

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI  
**Un Peuple - Un But - Une Foi**

**UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET  
DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO (USTTB)**



**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-  
STOMATOLOGIE (FMOS)**

Année Universitaire 2019 – 2020

Thèse N° \_\_\_\_/

***TITRE***

**ASPECTS EPIDEMIO-CLINIQUES DES  
CANCERS PRIS EN CHARGE  
MEDICALEMENT A L'HOPITAL DU  
MALI**

***THESE***

Présentée et soutenue le .../...../2020 devant la Faculté de  
Médecine et d'Odontostomatologie

**Par : M. Lamine KOITA**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (**diplôme d'Etat**)

**JURY**

**PRESIDENT DU JURY** : Pr Mounirou BABY  
**MEMBRE DU JURY** : Dr Madani LY  
**CO-DIRECTEUR DE THESE** : Dr Yacouba L DIALLO  
**DIRECTEUR DE THESE** : Pr Bakarou KAMATE

## **DEDICACES**

### **Au nom d'Allah le tout miséricordieux le très miséricordieux**

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ... ?

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect et la reconnaissance... ?

Aussi, c'est tout simplement que... ?

#### **A mon père Feu Amadou Sory KOITA**

Toi qui n'as jamais su faire la différence entre tes enfants et ceux des autres par ce que pour toi tous les enfants étaient les tiens. Toi qui m'as toujours dit de prioriser les études. Homme modeste, humble, l'admiration que j'ai pour toi est sans limite. L'amour que tu as porté à tes enfants, la dignité, l'éducation et le sens de l'honneur nous servent de modèle. Ce travail est le tien. Que Dieu t'accueille dans son Paradis. AMEN !!!

#### **A ma mère Korotoumou CAMARA**

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. A une personne qui m'a tout donné sans compter.

Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur : l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi. Sans toi, je ne suis rien. Mais grâce à toi je deviens médecin. J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide à être cet instrument qui t'aidera à oublier tous les malheurs endurés dans la vie, pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur, car j'aurais encore besoin de ton amour.

Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.

Je te dédie cette thèse qui concrétise ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils et de tes encouragements. Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager.

Ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal. Puisse Dieu te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

Avec toi je comprends aisément que *''ce que l'on n'obtient pas pacifiquement ce n'est pas dans la violence que l'on l'obtiendra''*. Toutes ces années d'études depuis la maternelle jusqu'à ce jour ne pouvaient être pour moi un succès sans tes bénédictions. Tes enfants auront toujours besoin de ces bénédictions. Après nous avoir donnés naissance, tu nous as aimés, éduqués, dorlotés tout en nous apprenant d'être bon, modeste, tolérant et à avoir l'amour du prochain. Sois sûre mère que les leçons dispensées ont été bien apprises. Je souhaite que toutes les mamans soient comme toi afin que la paix puisse régner dans le monde entier. Dieu seul pourra te récompenser.

#### **A mes frères et sœurs**

Sory, Fanta MALLE, Fanta, Coumba, Djéneba et Zoumana.

Les mots me manquent pour apprécier à leurs justes valeurs l'éducation et les conseils que vous m'avez donnés. Vos conseils ont beaucoup servi à la réalisation de ce travail et de l'être que je suis aujourd'hui. Que Dieu vous récompense favorablement de ce que vous avez fait pour la fratrie.

#### **A mes grands-parents et parents : (In mémorium)**

Que Dieu vous accueille dans sa miséricorde.

A une femme exceptionnelle appelée Nana NIARE sans laquelle mes études et ma vie allaient prendre un chemin sans issue. Par ma voie aujourd'hui, toute la famille KOITA te remercie d'avoir agis comme un ange gardien en un moment sombre, critique de l'existence de notre famille. Ce travail t'est dédié aujourd'hui en guise de reconnaissance. Car toute cette vie nous ne pourrions pas te récompenser pleinement. Qu'Allah te donne satisfaction d'ici-bas et dans l'au-delà.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

A un homme, un exemple de modestie qui si j'essaie de parler sur lui avec des mots, je n'en saurais où commencer ni où terminer. Bref mes mots ne pourront jamais expliquer, l'expression qui se trouve au fond de moi pour vous remercier Mohamedoun ag HANTAFAYE ainsi que sa famille. Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance à travers ce travail que je vous dédie.

## **REMERCIEMENTS**

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu dans la réalisation de ce travail et dont j'ai oublié ici de mentionner les noms. Le stress qui accompagne ces moments peut me faire oublier de vous citer, mais sachez tous que vous avez marqué mon existence. Ce travail est aussi le vôtre.

A mes camarades, compagnons, amis(es) et promotionnaires :

Permettez-moi, chers amis de vous dédier ce travail en mémoire au glorieux temps passé ensemble à l'hôpital du Mali et à la Faculté qui nous a semblé infranchissable. Soyez bénis !

A mes maîtres et encadreurs : Dr Amadou KONE, Dr Awa SAMAKE, Dr Bah TRAORE, Dr SOW Djénéba SYLLA, Dr Massama KONATE, Dr Modibo MARIKO, Dr Nanko DOUMBIA, Dr Nouhoun OUOLOGUEM, Dr Yacouba DIALLO, Dr Zoumana TRAORE.

A tous les DES d'Endocrinologie, de Maladies Métaboliques de Nutrition.

A tous les internes de l'hôpital du Mali.

Au major et aux infirmiers du service de Médecine et d'Endocrinologie.

A tout le personnel du service de Médecine et d'Endocrinologie de l'hôpital du Mali et de la radiothérapie :

Acceptez avec plaisir mes remerciements les plus sincères pour tout ce que j'ai appris avec vous, et aussi pour vos encouragements interminables.

Mes très sincères remerciements et reconnaissances.

A tous mes enseignants depuis l'école primaire, le Lycée jusqu'à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie pour l'enseignement de qualité dont j'ai bénéficié auprès de vous.

A toute la 10<sup>ème</sup> promotion du numerus clausus.

A tous les étudiants de la FMOS et de FAPH.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

A mes camarades de l'école fondamentale et du Lycée jusqu'à la FMOS, pour les bons moments passés ensemble.

**A notre maître et Président du jury :**

**Professeur Mounirou BABY**

- **Professeur Titulaire en hématologie à la FAPH**
- **Ancien Directeur Général du Centre National de Transfusion Sanguine**
- **Ancien Directeur Général du CHU Gabriel TOURE**
- **Directeur Général du Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose**

Cher maître,

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines, vos connaissances scientifiques, intellectuelles et votre disponibilité font de vous un être admiré et admirable.

Veillez accepter cher maître, nos remerciements et trouvez ici l'expression de notre reconnaissance.

**A notre maître et membre du jury :**

**Docteur Madani Ly**

- **Médecin spécialiste en Oncologie médicale,**
- **Ancien praticien hospitalier au service d'hématologie et oncologie médicale du CHU Point G,**
- **Chef du service d'oncologie médicale du CHU-ME le Luxembourg,**
- **Secrétaire administratif de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO).**
- **Vice-président de l'association ONCOMALI**

Cher maître

Votre rigueur, votre courage, votre disponibilité et vos connaissances élargies font de vous un formateur digne de ce nom.

Ce travail est le fruit de votre patience

Veillez accepter cher maître nos sincères remerciements

**A notre maître co-directeur**

**Docteur DIALLO Yacouba Lazare**

- **Chargé de recherche en hématologie clinique à l'hôpital du Mali ;**
- **Praticien hospitalier à l'hôpital du Mali ;**
- **Membre fondateur de la SOMAPATH, SOMAHO, REMAPTH ;**
- **Membre de la SAFHEMA, AMALHEC ;**
- **Membre de la, SFH, ASH, ISTH, GFHT, FMH ;**
- **Membre du comité de jumelage médical de la FMH.**

Vous êtes un maître exceptionnel, doté de qualités impressionnantes.

Nul doute que ce travail est le fruit de vos immenses efforts.

Soyez rassuré que vos nombreux conseils et enseignements n'auront pas été vains et que nous sommes très fiers, du privilège qui nous a été accordé d'être compté parmi vos étudiants.

Merci infiniment.



**A notre Maitre et Directeur de thèse :**

**Professeur Bakarou KAMATE**

- **Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (F.M.O.S.) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (U.S.T.T-B)**
- **Chercheur et Praticien hospitalier au CHU- Point G**
- **Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col utérin et du registre national des cancers au Mali**
- **Secrétaire Général de la Division d'Afrique Francophone de l'Académie Internationale de Pathologie (AIP/ DAF)**
- **Secrétaire général de la commission médicale d'établissement (CME) du CHU du Point G**
- **Secrétaire général de la société malienne de pathologie**

Cher Maitre, nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez témoignée en nous confiant ce sujet de thèse.

Nous avons été impressionnés par votre esprit scientifique et votre courage pour la recherche. C'est un grand honneur pour nous de compter parmi vos élèves.

Vos immenses qualités de maître formateur ; votre rigueur, votre courage et abnégation dans le travail font de vous un modèle à suivre. Puisse qu'Allah l'omnipotent vous accorde une longue vie.

Veillez agréer, l'expression de notre profonde gratitude et de notre grand respect pour tous les efforts consentis.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

OMS : l'Organisation Mondiale de la Santé

ARNm : d'Acide Ribonucléique messenger

ADN : d'Acide Dexoribonucléique

GTP: Guanosine triphosphate

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

EGF: Epiderma Growth Factor

pRB: retinoblastoma protein

MCC: Mutated in Colorectal Cancer

APC: Adenomatous Polyposis Coli

WT1 : tumeurs de Wilm's

MET : microenvironnement tumoral

MEC : matrice extracellulaire

GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales

5HT3 : 5- Hydroxytryptamine

TCR : récepteur du lymphocyte T

CPA : cellules présentatrices d'antigène

PD-1 : programmed cell death protéine 1

CTLA4 : cytotoxique T lymphocyte-associated protéine 4

PDL-1 : programmed cell death protéine ligant 1

TIL : pour tumour-infiltrating lymphocytes

CAR-T : Chimeric Antigen Receptor S

## Liste des tableaux

<b>Tableau II: de la liste exhaustive des anticorps inhibiteurs de contrôle immunitaire approuvés comme médicament (juin 2018).</b> .....	25
<b>Tableau III : Répartition des patients selon le statut matrimonial.</b> .....	34
<b>Tableau IV: Répartition des patients selon l'ethnie :</b> .....	35
<b>Tableau V: Répartition des patients selon la provenance.</b> .....	35
<b>Tableau VI: Répartition des patients selon la profession.</b> .....	36
<b>Tableau VII: Répartition des patients selon la localisation des tumeurs solides.</b> .....	37
<b>Tableau VIII: Répartition selon le type histologique des Tumeurs solides..</b>	37
<b>Tableau IX: Répartition des patients en fonction du type d'hémopathie maligne.</b> .....	38
<b>Tableau X: Répartition de la localisation des cancers en fonction des ethnies</b>	39
<b>Tableau XI: Répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et la profession des patients. ....</b>	41
<b>Tableau XIII: Répartition patients en fonction du devenir et de la localisation des tumeurs solides.</b> .....	45

## Liste des figures

<b>Figure 1 : Rôle des molécules de co-stimulation et de co-inhibition dans l'activation ou l'inhibition des lymphocytes T.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 2 : Principaux récepteurs de co-stimulation et de co-inhibition présents à la surface des lymphocytes T.....</b>	<b>23</b>
<b>Figure 3 : Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4. ..</b>	<b>24</b>
<b>Figure 4 : Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues .....</b>	<b>28</b>
<b>Figure 5: Répartition des patients selon le sexe. ....</b>	<b>34</b>
<b>Figure 6 : Répartition des patients selon le type de tumeur. ....</b>	<b>36</b>
<b>Figure 7: Répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et l'ethnie des patients.....</b>	<b>40</b>
<b>Figure 8: Répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et la profession des patients. ....</b>	<b>42</b>
<b>Figure 9: Répartition des tumeurs solides en fonction de la localisation et du type histologique.....</b>	<b>43</b>
<b>Figure 10: Répartition des patients atteints d'hémopathies malignes en fonction de leur devenir. ....</b>	<b>44</b>

## Table des matières

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>II. OBJECTIFS.....</b>	<b>3</b>
<b>III. GENERALITES.....</b>	<b>4</b>
<b>3.1. MECANISME DE REGULATION DE LA CROISSANCE ET LA DIFFERENCIATION CELLULAIRE : .....</b>	<b>4</b>
<b>3.2. ETUDE DE LA BIOLOGIE DES CANCERS : .....</b>	<b>5</b>
<b>3.3. LA CHIMIOThERAPIE : .....</b>	<b>9</b>
<b>3.4. LES AUTRES TRAITEMENTS DU CANCER : .....</b>	<b>21</b>
<b>IV. METHODOLOGIE .....</b>	<b>29</b>
<b>V. RESULTATS.....</b>	<b>34</b>
<b>5.1. GLOBAUX :.....</b>	<b>34</b>
<b>5.2. RESULTATS ANALYTIQUES :.....</b>	<b>39</b>
<b>VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....</b>	<b>46</b>
<b>6.1. ANALYSE GENERALE :.....</b>	<b>46</b>
<b>6.2. LES DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :.....</b>	<b>47</b>
<b>6.3. LES DONNEES CLINIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>6.4. DEVERNIR DES PATIENTS : .....</b>	<b>49</b>
<b>6.5. ASPECT ANALYTIQUES : .....</b>	<b>50</b>
<b>7. CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>8. RECOMMANDATIONS .....</b>	<b>52</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>53</b>
<b>9. FICHE SIGNALETIQUE .....</b>	<b>59</b>

## I. INTRODUCTION

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules tumorales dans un organe [1]. Elles peuvent migrer à travers les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour aller former ailleurs une autre tumeur appelée métastase [2]. En fonction de la nature du tissu atteint, il faut considérer deux grands groupes de cancers. Ceux qui se développent aux dépens du tissu hématopoïétique et ceux qui impliquent les organes et tissus non hématopoïétiques. Cette spécification est importante, car la prise en charge diffère selon qu'il s'agisse du tissu hématopoïétique ou non. Si les cancers hématopoïétiques sont pris en charge dans les services d'hématologie par les hématologues, la prise en charge des cancers solides relèvent principalement de l'oncologie et de la chirurgie.

A l'image de cette complexité sur la nature et le siège de développement des cancers, la prise en charge des néoplasies constitue un problème majeur de santé publique aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement [4]. En 2018, on estimait à 18,10 millions le nombre de nouveaux cas de cancers (17,0 millions hors cancer de la peau non mélanome) dans le monde. Le nombre de décès par cancer était estimé à 9,6 millions de décès [4]. La fréquence et les causes de décès par cancer varient considérablement d'un pays à l'autre. De même cette situation varie à l'intérieur de chaque pays selon le niveau de développement économique, les facteurs sociaux et du style de vie des populations [4]. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la mortalité par cancer pourrait augmenter de 50% et atteindre 15 millions d'ici à 2030. A cette date, près de 70 % des nouveaux cas de cancer se produiront dans les pays en développement [44].

En Afrique, la situation se caractérise par une augmentation progressive de la fréquence des cas, contrastant avec le faible taux de guérison. En effet d'après les estimations de l'OMS, moins de 25% des patients atteints de cancer vont guérir contre 55 à 60% en moyenne dans les pays à haut revenu [4].

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Au Mali, la prise en charge des cancers constitue un véritable défi. Il s'agit à la fois d'un défi diagnostique, thérapeutique et même de collecte des données.

