'absence d'une corrélation de cette dernière avec les paramètres biologiques de l'état nutritionnel. Par ailleurs, notre étude a vérifié la présence d'une corrélation entre ce paramètre rénal et les éléments suivants :PP ($r = -0,41$), IMC ($r=0,36$) et NRI ($r=0,36$) à la quatrième cure. Cependant, à la cinquième cure, la PP n'était pas corrélée à la créatininémie. Alors qu'à la sixième cure aucun des paramètres cliniques et biologiques n'était corrélé à la créatininémie. Cette disparité pourrait s'expliquer que par la diminution de l'effectif de notre population.

Toutefois, l'étude tunisienne a révélé la présence d'une corrélation significative mais négative et minime entre la créatininémie et l'IMC. (voir le tableau ci-dessous). Dans notre étude, des chiffres bas d'IMC ont été notés à la quatrième et la cinquième cure avec respectivement des moyennes de $20 \pm 4,61 \text{ Kg/m}^2$ et $20 \pm 4,83 \text{ Kg/m}^2$. Toutefois, dans l'étude tunisienne, la moyenne était de $28,51 \pm 5,2 \text{ Kg/m}^2$. Cette différence pourrait être à l'origine de discordance quant à la corrélation créatininémie / IMC.

Tableau XXXI : Tableau comparatif de la corrélation créatininémie/état nutritionnel entre les trois études

	Etude tunisienne		Etude COL		Notre étude					
	Créatininémie		Créatininémie		Créatininémie C4		Créatininémie C5		Créatininémie C6	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	P
Poids	–	–	0,54	<0,0001	0,47	0,006	0,45	0,021	0,36	0,12
PP	–	–	–	–	-0,41	0,018	-0,34	0,08	-0,27	0,25
IMC	-0,057	0,0001	–	–	0,36	0,039	0,48	0,01	0,33	0,16
ALB	–	–	0,23	0,12	0,22	0,22	0,20	0,31	0,37	0,11
PréAlb	–	–	0,17	0,75	0,01	0,95	0,10	0,62	-0,03	0,90
PINI	–	–	0,14	0,24	-0,073	0,69	-0,29	0,16	-0,08	0,75
NRI	–	–	–	–	0,36	0,039	0,33	0,10	-0,40	0,08

5-2 Corrélation Cystatine C /état nutritionnel

Notre étude et celle menée au Centre Oscar Lambret s'accordent sur le fait que la Cystatine C n'est pas corrélée aux paramètres biologiques de l'état nutritionnel.

Notre travail a également vérifié l'absence d'une corrélation entre la Cystatine C et les paramètres de surveillance clinique, à savoir de l'état nutritionnel le poids, la PP et l'IMC. En revanche, ce paramètre rénal s'est révélé corrélé au poids dans l'étude du Centre Oscar Lambret et à l'IMC dans l'étude tunisienne.

Dans l'étude du Centre Oscar Lambret, la corrélation apparaît plus élevée entre le poids et la créatininémie ($p < 0.0001$) qu'entre le poids et la cystatine C ($p = 0.005$).

**Tableau XXXII : Tableau comparatif des corrélations Cystatine C/état nutritionnel
entre les trois études**

	Etude tunisienne		Etude COL		Notre étude					
	Cystatine C		Cystatine C		Cystatine C 4		Cystatine C 5		Cystatine C 6	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	P
Poids	-	-	0,27	0,005	0,18	0,31	0,07	0,73	0,41	0,20
PP	-	-	-	-	-0,10	0,58	-0,09	0,65	0,002	0,49
IMC	- 0,021	0,005	-	-	0,17	0,35	0,15	0,66	0,16	0,50
ALB	-		-0,21	0,15	-0,18	0,31	-0,02	0,89	-0,18	0,46
PréAlb	-	-	0,05	0,74	-0,27	0,13	0,11	0,58	-0,15	0,55
PINI	-	-	0,14	0,23	0,12	0,48	-0,23	0,26	0,08	0,76
NRI	-	-	-	-	-0,05	0,78	0,01	0,93	-0,14	0,57

5-3 Corrélation des clairances estimées par CG et MDRD/état nutritionnel

Notre approche a mis en évidence la présence d'une corrélation entre la clairance estimée selon MDRD et les données cliniques de l'état nutritionnel à la quatrième cure .Toutefois, à la cinquième cure, seule la PP n'était pas corrélée à cette clairance alors qu'aucun paramètre n'était corrélé avec cette dernière à la sixième cure. Par ailleurs, à travers les trois cures aucun des paramètres biologiques de l'état nutritionnel n'était corrélé à cette clairance. Dans l'étude tunisienne, une corrélation entre la clairance estimée par MDRD et l'IMC a été retrouvée alors que la corrélation de cette clairance avec les paramètres biologiques n'a pas été étudiée.

