

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple -Un But -Une Foi

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DELA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO

(USTTB)



Faculté de Pharmacie

ANNEE ACCADEMIQUE: 2011-2012



N°.....

TITRE

CHIMIOThERAPIE ANTINEOPLASIQUE A L'UNITE D'ONCOLOGIE
PEDIATRIQUE DU CHU GABRIEL TOURE

Thèse

Présentée et soutenue publiquement, le 27 /07/ 2012

Devant la Faculté de Pharmacie

PAR :

M. Adama SAMAKE

Pour l'obtention du grade de Docteur en PHARMACIE (Diplôme d'état)

Jury

Président : Pr. Elimane MARIKO

Membres : Pr. Fousseyni TRAORE

Dr.Dramane KONE

Directeur de thèse : Pr. Boubacar TOGO

DÉDICACES

Je dédie ce travail :

Au prophète Mohamed (paix et salut sur lui), le premier et le dernier des prophètes.
C'est toi, qui a l'amour de tous les musulmans.

Puisse-Dieu, nous accorde sa grâce à avoir son amour et à suivre ses pas.

A ma mère Sounoukou Samaké :

Femme simple,

Femme de l'abnégation,

Maman, ton fils aîné a grandi.

J'aurais toujours à l'esprit que je te dois tout.

Voici le résultat de tes efforts consentis.

Maman, ce document est entièrement dédié à toi !

Il est l'accomplissement de toutes tes souffrances.

Je suis fier de toi.

A mon père Bossery Samaké, Merci père

Il est de coutume qu'un père soit fier de son enfant et, moi père, je suis fier d'être ton fils. Je ne cesserais jamais de remercier les Cieux pour m'avoir donné un père comme toi.

A mes oncles adorés Issiaka Samaké et Karamoko Samaké

Vos sages conseils, votre soutien moral et matériel ne m'ont point fait défaut.

Trouvez ici l'expression de ma profonde affection et ma grande reconnaissance.

A mes frères : Adama Samaké, Lassina Samaké et Moumine Samaké

Vous êtes formidables. Comment ne pas être fier de vous !

Vous n'avez cessé de m'encourager, vous m'avez épargné toutes les galère et souffrance, pour que je puisse étudier en toute quiétude.

Pour rien au monde, je ne vous échangerai contre d'autres.

Puisse Dieu l'Eternel nous garde toujours si uni.

Je vous embrasse tendrement.

Aux enfants cancéreux :

En souci de votre vie pénible, en mémoire des moments durs que nous avons eu à passer ensemble et surtout la confiance que vous nous avez porté.

A cœur ouvert, je vous souhaite prompt rétablissement.

Pour que soit une réalité d'adage « un esprit sain dans un corps sain »

Remerciements

A Allah

Le Tout Miséricordieux, le très Clément. Gloire et pureté à Lui. Maître de l'univers, nul n'est égal à Lui, Omnipotent. C'est certes, DIEU qu'il soit exalter, qui m'a inspiré et aidé à compiler ce travail. Reconnaissance et je ne saurais qu'implorer l'Éternel Omniscient.

Donne à mes yeux la lumière de voir ceux qui souffrent.

Donne à mon cœur la lumière, la compréhension à la compassion.

Donne à mes mains l'habileté et la tendresse.

Donne à mes oreilles la patience d'écouter.

Donne à ma langue les mots qui réconfortent.

Donne à mon esprit le savoir et le désir de partager.

Guide mes pas vers le droit chemin

Accorde-moi ALLAH, la santé, le courage et la grâce d'accomplir ce travail ardu.

Amen !

A tous mes oncles :

Vous nous avez cultivé l'honneur et le respect des autres. Votre soutien et votre encouragement ont été toujours déterminants.

A toutes mes chères tantes :

C'est avec une profonde reconnaissance à votre égard que je rédige ces quelques mots. Depuis à mon enfance jusqu'à nos jours, ce que vous avez fait pour moi est inestimable. Ce travail est le fruit de votre dévotion.

Vos conseils me serviront pour toujours.

Trouvez ici l'expression de ma profonde reconnaissance

A mon chef de service : Docteur Souaré Salimata Sissoko:

Vous avez été une mère éducatrice pour moi. Imminente éducatrice j'ai été marqué non seulement par votre qualité scientifique, mais surtout humaine ; ce qui explique l'estime et le respect que vous portent les autres. Chère docteur les mots me manquent pour exprimer toute ma profonde gratitude aujourd'hui. Puisse le TOUT PUISSANT vous aidez à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.

Soyez rassurées de toute mon admiration et mon attachement.

A mes frères et sœurs du Mali et de l'extérieur :

Ma vie n'aura pas de sens sans vous. Mon souci, mon souhait est de ne pas vous décevoir, que vous soyez fiers de moi.

Merci pour votre amour, votre soutien moral et matériel ne m'ont jamais fait défaut.

Vous avez été mes amis, d'autres mes complices.

Trouvez ici, l'expression de mon indéfectible attachement fraternel.

Que ce travail renforce nos liens de sang « seule l'union fait la force ».

Je vous aime !

A tous mes amis : Sékou Dégoga, Moussa Mariko, Adama Togo, Abdoulaye Mallé, Salif Sanogo

Depuis l'enfance jusqu'à la FMPOS, en souvenir des moments durs et de joies qu'on a eu à partager. Quand on a un ami, il faut toujours voir ses qualités, parce que les défauts tout le monde en a. Je vous souhaite longue vie et succès.

Merci pour votre grande générosité, votre accompagnement et votre complicité. Amitiés sincères.

Ce travail est le vôtre !

Mes aînés: Ibrahim Traoré, Lassana Diarra, Sorakata Diakité, Abdoul Salam Bah, Moussa Cissé et Djakaridja Traoré.

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

A mes promotionnaires :

En souvenir des beaux moments passés ensemble, de tout cœur, je vous remercie pour votre complicité et votre franche collaboration.

A mes collègues : Amadou Kéita, Mohamed Ballo, Salif Yaranankoré et Maimouna Dembélé :

Merci de votre étroite et franche collaboration. Ce travail est le votre

A mes cadets;

Je vous souhaite courage et détermination.

A l'association malienne de lutte contre les cancers ;

Pour la lutte qu'elle mène pour les cancéreux, courage que la grâce de Dieu vous accompagne.

Aux parents des enfants cancéreux :

Je vous remercie du fond du cœur de votre collaboration, votre disponibilité durant le recueil des données mais aussi, votre sens élevé pour ces enfants cancéreux et surtout la confiance que vous nous avez placée.

Que le Seigneur vous assiste.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre maître et président de jury

Professeur Elimane MARIKO

- ✓ Professeur de pharmacologie à la Faculté de Pharmacie;
- ✓ Colonel de l'Armée Malienne, Chargé de mission au Ministère de la défense et des Anciens combattants;
- ✓ Coordinateur de la cellule sectorielle de lutte contre VIH/SIDA au Ministère de la défense et des Anciens combattants;
- ✓ Chef de DER des sciences pharmaceutiques à la Faculté de pharmacie.

Honorable Maître, vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Votre présence est une consécration en soi pour nous qui avons toujours rêvé de devenir des sommités de la science à l'instar d'autres grands comme vous. Votre manière très professionnelle de dispenser vos cours de pharmacologie nous a permis d'acquérir la solide vocation de ce domaine passionnant. Recevez cher Maître, l'expression de notre admiration et de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge

Docteur Fousseyni TRAORÉ

Pédiatre oncologue; Praticien au CHU Gabriel Touré.

Cher maître, votre rigueur scientifique, votre engagement pour la formation et la réussite des jeunes font de vous un maître sûr et respecté.

Nous sommes très fiers et ravis d'être parmi vos élèves.

Veillez accepter cher maître, nos sincères remerciements et notre respect.

Que le Seigneur vous protège et vous assiste dans toutes vos entreprises.

A notre maître et Co- directeur de thèse

Docteur Dramane KONÉ

- ✓ Pharmacien hospitalier, Praticien au CHU Gabriel Touré;
- ✓ Spécialiste dans la dispensation des antirétroviraux :

Cher Maître, nous avons été séduits par vos éminentes qualités ; professionnelles, humaines et sociales.

Votre détermination à nous voir réaliser un travail bien fait et votre disponibilité à la tâche font de vous un homme de science avisé. Vous avez su concilier jeunesse et sagesse pour nous permettre d'acquérir le maximum d'expériences à vos côtés. Trouvez ici l'expression de notre respect et de toute notre reconnaissance.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Boubacar TOGO

- ✓ Maître de conférence de pédiatrie à la Faculté de Médecine et d'Odonto-stomatologie de Bamako;
- ✓ Pédiatre et hémato-oncologue;
- ✓ Chef de l'unité d'oncologie pédiatrique au CHU Gabriel Touré.

Cher maître, nous sommes très fiers, à l'honneur que vous nous faites en nous acceptant dans votre service. Votre sens élevé de l'humanisme m'a émerveillé durant ma formation à vos côtés. Votre encadrement plein de modération, votre enseignement clair et concis font de vous un homme aux qualités recherchées.

Cher maître, puisse ce travail me permettre de vous témoigner toute ma reconnaissance, mon profond respect et mon attachement.

Qu'Allah vous accord longue vie et santé afin que vous puissiez continuer à contribuer pour la réussite de la médecine au Mali et en Afrique toute entière.