La prise en charge est essentiellement médicale. Elle est basée sur la chimiothérapie et l'hormonothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. La gratuité des drogues anticancéreuses suivant l'ordonnance, le démarrage effectif des activités de radiothérapie en 2014, ont contribué à améliorer la prise en charge du cancer. En dépit de ces efforts, les défis de la prise en charge du cancer sont énormes.

Le nombre de spécialistes en oncologie et en hématologie, est limité. Ceci explique en partie la fusion des activités hématologiques et oncologiques. Depuis 2014, l'hôpital du Mali dispose de compétences pour la prise en charge des cancers tant du tissu hématopoïétique et non hématopoïétique. L'amélioration de la qualité des soins passe inéluctablement par l'évaluation d'une activité de soins. C'est ainsi que dans ce travail, il nous est apparu nécessaire d'évaluer l'activité de prise en charge médicale des cancers à l'hôpital du Mali dans l'optique d'identifier les insuffisances et les acquis à améliorer.

## **II. OBJECTIFS**

### **2.1. Objectif général :**

Evaluer le profil épidémio-clinique des malades cancéreux pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali et leur devenir.

### **2.2. Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence des pathologies tumorales prises en charge médicalement à l'hôpital du Mali.
- Décrire les aspects cliniques et épidémiologiques des pathologies tumorales prises en charges médicalement à l'hôpital du Mali.
- Déterminer le devenir des patients traités médicalement pour une pathologie tumorale à l'hôpital du Mali.
- Identifier le taux de mortalité des malades traités par chimiothérapie à l'hôpital du Mali.



### **III. GENERALITES**

Le cancer est un terme général appliqué à un groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases [1]. Donc par définition, nous retiendrons que le cancer est une prolifération anarchique de cellules aboutissant à la formation d'une tumeur qui peut envahir les tissus environnants et/ou se disséminer loin de son site initial.

Le cancer va donc se présenter comme une maladie générale d'évolution complexe, dominée par la variabilité dans le temps et dans l'espace de relations particulières entre les cellules cancéreuses et celles de l'hôte qui les contiennent, sinon qui les hébergent [8].

#### **3.1.Mécanisme de régulation de la croissance et la différenciation cellulaire :**

Dans la cellule normale, la régulation de la croissance et de la différenciation Cellulaire (contrôlées par des facteurs de croissance tant internes qu'externes), se font en partie grâce à des activités biologiques localisées sur la membrane cellulaire, dans le Cytosol et dans le noyau. Ces activités modulent en dernier ressort les taux d'Acide Ribonucléique messager (ARNm) intracellulaires qui contrôlent à leur tour le taux de certaines protéines nécessaires à l'initiation de la synthèse d'Acide Dexoribonucléique (ADN). Néanmoins il apparaît clairement qu'un évènement génétique isolé n'est pas suffisant pour conduire à la malignité d'une cellule [13, 14, 15].

Les cancers peuvent apparaître dans la plupart des tissus, en reproduisant en général de façon plus ou moins bonne la structure tissulaire où ils ont pris naissance. Selon l'origine des cellules dont ils sont issus, les cancers sont classés en différentes catégories dont les principales sont : les carcinomes, de structure épithéliale, les sarcomes nés des tissus de soutien (os, muscles, vaisseaux sanguins,

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

tissus conjonctif...) les leucémies et lymphomes qui sont des cancers des lignées hématopoïétiques et lymphoïdes [39].

### **3.2. Etude de la biologie des cancers :**

L'étude de la biologie des cancers a bénéficié d'un saut conceptuel grâce à la compréhension de la biologie moléculaire des virus transformant et particulièrement des rétrovirus. Au cours de leur cycle de réplication, le génome des rétrovirus s'intègre dans des séquences génétiques des cellules qu'ils colonisent. Ces rétrovirus peuvent capturer des séquences propres à l'hôte appelées **proto-oncogènes** et qui leurs confèrent un avantage évolutif après réinfection de nouvelles cellules [16, 17,14]. Ces séquences nouvellement intégrées après avoir subi des mutations activatrices (par troncature ou mutation ponctuelle) vont induire une transformation cellulaire : ces séquences sont appelées **oncogènes**. Une explication possible des mécanismes intracellulaires régissant la progression des lésions vers la transformation cellulaire est donc fournie par l'étude des oncogènes [18]. On dénombre dans toutes les cellules plus d'une centaine de gènes (**proto-oncogènes et anti-oncogènes**) jouant un rôle dans la régulation ou le contrôle du cycle cellulaire en réponse à des stimuli provenant du milieu environnant [19, 14,]. L'hypothèse avancée est que la variation d'expression ou la mutation de proto-oncogènes est, en partie, à l'origine de la transformation cellulaire. En effet, la comparaison entre les séquences protéiques traduites des oncogènes et les séquences de protéines connues montre que ces protéines sont analogues à celles impliquées dans la réception, la transduction cellulaire ou l'amplification du signal mitotique d'origine extracellulaire, en d'autres termes se sont des protéines impliquées dans les processus de régulation de la croissance cellulaire [16]. Les proto-oncogènes sont donc indispensables à la division et/ou à la différenciation cellulaire : Ils codent des protéines caractérisées soit par leur localisation paramembranaire, soit par leur activité enzymatique ou leur affinité pour les polynucléotides [16].

### **3.2.1. Classification des oncogènes :**

L'analyse des oncogènes et onco-protéines impliqués dans la transformation Cellulaire permet l'étude de la régulation du cycle cellulaire par les proto oncogènes équivalents [16]. Sur la base de leur localisation dans les cellules ont réparti les oncogènes et les onco-protéines en 6 grandes classes :

**Classe 1** : les facteurs de croissance. Exemple : Proto-oncogène c-sis, gène de la chaîne  $\beta$  du facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet Derived Growth Factor : PDGF).

**Classe 2** : les récepteurs des facteurs de croissance. Ce sont des glycoprotéines comportant généralement 3 domaines : domaine extracellulaire, domaine transmembranaire, domaine intracellulaire.

Exemple : c-erbB-2, récepteur de l'EGF (Epiderma Growth Factor).

**Classe 3** : les protéines membranaires liant les G.T.P

Exemple : membres de la famille des oncogènes RAS : Ha-ras-1, Ki-ras-2, N – ras1.

**Classe 4** : les tyrosines protéines kinases membranaires qui phosphorylent les Résidus de tyrosine des protéines cibles.

Exemple : c -src, c-abl, c-fps, c –yes etc...

**Classe 5** : les protéines kinases cytosoliques qui phosphorylent les résidus sérine et thréonine. Exemple : c-mos et c-raf-1.

**Classe 6** : les protéines à activité nucléaire. Exemple : c-erb-A, récepteur de l'hormone thyroïdienne.

Généralement, les gènes ras, src, mos, abl, faisant partie des oncogènes dont les produits ont une localisation cytoplasmique, confèrent aux cellules la perte de l'ancrage, donc la perte des systèmes d'adhésion intracellulaire. D'autres induisent la sécrétion des facteurs de croissance comme le PDGF. Tous ces oncogènes peuvent être activés par des troncatures ou des mutations ponctuelles. Les oncogènes nucléaires (myc, myb, fos, jun ...) seraient responsables de

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

l'immortalisation des cellules et sont activés par une dérégulation de leur niveau d'expression [39].

### **3.2.2. Les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs :**

Les "anti-oncogènes" sont aussi appelés des "gènes suppresseurs de tumeur" ou "gènes suppresseurs de croissance". Par leurs absences ou leurs expressions sous forme modifiée, ces protéines sont associées à une perte de contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire et de ce fait, sont liées au processus néoplasique.

En effet, dans les conditions normales, il existe, au sein de la cellule, un contrôle négatif qui dicte à la cellule de ralentir sa croissance et d'augmenter son niveau de différenciation. L'hypothèse selon laquelle les anti-oncogènes régulaient l'expression des Oncogènes a été émise par [20]. Les gènes suppresseurs de tumeurs, à l'inverse des oncogènes inhibent la prolifération des cellules normales [16]. Le cycle cellulaire est induit lorsque les cellules reçoivent des signaux extérieurs spécifiques : facteurs de croissance, hormones, modulateurs chimiques. La transmission de ces signaux s'effectue par l'intermédiaire de récepteurs membranaires ou nucléaires, puis par des chaînes de réactions intervenant dans le cytoplasme (cas des récepteurs membranaires), pour aboutir à la mise en route du cycle cellulaire, dans le noyau. La suppression des anti-oncogènes constitue un événement important dans la progression de nombreuses formes de cancer. En dehors des deux gènes suppresseurs de tumeurs pRB (retinoblastoma protein) et p53 les plus étudiés à l'heure actuelle, d'autres gènes suppresseurs de tumeurs ont été mis en évidence par l'observation de délétions de fragments de chromosomes dans des tumeurs de cancer colorectal. Ce cancer illustre d'ailleurs la cancérogenèse en multiples étapes car, outre l'activation du protooncogène ras, des délétions de fragments de chromosomes 5, 17 et 18 sont constatées. Comme autres candidats potentiels de gènes suppresseurs de tumeurs, on retrouve le gène

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Mutated in Colorectal Cancer (MCC) et le gène Adenomatous Polyposis Coli (APC) sur le Chromosome 18 [15].

### **Défense anti-tumorale.**

#### **3.2.3. Surveillance immunitaire des cancers et échappement :**

En 1909, Ehrlich a émis l'hypothèse selon laquelle la surveillance par le système immunitaire permet d'éliminer la majorité des tumeurs émergentes, et que sans ce phénomène la fréquence de cancer serait beaucoup plus élevée. Burnet a par la suite formulé la théorie de l'immunosurveillance, postulant que des cellules immunitaires sentinelles provenant du thymus surveillent les tissus afin de détecter l'apparition de cellules cancéreuses.

Ce rôle du système immunitaire dans le développement des tumeurs a été précisé par Robert Schreiber en 2002 sous la forme d'une théorie dite des trois "E" pour Elimination/Equilibre/Echappement [43], dans laquelle il postule que le rôle du système immunitaire dans le microenvironnement tumoral (MET) évolue au cours du développement de la tumeur. Tout d'abord, les cellules immunitaires peuvent tuer les cellules tumorales naissantes pendant **la phase d'élimination**. Cependant, la pression exercée par le système immunitaire conduit à la sélection de cellules tumorales ayant subi des mutations qui leur permettent de résister à l'attaque des cellules immunitaires. Ce phénomène appelé « **immunoediting** » les chercheurs ont montré que face à une cellule cancéreuse, les lymphocytes sont naturellement inhibés dans leur action par des freins moléculaires ; des freins assurés par des points de contrôle immunologique, ou « **checkpoint** » [40].

A l'origine, deux points de contrôle ont été identifiés : PD-1 et CTLA4. PD-1, exprimé par les lymphocytes va se lier à son ligand (PDL-1), exprimé lui par les cellules tumorales. C'est la **phase d'équilibre**, qui est souvent asymptomatique peut probablement durer pendant plusieurs mois voire plusieurs années sans que la tumeur ne soit détectée chez le patient. L'accumulation de mutations avantageuses

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

pour la tumeur conduit à la **phase d'échappement** pendant laquelle le système immunitaire ne peut plus contrôler la croissance de la tumeur. [41].

### **3.3. La chimiothérapie :**

#### **3.3.1. La définition**

La chimiothérapie est le traitement du cancer par les substances chimiques (médicaments anticancéreux).

#### **3.3.2. Les types de chimiothérapies [11]**

##### **3.3.2.1. La chimiothérapie à visée curative :**

C'est la chimiothérapie qui constitue l'étape majeure (complémentaire à une autre étape le plus souvent), et qui peut amener la guérison du malade. Si elle n'est pas effectuée correctement, cela peut être une perte de temps et compromettre les chances de guérison des patients.

##### **3.3.2.2. La chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante :**

###### **3.3.2.2.1. Chimiothérapie adjuvante :**

Dans cette situation, on utilise la chimiothérapie parce qu'on sait que, statistiquement, les malades ont plus de chances de survivre avec la chimiothérapie. Mais, pour un malade donné, cela n'est pas forcément vrai : les complications de la chimiothérapie peuvent venir annuler l'effet positif attendu de la chimiothérapie. Elle peut être prescrite après l'acte le plus essentiel (chirurgie ou radiothérapie). Il ne faut pas confondre la chimiothérapie "néo-adjuvante" avec une chimiothérapie à visée curative, car l'acte suivant pourra "rattraper" l'échec du traitement médical.

###### **3.3.2.2.3. La chimiothérapie néo-adjuvante :**

Elle a pour but de réduire la tumeur primaire et si possible de faciliter ainsi la chirurgie d'exérèse.

**Exemple :** la chimiothérapie néo-adjuvante du sein permettant éventuellement de faire une chirurgie conservatrice valable et d'éviter le traumatisme psychique de la mastectomie.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

#### **3.3.2.4. La chimiothérapie palliative :**

Elles visent à prolonger la survie des patients ou d'améliorer le confort. Dans ce cas, il convient d'avoir une attitude prudente quant au choix de la combinaison thérapeutique qui doit être le moins toxique possible et accessible financièrement.

#### **3.3.2.5. Les chimiothérapies expérimentales :**

La chimiothérapie expérimentale doit respecter l'éthique médicale. [12]

### **3.3.3. Les types et mécanisme d'action des médicaments :**

Les médicaments utilisés dans la chimiothérapie peuvent se subdiviser en différents groupes comme :

- *Les agents alkylants,*
- *Les anti-métabolites,*
- *Les alcaloïdes végétaux,*
- *Les inhibiteurs de la topoisomérase,*
- *Les antibiotiques anti-tumoraux.*

Tous ces médicaments affectent à un certain point la mitose ou la synthèse et la fonction de l'ADN. Mais certains nouveaux agents n'agissent pas directement sur l'ADN. C'est le cas du nouvel inhibiteur de la tyrosine kinase mésylate d'imatinib, qui cible directement une anomalie moléculaire chez certains types de cancer (leucémie, les GIST ou tumeurs stromales gastro-intestinales). D'autres médicaments modifient le comportement des cellules tumorales sans pour autant attaquer directement les cellules. On utilise notamment des hormones pour ce genre de thérapie adjuvante. [10]

### **3.3.4. Les médicaments utilisés en chimiothérapie :**

Ces médicaments ont pour cible l'ADN ou des protéines nécessaires à la mitose. Leur activité n'est pas spécifique des cellules néoplasiques et ils ont aussi une toxicité notable sur les cellules normales de l'hôte, d'où l'étroitesse de leur marge thérapeutique.

On les classe selon leur cible biochimique et leur famille chimique :

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

#### **3.3.4.1. Les alcaloïdes de la pervenche : (Vincristine, Vinblastine, Vindésine, Vinorelbine) :**

Ce sont des dérivés hémi-synthétiques d'une molécule d'extrait de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Ils inhibent la polymérisation de la tubuline qui joue un rôle essentiel dans la formation du fuseau mitotique. Ils bloquent la cellule en une métaphase prolongée, ce qui déclenche l'apoptose. Ce sont les seuls véritables « antimitotiques ». Cependant la polymérisation de la tubuline est nécessaire au flux axonal qui assure la trophicité des nerfs périphériques, d'où la neurotoxicité des vinca-alcaloïdes. Ils s'emploient par voie intraveineuse stricte ; leur extravasation provoque des nécroses cutanées.

