

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple - Un But - Une Foi



Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

FMOS

Année universitaire 2020 -2021

THESE

Thèse N° :..... /

**PROFIL GLYCEMIQUE DES PATIENTS SOUS CORTICOÏDES ADMIS EN
CHIMIOThERAPIE A L'HOPITAL DU MALI, AU CHME LE LUXEMBOURG, AU
CHU DU POINT "G"**

Présentée et soutenue publiquement le.../.../2021 devant le jury de la Faculté de
Médecine et d'Odontostomatologie

Par :

M. Bachika DIARRA

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY

Présidente : Pr. SIDIBE Assa TRAORE

Membre : Dr. Madani LY

Co-Directrice : Dr. SOW Djènèba SYLLA

Directeur : Pr. Moussa Abdoulaye OUATTARA

DEDICACES

Je dédie cette thèse

✓ *A Allah, le tout miséricordieux, le très miséricordieux de m'avoir donné la force et la patience d'accomplir ce travail.*

Louange et gloire à toi le Maître de l'univers.

✓ *Au prophète **Mohammad (PSL)**, le premier et le dernier des prophètes. Puisse Allah nous accorder sa grâce à avoir son amour et à suivre ses pas.*

*A mon père feu **Tahirou DIARRA**, j'aurai tant voulu ta présence pour être témoin de l'accomplissement de ton rêve. Cette philosophie qui s'appuie sur le désir de voir un enfant de la famille réussir sur le plan des études, a conduit mes pas et constitué ma source de motivation. Ce fut aussi une source de réconfort qui a comblé ton absence. Tu nous as inculqué des valeurs et principes qui ont fait de nous ce que nous sommes aujourd'hui.*

L'amour et la croyance en Dieu, le respect de la personne humaine, le travail bien fait, l'honnêteté et l'humilité, sont des valeurs apprises à tes côtés.

C'est l'occasion pour moi de te dire que je suis fier de t'avoir comme père.

Dors en paix, que Dieu tout puissant t'accueille dans son immense paradis.

✓ *A ma mère feu **Mariam SIDIBE**, nul mot ne parviendra jamais à exprimer, tout l'amour que je te porte. Tu as consacré ta vie à nous élever.*

Ton amour, ta patience, et tes prières ont été pour moi une réussite. J'espère que je réalise aujourd'hui un de tes rêves.

Je prie le seigneur qu'il est pitié de mes parents comme ils ont eu pitié de moi depuis mon enfance.

✓ *A ma femme **Mme Diarra Awa KAYENTAO** :*

Merci pour ton amour, ton attention, ta patience et tes encouragements. Puisse Allah nous combler de bonheur, de santé, et nous procurer une longue vie.

✓ *A mon oncle feu **Seydou Pany SIDIBE**, tes conseils, ton soutien moral et matériel, ne m'ont point fait défaut. J'aurai tant aimé que tu sois présent aujourd'hui pour que tu me félicites et voies que tes conseils et enseignements ont porté fruit. Malheureusement l'homme propose et Dieu dispose. Saches que je n'oublierai jamais tout ce que tu m'as enseigné. Que la terre te soit légère.*

✓ *Aux **patients cancéreux**, je vous souhaite prompt rétablissement.*

REMERCIEMENTS

✓ *A mes frères et sœurs*

Mon souci est de ne pas vous décevoir, que vous soyez fier de moi. Merci pour votre amour, votre soutien moral et matériel, qui ne m'ont jamais fait défaut.

Trouvez ici, l'expression de mon indéfectible attachement fraternel. Que ce travail renforce nos liens de sang.

✓ *A mon maître d'arts martiaux*

Maître Drissa DIAKITE, merci pour tout le soutien que vous nous avez apportés et également vos bels conseils.

✓ *A mon chef de service*

Dr Sow Djènèba SYLLA, votre qualité scientifique et humaine, m'ont beaucoup marqué, ce qui explique l'estime et le respect que vous portent les autres. Chère Dr les mots me manquent pour exprimer toute ma profonde gratitude aujourd'hui. Puisse Allah vous aider à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

✓ *Aux médecins du service de médecine et d'endocrinologie de l'Hôpital du Mali*

Dr Amadou KONE, Dr Bah TRAORE, Dr Fanta KANTE, Dr Haoua TRAORE, Dr Garan DABO, Dr Massama KONATE, Dr Modibo MARIKO, Dr Nouhoum OULOUEM, Dr Nanko DOUMBIA, Dr Zoumana TRAORE, Pr Yacouba L DIALLO, merci pour les enseignements reçus.

✓ *A mes aînés étudiants en DES du service*

Je vous remercie également de votre soutien et de vos encouragements.

✓ *A mes collègues internes du service*

Je vous remercie de votre gentillesse et de toutes les expériences que nous avons partagés ensemble. Puisse Allah nous aider dans nos projets.

✓ *A mes aînés médecins*

Dr Boubacar Z. CISSE, Dr Ibrahim DIARRA, Dr Jean TIENKA.

Merci pour tous les conseils que vous m'avez donné et votre exemple.

✓ *A mon aîné et ami*

Mr Yaya TOGO, merci infiniment pour ta disponibilité, ton soutien et tes conseils malgré ton emploi chargé.

✓ *A mes cadets*

Je vous souhaite courage et plus de détermination.

✓ *A tous ceux que je n'ai pas cités et qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail, recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.*

**HOMMAGES
AUX
MEMBRES DU JURY**

A notre Maître et Présidente du jury

Professeur Sidibé Assa TRAORE

- Première femme agrégée en médecine au Mali,
- Professeur titulaire en endocrinologie et maladies métaboliques, diabétologie et nutrition à la FMOS,
- Coordinatrice du DES et du DU en endocrinologie et maladies métaboliques, diabétologie et nutrition à la FMOS,
- Membre de la Société Malienne d'Endocrinologie et Diabétologie,
- Présidente de la Société Malienne des Pathologies Thrombotiques et Hémorragiques (SOMAPATH),
- Membre de la Société Francophone Africaine de Diabète et d'Endocrinologie,
- Membre de la Société Française d'Endocrinologie et de Diabétologie,
- Women of excellence ambassador USA 2012,
- Lauréate meilleure prescription à Alger 2002,
- Chevalier de l'Ordre National du Mali.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury, malgré vos multiples et importantes occupations. Nous avons été impressionnés par votre qualité d'enseignement durant nos années d'études.

Votre disponibilité, votre rigueur scientifique, ont largement contribué à améliorer la qualité de ce travail. Veuillez recevoir cher maître l'expression de notre profond respect. Que le bon Dieu vous accompagne dans vos entreprises.

A notre maître et Membre du jury

Docteur Madani LY

- Médecin spécialiste en oncologie médicale,
- Ancien praticien hospitalier du service d'hématologie et d'oncologie médicale du CHU point "G",
- Chef de service d'oncologie médicale du CHME le Luxembourg,
- Secrétaire administratif de la Société Malienne d'Hématologie et d'Oncologie (SOMAHO),
- Vice-président de l'association Onco-MALI.

Cher Maître,

Homme de grande qualités scientifiques, nous avons été séduits par la simplicité, la clarté et la rigueur de vos enseignements ;

Nous vous exprimons cher maître, toute notre reconnaissance.

A notre maître et Co-directrice de thèse

Docteur Sow Djènèba SYLLA

- Chef de service de médecine et d'endocrinologie de l'Hôpital du Mali,
- Première médecin référent au CS Réf de la commune I en diabétologie,
- Praticienne hospitalière à l'Hôpital du Mali,
- Membre fondatrice de la Société Malienne d'Endocrinologie et de Diabétologie (SOMED),
- Membre de la Société Franco-Africaine de Diabétologie (SFAD),
- Membre de la Société Francophone de Diabétologie (SFD).

Cher Maître,

Nous avons su apprécier votre amour et votre rigueur dans le travail.

Vos connaissances scientifiques surtout en matière de recherche, votre simplicité et tant d'autres qualités sociales font de vous une référence.

Que le Tout Puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Moussa Abdoulaye OUATTARA.

- Maître de conférences agrégés à la chirurgie thoracique et cardiovasculaire à la FMOS,
- Chirurgien thoracique à l'Hôpital du Mali,
- Membre de la SOCTCAV-Mali,

Cher Maître,

Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail. Par votre gentillesse et votre grande disponibilité, vous nous avez manifesté un attachement et une sympathie aux quels nous n'avons jamais su répondre en totalité.

Permettez-nous cher Maître, de vous exprimer ici une gratitude et un respect sans limite.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACTH	: Adreno Cortico Tropin Hormone
ADK	: Adénocarcinome
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADO	: Antidiabétique oraux
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARN	: Acide ribonucléique
CE	: carcinome épidermoïde
CHME	: Centre hospitalier mère-enfant
CHU	: Centre hospitalier universitaire
DHEA	: Déhydroépiandrostérone
DHEAS	: Sulfate de DHEA
ECG	: Electrocardiogramme
5FU	: 5-fluoro-uracile
GC	: Glucocorticoïde
GRE	: Glucocorticoïde Responsive Element
Hb	: Hémoglobine
HbA1c	: Hémoglobine glyquée
HM	: Hôpital du Mali
5HT3	: 5-hydroxytryptamine3
HTA	: Hypertension artérielle
IMC	: Indice de masse corporel
IRS-1	: Récepteur insulinique
LNH	: Lymphome non Hodgkinien
NO	: Oxyde nitrique
PEPCK	: Phosphoénylpyruvate carboxykinase

- PN** : Polynucléaire neutrophile
RAA : Rhumatisme articulaire aigu
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RHD : Régime hygiéno-diététique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Equivalence d'activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes. .	12
Tableau II : principales interactions médicamenteuses.....	18
Tableau III : Association médicamenteuse déconseillées.....	19
Tableau IV : répartition des patients en fonction de ses différentes tranches d'âge.	45
Tableau V : Répartition selon l'activité socioprofessionnelle	45
Tableau VI : Répartition des patients en fonction des pathologies traitées	46
Tableau VII : Evolution de la variation de la glycémie en fonction de l'IMC avant et après chimiothérapie.....	52
Tableau VIII : Evolution de la variation glycémique chez les patients diabétique et non diabétique avant et après chimiothérapie.	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Le mécanisme d'action des GC dans le noyau cellulaire	7
Figure 2 : Situation anatomique de la glande surrénale.....	10
Figure 3 : Structure interne de la glande surrénale	12
Figure 4 : Signalisation intracellulaire et systémique des corticoïdes, axée sur le métabolisme glucidique.....	20
Figure 5 : L'effet des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse dans le tissu adipeux et le foie.	22
Figure 6 : Bases moléculaires de l'action des glucocorticoïdes.....	23
Figure 7 : Répartition des patients en fonction du sexe	44
Figure 8 : Répartition des patients en fonction de leur mode de vie.....	47
Figure 9 : Répartition des patients en fonction des ATCD médicaux	48
Figure 10 : Répartition des patients en fonction des valeurs de l'IMC	49
Figure 11 : Evolution de la variation de la glycémie avant et après chimiothérapie	50
Figure 12 : Evolution de la variation de la glycémie en fonction de la valeur normal de l'IMC avant et après chimiothérapie	51
Figure 13 : Evolution de la variation de la glycémie en fonction du statut de surpoids ou d'obésité avant et après chimiothérapie.....	51
Figure 14 : Répartition des patients en fonction des données cliniques	52

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	4
Objectif général	4
Objectifs spécifiques	4
I. GENERALITES	6
1.1. Corticoïdes	6
1.1.1 Historique	6
1.1.2 Mécanisme d’action	6
1.1.3 Intérêt thérapeutique.....	8
1.1.4 Classification des corticoïdes	9
1.1.5 Propriétés pharmacologiques	13
1.2. Corticoïdes et métabolisme glucidique	19
1.2.1 Dysfonctionnement des cellules béta des îlots de Langherans.	20
1.2.2 Action sur la glycéronéogenèse.	21
1.3. Chimiothérapie	25
1.3.1. Définition	25
1.3.2. Type de chimiothérapie	25
1.3.3. Les types et mécanisme d’action des médicaments	26
1.3.4. Les bases du traitement par chimiothérapie	26
1.3.6. Autres thérapies	35
II. METHODOLOGIE	38

2.1.	Cadre d'étude.....	38
2.2.	Type et période d'étude.....	41
2.3.	Population d'étude.....	41
2.4.	Critère d'inclusion.....	41
2.5.	Critère de non inclusion.....	41
2.6.	Echantillonnage.....	41
2.7.	Collecte des données.....	41
2.8.	Saisie et analyse des données.....	42
2.9.	Considérations éthiques.....	42
III.	RESULTATS.....	44
IV.	COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	55
4.1.	Aspects globaux.....	55
4.2.	Caractéristiques sociodémographiques.....	55
4.3.	Aspects cliniques.....	56
	CONCLUSION.....	61
	RECOMMANDATIONS.....	62
	BIBLIOGRAPHIE.....	64
	ANNEXES.....	Erreur ! Signet non défini.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les corticoïdes sont des hormones naturelles synthétisées dans la zone corticale des glandes surrénales à partir du cholestérol. On en distingue plusieurs types ayant chacun des fonctions variées, à savoir : les glucocorticoïdes (GC), les minéralocorticoïdes et les androgènes [1].

Dans les années 1940, la découverte des corticoïdes a bouleversé le traitement de certaines maladies tel que : les maladies inflammatoires systémiques, les maladies néoplasiques, les affections neurologiques...

Ils sont considérés à l'heure actuelle extrêmement efficaces et irremplaçables dans la pratique médicale à cause de leur maniement facile. En effet, cette classe thérapeutique n'a pas de restriction d'âge puisque les patients recevant ce traitement peuvent être aussi bien des nouveaux nés que des personnes âgées. Cependant, les craintes des patients concernant les effets secondaires métaboliques de cette classe ne sont pas négligeables, particulièrement sur le métabolisme glucidique [2].

La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses (par injection dans un site implantable le plus souvent ou dans une veine) [3]. Elle agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie. Cependant il existe différents types de traitements du cancer utilisés seuls ou associés entre eux : la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie etc.... Les médicaments utilisés en chimiothérapie s'attaquent non seulement aux cellules cancéreuses de la tumeur, mais également aux cellules saines, ce qui entraîne alors la survenue d'effets indésirables comme les nausées, les vomissements, l'inflammation de la bouche (mucite) ou les aphtes etc. [4].

La prise en charge de ses effets secondaires fait recours à de nombreuses classes de médicaments notamment les corticoïdes, les anti-dopaminergiques, les antagonistes de la 5 HT3 [2]. A notre connaissance, aucune étude évaluant le profil glycémique des patients recevant des corticoïdes dans leur traitement au Mali.