- 1.1 6MP:** 6 mercaptopurine
- 1.2 ACD+VCR+ADC+MPD:** Actinomycine d+ Vincristine+ Adriamycine+ Methylprednisolone
- 1.3 ACD+VCR+ADC:** Actinomycine-d+ Vincristine+ Adriamycine
- 1.4 ACD+VCR:** Actinomycine-d+ Vincristine
- 1.5 ARC+HYDRE:** Aracytine+Hydrea
- 1.6 ASPA:** Asparaginase
- 1.7 CARBO/DOXO:** Carboplatine+ Doxorubicine
- 1.8 CARBO/VP16+CO:** Carboplatine+Ethoposide+ Cyclophosphamide+ Oncovin
- 1.9 CHU:** Centre Hospitalo-universitaire
- 1.10COPM:** Cyclophosphamide+ Oncovin+ Prednisone +Methotrexate
- 1.11COPP/ABV:** Cyclophosphamide+ Oncovin+ Prednisone+ Procarbazine+ Doxorubicine+ Bleomycine+ Vinblastine
- 1.12CPM+COPM+COPADM+COM:** Cyclophosphamide+ Prednisone+ Methotrexate+ Cyclophosphamide+ Oncovin+ Prednisone+ Methotrexate+ Cyclophosphamide+ Oncovin+ Prednisone +Adriamycine=Doxorubicine+ Cyclophosphamide+ Oncovin + Methotrexate
- 1.13CPM+COPM+CYM+COPADM:** Cyclophosphamide+ Prednisone+ Methotrexate
- 1.14CPM+COPM+CYM:** Cyclophosphamide+ Prednisone+ Methotrexate+ Cyclophosphamide+ Oncovin+ Prednisone+ Methotrexate+ Citarabine+ Methotrexate
- 1.15CPM+COPM:** Cyclophosphamide +Prednisone+ Methotrexate+
- 1.16CPM+MTX+HC+PRED+ARC+VP16:** Cyclophosphamide+ Methotrexate+ Hydrocortisone+ Prednisone+ Aracytine+ Etoposide

1.17CPM: Cyclophosphamide

1.18DXM: Dexamethasone

1.19GFAOP: Groupe Franco Africain d'Oncologie Pédiatrique

1.20L-ASP+VCR+MTX+ARC+PUR+CPM+PRED:

*1.21L-Asparaginase+ Vincristine+ Methotrexate +Aracytine +Purinethol+
Cyclophosphamide+ Prednisone*

1.22LMNH: Lymphome malin non hodgkinien

1.23MTX+CPM: Methotrexate+ Cyclophosphamide

*1.24MTX+HC+PRED+ALLOP: Methotrexate+ Hydrocortisone+ Prednisone+
Allopurinol*

1.25MTX+HC+PRED: Methotrexate+ Hydrocortisone+ Prednisone

*1.26MTX+HC+VCR+PRED+MPD+ALLOP: Methotrexate+ Hydrocortisone+
Vincristine+ Prednisone+ Methylprednisolone+ Allopurinol*

*1.27MTX+PUR+VCR+L-ASP: Methotrexate+ Purinethol+ Vincristine+ L-
asparaginase*

*1.28MTX+PUR+VCR+MPD: Methotrexate+ Purinethol+ Vincristine+ Me-
thylprednisolone*

1.29MTX+PURI: Methotrexate+ Purinethol

*1.30MTX+VCR+CPM+MPD: Methotrexate+ Vincristine+ Cyclophosphamide
+Methylprednisolone*

*1.31MTX+VCR+PRED+PUR+ARC+L-ASP+ACD+ALLOP: Methotrexate+
Vincristine+ Prednisone+ Purinethol+ Aracytine+ L-asparaginase+ Ac-
tinomycine D+ Allopurinol*

1.32VAC: Vincristine+ Actinomycine+ Cyclophosphamide

*1.33VAC+MTX: Vincristine+ Actinomycine+ Cyclophosphamide+ Metho-
trexate*

- 1.34 VCR+ACD+MPD:** Vincristine+ Actinomycine D+ Methylprednisolone
- 1.35 VCR+CPM+ACD+MPD:** Vincristine+ Cyclophosphamide+ Actinomycine D+ Methylprednisolone
- 1.36 VCR+CPM+MTX:** Vincristine+ Cyclophosphamide+ Methotrexate
- 1.37 VCR+CPM+PRED+MTX+HC+ARC:** Vincristine+ Cyclophosphamide+ Prednisone+ Methotrexate+ Hydrocortisone+ Aracytine
- 1.38 VCR+CPM+PROC+PRED+BLEO+ADC+VBL+MPD:** Vincristine+ Cyclophosphamide+ Procarbazine+ Prednisone+ Bleomycine+ Adriamycine+ Vinblastine+ Methylprednisolone
- 1.39 VCR+PRED+ADC+L-ASP+MTX+PUR+ARC+CPM:** Vincristine+ Prednisone+ Adriamycine+ L-asparaginase+ Methotrexate+ Purinethol+ Aracytine+ Cyclophosphamide
- 1.40 VCR+PRED+MTX+HC+ALLOP:** Vincristine+ Prednisone+ Methotrexate+ Hydrocortisone+ Allopurinol
- 1.41 VCR+PRED:** Vincristine+ Prednisone
- 1.42 VCR+PUR+ADC+L-ASP+MTX+ALLOP+PRED:** Vincristine+ Purinethol+ Adriamycine+ L-asparaginase+ Methotrexate+ Allopurinol+ Prednisone
- 1.43 VCR:** Vincristine

Sommaire

I-INTRODUCTION.....	1
II-OBJECTIFS.....	3
II-1.Objectif général.....	3
II-2.Objectifs spécifiques.....	3
III-GENERALITES.....	4
III-1.Caractéristiques des cellules cancéreuses.....	5
III-1-1.Les tumeurs.....	5
III-1-2.Les métastases.....	6
III-1-3.La cancérogenèse.....	6
III-2.chimiothérapie	7
III-2-1.Définition.....	7
III-2-2.Type de chimiothérapie.....	7
III-2-3.Types et mécanisme d'action des médicaments.....	10
III-2-4.Les médicaments utilisés en chimiothérapie.....	11
III-3.Toxicité de la chimiothérapie.....	14
III-3-1.Toxicité hématologique.....	14
III-3-2.Toxicité digestive aiguë.....	15
III-3-3. Autres toxicités précoces.....	17
III-3-4.Toxicités chroniques.....	18
VI-METHODOLOGIE.....	22
IV-1.Cadre de l'étude	22
IV-2.Type d'étude.....	23
IV-3.Durée de l'étude.....	23
IV-4.Population d'étude.....	23
IV-5.Critères d'inclusion.....	23
IV-6.Critères de non inclusion.....	23
IV-7.Déroulement de l'étude.....	24
IV-8.Collecte des données.....	24
V-RESULTATS.....	25
VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	41
VII-CONCLUSION.....	47
VIII-RECOMMANDATIONS.....	48
IX-BIBLIOGRAPHIE.....	50
X-ANNEXES.....	54

I. INTRODUCTION

Le cancer constitue la première cause de mortalité dans le monde.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que le cancer aura fait 84 millions de morts entre 2005 et 2015 si aucune mesure n'est prise. [1]

Le défi épidémiologique et sociétal que représente l'augmentation régulière de l'incidence des cancers et de la mortalité qui leur est attribuée à l'échelle planétaire est plus ardu à relever au niveau du continent africain. En effet, d'ici à l'horizon 2020, si cette tendance perdure, les institutions internationales de santé prévoient, que 70 % des nouveaux cas de cancer seront enregistrés dans le pays en développement dont près d'un million d'entre eux vivront en Afrique : des chiffres du cancer éloquentes qui permettent de déconstruire le mythe qui veut que le cancer soit une pathologie restreinte aux pays du Nord. [2]

En Afrique, selon une étude rétrospective la fréquence globale des cancers est de 1,30%. [3]

Au Mali véritable problème de santé publique, le cancer touche les maliens sans distinction d'âge ou de classe sociale. Le taux d'incidence standardisée, toute localisation confondue, est de 102,2 pour l'homme et 133,7 pour la femme sur 100 000 habitants. [4]

Le cancer est un terme général désignant toute maladie pour laquelle certaines cellules du corps humain se divisent d'une manière incontrôlée (prolifération cellulaire anormale). Les nouvelles cellules résultantes peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps. Ces cellules dérivent toutes d'un même clone, cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se diviser indéfiniment. [5]

Les cancers de l'enfant sont rares et leurs causes sont encore très mal connues mais ils existent. Ils représentent 2% de l'ensemble des cancers et touchent environ 1500 à 2000 enfants et adolescents chaque année (soit une incidence de 1 enfant de moins de 15 ans sur 10000 par an). Chaque année, près de 700 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués parmi les patients de 15 à 19 ans. Près de 160 000 enfants sont confrontés chaque année au cancer et environ 90 000 en meurent. [6]

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

Parmi les méthodes de traitement du cancer trois ont été utilisées pendant de longues années ce sont : la chirurgie, la chimiothérapie, et la radiothérapie.

La chimiothérapie, objet de cette étude est le traitement du cancer par des substances chimiques (médicaments anticancéreux). [3]

En partenariat avec le Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) centre hospitalo-universitaire(CHU) Gabriel Touré dispose des médicaments gratuits pour la prise en charge des enfants atteints de cancer.