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

#### **3.3.4.2. Les Taxanes: Paclitaxel, Docetaxel :**

Ce sont des molécules extraites de l'if (*Taxus baccata*). Ils empêchent la polymérisation de la tubuline. Ce sont aussi des antimitotiques vrais qui bloquent la cellule en métaphase. Ils sont neurotoxiques et hépatotoxiques. Ils s'administrent par voie intraveineuse stricte.

**Principales indications** : cancer de l'ovaire, cancer du sein, cancer du poumon.

#### **3.3.4.3. Les alkylants (ou alcoylants) :**

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

Ce sont des molécules de synthèse (sauf la mitomycine, extraite de culture de *Saccharomyces*). Après activation hépatique ou tissulaire, ces médicaments provoquent des cassures d'ADN, des ponts intra- ou interbrins qui inhibent la progression de l'ADN polymérase. Ils s'administrent par voie orale ou par voie intraveineuse.



Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

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

#### ***3.3.4.4. Les dérivés du platine : Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine***

Ce sont des molécules de synthèse. Comme les alkylants, ils créent des ponts intra brins qui perturbent la réplication de l'ADN. Ils sont moins mutagènes et cancérogènes que les alkylants.

Toxicité : rénale, neurologique périphérique, hématologique.

**Principales indications** : cancer du testicule, cancer du poumon non à petites cellules, cancer ORL, et de l'œsophage, cancer du côlon.

#### ***3.3.4.5. Les anti métabolites :***

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

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

#### ***3.3.4.6. Les Inhibiteurs de topoisomérase :***

Les topoisomérases I et II sont des enzymes qui relaxent les contraintes de torsions de l'ADN lors des processus de réplication, de transcription ou de réparation. Pour ce faire, les topoisomérases rompent un (topo isomérase I) ou deux brins (topo isomérase II) de la double hélice, les décroisent puis relient immédiatement les brins. Les inhibiteurs de topoisomérases se lient aux enzymes et empêchent la

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

relégation des brins d'ADN. Si les cassures monobrins ou double brins sont trop nombreuses, la cellule ne peut les réparer et meurt par apoptose.

#### **3.3.4.6.1. Les inhibiteurs de topoisomérase I :**

Ils sont, une classe récente de médicaments anticancéreux. Ce sont des dérivés hydrosolubles de la camptothécine, extraite d'une plante chinoise : Irinotecan, Topotecan.

#### **3.3.4.6.2. Les inhibiteurs de topoisomérase II :**

Ils sont représentés par les anthracyclines et l'Étoposide : Adriamycine ou Doxorubicine est le chef de file de la famille des anthracyclines qui comprend en plus : Épiadriamycine, Thp-adriamycine, Daunorubicine, Idarubicine, Rubidazone, Mitoxantrone, Étoposide. Ce sont des antibiotiques intercalant extraits de cultures de champignons microscopiques (*Streptomyces pencetius caesius*) et modifiés chimiquement par héli-synthèse. Les anthracyclines ont une toxicité cardiaque prononcée provoquant une cardiomyopathie dilatée au-delà d'une dose cumulative.

**Principales indications :** cancer de l'ovaire, cancer du sein, lymphomes malin non hodgkinien, lymphome de Hodgkin, sarcomes, leucémies, cancer de prostate.

#### **3.3.4.7. Les divers :**

##### **3.3.4.7.1. La Bléomycine :**

Agent scindant l'ADN, la bléomycine est indiquée dans le traitement du Lymphome de Hodgkin, les cancers du testicule et le choriocarcinome.

##### **3.3.4.7.2. L-Asparaginase :**

C'est une enzyme qui bloque la synthèse de l'asparagine (acide aminé) nécessaire à la multiplication des blastes lymphoïdes.

##### **3.3.4.7.3. L'Actinomycine :**

Inhibiteur de la transcription de l'ADN en ARN, elle est utilisée dans les tumeurs de l'enfant et le choriocarcinome placentaire.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

#### **3.3.4.7.4. La Streptozotocine :**

Proche des alkylants, elle est utilisée dans le traitement des tumeurs digestives neuroendocrines. Il s'agit de Calcitonine et de corticoïdes.

#### **3.3.5. Les toxicités de la chimiothérapie [10].**

La chimiothérapie anticancéreuse présente de nombreuses toxicités qu'on peut classer en deux grandes catégories : les toxicités aiguës, qui, pour la plupart, sont assez communes d'un médicament à l'autre, les toxicités chroniques, qui, au contraire, pour la plupart, sont particulières à une famille thérapeutique.

##### **3.3.5.1. La toxicité hématologique :**

###### **3.3.5.1.1. L'anémie :**

La plupart des chimiothérapies entraîne à la longue une anémie. Elle est en général normocytaire, parfois macrocytaire (Cisplatine notamment).

###### **3.3.5.1.2. La thrombopénie :**

Certains antimétabolites ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (Carboplatine, oxaliplatine, Gencitabine). En-dessous de 20.000 plaquettes et chez les populations plus fragiles, une hospitalisation s'impose pour des transfusions plaquettaires après recherche d'une immunisation (anticorps anti-HLA).

###### **3.3.5.1.3. La neutropénie :**

Le risque se situe souvent entre le 8<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour suivant la cure, alors que le patient est souvent à son domicile. Le risque majeur est le sepsis (germes à gram négatif) ou la pneumopathie extensive (poumon blanc). L'infection est due le plus souvent à des bactéries endogènes qui prolifèrent en cas de neutropénie. Les infections mycosiques ne surviennent qu'au cours des aplasies longues ou répétées, ou chez les patients recevant aussi une corticothérapie ou des immunosuppresseurs.

##### **3.3.5.2. La toxicité digestive aiguë :**

###### **3.3.5.2.1. Les vomissements aigus :**

Les vomissements sont d'intensité variable selon les produits. Certains sont très émétogènes (Cisplatine, Adriamycine). Les vomissements ont été très nettement

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

améliorés par l'arrivée de nouveaux antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5HT3 : Ondansétron, Granisétron, Tropisétron. L'adjonction de corticoïdes renforce leur action. En cas d'échec, on peut toujours utiliser les neuroleptiques, associés aux corticoïdes.

### **3.3.5.2.2. Les vomissements retardés – anorexie :**

#### ***3.3.5.2.2.1. Les vomissements retardés :***

Ils sont en rapport avec un autre mécanisme encore mal connu que les vomissements aigus, et ne répondent pas bien aux nouveaux traitements. Ils sont plus importants en cas de vomissements aigus nombreux, mais il n'y a pas de corrélation absolue. On les traite, en général, par le métoclopramide ou la métopimazine ou l'alizapride, associés aux corticoïdes.

#### ***3.3.5.2.2.2. L'anorexie :***

Elle est fréquente, prolongée, souvent elle disparaît sous l'effet des essais intempestifs d'alimentation trop rapide. Si le poids se maintient entre les cures, il n'y a pas de risque particulier et il faut essayer de dédramatiser ce problème et de prescrire des anxiolytiques.

#### ***3.3.5.3. La mucite :***

Certains antimétopiques sont particulièrement toxiques pour les muqueuses, notamment l'adriamycine, la cytarabine, ou le méthotrexate. Divers bains de bouche, contenant du bicarbonate, de l'amphotéricine et/ou de la xylocaïne sont proposés. On peut aussi donner du coca-cola. En cas de douleurs intenses, on peut utiliser aussi des bains de bouche à la morphine.

### **3.3.6. Les autres toxicités précoces :**

#### ***3.3.6.1. Le choc anaphylactique :***

Cette complication rare s'observe essentiellement avec les anti-topoisomérase issues de la podophyllotoxine (VP 16).

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

### ***3.3.6.2.L'alopecie :***

Elle est quasi constante avec des produits comme le VP 16, les alkylants, les anthracyclines, plus rare avec la cisplatine, le 5 FU. Il s'agit toujours d'alopecie réversible.

### ***3.3.6.3.L'insuffisance rénale aiguë :***

Elle peut survenir notamment après l'utilisation de la cisplatine ou de méthotrexate. Le méthotrexate (à fortes doses) nécessite une alcalinisation des urines, et une hydratation importante.

Enfin, un syndrome de lyse tumorale peut entraîner une insuffisance rénale par précipitation de cristaux d'acide urique, et doit être prévenu par l'administration d'une hydratation abondante et la prise d'anti uricémiant comme le Zyloric.

### ***3.3.6.4.Les syndromes respiratoires***

Il s'agit d'une complication rare, mais de diagnostic urgent. La Bléomycine, plus rarement le busulfan, le 5-FU peut entraîner des syndromes interstitiels aigus (de type allergique), nécessitant une corticothérapie rapide et énergique.

### ***3.3.6.5.L'extravasation :***

Les extravasations sont redoutables, pouvant entraîner des nécroses cutanées étendues, très douloureuses. Souvent, la nécrose cutanée nécessite des excisions chirurgicales, et entraîne des retards importants, voire l'arrêt définitif de la chimiothérapie.

### ***3.3.6.6.La fatigue :***

La fatigue est un élément constant après la chimiothérapie. Certaines chimiothérapies épuisent le malade surtout ceux qui sont âgés, ayant souvent des maladies associées ou quand la chimiothérapie est très intense (par exemple, les chimiothérapies type greffe). Le malade reste allongé, peut souffrir de mucite et éventuellement de fièvre.

### **3.3.7. Les toxicités chroniques :**

#### ***3.3.7.1. Les toxicités cardiaques :***

Elles sont surtout caractéristiques des anthracyclines (Adriamycine). De façon précoce, on observe souvent des modifications électro cardiographiques plus ou moins transitoires, (modifications du segment ST, troubles de la repolarisation, troubles du rythme). De tels troubles doivent faire renforcer la surveillance cardiaque, mais n'imposent pas l'arrêt de la molécule. La cardiomyopathie chronique est par contre plus redoutable, et doit faire arrêter immédiatement l'anthracycline. On estime le risque élevé à partir de doses cumulées supérieures à  $500 \text{ mg/m}^2$ , parfois moins en raison de l'âge ou de l'association avec la radiothérapie ou à l'endoxan. On essaie de dépister une telle cardiomyopathie par des examens réguliers de la fonction ventriculaire.

D'autres antimitotiques pourraient se compliquer de nécroses myocardiques, mais de façon plus rare (Endoxan, 5FU, Cisplatine, Méthotrexate, VP 16).

#### ***3.3.7.2. Complications pulmonaires :***

Elles sont peu fréquentes. C'est la Bléomycine qui est responsable des accidents les plus graves : fibrose pulmonaire chronique, assez fréquente après des doses de 300 mg chez l'adulte. En général cette dose n'est jamais atteinte. La survenue des complications pulmonaires est de très mauvais pronostic. Une forme plus rare est constituée par une pneumopathie immuno-allergique, d'évolution parfois foudroyante. Deux autres drogues ont une toxicité pulmonaire connue : le méthotrexate (en général après des traitements très prolongés).

#### ***3.3.7.3. Les complications cutanées et capillaires :***

Certains antimitotiques entraînent parfois des manifestations toxidermiques : hyperpigmentation linéaire ou lésions érythémateuses des extrémités ou des plis de flexion dues à la Bléomycine. Altérations unguéales après Endoxan, 5 FU, Adriblastine, photosensibilisation des parties découvertes (méthotrexate, 5FU, Velbé, Adriamycine, Actinomycine D), ou réactivation des lésions cutané-

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

muqueuses induites par une radiothérapie antérieure. Syndrome "main-pieds" du 5-FU.

#### **3.3.7.4. Les complications rénales et vésicales :**

Certains agents sont réputés pour leur toxicité rénale : la Cisplatine (risque de nécrose tubulaire gravissime), La Carboplatine ou l'oxaliplatine n'ont pratiquement pas de toxicité rénale chez les malades hydratés. Le Méthotrexate, lors d'utilisation de fortes doses, par précipitation dans les tubules, nécessitant une alcalinisation des urines.

En pratique, chez des malades traités par la Cisplatine, il convient d'être très prudent dans l'utilisation d'autres produits néphrotoxiques (aminosides, mais aussi anti-inflammatoires), car l'atteinte tubulaire du Cisplatine fragilise définitivement la fonction rénale du patient. Deux agents alkylants entraînent des lésions vésicales, sous forme de cystite hémorragique, l'Endoxan (nécessité d'une diurèse simultanée).

#### **3.3.7.5. Les complications neurologiques :**

Elles comprennent :

##### **3.3.7.5.1. La neurotoxicité périphérique :**

Elle est due à l'Oncovin, aux autres alcaloïdes de la pervenche, mais surtout maintenant à la Cisplatine, se manifestant précocement par des fourmillements, des troubles sensitifs proprioceptifs, des troubles des réflexes. Les troubles moteurs sont rares. L'évolution est traînante, pas toujours réversible malgré la vitaminothérapie, notamment chez les sujets âgés.

##### **3.3.7.5.2. Les paralysies des nerfs crâniens :**

Elles sont dues à l'Oncovin, à la Cisplatine, elles sont beaucoup plus rares, mais tous aussi graves.

##### **3.3.7.5.3. Les syndromes médullaires et méningés :**

Ils sont liés à l'administration intrarachidienne du méthotrexate ou d'Aracytine.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

#### **3.3.7.5.4. Les syndromes encéphaliques :**

Ils sont rares et s'observent ponctuellement notamment avec l'holoxan, la Cisplatine).

#### **3.3.7.5.5. Les troubles gonadiques :**

##### **3.3.7.5.5.1. Chez la femme :**

Les agents alkylants et la polychimiothérapie entraînent une aménorrhée, d'autant plus précoce et d'autant moins réversible, que la femme est proche de la ménopause.

##### **3.3.7.5.5.2. Chez l'homme :**

Les antiméiotiques bloquent la spermatogenèse, et provoquent une stérilité qui peut ne pas être réversible. Ce sont les alkylants qui sont les plus toxiques, et notamment leur association (Protocole MOPP du Hodgkin)



**Tableau I : Les différents grades de toxicité.**

Toxicité		Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
<b>Hématologique</b>						
	-Hémoglobine	>110g/l	95-109g/l	80-94g/l	65-79 g/l	65-79g/l
	-Leucocytes g/l	>4,0	3-3,9	2-2,9	1-1,9	1-1,9
	-Polynucléaires g/l	>2,0	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	0,5-0,9
	-Plaquettes g/l	>100	75-99	50-74	25-49	25-49
	-Hémorragie	Néant	Pétéchies	Modérées	Importante	Importante
<b>Digestive</b>	Stomatite	Aucune	Douleur érythème	Erythème Ulcère Solide	Ulcère Liquide seul	Alimentation Impossible
	Nausées/ vomissements	Aucune	Nausées	1-5 vomissements par jour	6-10 vomissements par jour	Vomissements incoercibles
	Diarrhée	Aucune	3-4 Episodes par jour	5-7 épisodes par Jour	+7 épisodes par Jour	Diarrhée sanglante Ou requérant des perfusions
	Constipation	Aucune	Discrète	Modérée	Sévère	Occlusion fonctionnelle
<b>Auditive (audiogramme)</b>		Perte <40B Sur toutes fréquences	Perte d'au moins 40dB- 8000 Hz	Perte d'au moins 40Db-4000 Hz	Perte d'au moins 40Db2000 Hz	Perte d'au moins 40 d-1000 Hz
<b>Neurologique</b>	Système nerveux périphérique	Aucun	Paresthésies	Signe Paresthésie et/ou diminution des réflexes osto tendineux	Paresthésie Sévère et/ou faiblesse musculaire légère	Intolérables et/ou perte motrice marquée Paralysie
	Douleurs liées aux traitements	Néant	Minimes	Modérées	Sévères	Résistantes au Traitement
<b>Cutanée</b>	Sans modification		Erythème	Desquamation sèche, vésicules Prurit	Desquamation humide, ulcération	Dermatite exfoliative nécrose nécessitant une nécrose

### **3.4. Les autres traitements du cancer :**

En octobre 2018, le prix Nobel de médecine est attribué à Tasuku Honjo et James P. Allison, qui, dès le milieu des années 1990, avait commencé à mettre en évidence la possibilité d'utiliser le système immunitaire pour détruire des tumeurs. Vingt ans plus tard, l'immunothérapie est en passe de révolutionner la prise en charge de certains cancers, jusqu'alors incurables. [42]

Face à ce constat, et depuis les années 1970, l'une des pistes thérapeutiques aujourd'hui consiste à stimuler le système immunitaire pour diriger son action contre les cellules cancéreuses.