Du fait de la large prescription des corticoïdes chez les patients sous chimiothérapie, et de la nécessité d'un suivi et d'une surveillance régulière pour ses multiples effets secondaires ; il nous a semblé bon d'initier une étude permettant d'évaluer le profil glycémique des patients sous chimiothérapie.

Pour cela nous nous sommes fixées les objectifs suivants.

OBJECTIFS

OBJECTIFS

Objectif général

- Evaluer le profil glycémique des patients sous corticoïdes admis en chimiothérapie.

Objectifs spécifiques

- Décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients.
- Déterminer la proportion des glycémies basses.
- Déterminer la proportion des glycémies hautes.
- Identifier d'autres facteurs influant sur le profil glycémique des patients suivi en chimiothérapie.

GENERALITES

I. GENERALITES

1.1. Corticoïdes

1.1.1 Historique [5, 6, 7]

L'histoire de la corticothérapie débute par la découverte des propriétés physiologiques des hormones surrénaliennes au cours du XIX^{ème} siècle. En effet, à la même époque, les travaux de Thomas Addison menés sur le déficit corticosurrénalien chez l'homme, ont permis de mettre en évidence les symptômes de cette pathologie déficitaire qui porte son nom : la très célèbre maladie d'Addison. Ces symptômes se caractérisaient principalement par des troubles hydro-électrolytiques et du métabolisme glucidique. Ce n'est qu'à partir des années 1930, qu'une première synthèse de stéroïde a pu être réalisée par le chercheur Taddeus Reichstein, et a donné lieu à la synthèse de « la désoxycorticostérone ». Depuis cette avancée considérable, de nombreuses substances ont été synthétisées par Kendall et ses collaborateurs, dont deux particulièrement, ont suscité leur attention : la 11-déhydrocorticostérone et la cortisone. Un grand nombre d'applications thérapeutiques propres aux corticoïdes a été découvert à ce jour, la plus marquante d'entre elles était la propriété anti-inflammatoire.

Depuis, la corticothérapie a radicalement transformé le pronostic des patients allant du traitement de la simple maladie courante asthme... jusqu'à la prise en charge de maladies systémiques dites « orphelines » autrefois mortelles.

1.1.2 Mécanisme d'action [7, 8]

On distingue deux principaux modes d'action induits par les GC qui dépendent ou non des gènes : « les effets génomiques » et « les effets non génomiques ». Les GC sont des molécules liposolubles dérivés du cholestérol, exerçant à forte concentration un effet stabilisant de membrane inhibant la libération de médiateurs tels que l'histamine, l'acétylcholine...

L'effet génomique s'explique par une fixation des GC sur des récepteurs cytosoliques appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires. Qualifiés d'ubiquitaires, ces récepteurs sont présents dans le cytoplasme de nombreuses cellules cibles. La fixation du GC sur son récepteur va induire la formation d'un complexe récepteur-ligand activé et la migration du complexe formé vers le noyau cellulaire. Les récepteurs stéroïdes activés sont donc des ligands qui vont se fixer sur les sites accepteurs des gènes cibles appelés Glucocorticoïde Responsive Element (GRE). Cette fixation du complexe récepteur / glucocorticoïde au niveau des « GRE » induit soit une activation ou soit une répression de la transcription des gènes. Ces effets génomiques vont induire une synthèse de protéines comme la lipocortine, protéine qui inhibe la phospholipase A2. Mais elle induit la répression de gènes tels ceux qui codent pour l'ACTH, de nombreuses cytokines, de collagénases ainsi que la stromélysine (enzymes impliquées dans la destruction des cartilages dans les arthropathies inflammatoires).

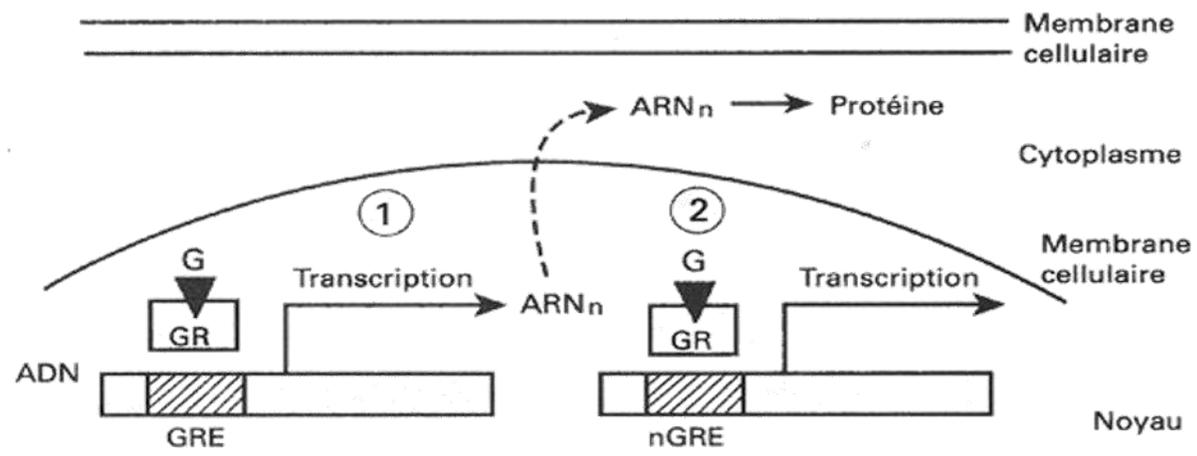


Figure 1 : Le mécanisme d'action des GC dans le noyau cellulaire (schéma selon Lindsay. B) [11].

1.1.3 Intérêt thérapeutique

Avec de tels mécanismes d'action, permettant une multiplicité d'effets dans beaucoup de tissus, les indications thérapeutiques des GC sont très larges. Globalement, il est possible de les regrouper en deux grands pôles : l'action anti-inflammatoire et l'action immunomodulatrice. Elles sont toutes deux bénéfiques à un grand nombre de pathologies inflammatoires, auto-immunes et néoplasiques.

L'effet anti-inflammatoire des GC s'exerce lorsqu'un tissu est sujet à l'inflammation, donc des conditions pathologiques. Les GC peuvent inhiber toutes les étapes de la réaction inflammatoire aussi bien précoces que tardives. Ils contrôlent ainsi les différents stades de l'inflammation : la vasodilatation, l'œdème, la migration des leucocytes, le stress oxydatif, la phagocytose. Ils inhibent l'activation de la phospholipase A2, la production des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, leucotriènes, PAF-acéther), les radicaux libres, de l'oxyde nitrique (NO). Les effets génomiques induits dans les cellules de l'inflammation conduisent soit à l'inhibition de la synthèse de certaines protéines pro-inflammatoire par transrépression soit à la synthèse d'autres protéines, inhibitrices de l'inflammation. Toutefois, la transrépression est considérée comme médiante la plupart des effets anti-inflammatoires recherchés lors de l'administration d'un GC.

Les GC seraient impliqués dans la réponse inflammatoire médiée par le système immunitaire non spécifique. Ils induiraient des composants importants de l'inflammasome, complexe protéique exprimé dans les cellules de la lignée granulocytaire et activant la cascade inflammatoire [7].

1.1.4 Classification des corticoïdes [1, 6, 9].

On distingue deux grandes classes de corticoïdes ou glucocorticoïdes qui sont les suivantes : les corticoïdes naturels et les corticoïdes de synthèse qui ont été élaborés par synthèse pour trouver des médicaments ayant les mêmes propriétés que celles des corticoïdes naturels sans en avoir les inconvénients.

1.1.4.1. Corticoïdes naturels

Ces hormones sont sécrétées par les glandes surrénales et leur synthèse est placée sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien.

1.1.4.1.1. Glandes surrénales

Ainsi désignée en raison de sa situation anatomique au-dessus du rein, la glande surrénale a la forme d'une pyramide un peu irrégulière et possède un poids, à l'état normal, de 5 grammes environ (Figure 1).

La surrénale droite a pour rapport anatomique principal la veine cave inférieure à sa face interne, et en avant le foie. La surrénale gauche a pour rapport principal l'aorte à sa face interne et la queue du pancréas en avant. Les glandes surrénales sont donc des organes profonds dont l'accès est complexe.

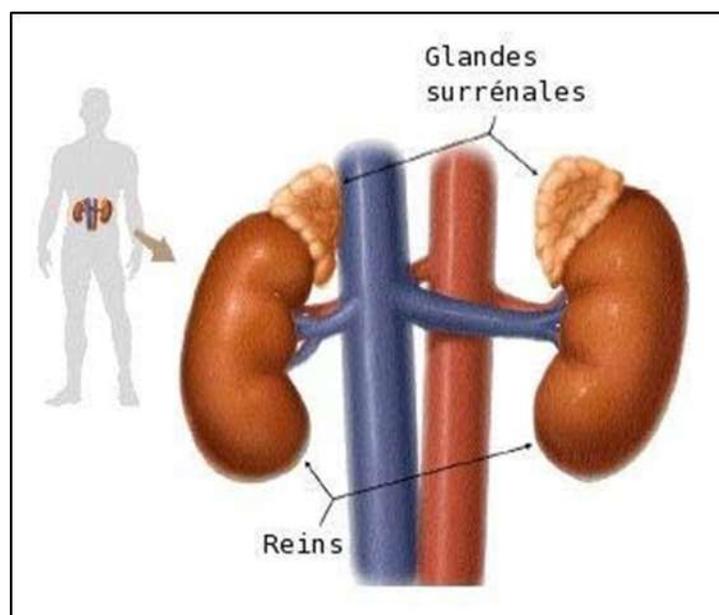


Figure 2 : Situation anatomique de la glande surrénale (schéma selon Lindsay. B) [11].

De couleur jaune chamois, ces deux glandes endocrines sont formées chacune de deux parties : la médullosurrénale et la corticosurrénale ont chacune des origines cellulaires différentes.

1.1.4.1.2. La médullosurrénale

Partie centrale de la glande surrénale, elle est issue de cellules primitives de la plaque neurale qui ont migré et sont venues coloniser la corticosurrénale fœtale vers la 8^{ème} semaine de gestation. Elle est constituée de tissu chromaffine et fait partie du système nerveux végétatif. On peut la considérer comme étant un ganglion sympathique dénué de fibres post-synaptiques et dont ses cellules ont pour seule capacité d'assurer la synthèse des catécholamines : adrénaline principalement, noradrénaline et dopamine à un moindre degré.

1.1.4.1.3. La corticosurrénale

Partie externe de la glande surrénale, elle est composée de cellules épithéliales riches en lipides et comporte trois zones qui sécrètent chacune respectivement, à partir du cholestérol, un type d'hormone stéroïdienne : les hormones minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et gonadocorticoïdes. Parmi ces trois zones (Figure 3), on y trouve :

La zone glomérulée : la plus superficielle des zones, elle possède une fine épaisseur. Des cellules serrées les unes contre les autres sont groupées en amas aux limites imprécises. Cette zone glomérulaire sécrète l'hormone minéralocorticoïde

ou aldostérone. Celle-ci joue un rôle essentiel dans l'homéostasie sodée et la pression artérielle.

La zone fasciculée : située en dessous de la zone glomérulée, elle contient des cellules plus volumineuses disposées en cordons parallèles. Cette zone synthétise les glucocorticoïdes : cortisol, cortisone et corticostérone.

La zone réticulée : partie la plus interne de la corticosurrénale, elle est composée de cellules de taille moyenne ou de grande taille, dispersées en un réseau irrégulier. Cette zone synthétise les stéroïdes sexuels ou hormones gonadocorticoïdes. L'androgène principal, d'origine surrénalienne et de faible activité biologique, est la déhydroépiandrostérone (DHA ou DHEA) ou DHEAS (sulfure de DHEA). Elle produit également de la testostérone et des 14 androgènes mais en quantité tellement minime que leur activité est négligeable.

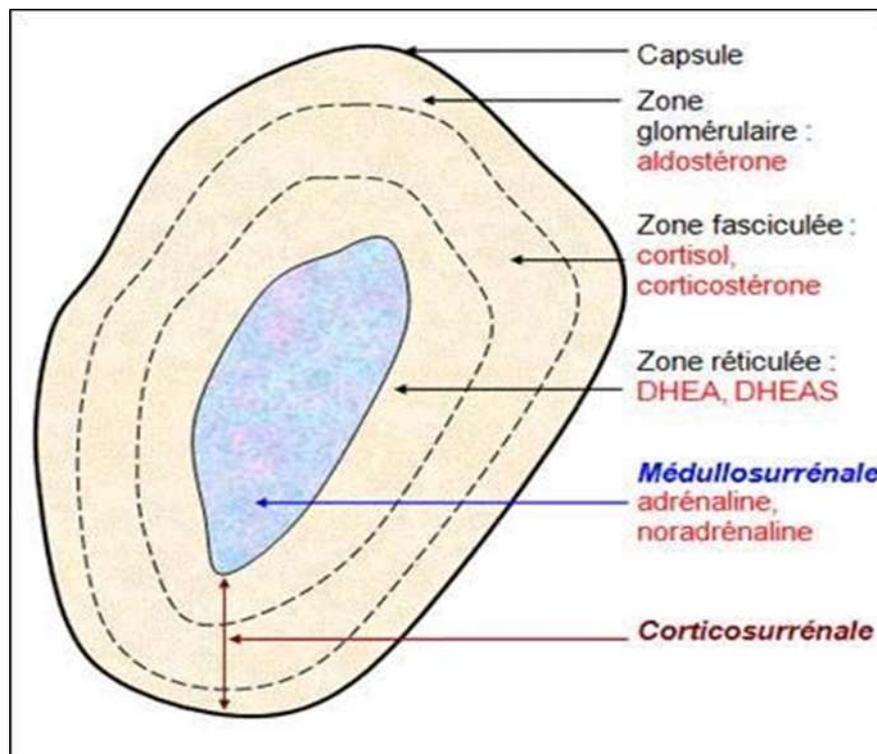


Figure 3 : Structure interne de la glande surrénale (schéma selon Abdi. N) [19].

1.1.4.2. Les corticoïdes de synthèse

À partir des corticoïdes naturels, ont été synthétisés des dérivés glucocorticoïdes de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindres que la molécule mère afin d'éviter ou d'atténuer tous leurs effets indésirables.

• **Molécules synthétiques**

De nombreuses spécialités de corticoïdes ont vu le jour depuis le début de la corticothérapie.

Tableau I : Equivalence d'activité anti-inflammatoire des principaux corticoïdes.

Formes orales équivalentes à 1 comprimé de Prednisone 5 mg	
Cortisone	25 mg
Hydrocortisone	20 mg
Prednisolone	5 mg (variable selon le sel utilisé)
Méthylprednisolone	4 mg
Triamcinolone	4 mg
Dexaméthasone	0,75 mg
Bétaméthasone	0,75 mg
Cortivazol	0,30 mg

1.1.5 Propriétés pharmacologiques [1, 6]

1.1.5.1. Indication

De par leurs différents effets biologiques, les glucocorticoïdes sont utilisés dans de nombreuses indications.