Tableau XXXIII : Tableau comparatif de corrélation CL MDRD /état nutritionnel

	MDRD							
	Etude tunisienne		Notre étude					
			4 ^{ème} cure		5 ^{ème} cure		6 ^{ème} cure	
	r	p	r	P	r	P	r	p
Poids	–	–	-0,46	0,007	-0,49	0,01	-0,40	0,08
PP	–	–	0,43	0,014	0,35	0,08	0,33	0,16
IMC	-0,038	<0,01	-0,46	0,007	-0,58	0,002	0,45	0,08
ALB	–	–	-0,11	0,54	-0,10	0,60	-0,31	0,18
PréAlb	–	–	0,69	0,70	-0,11	0,58	-0,10	0,68
PINI	–	–	0,064	0,72	0,41	0,04	0,21	0,40
NRI	–	–	-0,24	0,17	-0,27	0,18	-0,40	0,08

Quant à la clairance estimée selon Cockcroft et Gault, elle n'était pas corrélée aux paramètres rénaux cliniques et biologiques dans notre étude. Par contre une corrélation significative et positive entre cette clairance estimée et l'IMC dans l'étude tunisienne a été rapportée.

Tableau XXXIV : Tableau comparatif de corrélation de CI CG/état nutritionnel

	CI CG							
	Etude tunisienne		Notre étude					
			4 ^{ème} cure		5 ^{ème} cure		6 ^{ème} cure	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Poids	–	–	0,24	0,17	0,10	0,61	0,04	0,86
PP	–	–	-0,16	0,36	-0,07	0,73	-0,05	0,82
IMC	0,255	0,0001	0,18	0,31	-0,03	0,88	-0,03	0,90
ALB	–	–	0,12	0,51	0,18	0,38	0,008	0,97
PréAlb	–	–	0,19	0,28	0,16	0,45	0,03	0,89
PINI	–	–	-0,09	0,62	0,17	0,42	0,03	0,89
NRI	–	–	0,14	0,43	0,14	0,47	0,002	0,99

Au total, L'étude effectuée dans le Centre Oscar Lambret a objectivé la présence d'une forte corrélation entre la créatininémie et le poids. Cette dernière était plus élevée ($p < 0,0001$) que la corrélation retrouvée entre la Cystatine C et le poids ($p = 0,005$).

Tandis qu'aucun de ces deux paramètres rénaux n'était corrélé aux paramètres biologiques de l'état nutritionnel (L'albuminémie, la préalbumine, PINI)

De même dans notre étude, aucune corrélation n'a été détectée entre les paramètres rénaux étudiés (Créatininémie, Cystatine C, CI CG,MDRD) et paramètres biologiques de l'état nutritionnel .Hormis la créatininémie, les paramètres de la fonction rénale ne sont pas retrouvés corrélés au NRI.

Tout de même, notre approche a élucidé une corrélation de la créatininémie et MDRD avec le poids,la PP et l'IMC, alors qu'aucune corrélation n'a été détectée de ces derniers paramètres avec la Cystatine C et CI CG.

Quant à l'étude menée chez les coronariens tunisiens, une corrélation entre les paramètres rénaux et l'IMCa été vérifié. La créatininémie était retrouvée plus corrélée à l'IMC que la Cystatine C.