Après plusieurs années d'expérience de ce partenariat, une étude de la prise en charge du cancer de l'enfant dans le dit CHU s'impose.

C'est à cet effet que nous avons initié cette étude afin de répondre à cette nécessité.

II. OBJECTIFS

a. OBJECTIF GENERAL

Etudier la chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'Oncologie pédiatrie du CHU Gabriel Touré d'Avril 2011 à Avril 2012.

b. OBJECTIFS SPECIFIQUES

- ✓ Identifier les molécules prescrites, et les cures thérapeutiques appliqués.
- ✓ Identifier les différentes pathologies cancéreuses rencontrées et leurs fréquences.
- ✓ Evaluer la toxicité des différentes cures.
- ✓ Evaluer l'évolution des cancers sous traitement.

III. GENERALITES

Le cancer est une prolifération anarchique de cellules aboutissant à la formation d'une tumeur qui a tendance à envahir les tissus environnants et à 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 contient, sinon qui les héberge. [7]

Photo n° 1



Photo n° 2



Photo n° 3

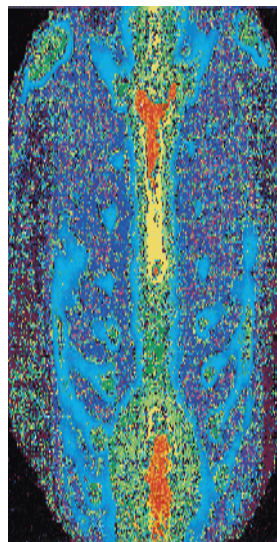


Photo n° 4



- ✓ **Photo n°1** : À la coloscopie, le côlon apparaît presque entièrement obstrué par une masse tumorale, dont la nature cancéreuse est confirmée par la biopsie. © Giraudet – BSIP [8]
- ✓ **Photo n°2** : Le microscope à balayage montre un lymphocyte (jaune), variété de globule blanc, en train d'attaquer une cellule cancéreuse (violet) afin de provoquer sa destruction ou d'empêcher sa multiplication. © Révy J. C. - C.N.R.I. [8]
- ✓ **Photo n°3** : Sur cette scintigraphie du torse, les couleurs traduisent les différentes concentrations du produit radioactif injecté, selon la nature des tissus où il s'est fixé. On voit, en bleu, les côtes. Les taches rouges, au niveau du sternum et de l'estomac, révèlent les métastases d'un cancer. © CMSP - Berndt – BSIP [8]
- ✓ **Photo n°4** : RÉTINOBLASTOME Charline EL-HACHEM [8]

Le monde est confronté à une crise du cancer. Souvent considéré comme une maladie de « pays riche », le cancer devient rapidement une catastrophe de santé publique dans l'ensemble des pays en développement. Si rien n'est fait d'urgence, 84 millions de personnes mourront d'un cancer dans les dix prochaines années.

Près de 12,7 millions de nouveaux cas et 7,6 millions de décès dus au cancer ont été enregistrés dans le monde en 2008. Plus de la moitié de ces nouveaux cas et près des deux tiers de ces décès l'ont été dans des pays en développement.

Avec un dépistage précoce et un traitement correct, on peut éviter plus d'un tiers des cancers et en guérir un tiers.

Dans les pays en développement, 70 % des cas sont diagnostiqués trop tard pour que le traitement réussisse [9].

A. CARACTERIQUES DES CELLULES CANCEREUSES

a) Les tumeurs

C'est une masse tissulaire en excès constituée par une prolifération tissulaire ou cellulaire anormale, échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme. Une tumeur possède les caractères suivants:

Elle se développe à partir des cellules d'un tissu organisé.

C'est une prolifération, qualitativement et quantitativement, anormale

Elle grossit de manière excessive et incoordonnée par rapport aux tissus voisins.

Elle continue de proliférer après arrêt du « stimulus » qui lui a donné naissance.

Elle est insensible aux signaux régulant la prolifération cellulaire.

La prolifération tumorale est alors « biologiquement autonome ».

b) Une tumeur bénigne

C'est une tumeur dont l'évolution spontanée, strictement locale, n'aboutit pas à la mort du sujet qui en est porteur hormis le cas de complications mécaniques, comme pour les tumeurs endocriniennes.

Une tumeur bénigne ne donne jamais de métastase [10].

c) Une tumeur maligne ou cancer

Par rapport aux tumeurs bénignes, les cancers se présentent sous la forme d'une masse mal limitée avec des prolongements. C'est cette caractéristique qui est à l'origine du nom «cancer» qui veut dire «crabe» en latin.

Surtout, le cancer se distingue par son évolution. Il augmente de volume de façon plus rapide qu'une tumeur bénigne. Non traité, le cancer se propage aux ganglions lymphatiques, aux organes de voisinage, ainsi qu'aux organes à distance [10].

d) Les métastases :

Le cancer des tissus éloignés par formation de tumeurs secondaires, ou métastases. Les voies de propagation et les localisations des métastases dépendent de la nature et de la localisation du cancer primitif.

Lorsqu'un cancer s'étend à la surface d'un organe, certaines cellules peuvent s'échapper et envahir les organes voisins. Il arrive également que les cellules tumorales migrent via les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions lymphatiques les plus proches, ou passent dans les vaisseaux sanguins. Une fois intégrée à la circulation sanguine, elles circulent jusqu'à ce qu'elles parviennent à un vaisseau trop étroit pour les laisser passer. Elles peuvent bloquer le fonctionnement d'un organe vital, auquel cas la vie de la personne est en danger. Les cellules tumorales de l'appareil digestif, par exemple, sont aussi stoppées au niveau du foie, mais peuvent secondairement migrer jusqu'aux poumons ou vers d'autres organes. Les poumons et le foie constituent des localisations fréquentes de métastases. [3]

e) La cancérogenèse

Le cancer résulte d'altérations génétiques, le processus de cancérisation est dû à l'accumulation d'évènements génétiques (altération du génome) qui induisent des modifications qualitatives (mutation) ou quantitatives (amplification, c'est

à dire augmentation du nombre de copies) de certains gènes et donc des protéines qu'ils codent. Ces altérations génétiques perturbent l'équilibre entre stimulation (accélérateur) et inhibition (frein) de la prolifération cellulaire.

Le cancer est d'origine clonale.

La capacité de se diviser, de se spécialiser mais aussi de mourir est inscrite dans le génome de chacune des cellules qui composent l'organisme humain. Le déclenchement et l'arrêt de la prolifération cellulaire (mitose), l'entrée dans un processus de différenciation ou dans un programme de mort cellulaire (apoptose) résultent de l'intégration au niveau cellulaire de multiples signaux, les uns positifs, les autres négatifs. Au niveau tissulaire, l'équilibre entre ces diverses destinées cellulaires est sous le contrôle de multiples boucles de régulations enchevêtrées.

On imagine la complexité et la vulnérabilité d'un tel système qui assure la cohésion, le bon fonctionnement et l'intégrité d'un organisme.

Sous l'effet de facteurs de l'environnement tels que le tabac, le soleil, certains agents chimiques ou physiques, certains virus, ou spontanément le génome humain subit constamment des lésions qui sont réparées. Si le système de réparation est défectueux ou « débordé », la cellule conserve ces altérations et devient anormale. Ne répondant plus correctement aux signaux environnants, elle échappe à toute régulation. La cellule s'engage alors dans un processus anarchique qui conduit, par une accumulation successive d'anomalies génétiques, au développement du cancer [3].

B. La chimiothérapie

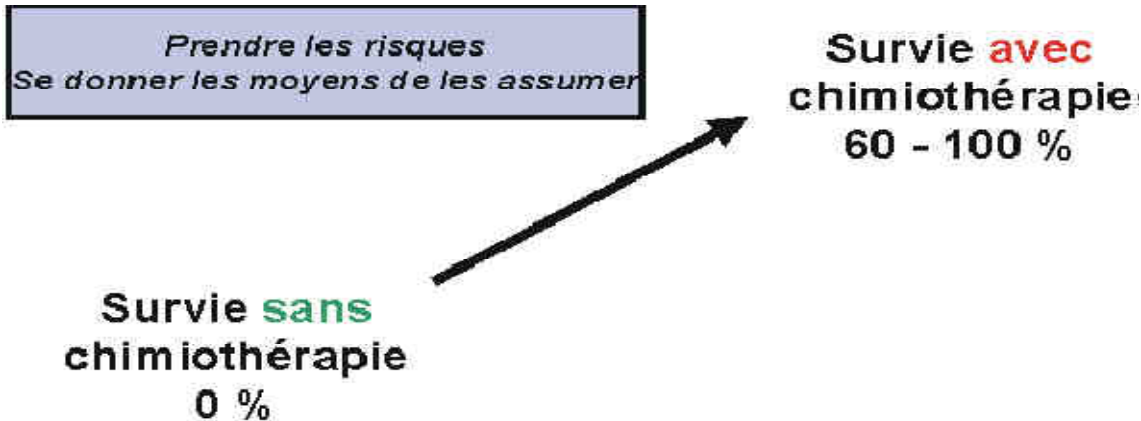
1. La définition

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

2. Les types de chimiothérapies [11]

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, on fait perdre une chance majeure au patient.