Les corticoïdes sont utilisés dans :

– Collagénoses, connectivites

Poussées évolutives de maladies systémiques, notamment : lupus érythémateux disséminé, vascularite, polymyosite, sarcoïdose viscérale.

– Dermatologies

Dermatoses bulleuses auto-immunes sévères, en particulier pemphigus et pemphigoïde bulleuse...

– Néoplasiques

Traitement antiémétique au cours des chimiothérapies antinéoplasiques, lymphomes, myélomes, hypercalcémie, œdème cérébral d'origine tumoral...

– Respiratoires

Asthme persistant, de préférence en cure courte en cas d'échec du traitement par voie inhalée à forte doses.

Exacerbations d'asthme, en particulier asthme aigu grave.

Bronchopathies chroniques, pneumopathie d'hypersensibilité, sarcoïdose évolutive, fibroses pulmonaires interstitielles diffuses.

– Neurologiques

Myasthénie, œdème cérébral d'origine tumorale, paralysie faciale a frigore, sclérose en plaques, spasme infantile (syndrome de west), traumatismes médullaires...

– **Rhumatologiques**

Polyarthrite rhumatoïde, pseudopolyarthrite rhizomélique et maladie de Horton, RAA, névralgies cervicobrachiales sévères et rebelles.

– **De nombreuses autres indications**

L'insuffisance surrénalienne, colites inflammatoires, hépatite chronique active auto-immune, prévention et traitement du rejet de greffe, maladie du greffon contre l'hôte, glomérulopathie évolutive, néphrose lipoïdique, purpura thrombopénique idiopathique,

Anémie hémolytique auto- immune, uvéite, choc anaphylactique en relais de l'adrénaline, thyroïdite de Quervain...

1.1.5.2. Contre-indications

Les glucocorticoïdes sont parfois contre-indiqués, il n'existe toutefois aucune contre-indication absolue lorsque l'intérêt est vital pour le patient.

Ils ne doivent pas être utilisés au cours d'une infection qui évolue, qu'elle soit bactérienne ou virale (hépatite, varicelle, zona, ...).

Leurs effets immunosuppresseurs risqueraient de faire « flamber » l'infection. Pour la même raison, lors d'un traitement par glucocorticoïdes, il ne faut pas réaliser de vaccins vivants.

Lors d'états psychotiques en cours ou non contrôlés par un traitement, on n'utilisera pas non plus ces molécules. En effet, il y a un risque d'exacerbation de la psychose, ou d'un état maniaque.

On ne les utilisera pas non plus si le patient présente une hypersensibilité aux molécules actives ou à l'un des excipients utilisé dans la formulation des spécialités.

1.1.5.3. Effets indésirables : [11, 12, 13, 14].

Les effets indésirables peuvent être classés en deux principales catégories selon qu'ils soient ou non en rapport avec les propriétés pharmacologiques de ces stéroïdes de synthèse.

1.1.5.3.1. Effets prévisibles

Ils sont liés aux propriétés pharmacologiques.

- **Hypercorticisme iatrogène (syndrome de cushing)**

Responsables de troubles :

- **Métaboliques**

Prise de poids, obésité facio-tronculaire, répartition anormale des graisses.

Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent.

Rétention hydro sodée, hypokaliémie, alcalose métabolique, hyper catabolisme protéidique, hyperlipidémie.

- **Endocriniens**

Développement d'un diabète cortico-induit.

Aménorrhée, altération des fonctions sexuelles.

Hypertension artérielle.

– **Rhumatologiques**

Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses.

– **Cutanés**

Acné, folliculites bactériennes, vergetures, érythroïse, purpura, ecchymoses, télangiectasies, atrophie épidermique, dermique et hypodermique, troubles de la pilosité, retard de cicatrisation, troubles d'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

• **Accidents de « sevrage » et hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal.**

Insuffisance surrénale aiguë.

Reprise évolutive de l'affection initiale.

• **Accidents digestifs**

Ulcères gastroduodénaux. Cette toxicité digestive est cependant moins importante que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Perforation digestive.

Pancréatite aiguë (exceptionnelle).

• **Immunosuppression**

Risque infectieux :

- Bactérie de type pyogène ou à croissance lente, tuberculose ou mycobactéries atypiques.
- **Virus** : herpès, varicelle-zona, maladie de kaposi (HHV8).
- **Fongiques et parasites** : anguillulose, pneumocystose, toxoplasmose, aspergillose, candidose, ...

1.1.5.3.2. Effets imprévisibles

Parmi ces effets, nous avons regroupé les effets neuropsychiques, les effets indésirables oculaires, les réactions d'hypersensibilités,

- **Troubles neuropsychiques** : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques.
- **Réactions d'hypersensibilités** : urticaire, choc anaphylactique.
- **Effets oculaires** : cataracte postérieure sous-scapulaire, glaucome à angle ouvert, kératite herpétique, enophtalmie purulente.

Les effets indésirables sont fonction du terrain, de la posologie (dose quotidienne, dose totale, durée du traitement) de la nature du corticoïde et de la voie d'admission. Parmi l'ensemble de ces effets indésirables, les complications métaboliques et cardiovasculaires sont les plus préoccupantes, en particulier le diabète et l'HTA.

En effet, celles-ci peuvent menacer à court terme le pronostic vital et fonctionnel des patients et nécessitent dans la plupart des cas une prise en charge thérapeutique rapide. Elles sont facilement mises sur le compte de la corticothérapie, apparaissant souvent précocement après l'instauration du traitement et s'améliorant ou disparaissant lorsque le traitement est arrêté ou fortement diminué.

Ainsi, concernant l'hyperglycémie, les différents problèmes posés sont :

- Celui de l'hyperglycémie elle-même et ses propres conséquences, souvent sévères, entraînant des hospitalisations répétées ou prolongeant celles-ci, ou encore nécessitant l'intervention de soins urgents au domicile.
- Celui des infections pouvant être induites par les corticoïdes et perdurer sur ce terrain d'hyperglycémie avec des effets délétères sur le pronostic.

1.1.5.4. Interactions médicamenteuses

- **Principales interactions médicamenteuses**

Il ne faut pas prendre des corticoïdes avec les médicaments diminuant la quantité de potassium dans le sang, exemple les médicaments utilisés pour traiter la constipation (Dulcolax, contalax...), les diurétiques hypokaliémisants (Furosémide ou l'hydrochlorothiazide), utilisé pour le traitement de l'insuffisance cardiaque ou l'HTA, ou de l'Amphotéricine B utilisé pour le traitement des mycoses [8].

Tableau II : principales interactions médicamenteuses

Médicaments	Mécanisme d'action	Conduite à tenir
Hypokaliémisants, Diurétiques Hypokaliémisants, Laxatifs stimulants	Augmentation de la perte de potassium : risque de trouble du rythme cardiaque	Surveillance kaliémie Avec si besoin correction
Amphotéricine B	Augmentation de certains médicaments comme la digoxine	

- **Associations déconseillées**

Les médicaments ci-dessous sont déconseillés à prendre lors d'un traitement corticoïde.

Tableau III : Association médicamenteuse déconseillées

Médicaments	Mécanisme d'action	Conduite à tenir
Acide acétylsalicylique	Majoration du risque hémorragique	Association déconseillée avec des doses anti-inflammatoires d'acide acétylsalicylique (≥ 1 g / prise et 3g/ jour)
Vaccins vivants atténués	Risque de maladie vaccinale généralisée, Potentiellement mortelle	Association déconseillée

1.2. Corticoïdes et métabolisme glucidique

Les effets des GC sur le métabolisme glucidique sembleraient être liés plutôt à une interaction directe avec l'ADN.

En effet, ils s'expliquent par de multiples mécanismes : une néoglucogenèse hépatique augmentée, une protéolyse et une lipolyse, une insulino-résistance périphérique, une atteinte de la cellule béta du pancréas et des effets synergiques des corticoïdes avec les hormones de stress (glucagon et adrénaline).

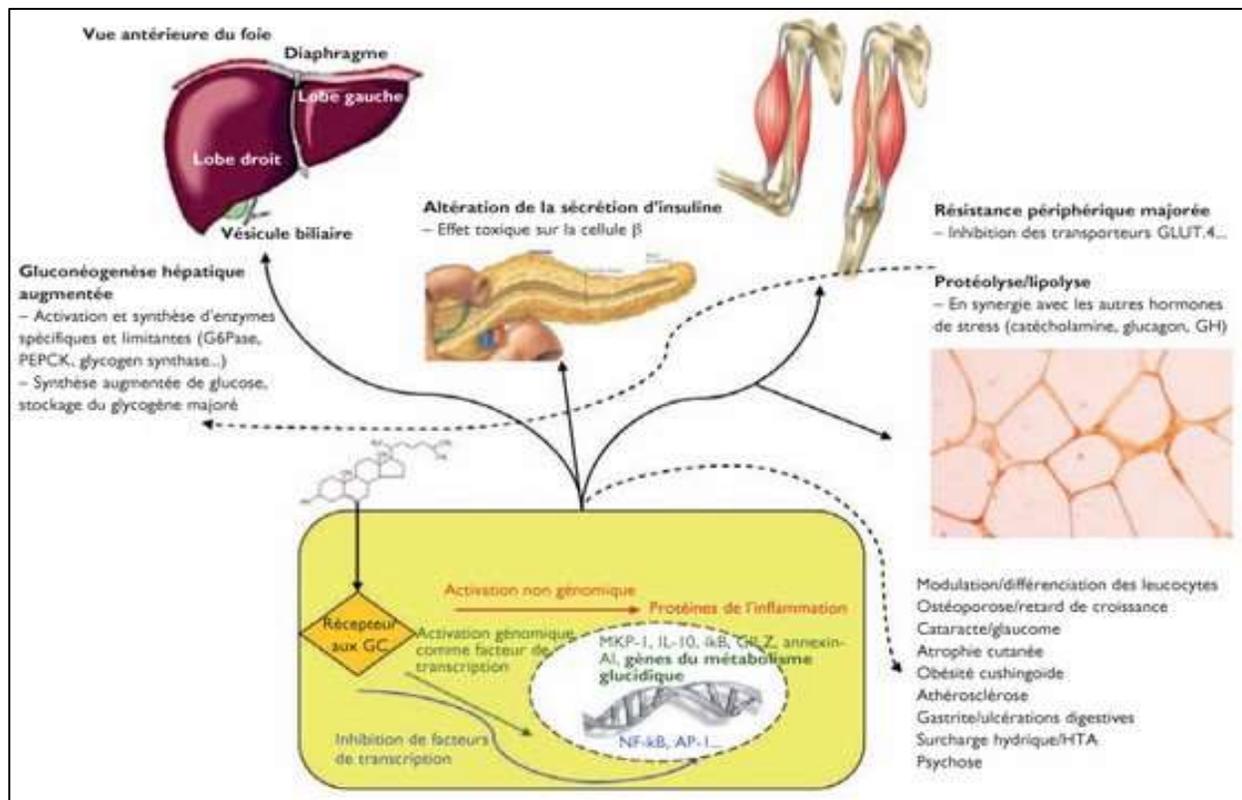


Figure 4 : Signalisation intracellulaire et systémique des corticoïdes, axée sur le métabolisme glucidique (schéma selon Uzan J) [7].

1.2.1 Dysfonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans.

Plusieurs études cliniques suggèrent fortement qu’il existe un effet délétère direct des corticoïdes sur la capacité insulino sécrétoire de la cellule bêta, qui exprime des récepteurs aux glucocorticoïdes.

Cependant, le rôle de la fonction des cellules bêta et la sensibilité à l’insuline d’autres tissus, peuvent être différents selon que l’effet GC est aigu ou chronique.

Dans une étude, en double aveugle, contre placebo, randomisé, Van Raalte DH et coll. (14) ont montré que l’effet aigu et à court terme de la Prednisolone altèrent différents aspects de la cellule bêta concourant à ses effets hyperglycémiant.

En plus de la durée de corticothérapie, la « puissance du glucocorticoïde » est un facteur de la gravité d'hyperglycémie post-glucocorticoïdes.

Yadusa et coll. ont démontré que l'hydrocortisone, la dexaméthasone et la prednisone entraînent à des degrés variables une résistance à l'insuline basée sur une diminution de l'affinité de liaison de l'insuline plutôt que d'une diminution du nombre de récepteurs [15].

1.2.2 Action sur la glycéronéogenèse.

Dans le tissu adipeux, la glycéronéogenèse contrôle le taux d'acides gras plasmatique circulant alors que dans le foie, celle-ci est responsable de la synthèse de triglycérides à partir des acides gras et du glycérol-3-phosphate.

Ce processus est régulé dans deux tissus par une et même enzyme, la PEPCCK ou phosphoénylpyruvate carboxykinase.

En présence de corticoïdes, l'expression du gène de cette enzyme est inhibée entraînant une régulation négative de la glycéronéogenèse et donc une libération plus importante du taux d'acides gras dans le sang. Par ailleurs, l'expression de ce même gène dans le foie est stimulée favorisant la production du glycérol et la concentration d'acides gras dans le sang augmente par l'action de la lipoprotéine lipase. Cette production de glycérol favorise la néoglucogenèse puisque celui-ci est un des précurseurs de cette voie métabolique.

Ainsi, le résultat net de l'action des GC est d'augmenter le taux d'acides gras plasmatique circulant. Or, les acides gras interfèrent avec l'utilisation du glucose et surtout constituent le principal facteur connu du mécanisme d'insulinorésistance.

En effet, au niveau hépatique, le flux portal des acides gras libres favorise la néoglucogenèse hépatique : l'acetyl coA résultant de l'oxydation des acides gras stimule la production d'oxaloacétate, précurseur de la néoglucogenèse ; au niveau

musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres étant oxydés en priorité, deviennent la source principale d'énergie musculaire via l'acetyl coA, ce qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse et le stock de glycogène musculaire restant intact, la glycogène synthase est également réprimée.