6. Corrélation entre l'état inflammatoire et les paramètres rénaux

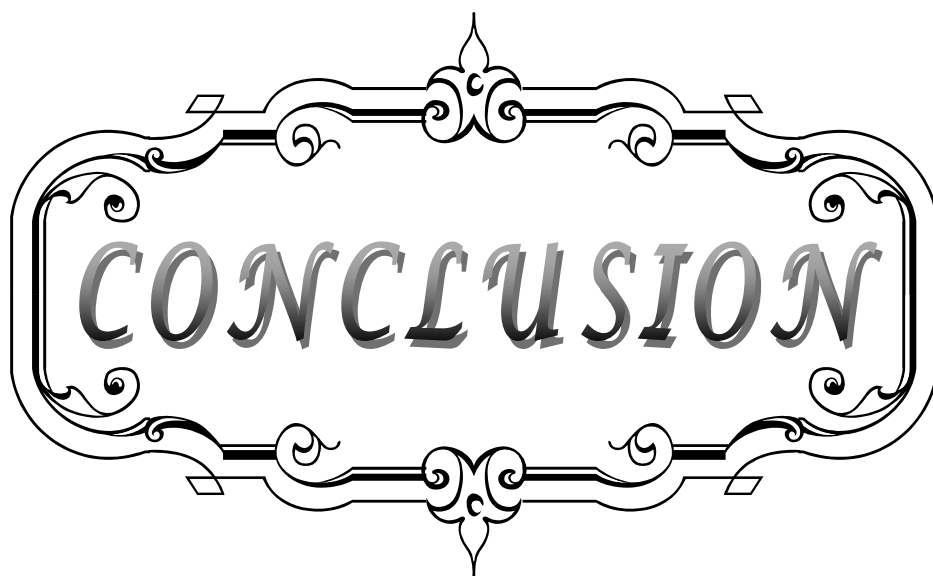
Etant donné que la cystatine C a pour rôle physiologique d'inhiber les protéases à cystéine (32), sa production n'est pas influencée par les phénomènes inflammatoires. En effet, d'après Randers et al (31) chez les personnes ayant une protéine C réactive (CRP) très élevée, il n'y a pas de corrélation entre une forte concentration en CRP et la cystatine C.

De même dans notre travail, aucune corrélation n'a été détectée entre la cystatine C et la CRP.Même constat pour les autres paramètres rénaux.

Des études ont suggéré, et n'ont pas démontré, la présence d'une relation de causalité entre l'inflammation et la cystatine C en étudiant la corrélation entre la Cystatine C et la CRP(38,39,40). En effet, une étude a évalué le risque cardiovasculaire et le risque du décès chez les sujets âgés et a démontré les présences des chiffres élevés et de cystatine C et de CRP et qui ont été significativement corrélées à l'incidence élevée du risque cardiovasculaire et du décès. C'est dire que même en absence de corrélation entre la Cystatine C et la CRP, une corrélation

statistiquement significative aurait trouvé car l'augmentation de ces deux composants indique l'augmentation du risque cardiovasculaire et du décès.

D'autres auteurs ont vérifiés l'absence de corrélation de cystatine C et de la créatininémie avec les protéines de l'inflammation telles la CRP, l'orosomucoïde, l'haptoglobine et l'amyloïde A sérique (SAA)(37).

A decorative, ornate frame with a central oval shape. Inside the oval, the word "CONCLUSION" is written in a bold, serif, all-caps font. The frame is composed of intricate scrollwork and floral patterns, with a central vertical axis and symmetrical design on both sides.

CONCLUSION

La prévention de l'insuffisance rénale au cours de la chimiothérapie à base de cisplatine passe essentiellement par une surveillance correcte de la fonction rénale.

En routine, le DFG est estimé en utilisant des formules prédictives : la formule MDRD et la formule de Cockcroft–Gault. La fiabilité de ces formules repose sur celle du dosage de la créatinine. Or celle-ci dépend de plusieurs facteurs physiopathologiques et plus essentiellement l'âge, la masse musculaire et l'état nutritionnel du patient.

La dénutrition avérée est associée à la maladie cancéreuse et plus particulièrement aux cancers des VADS .Cette dénutrition s'aggrave au cours de la chimiothérapie et influence la surveillance de la fonction rénale par la créatininémie.

Notre étude témoigne de la présence de chiffres bas mais normaux de créatininémieschez les patients colligés ; ce qui a surestimé les clairances estimées selon Cockcroft et MDRD.Toutefois, des chiffres élevés de Cystatine C ont été soulignés chez ces patients et cela témoigne de l'élévation précoce de ce paramètre. Ce constat est probablement le signe de la dégradation du DFG indétectable par les méthodes habituelles de surveillance de la fonction rénale utilisées à ce jour pour le suivi de nos patients.

Pour confirmer le rôle de la cystatine C dans le diagnostic précoce de l'insuffisance rénale chez les patients cancéreux sous chimiothérapie à base de cisplatine, il est important de reprendre une étude plus large en assurant la surveillance de la fonction rénale par le dosage de la cystatine C dès l'instauration de la première cure mais surtout en incluant une méthode de référence d'évaluation de la fonction rénaleet ce afin de pouvoir donner des recommandations concernant la prescription de la cystatine C qui reste jusqu'au jour d'aujourd'hui un paramètre plus coûteuxque la créatinine.