En parallèle, et c'est l'objet des découvertes récompensées par le prix Nobel, les chercheurs ont montré que face à une cellule cancéreuse, les lymphocytes sont naturellement inhibés dans leur action par des freins moléculaires ; des freins assurés par des points de contrôle immunologique, ou « checkpoint » [42].

À l'origine, deux points de contrôle ont été identifiés : PD-1(programmed cell death protéine 1) et CTLA4(cytotoxique T lymphocyte-associated protéine 4). PD-1, exprimé par les lymphocytes va se lier à son ligand PDL-1(programmed cell death protéine ligant 1), exprimé lui par les cellules tumorales. Le système immunitaire est alors bloqué, et ne reconnaît pas la tumeur. Ces découvertes ont permis de réelles avancées thérapeutiques, avec le développement d'inhibiteurs de point de contrôle : des anticorps dirigés contre ces checkpoints et capables de les bloquer [42].

Les avancés en termes d'immunothérapie se concentrent à la fois sur la découverte de nouveaux points de contrôle, mais aussi sur le potentiel anti tumoral de certaines cellules immunitaires. Il y a dix ans, le Pr Vivier, professeur d'immunologie à l'Université Aix-Marseille et chercheur au centre d'immunologie de Marseille-Luminy et son équipe ont découvert un tout nouveau type de cellules immunitaires, inconnues jusqu'alors : les cellules lymphoïdes innées (ILC). Un vaste sous-ensemble, dont font partie les cellules Natural Killer (NK). « Pendant

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

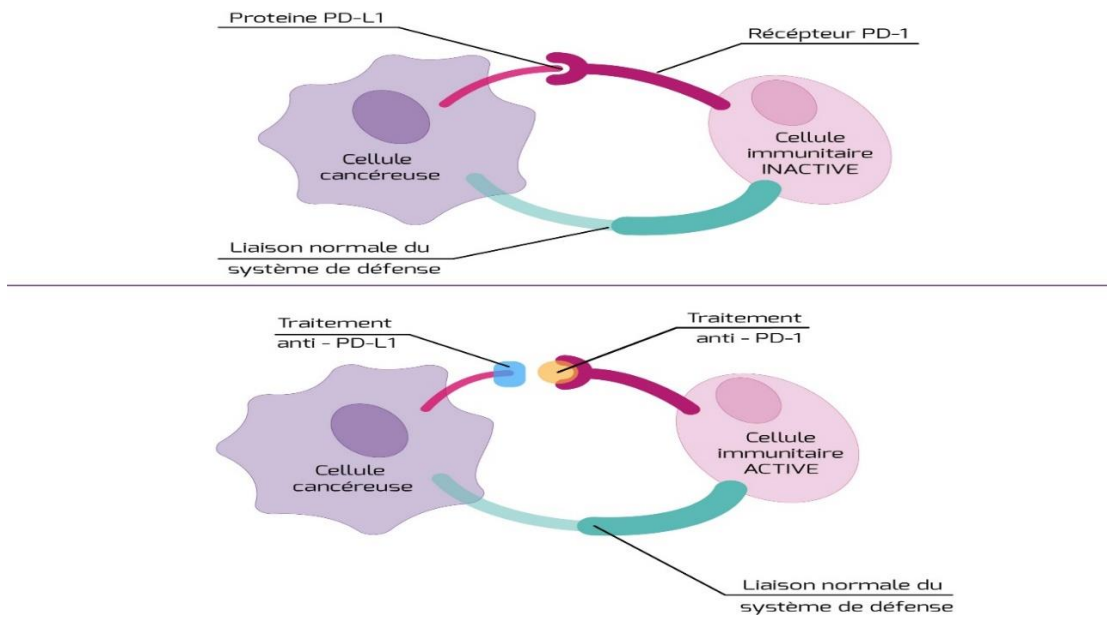
des années, nous sommes passés à côté de toute une partie du système immunitaire. Les ILC ne sont ni des lymphocytes T, ni des B, c'est une toute nouvelle lignée qu'il faut désormais intégrer aux traités d'immunologie. Et bien sûr une piste supplémentaire pour l'immunothérapie », raconte le Pr Vivier [42].

### **3.4.1. Mécanisme d'action :**

L'immunothérapie agit principalement sur le système immunitaire du patient pour le rendre apte à attaquer les cellules cancéreuses. La mise en place d'une réponse immunitaire efficace contre la tumeur passe par l'activation préalable des lymphocytes T. Dans un premier temps, une étape de reconnaissance de l'antigène par le récepteur du lymphocyte T (TCR) s'effectue à l'aide des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et au complexe CMH-peptide. Une fois l'antigène reconnu par la cellule T, des molécules de co-stimulation présentes sur les CPA se lient avec leurs récepteurs associés présents à la surface du lymphocyte T. Cette liaison complète l'activation immunitaire des lymphocytes T. Il existe aussi des récepteurs de co-inhibition à la surface des lymphocytes T dont la stimulation par les protéines de co -inhibition freine l'activation du lymphocyte T. Les cellules tumorales sont ainsi capables de contourner les dispositifs de contrôle. À l'origine, deux points de contrôle ont été identifiés : PD-1(programmed cell death protéine 1) et CTLA4(cytotoxique T lymphocyte-associated protéine 4). PD-1, exprimé par les lymphocytes va se lier à son ligand PDL-1(programmed cell death protéine ligant 1), exprimé lui par les cellules tumorales. Le système immunitaire est alors bloqué, et ne reconnaît pas la tumeur. L'idée est donc de déverrouiller ces freins, pour réactiver la réponse immunitaire et détruire les tumeurs. Ces découvertes ont permis de réelles avancées thérapeutiques, avec le développement d'inhibiteurs de point de contrôle : des anticorps dirigés contre ces checkpoints et capables de les bloquer [42]. Le système immunitaire pour éviter d'être attaquées et détruites, l'organisme ne peut alors pas fournir une réponse immunitaire adaptée pour lutter contre les cellules tumorales. On dit que la tumeur « inhibe » le système

immunitaire

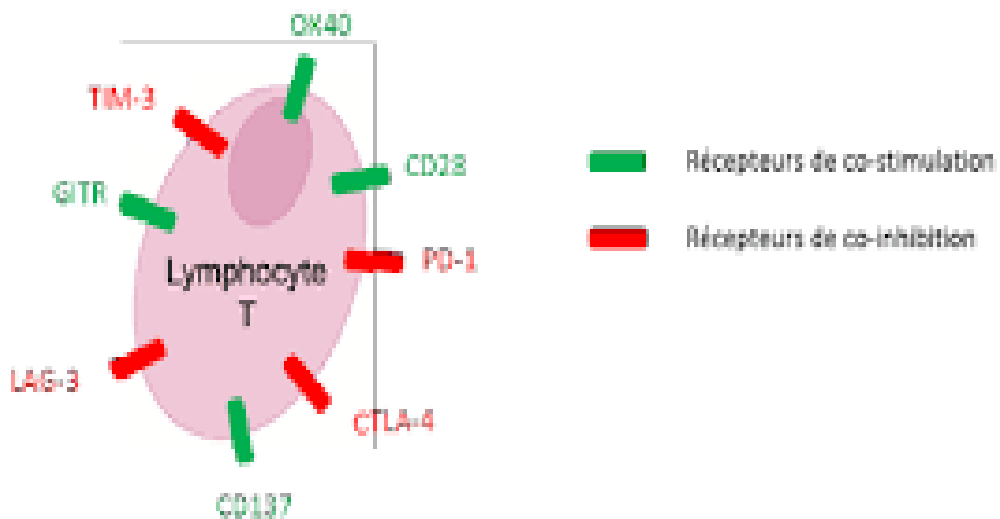
[IS].



Source : INCa

**Figure 1.** Rôle des molécules de co-stimulation et de co-inhibition dans l'activation ou l'inhibition des lymphocytes T.

**Figure 2.** Principaux récepteurs de co-stimulation et de co-inhibition présents à la surface des lymphocytes T



Source : INCa

**Figure 2.** Principaux récepteurs de co-stimulation et de co-inhibition présents à la surface des lymphocytes T

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

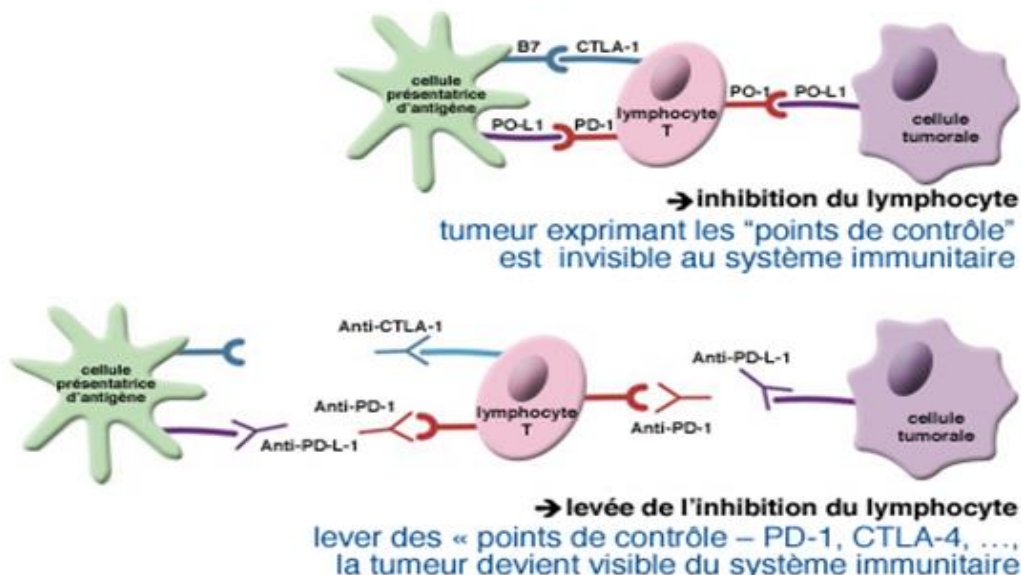
Les inhibiteurs de points de contrôle : déverrouiller le système immunitaire

Des traitements d'immunothérapie spécifique ont été développés pour rétablir une réponse immunitaire anti-tumorale adaptée.

Ainsi, des éléments clés des mécanismes d'inhibition des lymphocytes T, appelés « points de contrôle immunitaire » (CTLA-4, PD-1, PD-L1, entre autres), peuvent être bloqués par des traitements, appelés « inhibiteurs de points de contrôle immunitaire », ou check-point inhibiteurs en anglais. Le blocage de ces freins réactive alors le système immunitaire et lui permet ainsi de lutter plus efficacement contre les cellules tumorales.

Par exemple, la liaison de la protéine PD-L1, présente sur les cellules tumorales et les cellules présentatrices d'antigène, au récepteur PD-1 sur les lymphocytes T, entraîne l'inactivation de ces derniers. En bloquant le récepteur PD-1 ou la protéine PD-L1 (avec des anticorps anti-PD-1 ou anti-PD-L1), l'inactivation des lymphocytes T est levée. Ces cellules immunitaires vont alors être en mesure de s'attaquer aux cellules tumorales.

### mécanisme en immunothérapie



Source : INCa.

**Figure 3:** Mécanisme d'action des anti-PD-1, anti-PD-L1 et anti-CTLA-4.

**Tableau I: de la liste exhaustive des anticorps inhibiteurs de contrôle immunitaire approuvés comme médicament (juin 2018).**

Spécificité	Nom générique	Nom commercial	Société pharmaceutique	Indications thérapeutiques
<b>Anti-CTLA-4</b>	Ipilimumab	Yervoy	BMS	Mélanome Carcinome rénal Mésothélium
<b>Anti-PD1</b>	Nivolumab	Opdivo	BMS/ONO	Mélanome Cancer du poumon Cancer du foie Cancer de la vessie Cancer colorectal
	Pembrolizumab	Keytruda	Merck	Mélanome Cancer du poumon Cancer vessie Cancer tête et cou Cancer de l'estomac Cancer du col de l'utérus Lymphome de hodgkin Lymphome non hodgkinien Cancers génétiquement instables
<b>Anti-PDL1</b>	Avelumab	Bavencio	MerckKGaA/Pfizer	Carcinome de Merkel Cancer de la vessie
	Duralumab	Imfinzi	Medimmune-Astrazeneca	Cancer du poumon Cancer de la vessie
	Atezolizumab	Tecentriq	Genentech/Rochea	Cancer du poumon Cancer de la vessie

Le transfert adoptif de cellules : sélectionner ou créer des cellules immunitaires plus puissantes. Des recherches portent sur d'autres approches d'immunothérapie, les thérapies cellulaires adoptives, appelées aussi transfert adoptif de cellules. Ces traitements visent à stimuler le système immunitaire du patient en donnant aux cellules immunitaires l'information dont elles ont besoin pour mieux reconnaître les cellules tumorales comme anormales et ainsi pouvoir les attaquer. Pour cela,

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

des cellules immunitaires sont sélectionnées, amplifiées et/ou modifiées en laboratoire, puis réinjectées dans l'organisme du patient.

Une première approche, le transfert adoptif de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL pour tumour-infiltrating lymphocytes), consiste à prélever des lymphocytes T d'un patient à partir d'échantillons de sa tumeur, à sélectionner les plus efficaces, à les cultiver en laboratoire pour les multiplier en grand nombre, puis à les lui réinjecter.