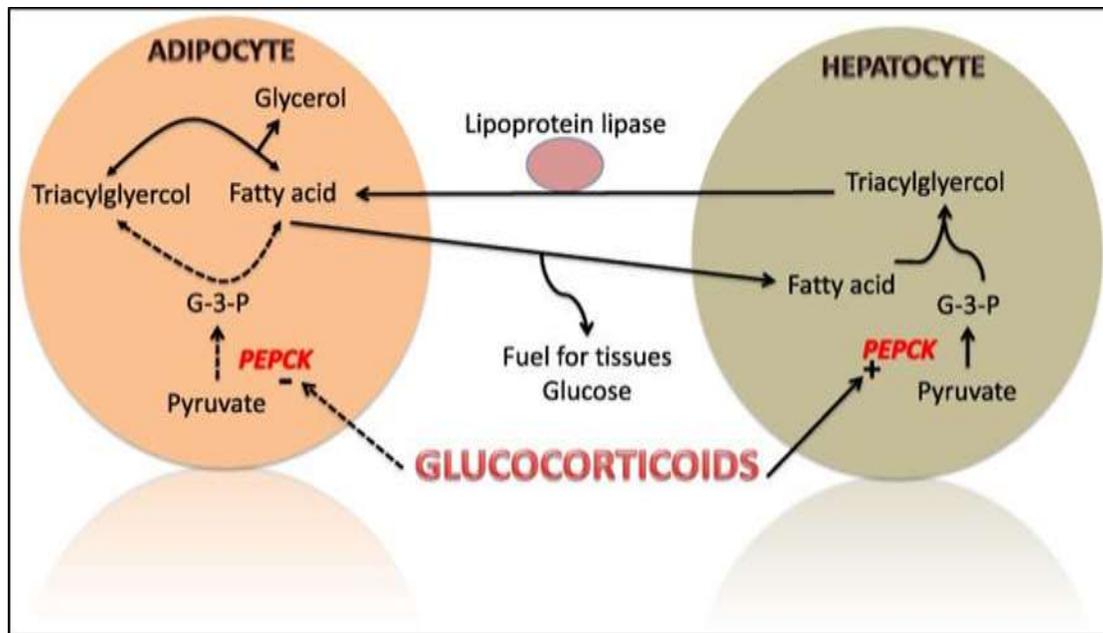


Figure 5 : L'effet des glucocorticoïdes sur la glycéronéogenèse dans le tissu adipeux et le foie (schéma selon Abdi N) [19].

La PEPCK est régulée de façon négative dans le tissu adipeux et positive dans le foie. Ceci résulte en une accumulation d'acides gras libres dans le sang entraînant une insulino-résistance et donc une augmentation de la néoglucogénèse.

1.2.2.1 Action sur le transport intracellulaire du glucose

Les différentes modalités d'action de l'insuline sur la synthèse du glycogène et sur les synthèse-dégradation des protéines sont directement influencées par les glucocorticoïdes.

Le muscle squelettique est responsable de la majorité de l'absorption de glucose médiée par l'insuline. L'insuline recrute les transporteurs GLUT4 à la surface des cellules permettant l'entrée cellulaire du glucose. Les GC empêchent directement l'action de l'insuline sur l'absorption du glucose en jouant sur des composants de la cascade de signalisation de l'insuline comme la glycogène synthase kinase 3, la glycogène synthase et la translocation de GLUT4.

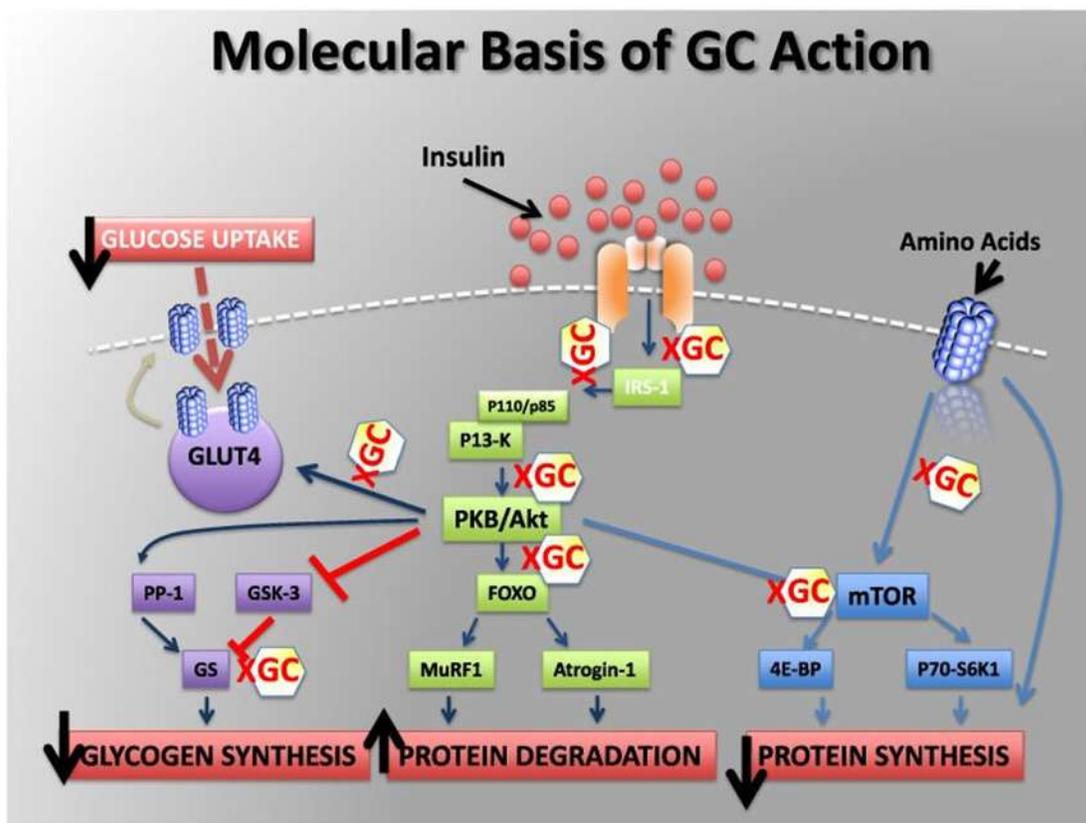


Figure 6 : Bases moléculaires de l'action des glucocorticoïdes (schéma selon Uzan J) [7].

A l'instar de la cellule musculaire, la dexaméthasone entraînerait également une diminution de l'expression pancréatique des transporteurs de glucose GLUT2 au niveau des cellules bêta de Langerhans.

1.2.2.2 Effet sur le métabolisme hépatique du glucose

Cet effet repose sur l'activation de la glycogène synthase, enzyme qui entraîne la synthèse du glycogène au niveau hépatique et musculaire.

L'action anabolique des GC sur la synthèse de glycogène est synergique de celle de l'insuline mais s'accompagne à fortes doses d'une inhibition de l'action hépatique de l'insuline. En effet, chez des sujets sains, et chez les patients atteints de maladie de Cushing et intolérants aux hydrates de carbone, après une perfusion de cortisol pendant 24h, on note à l'occasion d'un clamp euglycémique hyper-insulinémique, que la production hépatique de glucose est significativement moins freinée chez les sujets hypercortisolémiques, à insuline comparable. Cet effet serait lié à une modulation de la transduction du signal et non à une augmentation du nombre de récepteurs ; comme cela a pu être montré dans un modèle de rats

Traités par dexaméthasone, on était observée une diminution de l'autophosphorylation du récepteur insulinaire (IRS-1) et une diminution de l'activation de la PI3-kinase en présence d'insuline.

1.2.2.3 Hypersensibilité aux glucocorticoïdes.

Une hypersensibilité aux GC pourrait également favoriser des états d'hyperglycémie pouvant être transitoire ou chronique.

Les polymorphismes du gène du récepteur aux GC seraient impliqués et en particulier le polymorphisme N363S, qui serait associé à une hypersensibilité aux GC. En effet, chez les sujets hétérozygotes pour ce polymorphisme, une dose faible de dexaméthasone entraîne un freinage plus efficace de la sécrétion de cortisol ainsi qu'une réponse insulinaire plus forte avec une glycémie comparable. Inversement d'autres polymorphismes entraîneraient une résistance aux GC.

Cependant, cette dernière explication n'est pas encore totalement établie.

1.3. Chimiothérapie

1.3.1. Définition

La chimiothérapie est le traitement du cancer avec des substances chimiques (médicaments anticancéreux) [16].

1.3.2. Type de chimiothérapie [17].

On distingue plusieurs types de chimiothérapie :

- **A visée curative de manière exclusive**
- **A visée curative en association à la chirurgie**

Adjuvante : réalisée en postopératoire, elle vise à détruire les éventuelles micro-métastases, diminue le risque de rechute et augmente la survie.

Néo adjuvante : elle vise à réduire la taille de la tumeur et ganglionnaire dans le but de réaliser une chirurgie moins étendue.

- **A visée curative en association à la radiothérapie.**

Néo adjuvante : elle vise à réduire la taille tumorale et ganglionnaire afin de limiter le volume d'irradiation.

Concomitante : son intérêt est de potentialiser l'effet de la radiothérapie.

- **A visée palliative**

Le but est d'allonger la survie et d'améliorer la qualité de vie en diminuant les symptômes par réduction du volume tumoral.

1.3.3. Les types et mécanisme d'action des médicaments [16].

La majorité des médicaments en chimiothérapie peuvent se subdiviser en : Agents alkylants, anti-métabolites, alcaloïdes végétaux, inhibiteurs de la topoisomérase, et antibiotiques anti tumoraux.

Tous ces médicaments affectent à un certain point la mitose ou la synthèse et la fonction de l'ADN.

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 dans certains types de cancer (leucémie, cancer gastrique et des intestins).

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.

Les doses de la chimiothérapie peuvent être très difficile à ajuster : une dose trop faible sera inefficace contre la tumeur, alors qu'à dose excessive la toxicité sera intolérable pour le patient.

C'est pourquoi dans beaucoup d'hôpitaux ont été mis en place des « procédés de dosage » afin d'obtenir des traitements corrects. En général, le dosage est ajusté à la « surface du corps » du patient.

1.3.4. Les bases du traitement par chimiothérapie [17].

1.3.4.1. Choix du protocole.

Le traitement par chimiothérapie, s'il a lieu d'être, peut débuter après la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), l'élaboration du programme personnalisé de soins (PPS), le bilan pré-thérapeutique et l'accord du patient. Il suit un protocole rédigé à l'avance, définissant le nombre de produits à administrer, leurs doses, les

voies d'administration et le volume de dilution des solutés. Il fait office de guide pour le médecin qui reste libre de le modifier au vu de l'évolution de la maladie et de l'état physique et psychologique du patient. Le protocole est choisi parmi des protocoles référencés en fonction du stade de la maladie, de ses caractéristiques et de l'état de santé du sujet.

Ce choix est conditionné par une connaissance complète de l'état clinique du patient, de ses antécédents pathologiques, des pathologies associées et de son cancer.

1.3.4.2. Chronologie.

Une cure de chimiothérapie est la période pendant laquelle le patient reçoit la chimiothérapie anticancéreuse. Elle dure d'un à quelques jours et est répétée tous les 7 jours, 15 jours, 21 jours ou 28 jours, 48 jours en fonction du protocole choisi.

Un cycle de chimiothérapie délimite la période qui s'étend du premier jour d'une cure jusqu'à la veille de la cure suivante. Un même cycle est répété plusieurs fois jusqu'à l'arrêt de la chimiothérapie ou la reprise d'un nouveau protocole.

La répétition des cycles est indispensable à l'efficacité des cures et du traitement par chimiothérapie en règle générale. Elle permet une meilleure tolérance, surtout hématologique et immunologique, puisque les cellules normales lésées s'auto-réparent plus rapidement que les cellules tumorales. Ainsi, une cure répétée tous les 15 ou 21 jours permet aux cellules sanguines de retrouver un taux normal ou subnormal entre deux cures. De plus, le repos entre deux cures évite les surcharges médicamenteuses. Enfin, une dose administrée sur quelques jours ou en administration unique semble plus efficace que cette même dose administrée en prise journalière sur plusieurs semaines.

1.3.4.3. Doses et voies d'administration

La voie veineuse est le plus souvent préférée à la voie orale à cause des problèmes d'observance et d'absorption digestive de cette dernière. La voie veineuse nécessite un dispositif intraveineux profond. La voie orale est toutefois de plus en plus utilisée, de par le nombre croissant de spécialités présentant cette galénique mais aussi devant la praticité et la facilité de ce mode de prise.

La voie sous-cutanée est parfois imposée par l'AMM du produit, elle reste assez fréquente. D'autres voies sont utilisées en fonction du type de cancer, de sa localisation, de son étendue et des propriétés physico-chimiques de l'anticancéreux comme les intrapéritonéales, intrapleurales, intrarachidiennes, intravésicales ou intramusculaires.

Les doses sont calculées en règle générale en fonction de la surface corporelle. D'autres modes de calcul existent, comme celui adapté au poids corporel. Les doses pourront être adaptées au cours des cures suivantes en fonction des tolérances hématologique, rénale ou encore hépatique de l'organisme aux cytotoxiques. Les adaptations se font grâce à des règles strictes : plus les signes de toxicité sont marqués, plus les doses sont diminuées (25 à 50% en règle générale) et à l'inverse, si la tolérance est bonne, elles peuvent être augmentées.

1.3.4.4. Bilan pré-thérapeutique

A l'hôpital comme à domicile, un certain nombre de conditions sont nécessaires pour initialiser une cure de chimiothérapie. Ainsi, au de la prescription, il convient pour le spécialiste :

- D'avoir prouvé la pathologie tumorale par biopsie et de l'avoir mesurée afin de juger de l'efficacité du traitement,
- D'éliminer tout syndrome infectieux,

- D'éliminer toute porte d'entrée aux infections : pathologies dentaires par exemple,
- De rechercher toute affection cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique et d'en mesurer le retentissement clinique et biologique (ionogramme, ECG, urée, créatinine, ...),
- D'évaluer le capital veineux afin de prévoir, si besoin, un site d'administration central,
- De s'assurer de l'absence de grossesse ou d'allaitement, d'un recours à une contraception adaptée et de mesures de préservation de la fertilité (protection ovarienne médicamenteuse ou cryoconservation ovarienne pour la femme et cryoconservation du sperme chez l'homme).

Le jour ou la veille du traitement, un bilan complet biologique, radiologique et clinique doit être réalisé.

1.3.5. Effets indésirables de la chimiothérapie [4, 16, 18].

La chimiothérapie provoque en général des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une perte de poids, une asthénie et une réduction du nombre de cellules sanguines avec une anémie et un risque d'infection.

Aussi elle provoque la chute des cheveux, mais cet effet est variable selon les médicaments.

1.3.5.1. Toxicités aiguës.

1.3.5.1.1. Toxicité hématologique.

- **L'anémie**

La plupart des chimiothérapies entraîne à la longue une anémie, en général normocytaire, parfois macrocytaire (cisplatine notamment), dont la correction peut

nécessiter des transfusions, lorsque cette anémie devient symptomatique, ce qui survient habituellement avec des taux d'Hb au-dessous de 8g /dl.

- **La thrombopénie**

Certains antimétabolites ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (Carboplatine). En général, le moment de survenue de ces thrombopénies est connu, et un hémogramme réalisé permettra de détecter suffisamment tôt l'hypoplaquettose dangereuse.

De façon simple, au-dessus de 50 000 plaquettes, il n'y a aucun risque hémorragique particulier (sauf circonstances particulières), et on peut se contenter d'une surveillance.

De 50 000 à 20 000 plaquettes, chez les sujets jeunes et raisonnables, le repos et des précautions élémentaires suffisent.