Par ailleurs, contrairement à la créatininémie, la Cystatine C, n'était pas corrélée aux indicateurs de l'état nutritionnel et à l'âge. Néanmoins, aucune corrélation n'a été prouvée entre ces deux paramètres et l'état inflammatoire, mais l'effectif reste minime.

Annexe I :

Fiche d'exploitation

Identité :

Nom et prénom :

Age :

Sexe :

Numéro du dossier :

Adresse :

Numéro du téléphone :

Niveau socio-économique :

Données cliniques :

Type de cancer :

Type histologique :

Le stade TNM :

Le protocole thérapeutique :

➤ La chimiothérapie :

Protocole :

Dose du cisplatine /cure :

Nombre de cures de cisplatine :

➤ Radiothérapie :

➤ Chirurgie :

L'évaluation clinique de l'état nutritionnel :

➤ Poids 6 mois avant le diagnostic :

➤ Type d'alimentation : solide ☐

liquide ☐

mixte ☐

➤ Perte de poids (PP) :

➤ Les causes de PP si le cas se présente :

Anorexie ☐

Douleur ☐

Dysphagie ☐

Perte de goût ☐

Autre : ☐

➤ Poids (Kg)

C1	C2	C3	C4	C5	C6

➤ IMC(Kg /m2) :

C1	C2	C3	C4	C5	C6

Données biologiques :

Bilan nutritionnel :

	C4	C5	C6
L'albumine g /l			
La pré albumine mg/l			
NRI			
PINI			

Bilan rénal :

	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Urée						
Créatinine umol/l						
Cl CG ml /min/1,73m2						
CL MDRD ml /min/1,73m2						
Cystatine Cmg/l						

Bilan inflammatoire :

	C4	C5	C6
CRP mg/l			
Orosomucoide mg/l			

RESUMES

Résumé :

La cystatine C est un nouveau marqueur de la fonction rénale. L'objectif de notre étude est de montrer l'apport de la cystatine C dans la surveillance de la fonction rénale chez les patients sous cisplatine.

On a mené une étude prospective chez des patients atteints des cancers des voies aéro-digestives supérieures ayant reçus au moins 3 cures de chimiothérapie à base de cisplatine (75mg/m² /cycle). Ces patients ont été pris en charge au sein du service d'oncologie radiothérapie, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, sur une période allant de Mars 2011 au Mars 2013. Chez cette population, on a évalué avant la 4^{ème}, la 5^{ème} et la 6^{ème} cure l'état nutritionnel, l'état inflammatoire et la fonction rénale. L'évaluation de cette dernière était basée sur la cystatine C, la créatininémie, et les clairances calculées selon Cockcroft et Gault et Modification of Diet in Renal disease (MDRD).

Le test de Spearman a été utilisé pour l'analyse statistique. Le seuil de significativité a été fixé à $\alpha = 0,05$

Trente deux patients ont été inclus dans l'étude. Des moyennes de cystatine C supérieures à la limite supérieure des intervalles de référence selon les tranches d'âge ont été observées contre des moyennes de créatininémies incluses dans l'intervalle de référence..

Une corrélation significative a été observée entre cystatine C et ces paramètres : la créatininémie et les clairances estimées selon Cockcroft et Gault et MDRD.

Contrairement à la créatininémie, la cystatine C n'est pas corrélée aux paramètres suivants : l'âge, le poids, l'index de masse corporelle et la perte de poids.

Aucune corrélation n'a été détectée entre les paramètres rénaux, notamment la cystatine et les paramètres biologiques de l'état nutritionnel d'une part et l'état inflammatoire d'autre part ;

Ces résultats suggèrent que le dosage de cystatine C puisse être envisagé chez les patients dénutris pour une meilleure surveillance de la fonction rénale. Mais une étude plus large doit être menée afin de déterminer un protocole de surveillance adéquat.

Summary

Cystatin C is a new marker of renal function. The end of our study is to show the contribution of cystatin C in the monitoring of renal function in patients receiving cisplatin.

We conducted a prospective study in patients with cancers of the upper aerodigestive tract who received at least three cycles of chemotherapy with cisplatin (75mg/m² / cycle). Patients were supported within the service Oncology Radiotherapy of the Mohammed VI University Hospital, over a period from March 2011 to March 2013. The nutritional status, the inflammatory status and the renal function was evaluated in this population before the 4th, the 5th and the 6th cure. The evaluation of the latter was based on cystatin C, creatinine, and clearances calculated by Cockcroft and Gault Modification of Diet in Renal disease (MDRD).