Utiliser le protocole optimal et se donner les moyens de gérer les toxicités. On rangera dans cette catégorie de chimiothérapie : des leucémies, des lymphomes, des cancers du testicule, des tumeurs "embryonnaires" de l'enfant, des sarcomes osseux, des neuroblastome, des cancers de l'ovaire, des cancers du poumon à petites cellules.

2. 2. La chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante

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 que sans. 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. Donc, dans ces cas, il ne paraît pas légitime de prendre des risques trop importants, en particulier d'entraîner des épisodes aplasiques prolongés ou nécessitant des hospitalisations à répétition.



2. 2. 2. La chimiothérapie adjuvante : 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 curatrice, car l'acte suivant pourra "rattraper" l'échec du traitement médical.

On peut ranger dans cette catégorie la chimiothérapie : des cancers du sein, (en néo-adjuvant ou en adjuvant), des cancers de la vessie, des cancers colorectaux,

2. 2. 3. La chimiothérapie néo-adjuvante : 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.

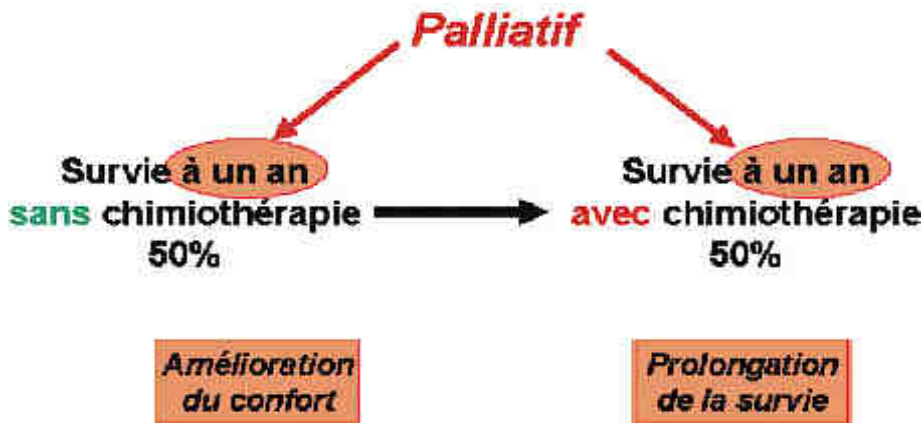
2.2.4. La chimiothérapie palliative:

On attend de ces chimiothérapies qu'elles prolongent la vie des patients et qu'elle en améliore le confort.

Il y a peu de chance d'obtenir une augmentation de la durée de vie ou alors pour quelques malades qui répondent particulièrement bien au traitement.

Statistiquement, il n'y a pas grande amélioration de la survie.

Dans ce cas, il convient d'avoir une attitude prudente quant à la toxicité du traitement et aussi dans la façon dont on présente la chimiothérapie au malade et à sa famille.



On peut ranger dans cette catégorie de chimiothérapie : du myélome ssq1 des cancers du sein métastatiques, des cancers de la thyroïde.

2.2.5. Les chimiothérapies expérimentales

Les autres chimiothérapies sont, en fait, plus ou moins expérimentales, et doivent donc justifier l'utilisation des règles d'éthique, codifiées dans la loi Huriet de 1988 rédaction d'un protocole justifiant le traitement, avis d'un comité d'éthique, accord éclairé et écrit du patient, collection des informations afin de faire progresser les connaissances [9].

3. Les types et mécanisme d'action des médicaments :

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 chez certains types de cancer (leucémie, cancer du côlon).

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.

Le dosage de chimiothérapie peut être très difficile : 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 [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. Ils sont généralement plus efficaces sur les cellules en cycle que sur les cellules quiescentes, d'où leur efficacité insuffisante dans de nombreuses tumeurs solides d'évolution lente. On les classe selon leur cible biochimique et leur famille chimique :

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, maladie de Hodgkin, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du sein.

4.2. Taxanes:

Paclitaxel, Docetaxel : Ce sont des molécules extraites de l'if (*Taxus baccata*).

Ils empêchent la polymérisation de la tubuline. Ce sont aussi des antimétopiques vrais qui bloquent la cellule en métaphase. Ils sont neurotoxiques et hématoxiques. Ils s'administrent par voie intraveineuse stricte.

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

4.3. Les alkylants (ou alcoylants) :

- Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan
- Thiophosphoramidate, 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 forment des molécules électrophiles qui se lient de manière covalente aux bases de l'ADN (adduits) ; les réarrangements de ces adduits 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.

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.

d-Les dérivés du platine :

- Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine

Ce sont des molécules de synthèse. Comme les alkylants, ils forment des intermédiaires électrophiles qui se lient par covalence avec les bases nucléiques (atome N7 de la guanine) et créent des ponts intra brins qui perturbent la réplification 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 colon.

4.4. Les antimétabolites :

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 molécules.

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.

4.5. 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 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.

4.5.1. Les inhibiteurs de topoisomérase I sont une classe récente de médicaments anticancéreux. Ce sont des dérivés hydrosolubles de la camptothécine, extraite d'une plante chinoise : Irinotecan, Topotecan

4.5.2. Les inhibiteurs de topoisomérase II : 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, Mitoxantro-ne, Étoposide

Ce sont des antibiotiques intercalant extraits de cultures de champignons microscopiques (*Streptomyces pencetius caesius*) et modifiés chimiquement par hémi-synthèse. Les anthracyclines ont une toxicité cardiaque prononcée provoquant une cardiomyopathie dilatée au-delà d'une dose cumulative.

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

4.6. Les divers :

4.6.1. La BLEOMYCINE : agent scindant l'ADN, est indiqué dans la maladie de Hodgkin et les cancers du testicule.

4.6.2. L-ASPARAGINASE: enzyme qui bloque la synthèse de l'asparagine (acide aminé) nécessaire à la multiplication des blastes lymphoïdes.

4.6.3. L'ACTINOMYCINE: inhibiteur de la transcription de l'ADN en ARN, est utilisé dans les tumeurs de l'enfant et le choriocarcinome placentaire.

4.6.4. La STEPTOZOTOCINE: proche des alkylants, est utilisé dans le traitement des tumeurs digestives neuroendocrines. Il s'agit de Calcitonine et de corticoïdes.

5. Les toxicités de la chimiothérapie [3]

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.

5.1. La toxicité hématologique

5.1.1. 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

(dyspnée, fatigue), ce qui survient habituellement avec des taux d'hémoglobine au-dessous de 8g/dl.

5.1.2. La thrombopénie

Certains antimétabolites ont une toxicité aiguë plus marquée sur les plaquettes (Carboplatine). En général, on connaît le moment de survenue de ces thrombopénies, et on fera pratiquer les numérations sanguines de façon à 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.

En dessous, jusqu'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).

5.1.3 La neutropénie:

Le risque se situe souvent entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jour suivant la cure, alors que le patient est souvent à son domicile. Le risque majeur est le sepsis (à germes Gram négatif) ou la pneumopathie extensive (poumon blanc).

Si le nombre des Polynucléaire (PN) reste $>$ à 500/mm³ le risque d'infection est faible ; le risque d'infection est pratiquement constante si le nombre des PN est $<$ à 100/mm³.

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.

5.2. La toxicité digestive aiguë

5.2.1 Les vomissements aigus

Les vomissements 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 : Ondansétron, Granisétron, Tropisétron. L'adjonction de corticoïdes renforce leur action.

L'étude des vomissements montre que différents composants émétogènes sont produits au décours de la chimiothérapie avec une cinétique variable : métabolites de la sérotonine, troubles de la motilité intestinale, lyse cellulaire et apparition de substances nécrotiques.

Le schéma suivant permet de mieux comprendre ces différents mécanismes et les médicaments à utiliser pour prévenir les vomissements.

En cas d'échec, on peut toujours utiliser les neuroleptiques, associés aux corticoïdes.

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. Certains malades refusent des chimiothérapies à visée curatrice, du fait de ces vomissements trop pénibles à supporter.

5.2.2. Les vomissements retardés – anorexie

5.2.2.1. Les vomissements retardés 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.

5.2.2.2 L'anorexie 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.

5.2.3 La mucite

Certains antimétabolites 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.

Les lésions observées peuvent être impressionnantes.

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.

5.3. Les autres toxicités précoces

5.3.1. Le choc anaphylactique

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

5.3.2. L'alopecie

Elle est quasi constante avec des produits comme le VP 16, les alkylants, les anthracyclines, plus rare avec le Cisplatine, le 5 FU.

Il s'agit toujours d'alopecie réversible, et parler franchement de perruque à son patient permet souvent de dédramatiser le sujet.

5.3.3. L'insuffisance rénale aiguë

Elle peut survenir notamment après l'utilisation de Cisplatine ou de méthotrexate. Dans le premier cas, une hyperhydratation permet le plus souvent de l'éviter qu'il faut continuer au moins 24 heures après la perfusion de platine, et notamment en cas de vomissement important (insuffisance rénale fonctionnelle dans un premier temps). 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.

5.3.4. 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 énergique.

5.3.5. 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.

5.3.6. 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 (par exemple,

les chimiothérapies type greffe). Le malade reste allongé, souffrant de la mu-
cite et éventuellement de fièvre.

A l'inverse, la chimiothérapie adjuvante (ou curative) habituelle, prescrite par
cures espacées de 3 semaines à un mois, fatigue le malade d'une façon moins
intense.