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).

- **La neutropénie**

Le risque se situe souvent entre le 8^e et le 14^e jour suivant la cure, alors que le patient est souvent à son domicile. Le risque majeur est le sepsis ou la pneumopathie extensive.

Si le nombre des PN reste $>$ à $500/\text{mm}^3$ le risque d'infection est faible ; il est pratiquement constant si le nombre des PN est $<$ à $100/\text{mm}^3$.

L'infection est due le plus souvent à des bactéries endogènes qui prolifèrent en cas de neutropénie.

1.3.5.1.2. Toxicité digestive.

- **Les vomissements aigus**

Ils sont d'intensité très variable selon les produits, certains étant très émétogènes (cisplatine, adriamycine).

Les vomissements ont été très nettement améliorés par l'arrivée de nouveaux antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5HT3 : Odansétron, Granisétron, Tropisétron. L'adjonction des corticoïdes renforce leur action.

Leurs études montrent que différents composants émétogènes sont produits au décours de la chimiothérapie avec une cinétique variable :

Métabolites de la sérotonine, trouble de la motilité intestinale, lyse cellulaire et apparition de substances nécrotiques.

La prévention des vomissements, par ces nouveaux produits, devrait permettre d'éviter notamment les vomissements anticipés et l'angoisse constante des malades à retourner à l'hôpital pour leur chimiothérapie, voire les vomissements psychogènes, avant toute hospitalisation. Il convient d'éviter le vomissement dès la première cure.

- **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 avec le metoclopramide ou la métopimazine ou l'alizapride, associés aux corticoïdes.

- **L'anorexie**

Elle est fréquente, prolongée, souvent contrariée par des essais intempestifs d'alimentation trop rapide. Il suffit de maintenir une bonne hydratation plutôt que de forcer le patient.

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.

- **La mucite**

Certains antimétoproliques sont particulièrement toxiques pour les muqueuses, notamment l'Adriamycine, la cytarabine, ou le méthotrexate. Des mesures préventives d'hygiène buccale permettent d'éviter une partie des douleurs buccales ou des dysphagies observées.

Divers bains de bouche, contenant du bicarbonate, de l'Amphotéricine et / ou de la xylocaïne sont proposés.

1.3.5.1.3. Autres toxicités précoces.

- **Le choc anaphylactique**

Complication rare et s'observe essentiellement avec les anti-topoisomérase issues de la podophyllotoxine (VP 16). Ces produits nécessitent la présence de l'infirmière pendant les premières minutes de l'injection et un médecin à proximité pour entamer si besoin une réanimation.

- **L'alopécie**

Elle est quasi constante avec des produits comme les alkylants, les anthracyclines, plus rare avec le cisplatine, le 5FU.

- **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, nécessitant une corticothérapie rapide énergique.

- **L'extravasation**

Elles 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.

- **La fatigue**

La fatigue est un élément constant de la chimiothérapie. Certaines chimiothérapies épuisent le malade d'autant plus qu'il est âgé, qu'il a des maladies associées ou que la chimiothérapie est très intense.

1.3.5.2. Toxicités chroniques.

1.3.5.2.1. Toxicité hépatique

Rare lors des chimiothérapies, l'atteinte du foie se traduit souvent par des symptômes, au moins à un stade précoce, mais elle peut être détectée par les analyses sanguines. La réalisation de prises de sang pour dosage des transaminases, des gamma-GT et de la bilirubine est parfois justifiée.

1.3.5.2.2. Troubles rénaux

Certains produits de chimiothérapie peuvent avoir un effet toxique sur les reins. L'atteinte rénale induite par la chimiothérapie n'induit aucun symptôme désagréable. Si le type de chimiothérapie administrée le justifie, il est important de

la dépister par le dosage de la créatinine dans le sang avant chaque nouvelle administration, et de tenter de la prévenir en assurant une bonne hydratation avant et après l'administration de la chimiothérapie.

Une réduction des doses de chimiothérapie ou des modifications de celle-ci sont parfois nécessaires.

1.3.5.2.3. Troubles cardiaques

Le plus souvent associés à l'utilisation de certains médicaments de chimiothérapie qui peuvent entraîner une insuffisance cardiaque, en règle générale après plusieurs cures. Dans ces situations, une surveillance cardiologique spécifique doit être mise en place et les examens doivent être répétés à intervalles réguliers pendant le traitement.

La survenue d'une angine de poitrine, voire d'un infarctus, est également possible mais exceptionnelle. La survenue d'une douleur dans la poitrine et/ou de palpitations pendant une perfusion de la chimiothérapie doit immédiatement être signalée à l'équipe médicale.

1.3.5.2.4. Troubles neurologiques

Certains produits peuvent être responsables d'une toxicité au niveau des nerfs qui se manifeste par fourmillements, voire des douleurs et/ou une diminution de la sensibilité, en particulier au niveau des mains et des pieds. Ces symptômes peuvent induire une gêne dans l'exécution des gestes fins et une sensation désagréable lors de la marche. Ils apparaissent le plus souvent après administration de plusieurs cures et régressent très généralement à l'arrêt de la chimiothérapie.

L'atteinte des nerfs de l'audition est également possible. Il est important de signaler l'apparition de ces différents symptômes car ils nécessitent une adaptation des

doses de la chimiothérapie et éventuellement l'introduction d'un traitement adéquat.

1.3.5.2.5. 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 /m² chez l'adulte, en principe jamais atteintes, de très mauvais pronostic. Une forme plus rare est constituée par une pneumopathie immuno-allergique, d'évolution parfois foudroyante.

1.3.6. Autres thérapies

1.3.6.1. Thérapie ciblées

Les thérapies ciblées, venues s'ajouter à la chimiothérapie cytotoxique plus tardivement, ciblent des protéines impliquées dans le contrôle de la prolifération et de la mort cellulaire autrement dit ciblent une cause de l'anomalie à l'origine du cancer et non plus l'effet qui en résulte. Elles sont particulièrement efficaces lorsque l'anomalie moléculaire ciblée est déterminante dans l'oncogenèse. Souvent, les tumeurs solides résultent d'accumulation d'anomalies moléculaires. Les thérapies ciblées sur une seule anomalie n'auront qu'un effet transitoire. Ciblées sur une protéine, ces thérapies sont également ciblées sur des patients sélectionnés sur des critères moléculaires : la cible doit être présente et active dans la tumeur à traiter [17].

1.3.6.2. Immunothérapie :

Moins utilisée que les autres thérapeutiques, l'immunothérapie vise à produire une réponse immunitaire antitumorale efficace. On en distingue plusieurs types :

- **L'immunothérapie passive** : elle consiste à apporter des anticorps dirigés contre des composants propres des cellules cancéreuses. Il s'agit en fait des thérapies ciblées.
- **L'immunothérapie active** : le but est de stimuler les défenses du patient grâce à des cytokines stimulant des lymphocytes ciblés.
- **L'immunothérapie adoptive** : il s'agit d'apporter au patient, par greffe de moelle osseuse ou de cellules souches sanguines, des cellules immunologiques compétentes dirigées contre les cellules tumorales du receveur [17].

METHODOLOGIE

II. METHODOLOGIE

2.1. Cadre d'étude

L'étude s'est déroulée dans les services de médecine et d'endocrinologie à l'Hôpital du Mali (HM), le service d'oncologie du CHME le Luxembourg, le service d'oncologie du CHU Point "G".

L'HM est un hôpital de 3^{ème} référence, don de la République Populaire de Chine à la République du Mali, situé sur la rive droite du fleuve Niger dans le quartier de Missabougou en Commune VI du district de Bamako. Il a été inauguré en septembre 2011 et comprend les services administratifs, un bloc technique et d'hospitalisation dont le

➤ **Service de Médecine et d'Endocrinologie.**

Ce service est l'unique service d'Endocrinologie du Mali. Il est situé à l'Est de l'entrée principale de l'Hôpital du Mali et fait face au service de pédiatrie. Il comprend :

- Un bureau pour le chef de service
- Un bureau pour le major
- Une salle de garde pour les internes et les médecins en spécialisation (DES)
- Huit salles d'hospitalisations, dont une VIP, une salle à 2 lits et six salles à quatre lits.
- Une salle de staff et de cours
- Un bloc de suivi des enfants diabétiques offert par l'organisation non gouvernementale appelé santé-Diabète et le programme « Life for Child » il est piloté par un médecin spécialiste sous le couvert du chef de service, qui sont à l'extérieur du service.

–

Organisation du service

- Un chef de service (Endocrinologue),
- Un (1) neurologue,
- Un (1) interniste,
- Un (1) hématologue,
- Deux (2) cardiologues,
- Six (6) endocrinologues y compris le chef de service,
- Un (1) infectiologue,
- Un diabétologue,
- Des médecins en spécialisation (DES),
- Les thésards,
- Les infirmiers,
- Les techniciens de surface.

➤ **Présentation du service d'oncologie médicale du CHME le Luxembourg.**

Hôpital de troisième niveau de référence de la pyramide sanitaire du Mali. Il est situé dans la banlieue ouest de Bamako dans le quartier Hamdallaye et bâtie sur une superficie de 3431 m² ; le centre hospitalier « Mère-Enfants » a été inauguré le 24 Novembre 1998 et a débuté ses activités en Mai 1999. Il appartient à la fondation pour l'enfance dirigée par l'ex première dame de la république du Mali et présidente de la fondation. L'hôpital Luxembourg comprend 18 services, dont le service oncologie médicale a été ouvert en 2016 et qui comprend :

- Un Bureau de chef de service (salle de consultation n°1)
- Un Bureau du Major
- Une salle de consultation n°2

- Quatre salles d’hospitalisation de deux lits dont trois sont ordinaires et une VIP équipée chacune d’une toilette
- Une salle des Internes
- Une salle de Garde
- Une salle de préparation des produits de chimiothérapie
- Une salle de chimiothérapie ambulatoire (hôpital de jour) qui comporte deux lits d’hospitalisation et 12 fauteuils
- Une unité de dispensation des produits de chimiothérapies
- Trois toilettes dont deux sont dans la salle de chimiothérapie

Le personnel est constitué de

- Deux (02) médecins oncologues et quatre internes
- Un pharmacien (responsable de l’unité de dispensation) et un interne en pharmacie
- Quatorze (14) Infirmiers
- Trois (03) Techniciennes supérieures
- Dix (11) Techniciens de santé (dont 7 sept bénévoles)
- Deux Techniciennes de surface
- Deux Secrétaires (dont une bénévole)
- Un (01) psychologue

➤ **Présentation du service d’hématologie et d’oncologie médicale du CHU du ‘Point G’**

Le service d’hématologie et d’oncologie est le premier service adulte au Mali, il comporte 2 unités (unité B à l’étage et l’unité A au rez-de-chaussée), avec une

capacité totale de 15 lits d'hospitalisation et 12 lits pour la chimiothérapie ambulatoire (hôpital de jour).

Le CHU du Point G est un hôpital de troisième niveau de référence de la pyramide sanitaire du Mali. Il est situé à 8 kilomètres du centre-ville de Bamako sur la colline du 'Point G'.

2.2. Type et période d'étude.

Il s'agissait d'une étude prospective du 1^{er} janvier 2020 au 28 février 2021.

2.3. Population d'étude

L'étude a porté sur l'ensemble des patients traités par corticoïde et qui ont bénéficié d'une chimiothérapie pendant la période d'étude.

2.4. Critère d'inclusion.

Nous avons inclus tous les patients traités par chimiothérapie et qui reçoivent une corticothérapie.

2.5. Critère de non inclusion.

Les patients non traités par chimiothérapie, les patients qui ont été perdus de vue et les patients sous chimiothérapie qui ne recevaient pas de corticoïdes.

2.6. Echantillonnage.

Notre échantillonnage était exhaustif. En effet, tous les patients répondant aux critères d'inclusion ont été inclus pendant la période d'étude.

2.7. Collecte des données.

Les données ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patients et une interview de chaque patient pour complément d'information et consignés sur une fiche d'enquête individuelle préétablis en tenant compte des objectifs de l'étude. La fiche d'enquête nous a permis d'étudier les paramètres suivants :

- Indicateurs sociodémographiques (identité, âge, sexe, profession, ethnie, résidence) ;
- Les antécédents personnels, familiaux et le mode de vie ;
- Les signes fonctionnels de l'hyperglycémie ;
- La biologie comportant : le dosage de la glycémie à jeun, et de l'HbA1c
- Le traitement.

2.8. Saisie et analyse des données.

La gestion et l'analyse des données ont été faites à l'aide du logiciel SPSS version 25. Le traitement de texte et la confection des figures ont été exécutés sur les logiciels Microsoft Office Word et Excel 2016. Données statistiques $p < 0.05$

2.9. Considérations éthiques.

Le consentement libre et éclairé des patients a été obtenu avant chaque participation à l'enquête et de façon verbale.

La confidentialité des patients a été respectée et pour cela chaque dossier présente un numéro d'anonymat.

RESULTATS

III. RESULTATS

Notre étude a porté sur 194 patients tous suivis en chimiothérapie dans les services sus-cités à l'Hôpital du Mali (12), CHME Le Luxembourg (110) et CHU du point G (72), ce qui a conduit aux résultats suivants :

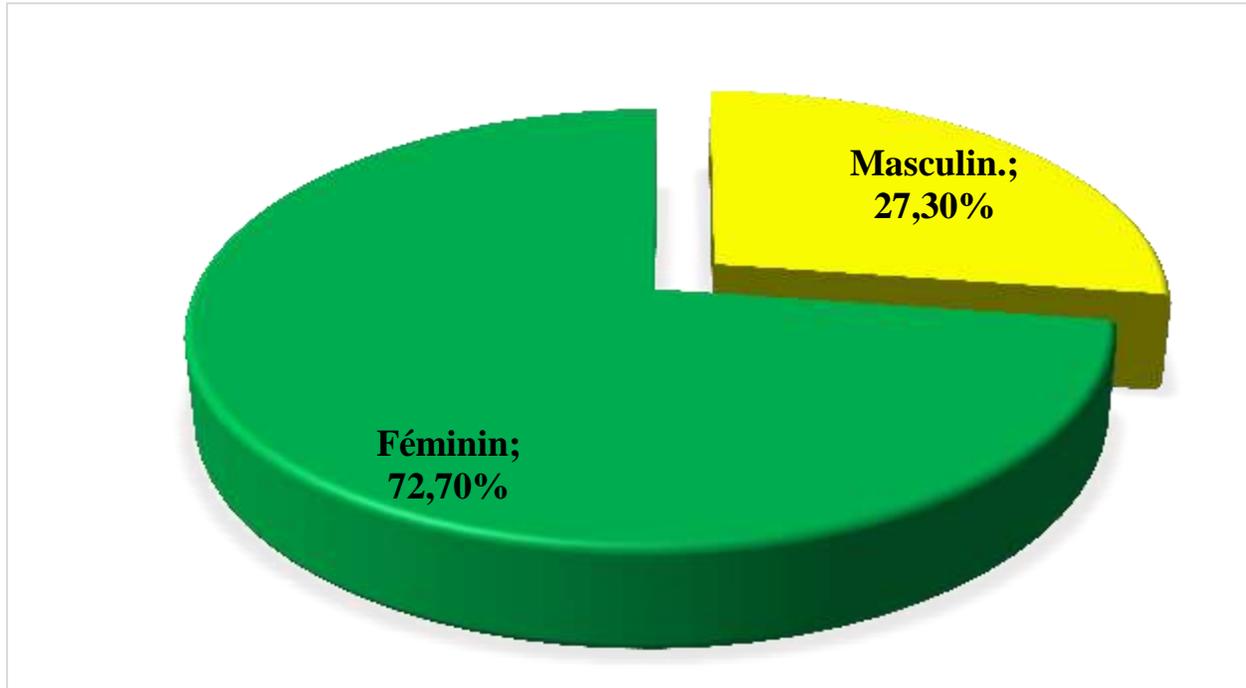


Figure 7 : répartition des patients en fonction du sexe.