The Spearman test was used for statistical analysis. The significance level was set at $p < 0.05$.

Thirty-two patients were included in the study. Mean cystatin c above the upper limit of the reference intervals according to age were observed against average bass creatinine levels.

A significant correlation was observed between cystatin C and these parameters and creatinine clearances estimated by Cockcroft–Gault and MDRD.

Unlike creatinine, cystatin c is not correlated with the following parameters: age, weight, body mass index and weight loss.

No correlation was detected between renal parameters and biological parameters of nutritional status on the one hand and the inflammatory state of the other;

These results suggested that the determination of cystatin C may be considered in malnourished patients for better monitoring of renal function.

ملخص

السيستاتينس مؤشر جديد لوظيفة الكلية. الهدف من دراستنا هاته هو بيان وضيفة السيستاتين س في مراقبة الكلية عند المرضى المعالجون بالسيستاتين س. قمنا بدراسة استكشافية على المرضى المصابين بسرطان المسالك الهوائية و الهضمية العليا و الدين تلقوا على الأقل ثلاث حصص من العلاجات الكيميائية أساسها السيسبلاتين 75مغ/م2/دورة. هؤلاء المرضى يعالجون بقسم الانكولوجية و العلاج بالأشعة بالمركز ألاستشفائي الجامعي محمد السادس. و ذلك بالفترة الممتدة بين مارس 2011 و مارس 2013. عاينا عند هاته العينة الوظيفة الغذائية , الالتهابية و وضيفة الكلية, و ذلك قبل الحصص الرابعة, الخامسة و السادسة كل على حده. تقيم هاته الأخيرة كان مبنيا على :

السيستاتينس, الكرياتنين, تخليص الكرياتنين المقدرة بالصيغتين COCKCROFT ET GAULT وMDRD.

التحليل الإحصائي تم باختبار SPERMAN. عتبة المغزى هي ≥ 0.05 . 32 مريضا ادمجوا في هاته الدراسة. معدلاتالسيستاتين س اكبر من الحافة العليا. الفواصل المرجعية حسب الشرائح العمرية لوحظت في مقابل معدلات منخفضة للكرياتنين. لوحظ كذلك ارتباط معنوي بين السيستاتينس و المعايير التالية :الكرياتنين المقدرة حسب COCKCROFT ET GAULT و MDRD. عكسالكرياتنين, السيستاتين س لم ترتبط بالمعايير التالية : العمر, الوزن, مؤشر الكتلة الجسمية و فقدان الوزن.

لم يسجل أي ارتباط بين المعايير الكلوية و المعايير البيولوجية من جهة و الحالة الالتهابية من جهة أخرى. النتائج المحصلة تقترح افتحاص السيستاتين س لدى المرضى المصابون بسوء التغذية من اجل مراقبة أنجع لوظيفة الكلية.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP.**
Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR.
Kidney Int 1994; 46 (Suppl 47).
2. **Tian S, Kusano E, Ohara T, Tabei K, hoh Y, Kawai T, Asano Y.**
Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases.
Clin Nephrol 1997 ; 8(2): 104–8.
3. **Vinge E, Lindergard B, Nilsson–Ehle P, Grubb A.**
Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue *mass* and glomerular filtration rate in healthy adults.
Scand J Clin Lab Invest 1999 ; 59(8) : 587–92
4. **Védrine, C. Chargari , S. Le Moulec, M. Fayolle, B. Ceccaldi, O. Bauduceau.**
Chimiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures.
Cancer/Radiothérapie.10.1016/j.canrad.2007.11.005
5. **Perrone RD, Modias NE, Levey AS.**
Serum creatinine as an index of renal function : new insights into old concepts.
Clin Chem 1992 ; 38 :1933–53.
6. **Prigent A.**
Monitoring renal function and limitations of renal function tests.
Sem Nucl Med 2008;38:32–46.
7. **EscudierB.**
Tolérance rénale du cisplatine .
La Revue de Médecine Interne, Volume 17, Issue 6, June 1996, Pages 450–451
8. **HébuterneX,. LemariéE,. MichalletM,. Beauvillain de MontreuilC,. GoldwasseF.**
Prévalence de la dénutrition au cours du cancer : une enquête nationale un jour donné
Nutr Clin Metabol, 20 (2006), p. S86 [Résumé]
9. **Dewys W.D. et al.**
Pronostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients.
Eastern Cooperative Group. Am J Med 1980; 69: 491–7.1
10. **Beauvillain de Montreuil C. et al.**
Prévalence de la dénutrition chez les patients porteurs d'un cancer des VADS : étude un jour donné. In : Les cancers du plancher buccal. La chirurgie minimale invasive.
EDK Paris ©, 2008, pp171–6.