La prescription espacée de cures permet non seulement la récupération hémato-
logique mais le maintien d'une assez bonne condition physique (notamment
chez les jeunes).

5.4. Les toxicités chroniques

5.4.1. Les toxicités cardiaques

Elles sont surtout caractéristiques des anthracyclines (Adriamycine).

De façon aiguë, on observe souvent des modifications électro cardiographiques
plus ou moins transitoires, (modifications du segment ST, troubles de la repola-
risation, troubles du rythme). De tels troubles doivent faire renforcer la surveil-
lance cardiaque, mais n'imposent pas l'arrêt de l'Adriamycine.

La cardiomyopathie chronique est par contre plus redoutable, et doit faire arrê-
ter immédiatement l'anthracycline. On estime le risque élevé à partir de doses
supérieures à 500 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 cardio-
myopathie par des examens réguliers de la fonction ventriculaire.

D'autres antimétabolites pourraient avoir se compliquer de nécroses myocar-
diques, mais de façon plus rare (Endoxan, 5FU, Cisplatine, Méthotrexate,
VP 16).

5.4.2. 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/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.

Deux autres drogues ont une toxicité pulmonaire connue : le méthotrexate (en général après des traitements très prolongés).

5.4.3. Les complications cutanées et capillaires

Certains antimétabolites 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 cutanéomuqueuses induites par une radiothérapie antérieure. Syndrome "main-pieds" du 5-FU

5.4.4. Les complications rénales et vésicales

Certains agents sont réputés pour leur toxicité rénale : le Cisplatine (risque de nécrose tubulaire gravissime), nécessite une hyperhydratation, voire l'utilisation de diurétiques, en tout cas une surveillance régulière de la fonction rénale.

Le 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 du 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), Enfin, la lyse tumorale importante peut entraîner une néphropathie hyperuricémique : ceci se voit notamment dans le traitement des leucémies ou des lymphomes, et nécessite une alcalinisation des urines et l'utilisation préalable de Zyloric.

5.4.5. Les complications neurologiques

Elles comprennent :

5.4.5.1. La neurotoxicité périphérique : due à l'Oncovin, aux autres alcaloïdes de la pervenche, mais surtout maintenant au 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.

5.4.5.2. Les paralysies des nerfs crâniens : dues à l'Oncovin, au Cisplatine, elles sont beaucoup plus rares, mais tous aussi graves.

5.4.5.3. Les syndromes médullaires et méningés : liés à l'administration intrarachidienne de méthotrexate ou d'Aracytine.

5.4.5.4. Les syndromes encéphaliques : (rares observations ponctuelles notamment avec l'holoxan, le Cisplatine).

5.4.5.5. Les troubles gonadiques

5.4.5.5.1. 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.

Certains ont proposé, lorsqu'il n'est pas contre indiqué par la pathologie cancéreuse (sein), un traitement oestro-progestatif systématique, dans le but d'éviter l'insuffisance ovarienne.

Quand l'aménorrhée est réversible, les grossesses sont possibles, et, semble-t-il, sans risque particulier de malformations.

5.4.5.5.2. Chez l'homme

Les antiméitotiques bloquent la spermatogénèse, 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) [3].

IV. METHODOLOGIE

1. Cadre de l'étude : CHU Gabriel Touré

Notre étude s'est déroulée dans les services de pédiatrie (unité d'Oncologie) et de pharmacie du CHU Gabriel Touré à Bamako, qui est un hôpital de troisième référence sommet de la pyramide sanitaire du Mali.

Situé au cœur du centre ville en commune III ; il reçoit les patients de toutes les communes de Bamako et ceux de l'intérieur du Mali.

L'unité d'oncologie est un centre de référence pour tous les cas de cancer chez l'enfant au Mali.

2. L'unité d'Oncologie du département de pédiatrie :

La pédiatrie est située au nord-est à l'intérieur du CHU Gabriel Touré et comprend deux services la pédiatrie A (à l'étage) et la pédiatrie B (au rez de chaussée).

2.1. Les locaux se composent de:

- ✓ deux bureaux de médecin (à l'étage),
- ✓ un bureau du Major (à l'étage),
- ✓ une salle de consultation (au rez de chaussée),
- ✓ dix salles d'hospitalisation avec dix lits.

2.2. Le personnel se compose de:

- ✓ Trois médecins,
- ✓ Quatre infirmiers.
- ✓ A ceux ceux-ci il faut ajouter des étudiants en thèse ; les stagiaires des différentes écoles de formation sanitaire.

3. Le service de la pharmacie :

3.1. Les locaux :

Il est représenté par un bâtiment composé de :

- ✓ le bureau du pharmacien chef de service,
- ✓ le bureau du Major et la salle de confection des kits
- ✓ deux Officines de cession
- ✓ quatre magasins ; celui contenant les anticancéreux se situe entre le bureau du major et l'officine de nuit.

3.2. **Le personnel :**

Il se compose de :

- ✓ trois Pharmaciens
- ✓ sept infirmiers
- ✓ quatre comptables
- ✓ deux techniciens de surface

A ceux-ci il faut ajouter des étudiants en thèse ; les stagiaires des différentes écoles de formation sanitaire.

4. **Le de type d'étude:**

Il s'agissait d'une étude transversale longitudinale.

4.1. **La durée d'étude :**

L'étude s'est déroulée sur une période de 12 mois d'avril 2011 à avril 2012

4.2. **La population d'étude :**

Elle a concerné tous les enfants traités par les anticancéreux au département de pédiatrie à l'unité d'Oncologie pédiatrique.

4.3. **Le critère d'inclusion :**

Etaient inclus dans notre étude tous les enfants traités par les anticancéreux à l'unité d'Oncologie pédiatrique.

4.4. **Le critère de non inclusion :**

N'étaient pas inclus dans notre étude tous les patients dont le consentement n'a pas été obtenu ou les patients ayant refusé l'enquête.

5. Le déroulement de l'étude :

Notre étude était transversale longitudinale et portait sur la chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'Oncologie pédiatrique.

Pour mener à bien cette étude nous avons procédé à :

- ✓ l'identification du patient : l'âge, le sexe, la résidence ;
- ✓ la détermination du type du cancer ;
- ✓ la détermination de la ou des molécule(s) utilisée(s) ;
- ✓ appréciation de l'état d'évolution du patient sous traitement anticancéreux.
- ✓ L'évaluation du grade de toxicité à travers les données biologiques et de l'interrogatoire.
- ✓ les fiches de stock, les bordereaux de livraison et un fichier Excel étaient les supports utilisés pour la gestion des produits anticancéreux.

La dispensation des médicaments anticancéreux était conditionnée à la présentation d'une ordonnance comportant :

- ✓ la date, le nom du produit, son dosage, la quantité,
- ✓ Le caché et la signature des seuls médecins pédiatres de l'unité d'Oncologie pédiatrique.

6. Echantillonnage et collecte des données :

Nous avons utilisé une fiche d'enquête individuelle préétablie qui était remplies à partir des dossiers des malades.

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS 16.

La saisie des textes, tableaux et graphiques a été fait sur les logiciels Word 2007 et Excel 2007 de Microsoft.

7. La confidentialité et l'éthique

L'anonymat et la confidentialité ont été garantis pour l'ensemble des informations recueillies et la fiche d'enquête était individuelle et ne portait pas l'identité du malade.

V. RESULTATS

Notre étude a porté sur les enfants atteints de cancer et traités par les antinéoplasiques à l'unité d'Oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré, ce qui a conduit aux résultats suivants :

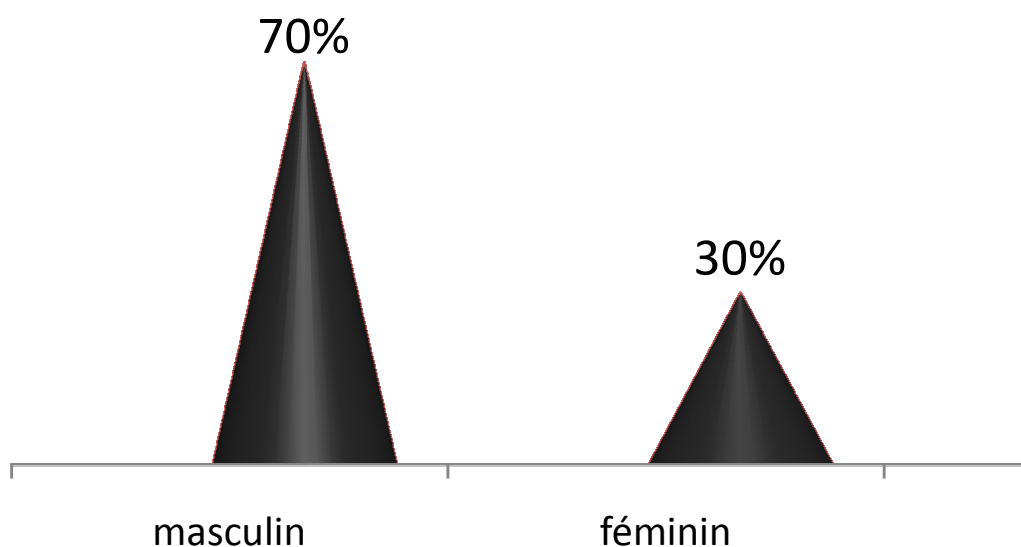


Figure 1 : le sexe

Tableau I : la tranche d'âge

Tranches d'âge	Fréquences	Pourcentages
2-5 ans	35	32,7
6-10 ans	33	30,8
11-18 ans	24	22,4
0-1 an	15	14
Total	107	100