Dans notre étude le sexe féminin comptait 141 soit une fréquence de 72,7% avec un sex-ratio de 0,37.

Tableau IV : répartition des patients en fonction de ses différentes tranches d'âge.

Tranche d'âge (ans)	Effectifs	Pourcentage %
< 25	8	4.1
[25 - 35]	20	10.3
[36 – 45]	49	25.3
[46 – 55]	37	19.1
[56 – 65[80	41.2
Total	194	100,0

La tranche d'âge de 56 à plus de 65 ans représentait 42.2%. La moyenne d'âge était de 50,7±14,12 ans compris entre 18 et 95 ans.

Tableau V : Répartition selon l'activité socioprofessionnelle

Activité socioprofessionnelle	Effectifs	Pourcentage %
Agriculture	16	8,2
Élève/Étudiant	6	3,1
Ménagère	94	48,5
Ouvrier/Petit métier	10	5,2
Pension (retraité)	16	8,2
Salarier	24	12,4
Autre*	10	5,2
Total	194	100,0

Les ménagères représentaient 48,5% dans notre étude.

*: autre : chauffeur, superviseur de la mine, assistant médical, restauratrice.

Tableau VI : Répartition des patients en fonction des pathologies traitées

Pathologies	Effectifs	Pourcentage %
ADK de la prostate	5	2,6
ADK du poumon	7	3,6
ADK ganglionnaires	2	1,0
Anémie	2	1,0
Cancer du sein	80	41,2
CE bras gauche	1	0,5
CE col	17	8,8
CE de la vessie	4	2,1
Choriocarcinome	2	1,0
Sarcome	3	1,5
LNH	11	5,7
Mélanome plantaire	1	0,5
Myélome multiple	4	2,1
Tumeur digestif	47	24,2
Tumeur ovarienne	8	4,1
Total	194	100,0

Le cancer du sein représentait 41,2%, les cancers du tube digestif 24,2%.

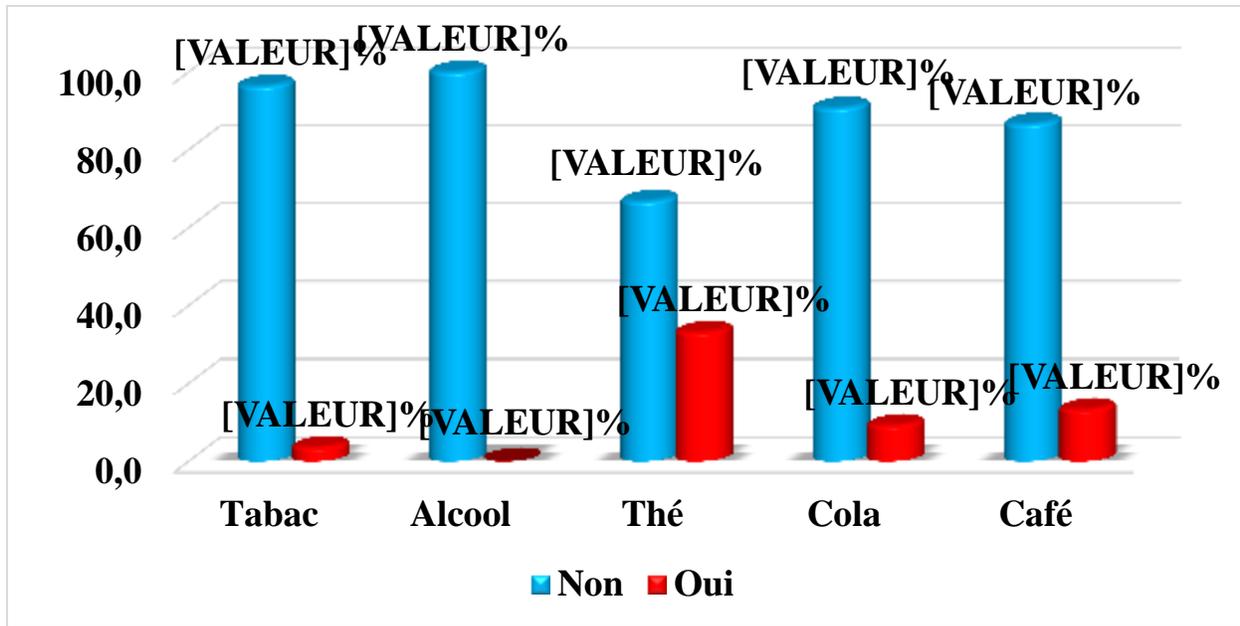


Figure 8 : Répartition des patients en fonction de leur mode de vie.

Dans notre population d'étude 3,6% des patients était tabagiques.

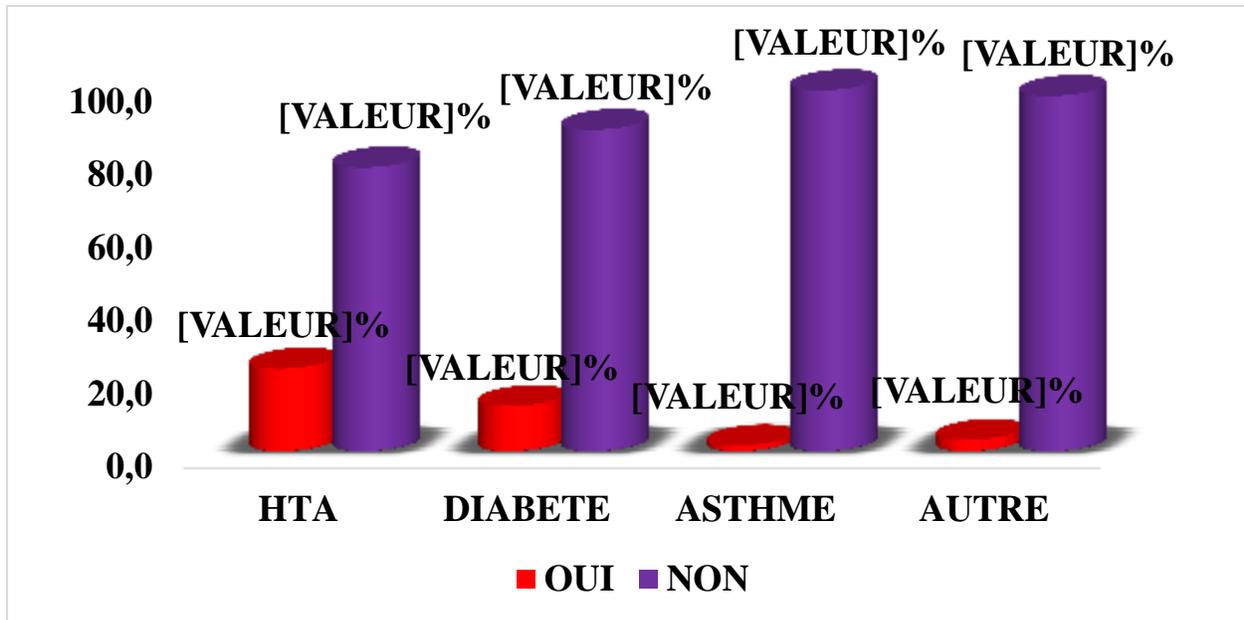


Figure 9 : Répartition des patients en fonction des ATCD médicaux.

Dans notre étude, les hypertendus représentaient 22,6%, les diabétiques représentaient 12,3% et les asthmatiques 1,5%.

Les autres représentaient 3,1%.

*: les autres sont : insuffisance cardiaque, drépanocytose, cardiopathie et gastrite.

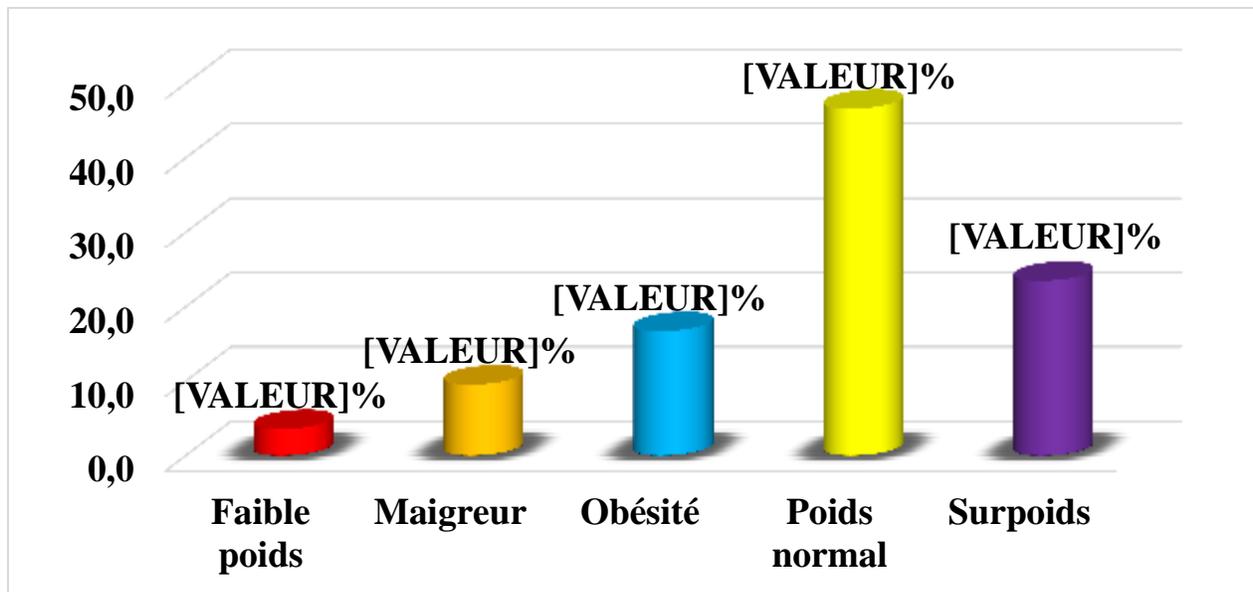


Figure 10 : Répartition des patients en fonction des valeurs de l'IMC.

Quarante pour cent (40,2%) de la population était en surpoids ou obèse. L'IMC était 46.6% normal.

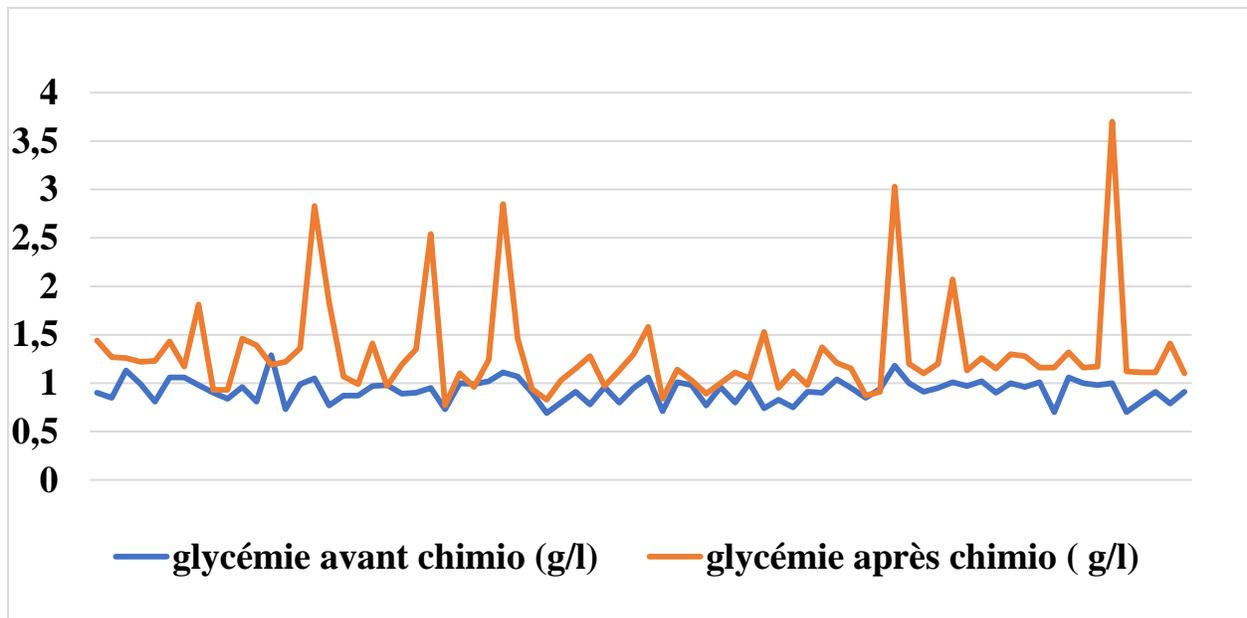


Figure 11 : Evolution de la variation de la glycémie avant et après chimiothérapie.

Avant la chimiothérapie la moyenne de la glycémie à jeun était de 0.94 g/l. Elle était de 1,43 g/l après la chimiothérapie.