Les réponses obtenues avec ces thérapies étant très variables, de nouvelles stratégies ont dû être développées. Une approche plus récente consiste non plus seulement à sélectionner des cellules immunitaires mais à les modifier génétiquement. Il s'agit du transfert adoptif de lymphocytes T génétiquement modifiés, appelés aussi cellules CAR-T (2). Dans ce type de traitement, des cellules immunitaires, les lymphocytes T, sont prélevées dans le sang du patient puis génétiquement modifiées en laboratoire pour exprimer des récepteurs spécifiques à leur surface. Cette production de cellules permet d'éviter les situations de rejet en s'affranchissant du contexte de la reconnaissance HLA préalable. Les récepteurs exprimés à la surface des cellules modifiées sont qualifiés de « chimériques » en raison de l'origine exogène du matériel génétique inséré dans la cellule du patient permettant ainsi leurs expressions à la surface cellulaire. On parle donc de récepteur antigénique chimérique, ou Chimeric Antigen Receptor – CAR – en anglais. Ces récepteurs permettront aux cellules lymphocytaires T modifiées, alors appelées cellules CAR-T, de repérer des antigènes présents à la surface des cellules tumorales et d'apporter des protéines de co-stimulation de la réponse immune. Ces cellules, une fois modifiées, sont cultivées en laboratoire jusqu'à ce qu'elles prolifèrent par millions puis sont réinjectées dans le corps du patient où elles continueront de se multiplier. Grâce à ces récepteurs chimériques qu'elles expriment, elles vont alors pouvoir reconnaître spécifiquement les cellules tumorales et les détruire de manière efficace. Le développement clinique des

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

cellules CAR-T montre une volonté de diversification de l'offre reposant en partie sur l'origine des cellules :

- ***Autologues :***

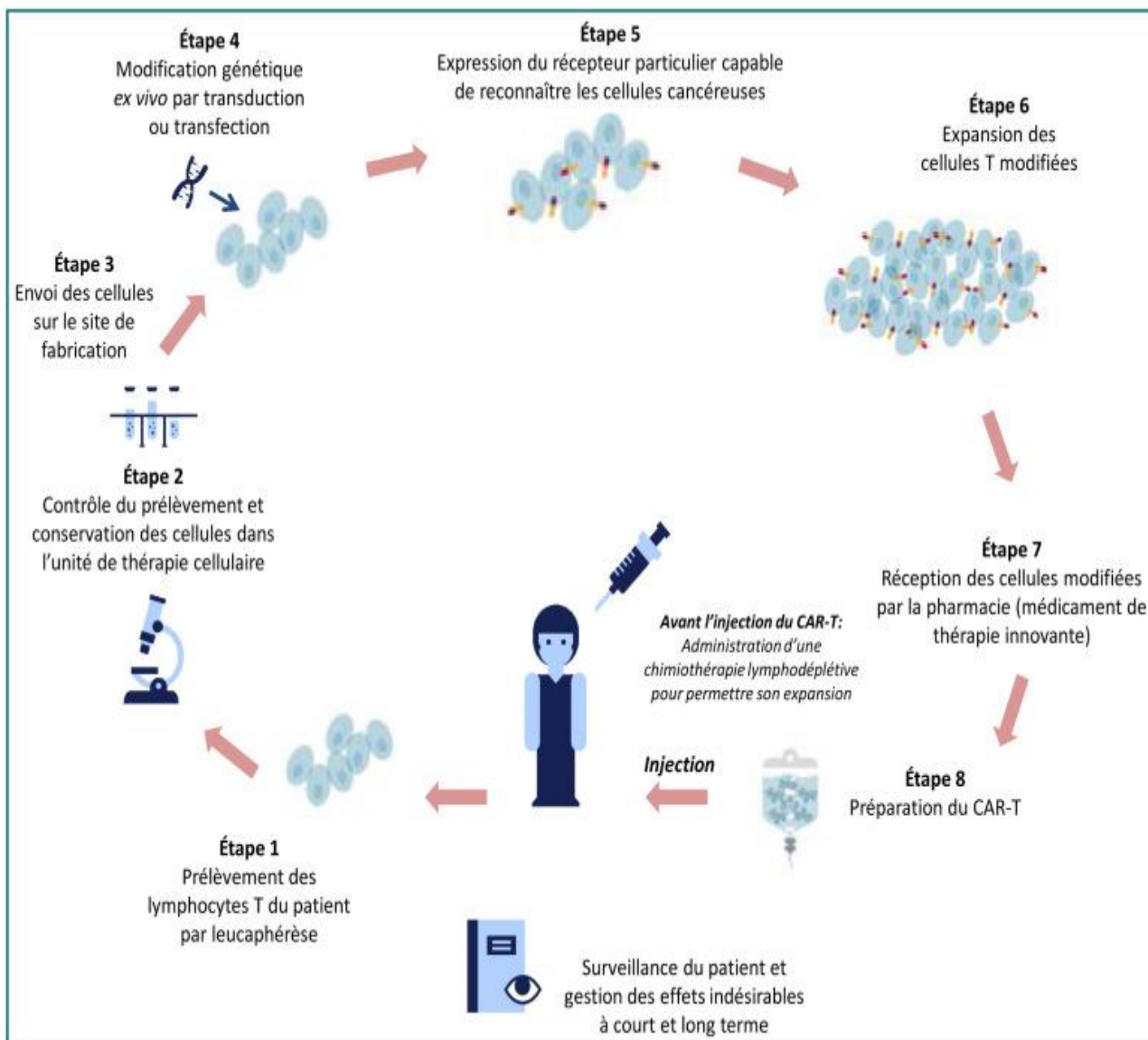
Ceci correspond au cas de figure décrit ci-dessus où les cellules CAR-T sont produites à partir des cellules du patient. Ceci permet d'éviter les situations de rejet en s'affranchissant du contexte de la reconnaissance HLA préalable. Dans le cas où un patient préalablement allogreffé se voit prélever des cellules pour la production d'un CAR-T, celles-ci proviennent alors du donneur de l'allogreffe créant une situation immunologique particulière. Cette situation reste à explorer en termes de tolérance de ces cellules (tolérance accrue ou, au contraire, possible déclenchement de réaction GVH/GVL).

- ***Allogéniques :***

Les cellules CAR-T sont alors produites à partir de cellules issues de donneurs sains ; ce nouveau type de cellules CAR-T est encore en développement et n'a pour l'heure pas fait l'objet d'AMM, même aux États-Unis. Ceci suppose l'addition du double risque de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte lié à l'introduction de cellules qui n'appartiennent pas au soi.

Des développements sont en cours pour produire des cellules CAR-T dites « universelles » minimisant l'effet allogénique et ainsi réduisant ce double risque de rejet et de réaction du greffon contre l'hôte. Ces cellules ainsi « standardisées » auraient également l'avantage d'être disponibles à tout moment pour n'importe quel patient.





Source : INCa.

**Figure 4.** Principales étapes d'un traitement par cellules CAR-T autologues

## **IV. METHODOLOGIE**

### **4.1. Cadre d'étude :**

Notre étude s'est déroulée à l'hôpital du Mali dans les services de Médecine, d'Endocrinologie et de Radiothérapie.

Hôpital de 3<sup>e</sup> référence, situé sur la Rive Droite du fleuve Niger à Bamako, l'Hôpital du Mali est un don de la République populaire de Chine à la République du Mali. Il a été inauguré en 2010 et équipé en grande partie par le partenaire chinois. Il comprend essentiellement :

- un (01) bloc administratif comprenant les bureaux de la direction, la consultation externe, le bureau des entrées, la pharmacie hospitalière, les urgences et la réanimation ;
- un (01) bloc technique qui comprend le laboratoire, l'imagerie médicale, l'exploration fonctionnelle et le bloc opératoire ;
- un (01) bloc d'hospitalisation qui comprend la chirurgie (neurochirurgie, chirurgie thoracique, chirurgie générale, traumatologie et la gynécologie), la médecine et la pédiatrie ;
- des bâtiments annexes qui comprennent une (01) cantine pour le personnel, une (01) mosquée, une (01) morgue, une (01) buanderie, un (01) bloc de distribution électrique, un (01) local de vente de produits de première nécessité, des latrines extérieures, cinq (05) hangars dont un (01) pour les accompagnants des hospitalisés, un (01) pour les malades en consultation externe, un (01) au service des urgences pour les accompagnants, un (01) pour protéger les appareils de climatisation du bloc opératoire et un (01) pour la cuisine, une (01) salle de gaz, deux (02) salles dont une pour la formation et l'autre pour l'accueil des mères des enfants prématurés hospitalisés, une mini banque de sang ;
- Un service de radiothérapie qui a été financé sur budget d'Etat et construit grâce à la coopération avec l'Autriche. Inauguré en février 2012, il fonctionne depuis avril 2014. Il comprend :

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Quatre (04) bureaux dont deux (02) bureaux pour médecin, un (01) pour le physicien médical et un (01) pour l'accueil ;

Huit (08) salles dont deux (02) salles de consultation, une (01) salle de dosimétrie, une (01) salle de réunion, une (01) salle de repos pour le personnel, une (01) salle de scanner, une (01) salle de chimiothérapie, une (01) de stockage ;

Quatre (04) toilettes dont deux (02) pour le personnel et deux (02) pour le public ;

Un (01) bunker.

L'Hôpital dispose aussi de deux (02) groupes électrogènes dont un (01) pour le service de radiothérapie, un (01) pour l'alimentation en électricité pendant les périodes coupures de courant.

L'Hôpital a une capacité actuelle de cent-trente-deux (132) lits d'hospitalisations. Il est envisagé que cette capacité progresse pour atteindre quatre-cents (400) lits, conformément au Projet d'Établissement Hospitalier et grâce à la possibilité d'extension sur une superficie de plus de quinze (15) hectares disponibles. Ce développement progressif permettra de répondre à la plupart des besoins de référence de l'ensemble des populations du Mali. Il permettra aussi de renforcer les capacités de formation de nos futurs professionnels de santé.

Le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali est l'unique service d'endocrinologie du Mali. Il est situé à l'Est de l'entrée principale de l'hôpital et partage le même bâtiment que le service de pédiatrie.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Il comprend :

Un (1) bureau pour le chef de service ; un (1) bureau pour le major ; une salle (1) de garde pour les internes et les DES ; 7 salles (7) d'hospitalisation avec 26 lits ; une salle (1) VIP ; une salle (1) pour les interne et les DES ; une salle (1) pour les infirmiers ; un bloc (1) du suivi des enfants diabétiques détaché du service offert par une organisation non gouvernementale : Santé-Diabète dans le cadre de l'exécution de son programme « Life for Child » et piloté par un médecin spécialiste. Les bureaux des médecins spécialistes ; de consultation ; de staff et de cour sont détachés du service.

### **Organisation du service :**

- Une maître-assistante en Endocrinologie : Chef de service.
- Un médecin hématologiste,
- Un médecin neurologue,
- Un médecin interniste,
- 2 médecins cardiologues,
- Un médecin infectiologue,
- Une diabétologue
- 6 médecins endocrinologues y compris le chef de service ;
- Les DES en endocrinologie ;
- Les étudiants admis en thèse ;
- Les infirmiers ;
- Les techniciens de surface ;

### **4.2. Type et période :**

Il s'agissait d'une étude transversale à la fois prospective et rétrospective de mai 2014 à mai 2019 à l'hôpital du Mali.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

### **4.3. Population d'étude :**

L'étude a porté sur tous les patients admis en consultation pour un cancer et qui ont bénéficié d'une chimiothérapie à l'hôpital du Mali.

#### **4.3.1. Critères d'inclusion :**

Tous les patients candidats à la chimiothérapie ont été inclus sur le seul critère de leur choix de participer volontairement à l'étude.

#### **4.3.2. Critères de non inclusion :**

Les cancers non documentés n'ont pas été inclus dans l'étude.

### **4.4. Méthodes :**

#### **4.4.1. La collecte des données :**

Les données ont été collectées à l'aide de supports individuels à partir de la base des données des activités d'hématologie de l'hôpital du Mali. Les informations complémentaires ont été glanées à partir des dossiers des patients et les différents registres des activités de chimiothérapie.

#### **4.4.2. Les variables :**

Les variables sociodémographiques, cliniques et histologiques ont été analysées.

### **4.5. Moyens pour la mise en œuvre de l'étude :**

#### **4.5.1. Moyen matériel :**

La base de données ayant servi à l'analyse.

### **4.6. Saisie et analyse des données :**

La saisie des données a été effectuée à l'aide des logiciels Microsoft Word et Excel 2016 ; L'analyse a été faite en utilisant le logiciel IBM SPSS statistique version 21. Le test statistique utilisé, a été le test de Fisher.

L'hypothèse nulle était rejetée lorsque la probabilité ( $p < 0,05$ ).

### **4.7. Echantillonnage :**

Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif (tous les patients cancéreux admis à l'hôpital du Mali et répondant aux critères d'inclusions).

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Nous avons voulu déterminer la fréquence des tissus atteints, Nous avons considéré deux groupes :

- *Tumeur hématopoïétique* : tous les cancers impliquant le tissu hématopoïétique.
- *Tumeurs solides* : toute atteinte impliquant un tissu autre que le tissu hématopoïétique.

Afin de faciliter l'analyse, nous avons regroupé sous :

- *Hémopathie* : les lymphomes (hodgkinien et non hodgkinien), les dyscrasies lymphocytaires (myélome et plasmocytome) et les leucémies.
  - *Gynécologique* : englobe les tumeurs du col et des ovaires.
  - *ORL* : regroupe toutes les tumeurs ORL.
  - *Non diagnostiqué* : pour les tumeurs dont le primitif n'est pas connu.

#### **4.8. Ethique et déontologie :**

Les informations ont été collectées sur les dossiers des patients de façon anonyme et confidentielle. L'analyse des données a été faite en respectant les mêmes principes de confidentialités et le respect de la vie privée des patients. Le consentement éclairé des patients inclus en prospective a été obtenu, Aucune information personnelle permettant d'identifier un patient n'a été divulguée.

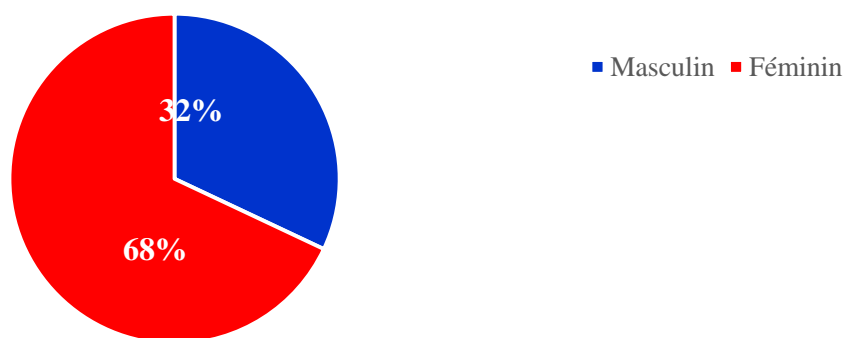
## 5. RESULTATS

### 5.1. Globaux :

De mai 2014 à mai 2019 soit une période de 5 ans nous avons pris en charge dans le cadre des activités d'hématologie, 1707 patients. Dans cette population 371 dossiers de cancers ont été recensés soit une fréquence de 21,7% des patients. Nous avons analysé 359 dossiers de patients qui répondaient aux critères d'inclusion. L'âge moyen était de  $46,8 \pm 17,4$  ans compris entre 17,4 et 92 ans.

#### 5.1.1. Données sociodémographiques :

##### 5.1.1.1. Répartition des patients selon le sexe.



**Figure 5:** Répartition des patients selon le sexe.

Les femmes représentaient 68,2% de la population, avec un sex-ratio à 0,47.

##### 5.1.1.2. Répartition des patients selon le statut matrimonial.

**Tableau II :** Répartition des patients selon le statut matrimonial.

Statut matrimonial	Effectif (en nb)	Fréquence (en %)
Marié(e)s	287	80,0
Célibataires	15	4,1
Divorcé(e)s	5	1,4
Veuf (ve)s	4	1,1
Indéterminés	48	13,4
<b>Total</b>	<b>359</b>	<b>100</b>

Les marié(e)s représentaient 80% de la population d'étude.