Tableau II : l'activité menée par le père

Activités du père	Fréquences	Pourcentages
Cultivateur	54	50,5
Commerçant	16	15
Sans activité spécifique	12	11,2
Ouvrier	10	9,3
Eleveur	6	5,6
Chauffeur	5	4,7
Maitre coranique	3	2,8
Fonctionnaire	1	0,9
Total	107	100

Tableau III : l'activité menée par la mère

Activités de la mère	Fréquences	Pourcentages
Ménagère	95	88,8
Teinturière	2	5,6
Fonctionnaire	3	2,8
Etudiante	1	1,9
Vendeuse	6	0,9
total	107	100

Tableau IV : la résidence

Résidences	Fréquences	pourcentages
Bamako	54	50,6
Sikasso	11	10,3
Kayes	11	10,3
Ségou	10	9,3
Koulikoro	10	9,3
Extérieur du pays	6	5,5
Mopti	3	2,8
Gao	2	1,9
total	107	100

Tableau V : la scolarité du père

Niveaux d'étude	Fréquences	Pourcentages
Non scolarisé	75	70,1
Secondaire	11	10,3
Primaire	9	8,4
Supérieur	6	5,6
Ecole coranique	6	5,6
total	107	100

Tableau VI: la scolarité de la mère

Niveaux d'étude	Fréquences	Pourcentages
Non scolarisées	85	79,5
Primaire	9	8,4
Secondaire	7	6,5
Supérieur	3	2,8
Ecole coranique	3	2,8
total	107	100

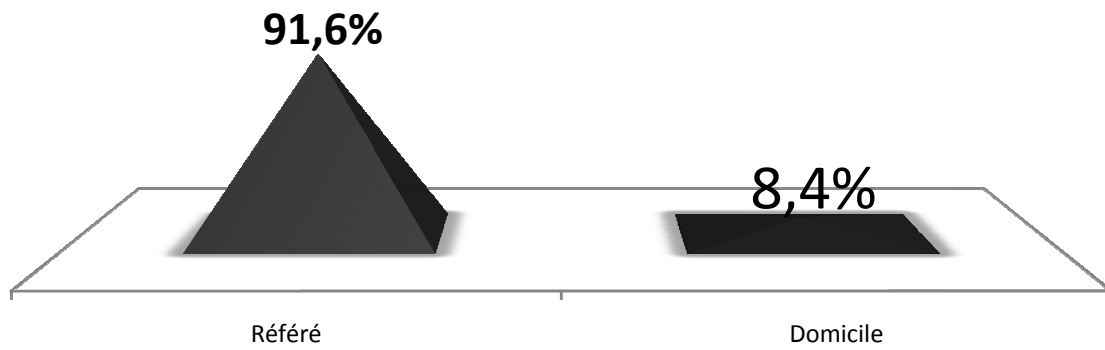


Figure 2 : le parcours du malade.

Tableau VII: le type de cancer

Types de cancer	Fréquences	Pourcentages
Retinoblastome	31	29
Néphroblastome	14	13,1
Leucémie	9	8,4
Lymphome malin non hodgkinien	30	28
Lymphome de hodgkin	4	5,6
Rhabdomyosarcomes	4	3,7
Léiomyosarcome	3	2,8
Neuroblastome	3	2,8
Gliome du tronc	1	0,9
Hépatoblastome	1	0,9
Ostéosarcome	1	0,9
syndrome myéloprolifératif	1	0,9
Tumeur cérébrale	1	0,9
Tumeur de Bolande	1	0,9
tumeur germinale maligne	1	0,9
Total	107	100

Tableau VIII : les cures

Les cures	Fréquences	Pourcentages
CARB/VP16/CO	32	29,9
CPM+COPM+CYM	14	13,1
ACD+VCR	6	5,6
COP+COPM	6	5,6
VAC	6	5,6
COPP/ABV	5	4,7
ACD+VCR+ADC	4	3,7
ACD+VCR+ADC+MPD	3	2,8
CO	3	2,8
COP	3	2,8
COP+COPM+CYM+COP/ADM	2	1,9
ARC+HYDRE	1	0,9
CARBO/DOXO	1	0,9
COP+COPM+COPM/ADM+COM	1	0,9
CPM+MTX+HC+PRED+ARC+VP16	1	0,9
L-ASP+VCR+MTX+ARC+PUR+CPM+PRED	1	0,9
MTX+HC+PRED	1	0,9
MTX+HC+PRED+ALLOP	1	0,9
MTX+HC+VCR+PRED+MPD+ALLOP	1	0,9
MTX+PUR+VCR+L-ASP	1	0,9
MTX+PUR+VCR+MPD	1	0,9
MTX+PURI	1	0,9
MTX+VCR+PRED+PUR+ARC+L-ASP+ACD+ALLOP	1	0,9
VAC+MTX	1	0,9
VCR	1	0,9
VCR+ACD+MPD	1	0,9
VCR+CPM+ACD+MPD	1	0,9
VCR+CPM+MTX	1	0,9
VCR+CPM+PRED+MTX+HC+ARC	1	0,9
VCR+CPM+PROC+PRED+BLEO+ADM+VBL+MPD	1	0,9
VCR+PRED	1	0,9
VCR+PRED+ADC+L-ASP+MTX+PUR+ARC+CPM	1	0,9
VCR+PRED+MTX+HC+ALLOP	1	0,9
VCR+PUR+ADC+L-ASP+MTX+ALLOP+PRED	1	0,9
Total	107	100

Pour les définitions, confère aux abréviations.

Tableau IX: Les toxicités hématologiques

Toxicités hématotoxiques	Fréquence	Pourcentage
Anémie	34	45.4
Leucopénie+ anémie	8	21.1
Anémie+leucopénie+ thrombopénie	3	16.3
Thrombopénie	2	8,6
Thrombopénie+anémie	2	8,6
Total	49	100,0

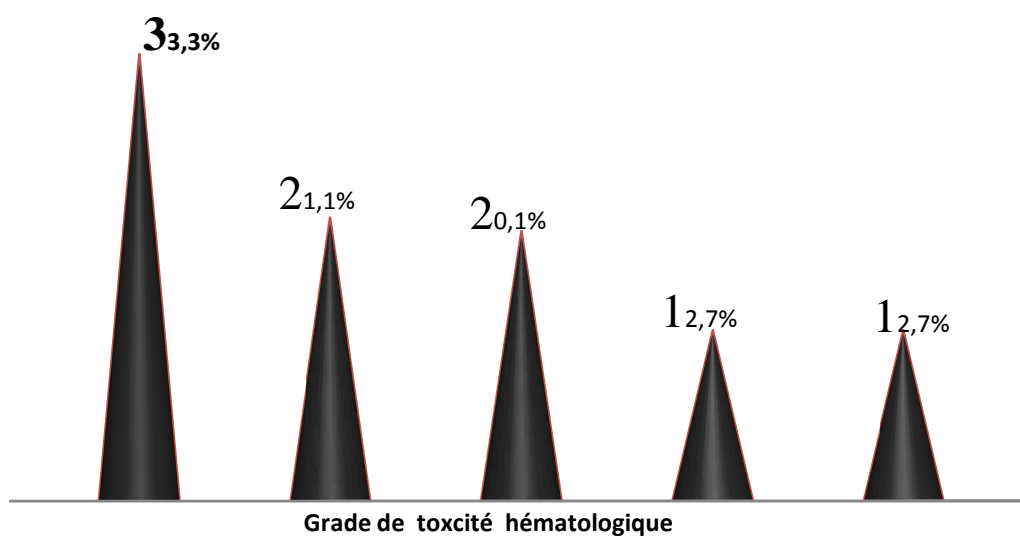
**Figure 3:** Grades de toxicités hématologiques

Tableau X: Les toxicités neurologiques

Toxicités neurologiques	Fréquences	Pourcentages
céphalée	5	19,6
paraplégie	2	16,8
Amyotrophie des membres inférieurs	1	15,9
céphalée+ douleur cervicale	1	15,9
Céphalée+ paralysie des membres inférieurs	1	15,9
Total	11	100