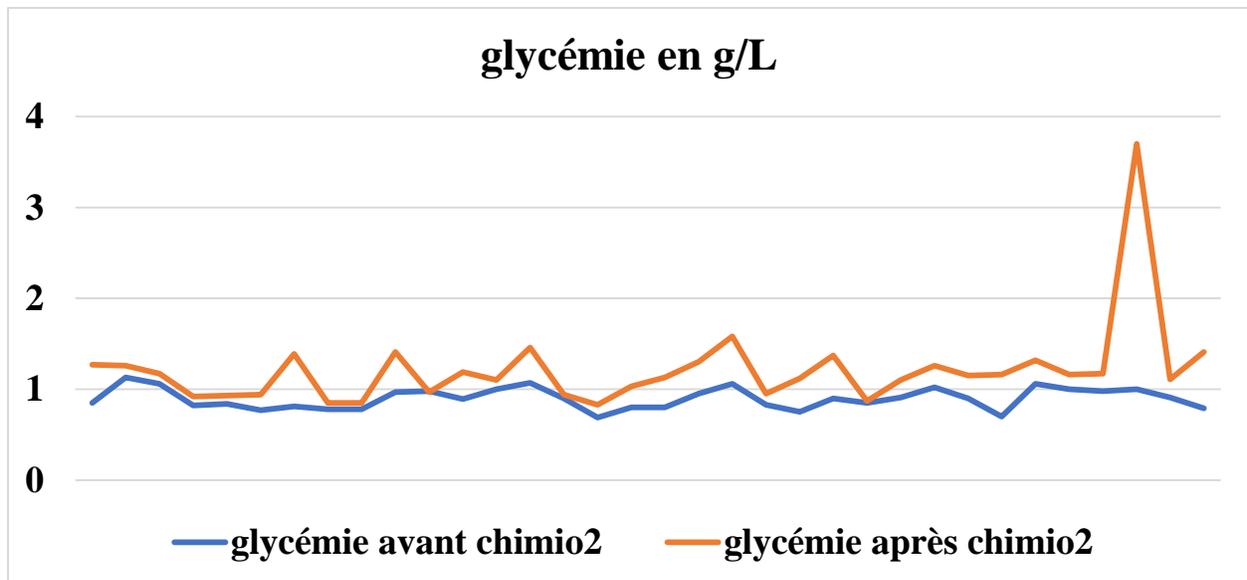


Figure 12 : Evolution de la variation de la glycémie en fonction de la valeur normale de l'IMC avant et après chimiothérapie.

Après chimiothérapie : la glycémie à jeun moyenne était de 1.22 g/L

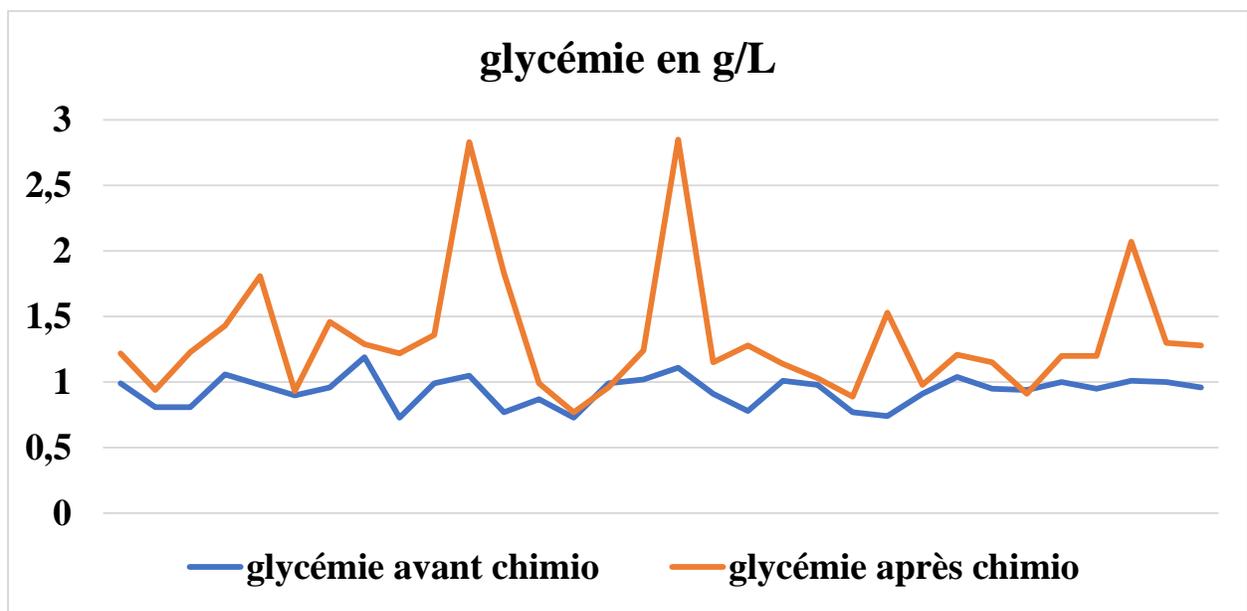


Figure 13 : Evolution de la variation de la glycémie en fonction du statut de surpoids ou d'obésité avant et après chimiothérapie.

Après chimiothérapie : la glycémie à jeun moyenne était de 1.33 g/L

Tableau VII : Evolution de la variation de la glycémie en fonction de l'IMC avant et après chimiothérapie

Catégorie d'IMC	Avant chimio	Après chimio	P valeur
Poids normal	0,91 (g/l)	1,22 (g/l)	0.000
Surpoids/obésité	0,93 (g/l)	1,33 (g/l)	0.000

Après chimio : il y'a une augmentation significative (P :0.000) de la glycémie dans les différentes catégories d'IMC.

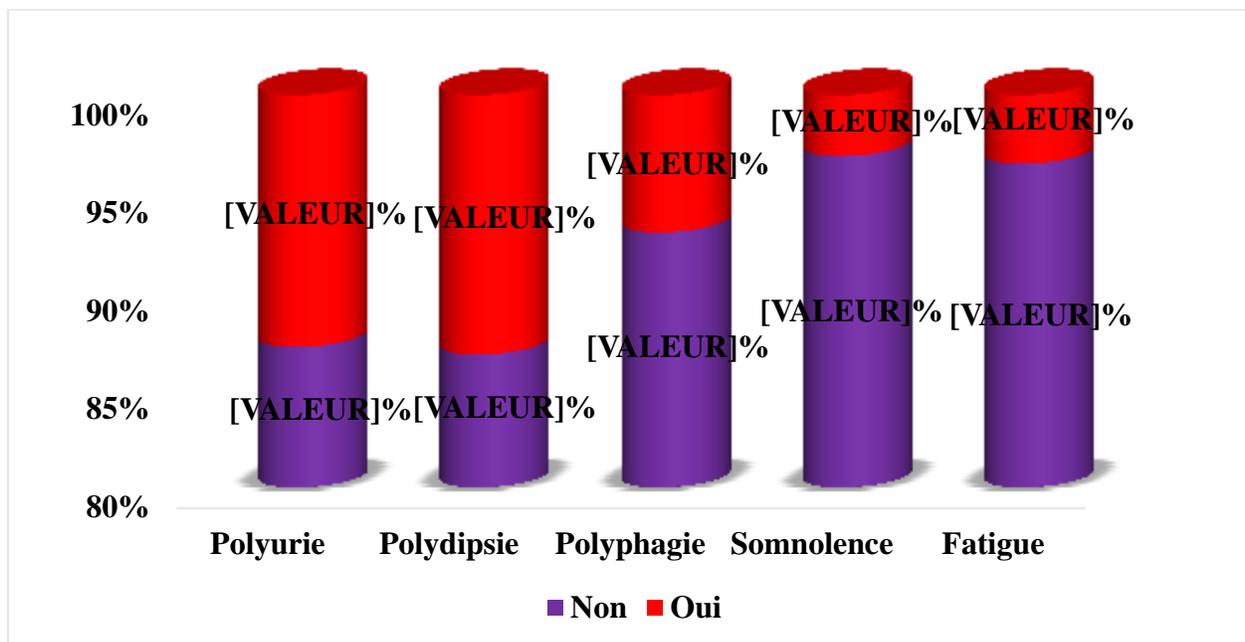


Figure 14 : Répartition des patients en fonction des données cliniques.

La triade polyurie-polydipsie polyphagie était présente dans 33%.

Tableau VIII : Evolution de la variation glycémique chez les patients diabétique et non diabétique avant et après chimiothérapie.

Paramètre	Moyenne glycémique (g/l)		P valeur
	Avant chimio	Après chimio	
Diabétique	0,99	1,70	0,000
Non diabétique	0,90	1,20	

Après chimiothérapie, la glycémie moyenne à jeun chez les patients diabétique et non diabétique était respectivement de : 1.70 (g/l), et 1.20 (g/l), avec $P < 0.05$.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

IV. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1 Aspects globaux

Le but de notre étude était d'évaluer le profil glycémique des patients sous corticoïdes admis en chimiothérapie à l'Hôpital du Mali, dans les services d'oncologie médicale du CHME le Luxembourg et du CHU du point "G".

Les glucocorticoïdes sont des traitements pouvant entraîner une hyperglycémie par un mécanisme d'insulinorésistance, par dysfonctionnement des cellules bêta des îlots de Langerhans et une modulation de la glycéronéogenèse tendant à augmenter la production hépatique du glucose (7).

Cette étude a permis de mettre en évidence trois facteurs de risques potentiels pouvant induire une hyperglycémie transitoire ou chronique chez des patients recevant de dose de corticoïdes lors des cures de chimiothérapie sans prendre de précaution : il s'agit de la surcharge pondérale ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), l'âge et l'état pré-diabétique (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25g /L). Cependant nos résultats sont critiquables du fait de l'influence de quelques écueils et les difficultés que nous avons rencontrées. Il s'agit entre autre de :

La non systématisation de certains examens complémentaires (glycémies post prandiales et HbA1c).

- Les pertes de vue.
- Les ruptures de certains médicaments anticancéreux qui a entraîné le report des cures chez certains patients.

4.2 Caractéristiques sociodémographiques

La moyenne d'âge était de $50,7 \pm 14,12$ ans compris entre 18 et 95 ans, la tranche d'âge de 56 à plus de 65 ans représentait 41.2%. Ce résultat est proche de celui de Abdi N qui a trouvé 36,8% [19]. Le cancer du sein était fréquent dans la même

tranche d'âge, toute fois le chiffre obtenu dans notre étude va dans le même sens que la littérature en ce qui concerne l'âge comme étant le premier facteur de risque du cancer du sein.

Le sexe féminin représentait 72,7% de la population, avec un sex-ratio de 0,37. Ce résultat est proche de celui de Abdi N [19] qui a eu 74% de sexe féminin avec un sex-ratio de 0,35.

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par la fréquence élevée du cancer du sein et celui du col de l'utérus dans notre population d'étude. En effet, ces tumeurs sont plus fréquentes chez les femmes.

Sur le plan des occupations, les ménagères représentaient 48,5% de la population.

4.3 Aspects cliniques

Le cancer du sein était le plus fréquent (41,23%). Ce taux élevé de cancer du sein pourrait s'expliquer par les problématiques du dépistage tel que : la peur de consulter, la honte, le déni de la maladie ou le repli sur soi-même entraînant l'évolution de la maladie jusqu'à un stade plus avancé. Deuxième cancer chez la femme au Mali (réf), le cancer du col a été retrouvé chez 8,8% des patients. Il vient ainsi en 3^{ème} position après le cancer du sein et les cancers du tube digestif (23,8%). Cependant nous avons regroupé tous les cancers de l'appareil digestif et des autres organes impliqués dans la digestion. Il s'agissait des cancers de l'estomac, le cancer du pancréas, de l'œsophage, du larynx, du colon, de l'intestin, et du rectum. Pris isolément, il est évident que le cancer du col récupèrera la 2^{ème} corroborant ainsi les données de la littérature [20].

La fréquence élevée des cancers digestifs, pourrait s'expliquer par la vieillesse de la population étudiée. En effet 41,2% des patients avaient 56 ans et plus. Nayi Z [21]

a démontré que l'âge avancé (plus de 65 ans) est un grand facteur de risque de cancers digestifs.

Il a été démontré que certains facteurs comme le tabagisme, l'obésité, l'HTA et le diabète existant, sont des facteurs péjoratifs évolutifs d'un cancer [7, 22]. Nous avons retrouvé une notion de tabagisme chez 3,6% des patients. Il s'agissait uniquement des hommes qui étaient des tabagiques actifs ou sevrés. Ce résultat est nettement inférieur à celui rapporté par Uzan J qui a trouvé 22,7% [7]. Cependant ce chiffre peut être considéré comme élevé si l'on considère le nombre faible des hommes dans la cohorte étudiée.

L'obésité définit comme un excès de masse grasse résultant d'un défaut de régulation de l'équilibre énergétique, était retrouvé chez 16,7%, 23% des patients étaient en surpoids et l'IMC était normal 46,6%. Cette fréquence élevée des cas d'obésité pourrait s'expliquer par la conjonction de plusieurs facteurs particulièrement les facteurs iatrogènes tels que l'utilisation des glucocorticoïdes, des insulinosécréteurs comme les sulfamides et les glinides et les insulines.

Hicham a trouvé dans son étude un taux d'obésité de 30,50% et le taux de surpoids à 41% [22]. Cette différence pourrait s'expliquer par la population d'étude de Hicham qui était constituée exclusivement de diabétique, dont le diabète de type 2 représentait 95.4% de cas

L'un des effets secondaires des corticoïdes est le développement d'une HTA.

Nous avons retrouvé 22,6% d'hypertendus dans la cohorte. Ce résultat est différent de celui rapporté par Uzan J qui a trouvé 34,7% [7]. Ceci pourrait être lié à l'usage de corticoïde lors des cures de la chimiothérapie où certains facteurs de risques comme : le stress, le tabagisme, la sédentarité, l'excès pondéral ou l'ATCD familiaux.

Nous avons retrouvé 12,3% de patients étaient diabétique. Il s'agissait essentiellement du diabète de type 2.

Sur les 194 patients inclus, nous avons trouvé que 54 patients soit 27% de la population d'étude ont développé des états d'hyperglycémies significatives au cours de la chimiothérapie avec une glycémie moyenne de 1,30 g/l. Ce résultat est comparable aux résultats de Ho KM, et Tan JA qui ont trouvé que l'utilisation des corticoïdes entraînerait une hyperglycémie dans 28,2% des cas [23].

Les cas d'hyperglycémie supérieure à 2,5g/l, ont été adressés au service de médecine et d'endocrinologie de l'HM. Ces épisodes d'hyperglycémies étaient beaucoup plus considérables surtout chez des patients diabétiques, des patients pré diabétiques ainsi que des patients présentant des facteurs de risque potentiel de perturbation glycémique sous corticoïde tel que : l'âge et l'obésité.

Sur les 169 patients non diabétiques, il a été retrouvé chez 40 patients comme cause majeur des épisodes d'hyperglycémies la corticothérapie au cours de la chimiothérapie. Ainsi, 23% d'entre eux ont développé une hyperglycémie avec une glycémie moyenne de 1,20 g/l. Sur les 25 patients diabétiques connus avant le début de la chimiothérapie, nous avons observé une perturbation dans le taux de glycémie. Dans cette population 14 patients soit 56% ont présenté une hyperglycémie avec une moyenne de 1,70 g/l compris entre 1,21 et 3,7 g/l.

Ces résultats confirment d'un côté, les effets pharmacologiques des corticoïdes sur le métabolisme glucidique (hyperglycémiant) et d'un autre côté les résultats d'une étude menée sur « l'impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs » par Abdi N en 2019 qui a trouvé une hyperglycémie chez 75% des diabétiques dont la moyenne était de 1,94g/l [19].