11. **Righini C.A, Timi .N, . Junet P, . Bertolo A, . Reyt E, . Atallah. I ;**
Évaluation du statut nutritionnel, lors du diagnostic, des patients traités pour un cancer des voies érodigestives supérieures (VADS).
Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie cervicofaciale. Volume 130, Issue 1, February 2013, Pages 8-14
12. **Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al.**
Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients.
Am J Med 1980;69:491—7.
13. **Banks WA.**
Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier.
Nutrition. 2001;17:434-7.
14. **Christian Aussel a,b, Luc Cynober b,c**
Is serum albumin a marker of nutritional status
Artificial Organs Volume 27, Issue 8, pages 681-686, August 2003
15. **Dandana A, et al.**
Intérêt du dosage de la cystatine C chez des patients coronariens tunisiens.
Immunol Biol Spec (2012), doi:10.1016/j.immbio.2011.10.005
16. **Penela N,;. Nguyenb M,;. Degardina M.**
Evaluation de la fonction glomérulaire par le dosage de la cystatine C. Absence d'influence de l'état nutritionnel.
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, Volume 15, Issue 4, Pages 255-257.
17. **Vincent Launay-Vacher, Corinne Isnard-Bagnis, Nicolas Janus, Svetlana Karie, Gilbert Deray .**
Chimiothérapie et toxicité rénale.
Bull Cancer 2008; 95 (Suppl. FMC) : F96-1035
18. **Meijer S, Mulder N, Sleijfer D, et al.**
Nephrotoxicity of cis-diamminedichloride platinum [CDDP] during remission induction and maintenance chemotherapy of the testicular carcinoma.
Cancer Chemother Pharmacol 1982 ; 8 : 27-30.
19. **Brock PR, Koliouskas DE, Barratt TM, Yeomans E, Pritchard J.**
Partial reversibility of cisplatin nephrotoxicity in children.
J Pediatr. 1991 Apr;118(4 Pt 1):531-534

20. **Safirstein R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J.**
Cisplatin nephrotoxicity.
Am J Kidney Dis 1986;8:356-67.
21. **Corinne Isnard-Bagnis a, Bruno Moulin b, Vincent Launay-Vacher a, Hassan Izzedine a, Isabelle Tostivint a, Gilbert Deray a**
Toxicité rénale des anticancéreux.
Néphrologie et thérapeutique 10.1016/j.nephro.2004.12.001.
22. **Ozols R, Corden B, Jacob J, Wesley M, Ostchega Y, Young R.**
High-dose cisplatin in hypertonic saline.
Ann Intern Med 1984;100:19-24.
23. **Castiglione F, Dalla Mola A, Porcile G.**
Protection of normal tissues from radiation and cytotoxic therapy: the development of amifostine.
Tumori. 1999 Mar-Apr;85(2):85-91.
24. **Litterst C, Torres I, Guarino A.**
Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP.
J Clin Hemat Oncol 1977;7:169-78.
25. **Safirstein R, Miller P, Guttenplan J.**
Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney.
Kidney Int 1984;25:753-8.
26. **Launay-Vacher V, Mercadal L, Deray G.**
Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal.
Méditations International P, ed; 2003. GPR Anticancéreux. 2e Édition.
27. **Swan SK.**
The search continues- an ideal marker of GFR.
Clin Chem. 1997; 43(6):913-4.
28. **B. Dussol**
Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale
Immuno-analyse & Biologie Spécialisée Volume 26, Issue 1, February 2011, Pages 6-12