**5.1.1.3. Répartition des patients selon l'ethnie :**

**Tableau III: Répartition des patients selon l'ethnie :**

<b>Ethnie</b>	<b>Effectif (nb)</b>	<b>Fréquence (en%)</b>
<b>Bambara</b>	<b>99,0</b>	<b>27,6</b>
Peulh	71	19,8
Malinké	35	9,7
Soninké	34	9,5
Sonrhaï	17,0	4,7
Dogon	13	3,6
Minianka	11	3,1
Sénoufo	9	2,5
Indéterminés	58	16,2
<b>Autres*</b>	<b>12</b>	<b>3,3</b>
<b>Total</b>	<b>359</b>	<b>100</b>

\* : Djawando (2), Boi (1), Dafin (1), Kakolo (2) Kassonké (1), Maure (1), Mossi (2), Somono (1), Wolof (1).

Les bambaras représentaient 28,0% de la population suivi des peulhs (20,0%).

**5.1.1.4. Répartition des patients selon la provenance :**

**Tableau IV: Répartition des patients selon la provenance.**

<b>Provenance</b>	<b>Effectif (en nb)</b>	<b>Fréquence (en %)</b>
Bamako	222,0	61,9
Hors de Bamako	82,0	22,8
Hors du Mali	6,0	1,7
Indéterminée	49,0	13,6
<b>Total</b>	<b>359,0</b>	<b>100,0</b>

Dans la population d'étude, 222 patients soit 62% résidaient à Bamako. Nous avons enregistré 6 patients (1,7%) venant d'autres pays.



### 5.1.1.5. Répartition des patients selon la profession :

Tableau V: Répartition des patients selon la profession.

Profession	Effectif (en nb)	Fréquence (en %)
Ménagères	159,0	44,4
Fonctionnaires P/E	66	18,4
Commerçants	35,0	9,7
Elèves/Étudiants	30	8,3
Indéterminées	30	8,3
Ouvriers	25,0	7,0
Cultivateurs	6,0	1,7
Enseignants	5	1,4
Chauffeurs	3,0	0,8
<b>Total</b>	<b>359,0</b>	<b>100</b>

Les ménagères représentaient 44,4% de la population.

### 5.1.2. Données cliniques :

#### 5.1.2.1. Répartition des patients selon le type de tumeurs :

Nous avons voulu déterminer la fréquence des tissus atteints par la maladie cancéreuse prise en charge dans notre structure. Nous avons classé toutes les atteintes du tissu hématopoïétique sous le nom de tumeurs hématologiques (92) et toute atteinte impliquant un tissu autre pour tumeur solide (267).

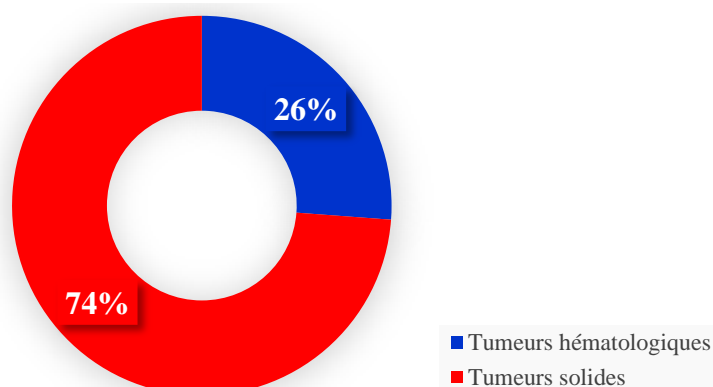


Figure 6 : Répartition des patients selon le type de tumeur

**5.1.2.2. Répartition des patients selon la localisation des tumeurs solides :**

**Tableau VII: Répartition des patients selon la localisation des tumeurs solides.**

<b>Localisation</b>	<b>Effectif (en nb)</b>	<b>Fréquence (en %)</b>
Sein	128	48
Colon	31	11,6
Gynécologie	23	8,6
Estomac	14	5,2
Vessie	10	3,7
Prostate	9	3,3
ORL	9	3,3
Os	7	2,6
Poumon	2	0,7
Indéterminée	3	1,1
Autres*	31	11,9
<b>Total</b>	<b>267</b>	<b>100</b>

\* : Foie, Fibrosarcomes, chondrosarcomes, intestin grêle, péritoine, thyroïde, glande pinéale, liposarcomes.

Le cancer du sein représentait 48% suivi du cancer du côlon (11,6%) et les cancers gynécologiques (8,6%).

**5.1.2.3. Répartition selon le type histologique des Tumeurs solides**

**Tableau VIII: Répartition selon le type histologique des Tumeurs solides**

<b>T. Histologiques</b>	<b>Effectif (en nb)</b>	<b>Fréquence (en %)</b>
<b>Carcinome</b>	<b>151</b>	<b>56,6</b>
Adénocarcinome	96	35,95
Sarcomes	20	7,5
<b>Total</b>	<b>267</b>	<b>100</b>

Les carcinomes représentent 56% des types histologiques.

**5.1.2.4. Répartition des patients en fonction du type d'hémopathie maligne :**

**Tableau VIII: Répartition des patients en fonction du type d'hémopathie maligne**

Hémopathie	Fréquence (en nb)	Pourcentage (en %)
Aplasie	3	3,3
LA	1	1,1
LAL	2	2,2
LAM	2	2,2
LH	9	9,8
LLC	3	3,3
LMC	19	20,7
LNH	36	39,1
Myélome	17	18,5
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>100,0</b>

Dans la population des hémopathies répertoriées, les LNH représentaient 39% de la population, suivis des LMC (21%) et les myélomes (19%).

## 5.2. Résultats analytiques :

Afin d'étudier les particularités des cancers pris en charge dans notre structure, nous avons étudié la corrélation entre les localisations des tumeurs et certaines caractéristiques sociodémographiques.

L'analyse des résultats en fonction des ethnies nous est résumée dans le tableau et la figure suivantes.

### 5.2.1. Répartition de la localisation des cancers en fonction des ethnies :

**Tableau X: Répartition de la localisation des cancers en fonction des ethnies**

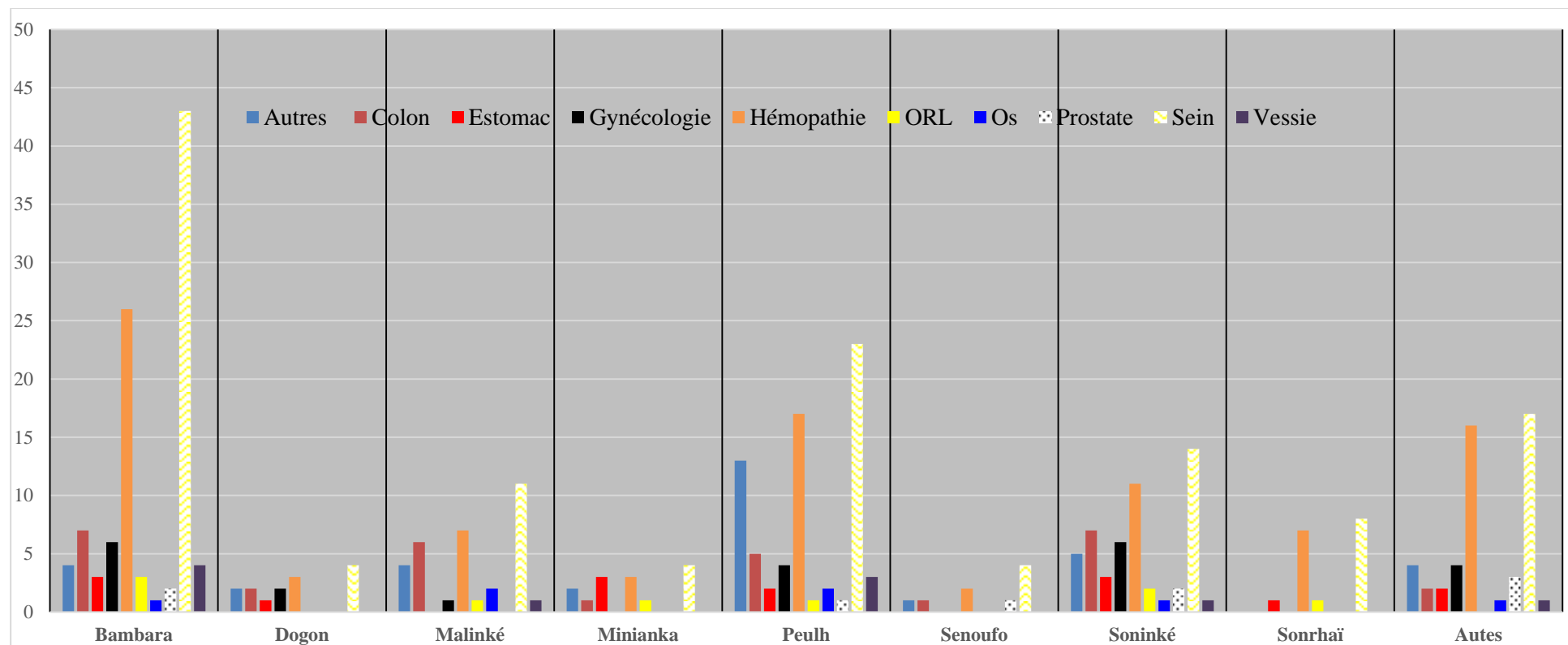
Ethnies	Bambara	Dogon	Malinké	Minianka	Peulh	Senoufo	Soninké	Sonrhäï	Indéter	Autres	TOTAL
Localisations											
Autres	4	1	6	0	13	1	0	0	7	2	34
Colon	7	2	6	1	5	1	5	0	4	0	31
Estomac	3	1	0	2	2	0	2	0	4	0	14
Gynécologie	6	2	1	0	4	0	5	0	4	1	23
Hémopathie	26	3	7	3	17	2	9	7	14	4	92
ORL	3	0	1	1	1	0	1	1	1	0	9
Os	1	0	2	0	2	0	1	0	2	0	7
Prostate	2	0	0	0	1	1	1	0	4	0	9
Sein	43	4	11	4	23	4	10	8	16	5	128
Vessie	4	0	1	0	3	0	0	0	2	0	10
<b>Total</b>	<b>99</b>	<b>13</b>	<b>35</b>	<b>11</b>	<b>71</b>	<b>9</b>	<b>34</b>	<b>17</b>	<b>58</b>	<b>12</b>	<b>359</b>

*Indéter = indéterminé*

**F= 591,839    P= 0,269**

Nous n'avons pas trouvé de lien statistique entre les ethnies et les localisations, néanmoins nous avons remarqué une répartition non homogène des tumeurs en fonction des ethnies.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.



**Figure 7: Répartition des tumeurs en fonction de leurs localisations et l'ethnie des patients.**

Les cancers localisés au niveau du sein, du colon, de l'estomac et les hémopathies se retrouvent dans presque toutes les ethnies à une fréquence variable. Par contre certaines localisations gynécologiques, ORL, osseuses, prostatiques et vésicales, ne se retrouvent pas dans certaines ethnies.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

### 5.2.2. Répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et la profession des patients.

Le tableau suivant résume la répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et la profession des patients.

**Tableau XI: Répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et la profession des patients.**

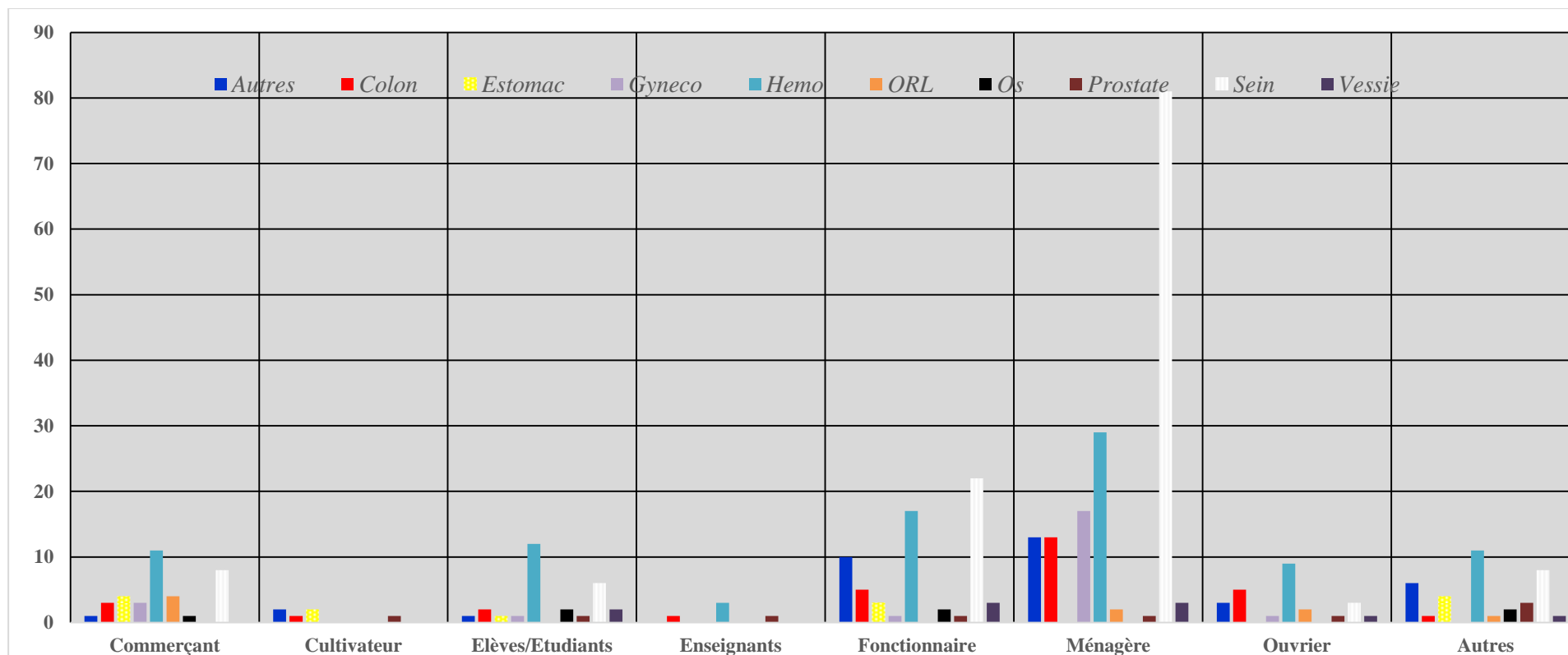
Professions Localisations	Commerçants	Cultivateurs	Elèves/Étudiants	Enseignants	Fonctionnaires	Ménagères	Ouvriers	Indéter	Total
Autres*	1	2	1	0	10	13	3	6	<b>36</b>
Colon	3	1	2	1	5	13	5	1	<b>31</b>
Estomac	4	2	1	0	3	0	0	4	<b>14</b>
Gyneco	3	0	1	0	1	17	1	0	<b>23</b>
Hemo	11	0	14	3	17	29	9	9	<b>92</b>
ORL	4	0	0	0	0	2	2	1	<b>9</b>
Os	1	0	2	0	2	0	0	2	<b>7</b>
Prostate	0	1	1	1	1	1	1	3	<b>9</b>
Sein	8	0	6	0	24	81	3	6	<b>128</b>
Vessie	0	0	2	0	3	3	1	1	<b>10</b>
<b>Total</b>	<b>35</b>	<b>6</b>	<b>30</b>	<b>5</b>	<b>66</b>	<b>159</b>	<b>25</b>	<b>33</b>	<b>359</b>

Indéter= indéterminée

\* : Foie, Fibrosarcome, chondrosarcome, intestin grêle, péritoine, thyroïde, glande pinéale, Poumon, indéterminée

**F = 277,443 avec P= 0,001** donc nous concluons qu'il y'a pas de lien statistique entre la profession et la localisation des tumeurs et on observe une répartition non homogène de la localisation des tumeurs en fonction de la profession des patients. Cette hétérogénéité semble plus marquée dans les populations faiblement représentées comme les localisations : gastrique, ORL, osseuse et prostatique.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.