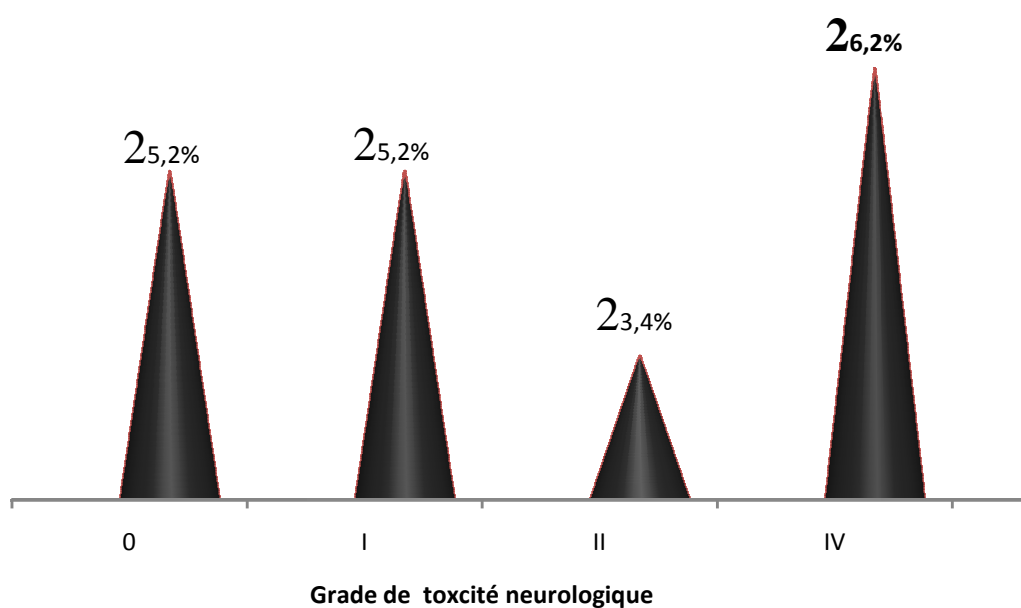
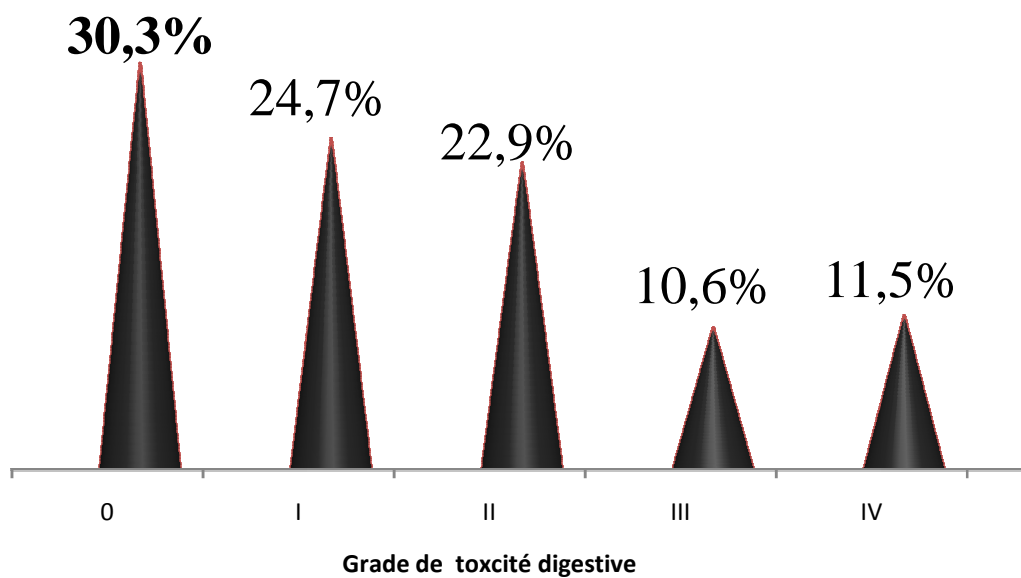
**Figure 4 :** Les grades de toxicités neurologiques

Tableau XI: Les toxicités digestives

<i>Les toxicités digestives</i>	<i>Fréquences</i>	<i>Pourcentages</i>
<i>Nausées et Vomissements</i>	41	63%
<i>Stomatite</i>	15	23%
<i>Diarrhée</i>	4	6%
<i>Constipations</i>	5	8%
<i>Total</i>	65	100%