Nous n'avons pas trouvé de cas d'hypoglycémie durant notre période d'étude. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que tous les patients inclus recevaient de bolus intraveineuse de corticoïdes au cours de la chimiothérapie d'une part et d'autre part le stress de leurs pathologies, mais aussi les patients reçoivent pendant la cure des perfusions de sérum glucosé.

La glycémie était normale chez 73% des patients avec une moyenne de 0,92 g/l.

Sur le plan clinique, le diabète est défini par un syndrome polyuro-polydipsique et polyphagique. Nous avons trouvé respectivement 13,2% de cas de polydipsie, 12,8% de polyurie et 7% de cas de polyphagie. Ce qui pourrait s'expliquer par des épisodes d'hyperglycémies cortico-induite lors de la chimiothérapie et la fréquence de la population diabétique.

CONCLUSION ET RECOMMANDATION

CONCLUSION

Les corticoïdes de par leurs propriétés : anti-inflammatoire, antiémétique, immunosuppressive, sont largement utilisés dans la chimiothérapie. En dépit de leur efficacité thérapeutique, ces médicaments ont de nombreux effets indésirables métaboliques en particulier le métabolisme glucidique (hyperglycémie). L'objectif de cette étude était d'évaluer le profil glycémique des patients sous chimiothérapie. Nous avons pu démontrer que 27% des patients ont développé une hyperglycémie avec une sensibilité variable d'un patient à l'autre. Ceci conforte les données de la littérature qui mettent en exergue le risque de déséquilibre glycémique associé à l'utilisation des corticoïdes. Cependant, il nous serait difficile d'incriminer isolément les corticoïdes dans cet état, car nous avons identifié d'autres facteurs pouvant induire un déséquilibre glycémique, comme l'âge, la surcharge pondérale et l'état pré-diabétique.

RECOMMANDATIONS

A la lumière de nos résultats, nous reformulons les recommandations suivantes :

Aux praticiens hospitaliers

- Systématiser le dosage régulier de l'HbA1c chez les diabétiques.
- Surveiller les glycémies capillaires à jeun et 2 heures après les repas chez tous patients lors des cures de chimiothérapie.
- Introduire une insulinothérapie temporaire selon les schémas insuliniques en cas de déséquilibre glycémique.
- Majorer l'insulinothérapie destinée à couvrir les repas si le patient était déjà connu diabétique sous insuline.
- Motiver les patients à faire un suivi médical régulier.
- Prescrire aux patients un régime bien adapté (hypocalorique où hypoglucidique).

Aux patients

✓ Diabétique

- S'organiser pour faire des contrôles réguliers et groupés de la glycémie et surtout de l'HbA1c.
- Contrôler régulièrement les glycémies du soir (17H) car le risque d'hyperglycémie peut être majoré par les prises matinales de GC.
- Respecter la posologie des médicaments et les horaires de prise.

✓ Non diabétique

- Contrôler la glycémie quelques jours après initiation de corticoïdes.

Aux autorités sanitaires

- Améliorer l'accessibilité financière des médicaments et des examens paracliniques aux patients admis en chimiothérapie.
- Soutenir les laboratoires afin de rendre disponible régulièrement les examens complémentaires indispensables au suivi des patients sous chimiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Aurélie D, Jessica M.** Traitements corticoïdes, mémoire tutorée par Baglin Isabelle, enseignant-chercheur en pharmacochimie, université d'Angers.
2. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Guide pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie ou la radiothérapie chez l'adulte. Rapport rédigé par Dominique A, Karine A, Amélie C, Nathalie L et Mélanie S. Québec, Qc : INESSS ; 2019. 65 p.
3. **Diallo C.** Utilisation des corticoïdes chez les patients consultés en ambulatoire dans le service de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU Gabriel Touré de Janvier à Juin 2008. *Thèse Pharm, 2018, FaPH, Bamako, 09P28.*
4. **Bruno B, Roger F.** Généralités sur les effets secondaires indésirables de la chimiothérapie. Jan 2009.
5. **Maurine O.** Diabète, corticoïdes et cancer ; diabétologie CHMS 06 oct 2017.
6. **Lindsay B.** La corticothérapie : précautions d'emploi et conseils à l'officine. Etude sur la qualité de vie de patients sous corticothérapie prolongée. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01733604.
7. **Johanna U.** Identification des facteurs prédictifs du diabète cortico-induit. Proposition d'un protocole de surveillance pour les médecins généralistes. *Thèse med, 2016, univ Paris Diderot-Paris 7.* <https://www.sudoc.fr/196771218>
8. **Khellaf H.** Règles de prescription des corticoïdes. Maître assistance en médecine interne, CHU de Sétif. 17.03.2020
9. **Taleb. S.** La corticothérapie. Cours corticothérapie : module thérapeutique 2017/2018

- 10.Emilie B.** Les effets indésirables de la corticothérapie orale au long cours. Mesures adjuvantes et conseils lors de la délivrance à l'officine. Thèse de pharmacie, université de Limoges ; année 2011.
- 11.Christoph H.** Traitement aux glucocorticoïdes : risques et effets secondaires. Forum Med Suisse N°19 mai 2003
- 12.Fardet, L.** Effets indésirables métaboliques et cardiovasculaires des corticothérapies systémiques. La Revue de Médecine Interne, 34(5), 303–309. Doi : 10.1016/j.revmed.2012.12.00
- 13.Catherine P. S.** Prévention des complications de la corticothérapie générale dans le pemphigus de l'adulte. Centre de références maladies rares NET-DBAI-IDF hôpital Saint Louis et hôpital Avienne
- 14.Clore J, Thyrbay-Hay L.** Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia. Endocr Pract.1 juillet 2009.
- 15.Marie-Sara A.** Médicaments et troubles de la glycémie (hors antidiabétique). Centre Régional de pharmacovigilance- centre Val de Loire.
- 16.Samaké A.** Chimiothérapie antinéoplasique a l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré. Thèse pharm, FaPH, Bamako,2011-2012 ,12p37
- 17.Clémence P.** L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien. Thèse pharm, université de Lorraine 2014
- 18.Olivier C.** Comprendre la chimiothérapie, collections patients cancer info. Institut National du Cancer ;2008, p125. www.e-cancer.fr.
- 19.Abdi N, Zemri Kheira N.** Impact des glucocorticoïdes sur les facteurs de risque cardiovasculaire majeurs. Thèse de pharmacie, année universitaire : 2018-2019
- 20.Ouahioune W, Djedeat B, Amir Z.C et al.** Manuel de prise en charge du cancer du col de l'utérus. Février 2016

- 21.Zongo N.** Cancers digestifs primitifs du sujet âgé : particularités épidémiologiques dans un pays à faible espérance de vie : cas du Burkina Faso. Le journal d'oncogériatrie, volume 6 - N°2-AVRIL-JUIN 2015.
- 22.Hicham NCIR.** Evaluation de l'équilibre glycémique et facteurs de risque cardiovasculaire chez une population de diabétique en zone rurale. Thèse n°20, année 2016.
- 23.Ho KM, Tan JA.** Benefits and risks of corticosteroid prophylaxis in adult cardiac surgery: à dose-response meta-analysis. Circulation 2009.
- 24.Capucine B, Léa C, Kamel M, Vincent R.** Corticoïdes et diabète. Rhmatos Avril 2018 n° 134
- 25.Adeline L.** Utilisation des corticoïdes par voie générale en unités de soins palliatifs : enquête réalisée auprès des médecins en France en 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas- 01188730.
- 26.Bouhaoui N.** L'éducation thérapeutique à la corticothérapie systémique. Etude réalisée chez 30 patients hospitalisés en médecine interne à Huriez, CHUR de LILLE. Chef de service professeur HARTON. Thèse pharm, université de LILLE2, 2016/2017. **J.-P. Durand, Madelaine, F. Scotté.** Recommandations pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie. Bulletin du cancer volume 96 n°10 octobre 2009.Fondation Québécoise du cancer. Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie
- 27.M.Azzouz, H. Baghous, A. Meftah et al.** Profil de la glycémie et fréquence de la dysglycémie chez l'adulte jeune dans une population algéroise.
- 28.Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I et al.** Glucocorticoid-induced hyperglycemia. J diabetes. 2014 Jan **Zarat.** Règles de prescription de la corticothérapie **Jekyll. Corticothérapie.** Matinée scientifique de médecine interne, 1^{er} déc 2018.La ligue nationale contre le cancer. Les traitements des cancers. Juin 2011.

- 29.Jordan B.** Etude qualitative de la pratique des médecins généralistes en Ile-de-France sur l'utilisation des corticoïdes en cure courte dans le traitement des infections respiratoires hautes (ou « de la sphère ORL »). Thèse med, université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, année 2017.
- 30.Emily B.** Etude des caractéristiques des prescriptions chez l'enfant de cures courtes de corticothérapie orale au moment de leur admission aux urgences pédiatriques. Thèse med, université de Limoges Faculté de médecine ; 3 oct. 2012
- 31.Sibilia J.** Les corticoïdes : mécanismes d'action. La lettre du Rhumatologue- n°289-fév 2003.**GETAID.** Les corticoïdes , disponible sur le site : www.getaid.org
- 32.Céline D.** Chimiothérapie anticancéreuse : prévention et traitement des effets secondaires. Thèse pharm, université de Limoges faculté de pharmacie, année 2000. **Philippe J, Gastaldi G, Jornayvaz F.R.** Guide médical de prise en charge du diabète en milieu intra-hospitalier. HUG, version 2017. **M. Small GHOUZRAF.** Mesures adjuvantes associées à la corticothérapie systémique prolongée : Evaluation des pratiques du service de médecine interne, HMA. Thèse N°045, année 2020
- 33.Ouzaid F.Z.** Les indications des corticoïdes en péri-opératoire. Mémoire de fin d'étude de pharmacie, université Abou Bekr Belkaïd, année 2018.

ANNEXES

Les protocoles utilisés en chimiothérapie pour les différentes pathologies rencontrées dans notre étude :

ADK de la prostate :

Docétaxel

ADK du poumon :

Paclitaxel/Carboplatine AUC 3

Etoposide/Carboplatine AUC3

Gemcitabine/Carboplatine AUC3

Cancer du sein :

AC60, Paclitaxel, Navelbine

CE Bras :

Paclitaxel/Carboplatine AUC3 ; LV 5-FU-Carboplatine

CE col :

5-FU-Carboplatine/ Cisplatine

CE vessie :

Méthotrexate/Vinblastine/Cisplatine/Doxorubicine intensifié

Gemcitabine/Cisplatine

Choriocarcinome :

Etoposide

Sarcome :

Doxorubicine/Cisplatine, vincristine

LNH :

Cyclophosphamide-Doxorubicine-Vincristine-Prednisone

Mélanome plantaire

Dacarbazine

Myélome multiple

Cyclophosphamide, Thalidomide, Dexaméthasone

Tumeurs Digestifs

5-FU+Capécitabine, oxaliplatine

5-FU+Irinotecan+Acide Folinique

5-FU+Oxaliplatine+Acide Folinique

5-FU+Oxaliplatine+Docétaxel

Tumeur ovarienne

Paclitaxel/Carboplatine AUC3

FICHE D'ENQUETE

**PROFIL GLYCEMIQUE DES PATIENTS SOUS
CORTICOÏDES ADMIS EN CHIMIOThERAPIE**

Numéro de fiche /_/_/_/

Numéro du dossier /_/_/_/_/

I-Données sociodémographiques

Nom :

Prénom :

Age : /_/_/_/ ANS

Sexe : M F

Ethnie

a. Bambara c. Peulh e. Sarakolé

b. Malinké d. Sonrhäï f. Dogon

g. autre à préciser :

Résidence :

Nationalité : Malienne Autre.....

Profession :

Motif de consultation :

Début du traitement :

II-Antécédents

Médicaux personnels

Diabète HTA autres

Chirurgicaux personnels : OUI NON

Si oui ; Préciser :

Familiaux : OUI NON

Si oui, préciser :

Père Mère frère Sœur

Autre

Habitude alimentaire

Alcool cola tabac thé

Autre à préciser :

III-Données cliniques

Signes cliniques

Polyurie polydipsie polyphagie fatigue

Somnolence irritabilité

Constantes cliniques :

Poids :kg Taille :cm IMC :kg/m² IV-

Données paracliniques

Glycémie à jeun : hyperglycémie hypoglycémie normale

HbA1c : normale élevée

V-Traitement

Diabétique **oui** **non**

Si diabétique :

RHD seul : oui non

Insuline : oui non

Si oui, type : Posologie : Durée :

ADO : oui non

Si oui, type : Posologie : Durée :

Corticoïdes

Type : Posologie : Durée :

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Diarra

Prénom : Bachiaka

Adresse : diarrabachiaka@gmail.com

Pays d'origine : Mali

Ville : Bamako

Année de soutenance : 2021

Titre de la thèse : profil glycémique des patients sous corticoïdes admis en chimiothérapie

Lieu d'étude : Médecine et endocrinologie de l'hôpital du Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMOS.

RESUME

Les corticoïdes largement utilisées dans la prise en charge des patients sous chimiothérapie, peuvent avoir un impact sur le métabolisme glucidique. Le but de cette étude était d'évaluer le profil glycémique des patients sous corticoïdes admis en chimiothérapie à l'Hôpital du Mali, au service d'oncologie du CHME le Luxembourg et au service d'oncologie du CHU du point G de janvier 2020 à février 2021.

Il s'agissait d'une étude prospective qui a porté sur 194 patients âgés de $50,7 \pm 14,12$ ans compris entre 18 et 95 ans. Le sex-ratio de 0,37.

Le cancer sein était le plus fréquent (41,23%) suivie du cancer du col de l'utérus (8,8%). Nous avons observé que 16,7% des patients étaient obèses, 23% des patients étaient en surpoids et l'IMC était normal chez 46,6%.

Au cours de 2 mois de suivi de ses patients, nous avons retrouvé une différence significative de la moyenne glycémique avant et après la chimiothérapie : 0,94g/l avant chimio à 1,43g/l après chimio.

Quoique nos résultats soient critiquables, 27% des patients ont développé une hyperglycémie avec une sensibilité variable d'un patient à l'autre, ce qui conforte les données de la littérature qui mettent en exergue le risque de déséquilibre glycémique associé à l'utilisation des corticoïdes. Cependant, il nous serait difficile d'incriminer isolément les corticoïdes dans cet état, car nous avons identifié d'autres facteurs pouvant induire un déséquilibre glycémique, comme l'âge, la surcharge pondérale et l'état pré-diabétique.

Mots clés : Glycémie- Corticoïdes- Chimiothérapie.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette faculté, de mes 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 participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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 leurs pères.

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 !!!!