29. **Priece CP, Finney H.**
Developments in the assessment of glomerular filtration rate. Clin Chim Acta. 2000; 297:55–66.
30. **Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Priece CP.**
Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int. 1995; 47:312–8.
31. **Randers E, Erlandsen EI**
Serum Cystatin C as an Endogenous Marker of the Renal Function – a Review. Clin Chem Lab Med. 1999; 37(4):389–395.
32. **Mussap M, Plebani M, Fanos V, Bertelli L, Pesee M, Ruzzante N, Varagnolo M, Zaninotto M, Cataldi L.**
Serum cystatin C in healthy full-term newborns: preliminary reference values for a promising endogenous marker of glomerular filtration rate. Prenat Neonat Med. 1997; 2:338–42.
33. **Martin A.**
Introduction au laboratoire de biochimie médicale.
Collection Ellipses. Edition Marketing. 1995p 54.
34. **Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A.**
Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. Clin Chem. 1994; 40(10):1921–6.
35. **Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Priece CP.**
Initial evaluation of cystatin C asurement by particle-enhanced immunonephelometry on the Behring nephelometer systems (BNA, BN II). Clin Chem. 1997; 43(6):1016–22.
36. **Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE.**
Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: Use in cancer patients before and during chemotherapy. Clin Chem. 2000; 46(2): 193–7.
37. **Anders Grubb, Jonas Björk, Ulf Nyman, Joanna Pollak,1,5 Johan Bengzon,4 Gustav Östner,1 and Veronica Lindström1**
Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation
Scand J Clin Lab Invest. 2011 April; 71(2): 145–149.

38. **Taglieri N, Koenig W, Kaski JC.**
Cystatin C and cardiovascular risk. Clin Chem. 2009;55:1932-43.
39. **Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D.**
Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. Clin Chem. 2005;51:321-7.
40. **Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, Hillege HL, deZeeuw D, Curhan GC, deJong PE.**
Factors influencing cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int. 2004;65:1416-21
41. **Levey AS, Coresh J, Greene T, et al.**
Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006;145:247-54.
42. **Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al.**
Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. J Am Soc Nephrol 2007;18:2749-57.
43. **Sloane BF.**
Suicidal tumor proteases. Nat Biotechnol 1996 ; 14 : 826-7.
44. **Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brunner N.**
Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression.
Clin Chem 1998; 44 : 2556-7.
45. **Page MK, Bukki J, Luppia P, Neumeier D.**
Clinical value of cystatin C determination. Clin Chim Acta 2000; 297 : 67-72.
46. **Stabuc B, Vrhovec L, Stabuc-Silih M, Cizej TE.**
Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C : Use in cancer patients before and during chemotherapy. Clin Chem 2000; 46 : 193-7.
47. **Finney H, Williams AH, Price CP.**
Serum cystatin C in patients with myeloma. Clin Chim Acta 2001; 309 : 1-6.

48. **Mojiminiyi OA, Marouf R, Abdella N, Kortom M, Abdul-Razzak R.**
Serum concentration of cystatin C is not affected by cellular proliferation in patients with proliferative haematological disorders. *Ann Clin Biochem* 2002; 39 (Pt 3) : 308–10.
49. **P. Delanaye, J.-P. Chapelle, J. Gielen, J. M. Krzesinski et G. Rorive.**
L'intérêt de la cystatine C dans l'évaluation de la fonction rénale. *Néphrologie* Vol. 24 n° 8 2003, pp. 457–468
50. **B. Dussol.**
Methods of exploration of the renal function: Interest and limits of the formulae allowing to estimate the renal function
Doi : 10.1016/j.immbio.2010.12.001
51. **B. Dussol**
Fonction rénale : comment la mesurer ? Comment interpréter les mesures ? [1–1224] –
Doi : 10.1016/S1634-6939(09)48423-0
52. **Andrew AS,**
Measurement of renal function in chronic renal disease
Kidney Int. 1990 Jul;38(1):167–84.
53. **Perrone RD, Madias NE, Levey AS**
Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992 Oct;38(10):1933–53.
54. **JA Shannon**
The renal excretion of creatinine in man – *Journal of Clinical Investigation*, 1935 – *J Clin Invest.* 1935 July; 14(4): 403–410.
55. **J Brod, JH Sirota**
The renal clearance of endogenous “creatinine” in man – *J Clin Invest.* 1948 Sep;27(5):645–654.
56. **Walser M**
Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure–
Am J Kidney Dis. 1998 Jul;32(1):23–31
57. **Shemesh O, Golbetz H, KRiss JP, Myers BD**
Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients– *Kidney Int*, 1985 – nature.com