**Figure 8:** Répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et la profession des patients.

Contrairement aux autres localisations, les cancers localisés au niveau du colon se retrouvent dans toutes les catégories professionnelles à une fréquence variable.

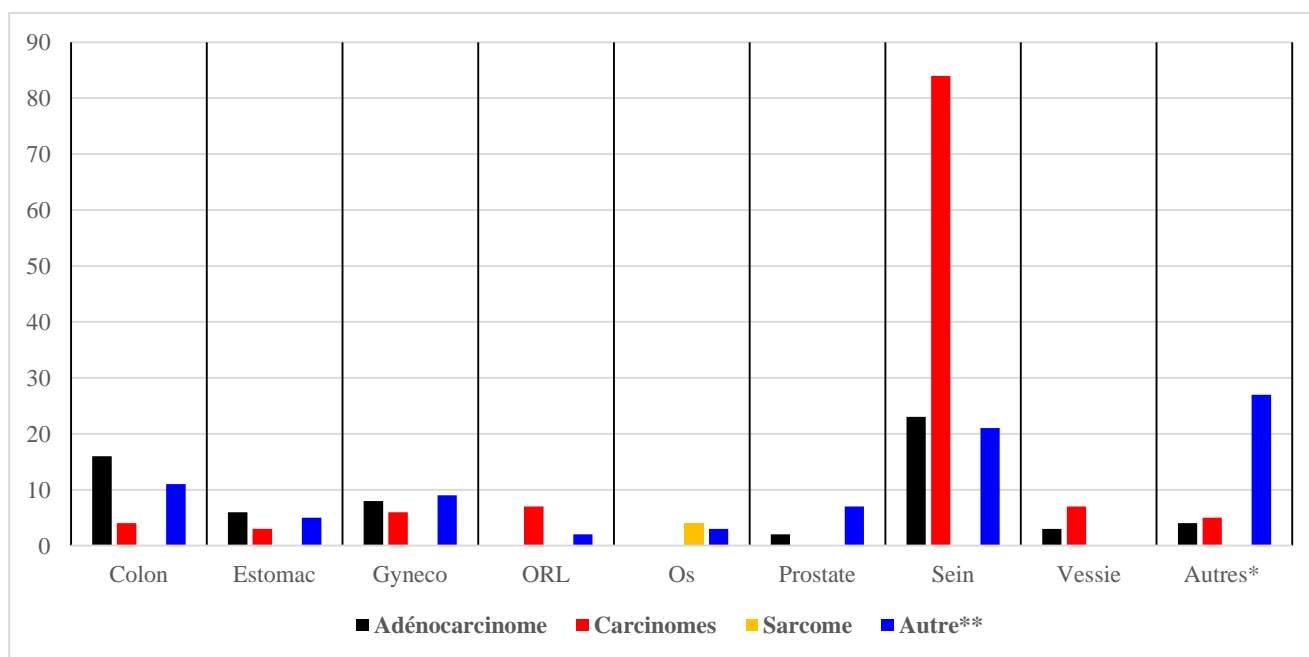
### 5.2.3. Répartition des tumeurs solides en fonction de leur localisation et le type histologique.

**Tableau XII : répartition des tumeurs en fonction de leur localisation et le type histologique.**

Localisation T. Histologique	Colon	Estomac	Gynéco	ORL	Os	Prostate	Sein	Vessie	Autres*	Total
Adénocarcinome	23	9	13	0	0	9	29	3	10	96
Carcinomes	8	5	10	9	0	0	99	7	13	151
Sarcome	0	0	0	0	7	0	0	0	13	20
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>14</b>	<b>23</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>128</b>	<b>10</b>	<b>36</b>	<b>267</b>

\* : Foie, péritoine, thyroïde, glande pinéale, poumon, indéterminée, sarcomes

**F = 6650,428 avec P=0,0001** concluant qu'il n'y'a pas de lien entre la localisation des tumeurs et les types histologiques.



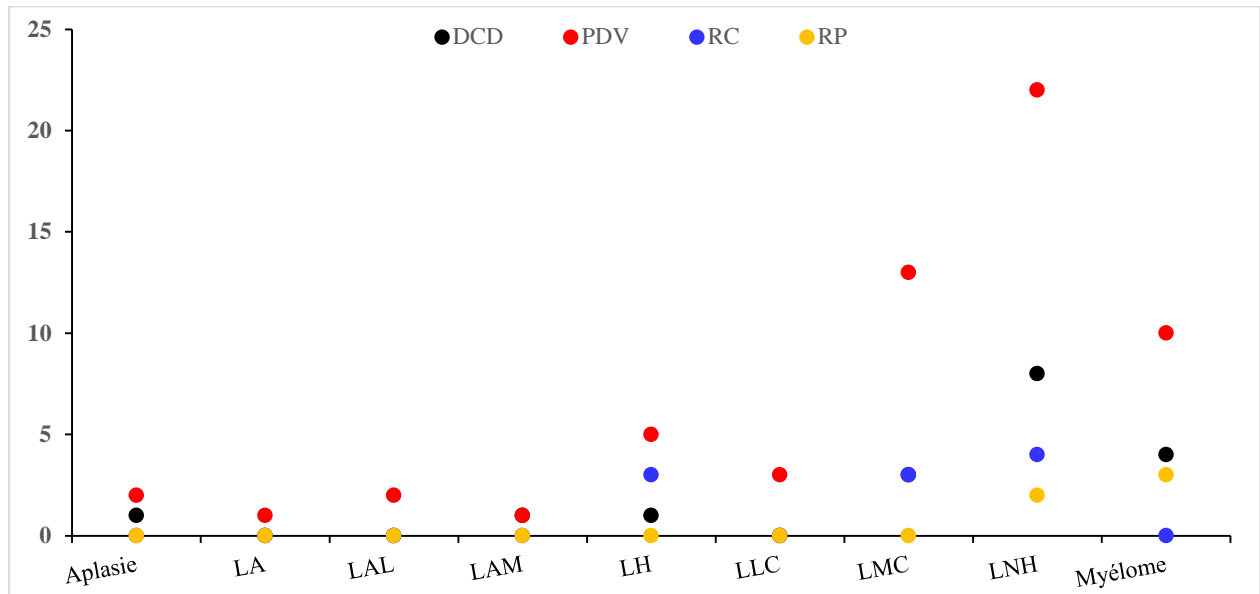
**Figure 9:** Répartition des tumeurs solides en fonction de la localisation et du type histologique.

\* : foie, œsophage, thyroïde et toutes autres localisations.

La répartition histologique est hétérogène et semble en rapport avec la localisation de la tumeur.



#### 5.2.4. Devenir des patients atteints d'hémopathies malignes



**Figure 10:** Répartition des patients atteints d'hémopathies malignes en fonction de leur devenir.

Le devenir des patients varie en fonction du type d'hémopathie. La fréquence des pertes de vue semble une constance dans la population des patients d'hémopathies.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

### 5.2.5. Devenir des patients atteints de tumeurs non hématopoïétiques.

**Tableau XIII : Répartition patients en fonction du devenir et de la localisation des tumeurs solides.**

Devenir Localisation	DCD		PDV		PROG		RC		RP		TOTAL
	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence	
Autres	1	2,9	33	94,3	1	2,9	0	-	0	-	35
Colon	5	16,1	24	77,4	2	6,5	0	-	0	-	31
Estomac	3	20,0	10	66,7	1	6,7	1	6,7	0	-	15
Gynécologie	7	30,4	15	65,2	1	4,3	0	-	0	-	23
ORL	1	11,1	3	33,3	2	22,2	3	33,3	0	-	9
Os	0	-	7	100,0	0	-	0	-	0	-	7
Prostate	2	22,2	6	66,7	0	-	0	-	1	11,1	9
Sein	28	21,9	76	59,4	8	6,3	10	7,8	6	4,7	128
Vessie	3	30,0	5	50,0	2	20,0	0	-	0	-	10
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>18,7</b>	<b>179</b>	<b>67,0</b>	<b>17</b>	<b>6,4</b>	<b>14</b>	<b>5,2</b>	<b>7</b>	<b>2,6</b>	<b>267</b>

F= 172,865      P= 0.001

Le taux de mortalité globale est de 19% et varie en fonction des localisations des tumeurs. Il est de 3% pour les autres localisations, 11,1% pour les tumeurs ORL et 16% pour les tumeurs localisées au niveau du colon. Il est de 30% pour les localisations vésicales. Le taux de perte de vue est de 67%. Le taux de rémission complète est 5%.

## 6. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 6.1. Analyse générale :

Il s'agissait d'une étude transversale avec recueil rétrospectif et prospectif des données allant de Mai 2014 à Mai 2019. Elle s'est déroulée dans les services de Médecine d'Endocrinologie et la radiothérapie de l'hôpital du Mali. Le service de Médecine et d'Endocrinologie regroupe en son sein six spécialités dont l'hématologie. A l'hôpital du Mali, cette spécialité gère tous les cas d'hémopathies et les cas de tumeurs solides. Depuis 2014, ce service assure la prise en charge médicale des cancers à l'hôpital du Mali. Dans ce travail, il nous est apparu nécessaire d'évaluer cette activité sur le plan épidémio-clinique. Le but était de connaître le profil épidémio-clinique et le devenir des malades cancéreux prises en charges médicalement à l'hôpital du Mali à travers l'évaluation des activités de 2014 à nos jours, afin de faire un état des lieux objectif par rapport à leur devenir.

Parallèlement nous nous étions fixé comme objectifs spécifiques de :

- *Déterminer la fréquence des pathologies tumorales prise en charge médicalement à l'hôpital du Mali.*
- *Décrire les aspects cliniques et épidémiologiques des pathologies tumorales prises en charges médicalement à l'hôpital du Mali.*
- *Déterminer le devenir des patients traités médicalement pour une pathologie tumorale à l'hôpital du Mali.*
- *Identifier le taux de mortalité des malades traités par chimiothérapie à l'hôpital du Mali.*

Si nous pouvons estimer que les deux premiers objectifs ont été atteints, les deux autres n'ont pu être évalués que partiellement. Ceci met en exergue certains recueils dans ce travail qui méritent d'être relevé et pris en compte dans l'interprétation des résultats.

Au niveau de la collecte des données, nous avons recensé 371 (21,7%) cas de cancers sur 1707 patients pris en charge dans le cadre des activités d'hématologie.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Seulement 359 dossiers ont pu être exploités ce qui met en exergue quelques difficultés dans l'archivage et la collecte des données. La prise en charge des patients à cheval sur deux services du fait de l'absence d'un service d'hématologie individualisé associé à l'insuffisance de personnel, impactent fortement sur la qualité du suivi des patients. C'est d'ailleurs ce facteur qui justifie principalement l'atteinte partielle des deux derniers objectifs spécifiques.

Dans la population des patients atteints de cancers, 267 cas (74,4%) étaient des tumeurs solides et 92 soit 25,6% étaient des hémopathies. Cela pourrait s'expliquer par le choix que nous avons fait ; de regrouper les patients en deux groupes afin de faciliter l'analyse des données. En effet nous avons regroupé en un premier temps les tumeurs hématopoïétiques sous un seul vocable, et tous les autres types de cancers en tumeur solide.

## **6.2. Les données sociodémographiques :**

L'âge moyen de la population était de  $46,8 \pm 17,4$  ans, compris entre 17,4 et 92 ans. La médiane d'âge était de 49 ans. Ce résultat est différent des données rapportées dans la littérature malienne. En effet, l'âge moyen rapporté par Patrick NP analysant les données du registre national des cancers du Mali de 1995 à 2004, était de  $48,8 \pm 17,1$  ans [45]. De même BAKAYOKO SN évaluant la prise en charge des cancers gynécologiques et mammaires du registre des cancers du Mali de 2008 à 2017, retrouvait  $49,5 \pm 15,6$  ans [46]. La taille de la population d'étude pourrait être un facteur influençant cette moyenne. Si les deux études suscitées étaient à l'échelle nationale, nos données sont issues d'un seul centre.

Le sexe ratio était de 0,47 confortant la prédominance féminine ce a qui été rapportée par la littérature [45, 46,50]. Nous avons constaté que 62% des patients résidaient à Bamako et aux environs. La proximité des structures de prise en charge peut expliquer cette situation. Nonobstant un autre facteur peut être dus au fait que les patients ne donnent que l'adresse de Bamako. Nous avons noté par

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

contre que 1,7% viennent des pays voisins. L'accessibilité à la radiothérapie au Mali peut expliquer cette situation.

Les ménagères étaient les plus représentées dans cette étude. Ceci est en accord avec la prévalence des sujets de sexe féminin dans notre cohorte. Dans la même étude de GAUDRE N., les ménagères étaient aussi plus représentées à 38 % toujours en concordance avec notre étude [50].

Les bambaras, les dogons, les malinkés, les Minianka, les peulhs, les soninkés et les sonrhais étaient représentés. Les bambaras avec une fréquence de 27,6%, suivis des peulhs (19,8%) et les malinkés (9,7%) étaient les plus représentés.

Dans notre étude, il y'avait une diversité au niveau des occupations professionnelles avec une prédominance des ménagères soit 44%, les fonctionnaires du secteur privé et étatique représentaient 18,4%. Les commerçants arrivaient en 3<sup>ème</sup> position avec une fréquence de 9,7%. Les élèves/étudiants et les ouvriers étaient les moins représentés.

### **6.3. Les données cliniques**

Les cas de tumeurs solides étaient majoritairement représentés (74%). Cela explique la prise en charge des cas de néoplasies des tissus non hématopoïétiques dans ces services d'où notre étude aujourd'hui. Certaines tumeurs semblent bien réparties dans toutes les ethnies. Paradoxalement certaines localisations gynécologiques, ORL, osseuses, prostatiques et vésicales ne se retrouvent que dans certaines ethnies. C'est une constatation que nous ne pouvons pas expliquer à ce jour car le brassage culturel modifie les comportements et les habitudes des populations. Cette répartition des cancers solides ne semble pas associée à la profession des patients.

Dans les cas de tumeurs solides nous constatons que la localisation mammaire occupe la 1<sup>ère</sup> place avec 35,7% suivie, du colon 8,7% et du col à 6,4%. Cette tendance corrobore les données de la littérature. En effet DELOUMEAUX J. et

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

col, 2019 ont rapporté 37 % de cancer du sein, loin devant le cancer colorectal 12 % et du col de l'utérus 7 % [51].

En analysant le type histologique des tumeurs solides en fonction de la localisation, nous avons constatés que les adénocarcinomes sont fréquemment rencontrés dans les localisations digestives (l'estomac, le colon et le rectum) et au niveau du col utérin. En 2012, COULIBALY B, et col ont trouvés que 77% des cancers colon étaient des adénocarcinomes luebekuhnien [52]. Cette même tendance est rapportée par GAUDRE N., et col en 2011[50]. Les carcinomes sont majoritaires dans les localisations mammaires, ORL et urologiques [53].

S'agissant des tumeurs hématologiques nous avons mis en évidence une fréquence élevée des LNH (39%) suivie de la LMC (20,7%) et les myélomes (19,7%). Ces mêmes statistiques ont été publiés par DIALLO DA et col, qui en 2005, retrouvent une prédominance des LNH, suivi de la LMC.