58. **Cockcroft DW, Gault MH**
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine–
Nephron, 2008 Vol. 16, No. 1, 1976.
59. **Levey AS, CoreshJ, Greene T.**
Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease
study equation for estimating glomerular filtration rate–
Annals of internal , 2006 – Am Coll Physicians
60. **Klahr S, Levey AS, Beck GJ, CaggiulaAW**
The effects of dietary protein restriction and blood–pressure control on the progression
of chronic renal disease.
JASN November 1, 1999vol. 10 no. 11 2426–2439
61. **Stevens LA, CoreshJ, FeldmanHI**
Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse
population;
J Am Soc Nephrol. 2007 Oct;18(10):2749–57. Epub 2007 Sep 12 .
62. **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.**
A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a
new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group.
Ann Intern Med 1999;130:461–70.
63. **CirilloM, AnastasioP, De Santo NG –**
Relationship of gender, age, and body mass index to errors in predicted kidney function
Nephrology Dialysis, 2005 – ERA–EDTA
64. **Madero M ,Sarnk MJ,Stevens LA.**
Serum cystatin c as a marker of glomerular filtration rate .
Curr Opin Nephrol Hypertens 2006 ;15 :610–6
65. **Laterza OF, Price CP ,SCOTT MG .**
Cystatin C an improved estimator of glomerular filtration rate ?
Clin Chem 2002 ; 48/699–707
66. **Dharnidharka VR, Kwom C , Stevens G .**
Serum Cystatin c is suprior to serum creatinine as marker of kidney function : a meta
analysis.Am J Kidney Disease 2002 ;40 221–6

67. **Wanabe S , Okura T, Lui J,Miyoshi K,Fukuoka T,Hiwada K et al .**
Serum Cystatin c level is a marker of end organ damage in patients with essential hypertension .Hypertens Res 2003 ;26 :895 –9
68. **Le Bricon T, Thervet E,Benlakeha M ,Bousquet B, Legendre C ,Erich D.**
Changes in plasma cystatin c after renal transplantation and acute rejection in adults
.Clin Chem . 1999,45 :2243–9
69. **Martin flammant,Henri Boulanger,Hiba Azar,Francois Vrtovsni**
Mesure et estimation du débit de filtration glomérulaire : quels outils pour la prise en charge de la maladie rénale chronique
.Doi : 10.1016/j.lpm.2009.05.010
70. **Reed CH.**
Diagnostic applications of cystatin C.
Br J Biomed Sci 2000;57:323–9.
71. **Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J.**
Twenty–four hour variations of cystatine C and total cysteine proteinase inhibitory activity in sera from healthy subjects. Clin Chim Acta 2000;291:89–95.
72. **Uchida K, Gotoh A.**
Measurement of cystatine C and creatinine in urine.
Clin Chim Acta.2002;323:121–8.
73. **Fricker M, Wiesli P, Brändle M, et al.**
Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C.
Kidney Int 2003; 63:1944–7.
74. **Knight E, Verhave J, Spiegelman D, et al.**
Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement.
Kidney Int2004;65:1416–21.
75. **Christian Aussel , Luc Cynobe**
L'albuminémie est-elle un marqueur de l'état nutritionnel ?
Doi : 10.1016/j.nupar.2012.12.003

76. **Schwartz, G. J., Munoz, A., Shneider, M. F. et al**
glomerular filtration rate: equations variable and uncertain.
Nephron. Clin. Pract., 2008,110, p. 48-53 . 22.
77. **Françoise Livio, Jérôme Biollaz, Michel Burnier**
Estimation de la fonction rénale par l'équation MDRD : intérêt et limites pour l'adaptation
des doses de médicaments .
Rev Med Suisse 2008;4:2596-2600

قسم الطبيب

اقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي .

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف والأحوال
بإدلاء وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق .

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم .

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بإدلاء رعايتي الطبية للقريب
والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو .

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان . لا لأذاه .

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في
المهنة الطبية

مُتعاونين على البر والتقوى .

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي ، نقيّة مما يشينها
تجاه الله ورسوله والمؤمنين .

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 115

سنة 2013

مراقبة وظيفة الكلي عند المرضى المعالجون
بالسيبلائين والمعرضون لسوء التغذية :
أهمية السيستاتين س

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ... / ... / 2013
من طرف

السيدة ايناس بوشلخة

المزودة في 17 شتنبر 1987 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

السيستاتين س- الكرياتينين- وظيفة الكلية -سوء التغذية -السيبلائين- السرطان.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد ل. مهمال

أستاذ في أمراض الدم السريرية

السيدة ل. شابعي

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة ك. خوشاني

أستاذة في علاج الأورام و العلاج الشعاعي

السيد م. أمين

أستاذ مبرز في علم الأوبئة

السيد م. زياتي

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيدة ص. شلاق

أستاذة مبرز في الكيمياء الحيوية