#### **6.4. Dévernir des patients :**

Dans la cohorte, 67% des patients étaient de perdus de vue. Cette forte prédominance des pertes de vue, peut s'expliquer dans notre contexte par le fait que nous incluons dans ce groupe tous les cas de patients transférés dans d'autres structures qui ne font pas de retour. En effet après le diagnostic et la stabilisation par exemple tous les cas de LMC sont transférés au CHU du Point "G" qui est le seul centre d'inclusion des malades au programme GIPAP.

Sur un autre plan, les diagnostics tardifs, la limitation de prise en charge et l'absence d'un service individualisé avec l'insuffisance de personnel qualifié dans la prise en charge des malades pourraient expliquer cette situation. De nos jours, les conditions d'exercice ne nous permettent pas d'initier une chimiothérapie fortement cytopénisante comme celles d'induction et de seconde ligne. Par contre, en dépit des difficultés des conditions de travail, nous avons enregistré quelques résultats encourageants marqués par la rémission complète notamment dans les cas

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

de LH, LMC, LNH, ORL et prostate. Ces résultats méritent d'être mieux analysés sur le plan cytogénétique et moléculaire, malgré quelques cas de rechute précoce.

Le taux de mortalité global pour les tumeurs solides est de 19% en tenant compte du nombre de perdus de vue, elle pourrait s'élever à 62,5% si on soustrait les perdus de vue dans notre effectif et il est de 20% pour les hémopathies malignes, en tenant compte des perdus de vue elle s'élèverait à 55%.

### **6.5. Aspects analytiques :**

La représentation majoritaire des tumeurs solides pourrait s'expliquer par le fait qu'ils sont susceptibles de se développer au dépend de tous les organes de l'organisme contrairement aux cancers hématologiques qui ne peuvent se développer que dans le sang.

La prédominance des adénocarcinomes Au niveau de certains organes (l'estomac, le colon, le rectum et le col utérin) dans notre étude s'expliquerait selon la définition que les adénocarcinomes sont des tumeurs malignes se développant à partir de l'épithélium d'une glande. [3]

Selon la définition des carcinomes : ce sont des cellules cancéreuses qui apparaissent dans un épithélium, c'est à dire un tissu recouvrant les surfaces internes (tissus de revêtements des organes) ou externes (épiderme par exemples). [3] cette définition nous permet d'expliquer la prédominance des carcinomes au niveau des organes comme le sein, la vessie et la sphère ORL.

Concernant le devenir des malades, nous avons constatés un taux élevé de perdus de vue pouvant s'expliquer par une inaccessibilité financière aux drogues utilisés dans la prise en charge.

## **7. Conclusion**

Cette étude a permis de faire un état des lieux épidémio-cliniques et du devenir des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali. La prise en charge des cancers occupe une place importante dans les activités d'hématologie à l'hôpital du Mali. Malgré les conditions difficiles de travail, quelques résultats encourageants ont été enregistrés, ce qui permet de nourrir l'espoir qu'il est possible de changer le profil épidémiologique et clinique des cancers à l'hôpital du Mali.



## **8. Recommandations**

Au terme de notre analyse, il nous paraît important de faire les recommandations suivantes :

### **Aux personnels soignants :**

- S'intéresser à l'hématologie et à l'oncologie, afin de mieux développer ces spécialités au Mali.
- Coordonner au mieux la prise en charge des patients afin de réduire les retards de diagnostic préjudiciables au devenir des patients.

### **A l'administration de l'hôpital du Mali :**

- Accélérer la mise à disposition d'une unité de prise en charge des pathologies hématologiques et oncologiques.
- Appuyer la recherche en hématologie et en oncologie.

### **A l'administration de la FMOS :**

- Redynamiser le DES d'hématologie clinique.
- Recruter plus d'enseignants en hématologie et en oncologie.
- Créer un DES d'oncologie.

### **Au Ministère en charge de la santé**

- Investir plus dans la formation des spécialistes en hématologie et en oncologie.
- Mettre à la disposition du personnel des ressources matérielles et financières pour la prise en charge des cas.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. <https://www.who.int/topics/cancer/fr/>
2. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer>
3. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-de-cancers>
4. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
5. <https://seenthis.net/messages/403122>
6. <http://www.sante.gov.ml/index.php/actualites/item/3087->
7. [www.cnop.sante.gov.ml](http://www.cnop.sante.gov.ml) › docs › Cancers
8. Kamaté K. Problématique de l'accès aux médicaments anticancéreux au Mali Chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré. Thèse pharmacie, FMPOS Bamako 2007 P29 N= 07
9. Cancer : Tumeurs malignes ou néoplasmes malins :  
<http://www.accrosante.com/maladies/cancer.html>  
Site visité le 23/6/2019
10. Traoré S. Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse à l'unité d'hématologie du service de pédiatrie du chu Gabriel Touré de juin 2006 à juin 2007. Thèse pharmacie, FMPOS Bamako 2008 n°=08 p78
11. Quenu VA. Les tumeurs solides abdominales de l'enfant ; Thèse médecine, Dakar ; 1981 p35 N=81
12. Moulinoux J-P. Cancérologie- Le cancer : quelques chiffres 1997- IRCC - Université de Rennes 1 IRCC - Faculté de Médecine - 35043 Rennes Cedex  
Disponible sur :  
<http://www.med.univrennes1.fr/resped/s/cancero/cancgener/cancgener.html>  
Visité le 14/08/2011
13. Alexander. S., Bernardo., Corys., Adams. J. M. Lymphomagenesis in Ep- myctransgenic mice can involve as mutations. Oncogène 1989, 4: 575-581

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

14. Colburn. N. H. Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis  
M.Dekkerin C. NEW YORK, 1989

15. Vogelstein B. Many gene changes found in cancer. *Science* 1989, 246:1386-1388

16. Wenberg R.A. The action of oncogenes in the cytoplasm and the nucleus.  
*Science* 1985, 230:770-77

17. Andres A.C., Vander Valkm. A.S, Chonenberger C. A., Fluckiger F.,  
14. Lemeur M., Gerlingerp. Groner B. Ha-ras and c –myc oncogene expression  
interferes with morphological and functional differentiation of mammary epithelial  
cells in Single and double transgenic mice. *Genes Develop.* 1988, 2 : 1486-1495

18. (Harel et Leibovitch, 1993) Harelj. Letbovitch. A. Oncogènes et facteurs de  
transcription. Quelques avancées récentes. *Bull. Cancer* 1993, 80 : 11-16

19. Muller R., Slamond. J., Tremblay J. M., Cline M. J., Vermai. M. DifféTencial  
expression of cellular oncogenes during pré- and postnatal development of the  
mouse. *Nature* 1988, 299:640-644.

20. Knudson A. G. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc.  
Natl. Acad. Sci. (USA)* 1971, 68 : 820-823.

21. Brunet A., Pagès G., Pouysségur J. Un nouvel oncogène de la voie rase, la MAP  
Kinase kinase. *Bull. Cancer* 1995, 82: 421-422.

22. Liotta LA, Saidel MG, Kleinerman J. The significance of hematogenous tumor  
cell clumps in the metastatic process. *Cancer Res.* 1976 Mar; 36(3):889-94.

23. Méhes G, Witt A, Kubista E, Ambros PF. Circulating breast cancer cells are  
frequently apoptotic. *M J Pathol.* 2001 Jul; 159(1):17-20.

24. Bockhorn M, Jain RK, and Munn LL. Active versus passive mechanisms in  
metastasis: do cancer cells crawl into vessels, or are they pushed. *Lancet Oncol.*  
2007 May; 8(5):444-8.

25. Küsters B, Kats G, Roodink I, Verrijp K, Wesseling P, Ruiter DJ, de Waal RM, Leenders WP. Micronodular transformation as a novel mechanism of VEGF-A-induced metastasis. *Oncogene*. 2007 Aug 23; 26(39):5808-15.
26. Sugino T, Kusakabe T, Hoshi N, Yamaguchi T, Kawaguchi T, Goodison S, Sekimata M, Homma Y, Suzuki T. An invasion-independent pathway of blood-borne metastasis: a new murine mammary tumor model. *Am J Pathol*. 2002 Jun; 160(6):1973-80.
27. Ruiter DJ, van Krieken JH, van Muijen GN, de Waal RM. Tumour metastasis: is tissue an issue? *Lancet Oncol*. 2001 Feb; 2(2):109-12.
28. Kawamata H, Kawai K, Kameyama S, Johnson MD, Stetler-Stevenson WG, Oyasu R. Over-expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP1 and TIMP2) suppresses extravasation of pulmonary metastasis of a rat bladder carcinoma. *Int J Cancer*. 1995 Nov 27; 63(5):680-7.
29. Earley S, Plopper GE. Phosphorylation of focal adhesion kinase promotes extravasation of breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Feb 8; 366(2):476-82.
30. Ma C, Rong Y, Radloff DR, Datto MB, Centeno B, Bao S, Cheng AW, Lin F, Jiang S, Yeatman TJ, Wang XF. Extracellular matrix protein betaig-h3/TGFBI promotes metastasis of colon cancer by enhancing cell extravasation. *Genes Dev*. 2008 Feb 1; 22(3):308-21
31. Mendes O, Kim HT, Lungu G, Stoica G. MMP2 role in breast cancer brain metastasis development and its regulation by TIMP2 and ERK1/2. *Clin Exp Metastasis*. 2007; 24(5):341-51.
32. Lara PN Jr, Stadler WM, Longmate J, Quinn DI, Wexler J, Van Loan M, Twardowski P, Gumerlock PH, Vogelzang NJ, Vokes EE, Lenz HJ, Doroshow JH, Gandara DR. A randomized phase II trial of the matrix metalloproteinase inhibitor BMS-275291 in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases. *Clin Cancer Res*. 2006 Mar 1; 12(5):1556-63.

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

33. Bussard KM, Gay CV, Mastro AM. The bone microenvironment in metastasis; what is special about bone? *Cancer Metastasis Rev.* 2008 Mar; 27(1):41-55.

34. Liotta LA, Vembu D, Saini RK, Boone C. In vivo monitoring of the death rate of artificial murine pulmonary micrometastases. *Cancer Res.* 1978 May; 38(5):1231-6.

35. Redding WH, Coombes RC, Monaghan P, Clink HM, Imrie SF, Dearnaley DP, Ormerod MG, Sloane JP, Gazet JC, Powles TJ, et al. Detection of micrometastases in patients with primary breast cancer. *Lancet.* 1983 Dec 3 ;2(8362) :1271-4.

36. Breillout F, Antoine E, Lascaux V, Rolland Y, Poupon MF. Promotion of micrometastasis proliferation in a rat rhabdomyosarcoma model by epidermal growth factor. *J Natl Cancer Inst.* 1989 May 3; 81(9):702-5.

37. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J. Angiostatin : a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell.* 1994 Oct 21; 79(2):315-28.

38. Holmgren L, O'Reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med.* 1995 Feb ; 1(2) :149-53.

39. Expression d'oncogènes et tumeurs mammaires : Etude clinique et développement d'un modèle de souris transgéniques pour v'Ha et ras en toxicologie. Thèse en science de la vie université de METZ

Disponible sur : HAL Id : tel-01777110

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01777110> Submitted on 24 Apr 2018

40. <http://www.crio-immunotherapie.com/livre-blanc.pdf>

41. Coline Couillault Hétérogénéité et mécanismes d'initiation de la réponse humorale dans les tumeurs du sein et de l'ovaire. Thèse de doctorat de l'université de Lyon Opérée au sein de l'Université Claude Bernard Lyon 1. École Doctorale N°340 BMIC Biologie Moléculaire Intégrative et Cellulaire

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

Spécialité de doctorat : Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie

Discipline : Immunologie

Disponible sur: HAL Id: tel-02463459 <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02463459>

Submitted on 1 Feb 2020

42. <https://lejournel.cnr.fr/articles/cancer-la-revolution-de-limmunotherapie>

43. (figure 1, Dunn et al. 2002)

44 CA : Cancer J Clin. 2018 ; 68 :394-424. © 2018 American Cancer Society

45. Patrick NP Incidence et la mortalité par cancer au mali : données du registre du cancer de 1995 à 2004. Thèse de médecine, Bamako, 2006, N<sup>0</sup> 06M44

46. Bakayoko SN Les cancer gynécologiques et mammaires dans le district de Bamako 2008-2017. Données du registre des cancers au Mali

Thèse de médecine, Bamako, 2019 N<sup>0</sup> 19M54.

50. Gaudre Noémie, LY Madani, BADIAGA Youssouf, DEMBELE Abdoul

Karim, BATHILY Moussa, KONE Abdrahamane, DIALLO Yacouba Lazare

Particularités épidémiologiques et cliniques du cancer colorectal dans le service d'hématologie et d'oncologie médical du CHU point G de Bamako au Mali de 2005 à 2011.

51. Jacqueline Deloumeaux, Bernard Bhakkan-Mambir, Jessica Peruviengine Hierso, Sara Kouyaté, Mélanie Cariou Alice Billot-Grasset Édouard Chatignoux. Estimations régionales et départementales d'incidence et de mortalité par cancers en France, 2007-2016.

52. Coulibaly B, Traoré D, Togola B, Dembélé M, Traoré I, Ongoiba N, Sissoko F, Traoré A k, Koumaré A K. Aspect épidémio-clinique, traitement chirurgical et pronostic des cancers colorectaux. Dans le service de chirurgie B CHU point –G de 1980 à 2006.

53. Safi L. Etude épidémiologique, clinique et morphologique des tumeurs du sein au Mali. Thèse de médecine, Bamako, N<sup>0</sup> 08M410.



## 9. FICHE SIGNALÉTIQUE

**NOM :** KOITA

**PRENOM :** Lamine

**TELEPHONE :** (00223)73054086

**EMAIL :** laminekoita253@gmail.com

**TITRE DE LA THESE :**

Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

**ANNEE ACADEMIQUE :** 2019-2020

**VILLE DE SOUTENANCE :** Bamako.

**PAYS D'ORIGINE :** Mali

**LIEU DE DEPOT :** Bibliothèque de la faculté de médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

**SECTEUR D'INTERET :** Santé publique

**DIRECTEUR :** Professeur Bakarou KAMATE.

**RESUME**

Notre étude était transversale rétrospective à la fois prospective, allant de Mai 2014 en Mai 2019.

Elle a porté sur les aspects épidémio-cliniques des malades cancéreux pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali. Le but de ce travail était d'étudier les aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali. Il en sort de cette étude, qu'en 5 ans nous avons enregistré 359 cas de cancers pris en charge médicalement. Le sex-ratio était à 0,47 en faveur des femmes. Les ménagères étaient plus représentées jusqu'à 44% de la population d'étude, 62% résidaient à Bamako et environs. Les tumeurs solides étaient majoritairement représentées 74%. Le cancer du sein occupait la 1<sup>ère</sup> place 35,7% suivi des cancers hématologiques 25,6% et les cancers colorectaux 8,7%. Les adénocarcinomes sont les types histologiques fréquemment observés au niveau de l'estomac, du colon du rectum et du col utérin et les carcinomes au niveau du sein, de la sphère ORL et de la vessie.

**Mots clés :** tumeurs solides, tumeurs hématologiques, carcinomes et adénocarcinomes.



Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali.

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples devant l'effigie D'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**Je le jure**