**Figure 5 :** Les grades de toxicité digestive

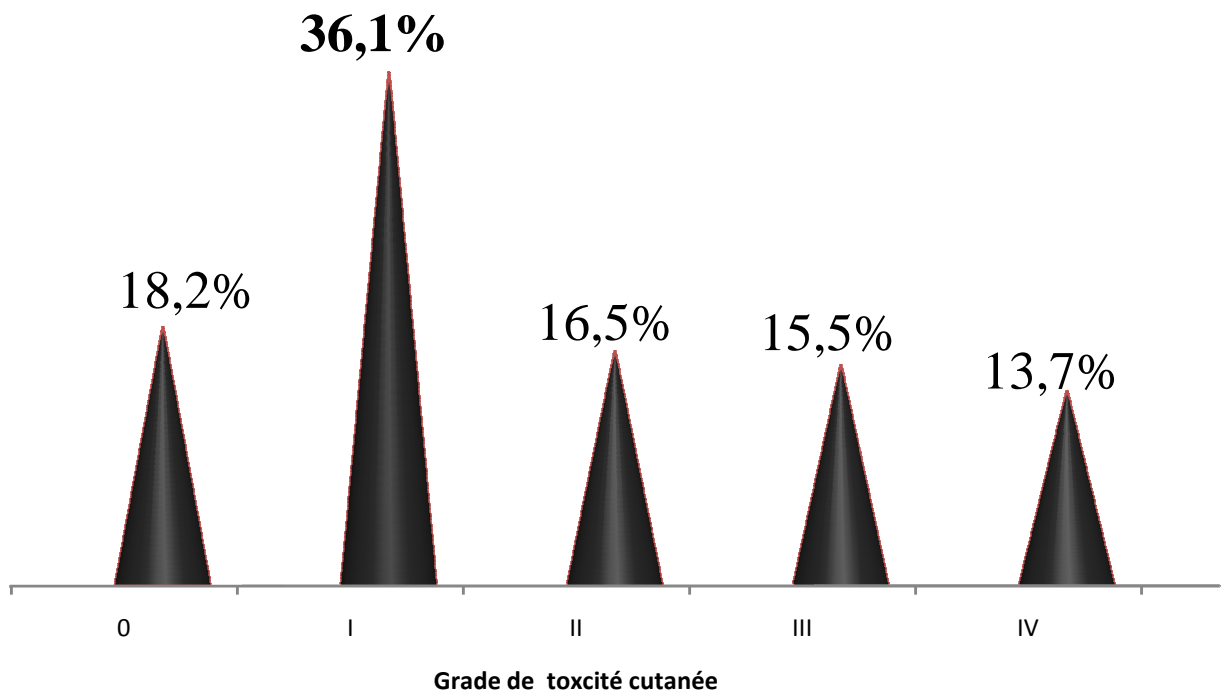


Figure 6: Les grades de toxicités cutanées

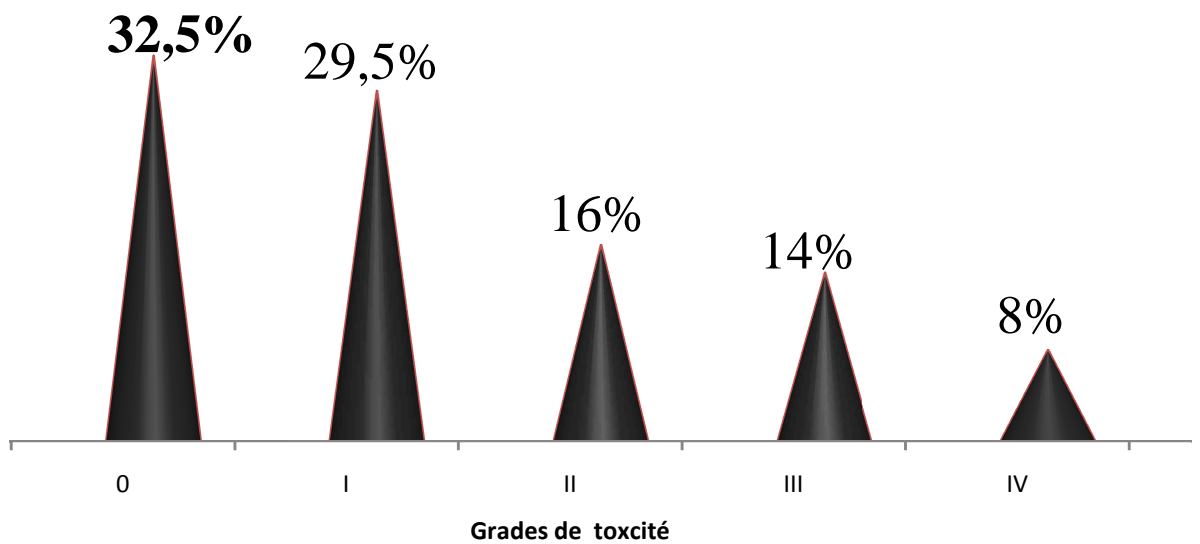


Figure 7: Les grades de toxicités

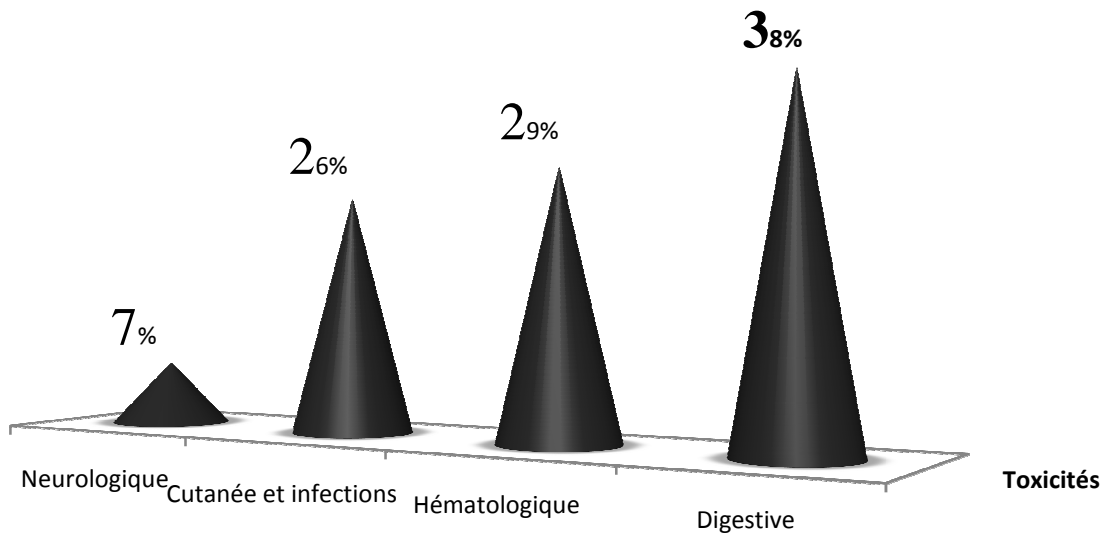


Figure 8: Les toxicités des cures

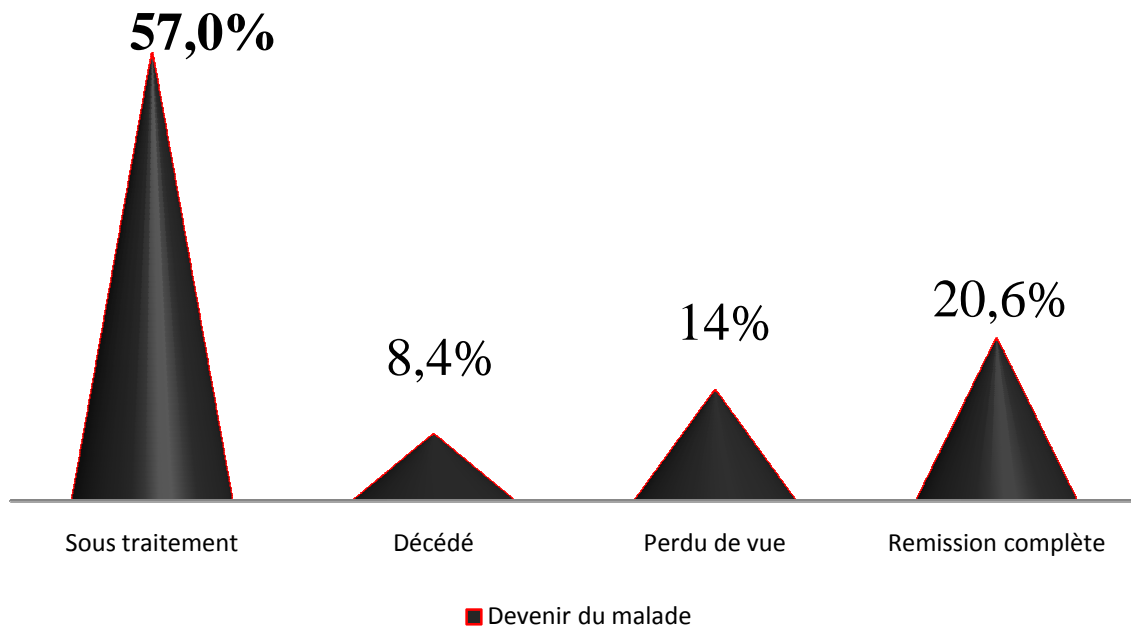


Figure 9 : Devenir du malade

Tableau XII: Les types de toxicité en fonction du grade de toxicité

<i>TOXICITES</i>	<u>EFFECTIF</u>					<i>Total</i>
	<i>Grade 0</i>	<i>Grade I</i>	<i>Grade II</i>	<i>Grade III</i>	<i>Grade IV</i>	
Digestive	24	18	16	3	4	65
Hématologique	10	9	10	18	4	49
Cutanée	18	20	2	3	1	44
Neurologique	3	3	1		4	11
Total	55	50	28	24	13	

Tableau XIII: Le type de cancer en fonction de la tranche d'âge

Tranche d'âge	Type de cancer													Total			
0-1 an	0	1	1	0	1	0	0	4	1	0	0	6	0	0	1	0	35
2-5 ans	2	0	0	0	1	1	0	5	1	0	2	23	0	0	0	0	33
6-10 ans	14	0	0	0	4	2	3	4	1	0	2	2	1	0	0	0	24
11-18 ans	8	0	0	3	3	3	3	1	0	1	0	0	0	1	0	1	15
Total	24	1	1	3	9	6	6	14	3	1	4	31	1	1	1	1	107

A= Lymphome de Burkitt**B=** Gliome du tronc**C=** Hépatoblastome**D=** Léiomyosarcome**E=** Leucémie**F=** Lymphome malin non Hodgkinien**G=** Lymphome de hodgkin**H=** Néphroblastome**I=** Neuroblastome**J=** Ostéosarcomes**K=** Rhabdomyosarcomes**L=** Retinoblastome**M=** Syndrome myéloprolifératif**N=** Tumeur cérébrale**O=** tumeur Bolande**P=** tumeur germinale

Tableau XIV : Les types de cancer les plus fréquents en fonction des cures

<u>Type de cancer</u>	<u>cures</u>										
	ACD + VCR	ACD+ VCR+ ADC	ACD+ VCR+ ADC + MPD	CARB/ VP16/CO	CO	COP	COP + COPM	COP+ COPM+CYM	COP+ COPM+ CYM+ COP/ ADM	COPP / ABV	V A C
Léiomyosarcome	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
leucémie	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
LMNH	0	0	0	0	0	3	5	14	2	1	0
Lymphome de Hodgkin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
Néphroblastome	6	2	3	0	1	0	0	0	0	0	1
neuroblastome	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Rhabdomyosar- comes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Retinoblastome	0	0	0	31	0	0	0	0	0	0	0
Total	6	4	3	31	2	3	6	14	2	5	5

Tableau XV: Le type de cancer en fonction du sexe

Type de cancer	sexe		Total
	Féminin	masculin	
Lymphome de burkitt	10 (42%)	14 (58%)	24 (100%)
gliome du tronc	0	1 (100%)	1 (100%)
Hépatoblastome	0	1(100%)	1 (100%)
Léiomyosarcome	0	3 (100%)	3 (100%)
Leucémie	3 (25%)	6 (75%)	9 (100%)
Lymphome malin non hodgkinien	0	6 (100%)	6 (100%)
Lymphome de hodgkin	0	6 (100%)	6 (100%)
Néphroblastome	5 (36%)	9 (64%)	14 (100%)
Neuroblastome	0	3 (100%)	3 (100%)
Ostéosarcome	0	1 (100%)	1 (100%)
Rhabdomyosarcomes	1(25%)	3 (75%)	4 (100%)
Retinoblastome	11(35%)	20 (65%)	31 (100%)
syndrome myéloprolifératif	0	1 (100%)	1 (100%)
tumeur cérébrale	0	1 (100%)	1 (100%)
tumeur de Bolande	1 (100%)	0	1 (100%)
tumeur germinale maligne	1 (100%)	0	1(100%)
Total	32 (30%)	75 (70%)	107 (100%)

Tableau XVI: Devenir du malade en fonction du type de cancer

<u>Type de cancer</u>	<u>Devenir du malade</u>				total
	Sous traitement	décédé	perdu de vue	rémission complète	
gliome du tronc cervical	0	0	1(100%)	0	1(100%)
Hépatoblastome	1(100%)	0	0	0	1(100%)
Léiomyosarcomes	1(33%)	0	0	2(67%)	3(100%)
Leucémie	4(44%)	4(44%)	1(12%)	0	9(100%)
Lymphome malin non Hodgkinien	15(60%)	2(8%)	0	8(32%)	30(100%)
Lymphome de hodgkin	3(50%)	0	0	3(50%)	6(100%)
Néphroblastome	8(57%)	0	4(29%)	2(14%)	14(100%)
Neuroblastome	1(33%)	0	0	2(67%)	3(100%)
Ostéosarcomes	1(100%)	0	0	0	1(100%)
Rhabdomyosarcomes	2(50%)	0	0	2(50%)	4(100%)
Rétinoblastome	22(70%)	3(10%)	3(10%)	3(10%)	31(100%)
syndrome myéloprolifératifs	1(100%)	0	0	0	1(100%)
tumeur cérébrale	1(100%)	0	0	0	1(100%)
tumeur de bolande	0	0	1(100%)	0	1(100%)
tumeur germinale maligne	1(100%)	0	0	0	1(100%)
Total	61(57%)	9(8,4%)	15(15%)	21(20,6%)	107(100%)

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

I. Difficultés :

Au cours de notre étude nous avons été confrontés à certaines difficultés :

- les malades qui sont perdus de vue ;
- la rupture de certains médicaments ;
- le manque d'armoire pour bien classer les médicaments.

II. La description des patients

II.1. Le sexe

Nous avons trouvé 75 garçons (70,1%) contre 32 filles (29,9%) avec un sex-ratio de 2,3 en faveur des garçons ; ce résultat est proche de ceux de : KONE A [12], WAFI B. [13] et TRAORE S. [3] qui ont trouvé respectivement : 54,2%, 56,62% ,60%.

SAWADOGO A. et collaborateurs [14] dans leur étude sur les cancers du tube digestif ont trouvé une plus grande fréquence de ces pathologies chez les patients de sexe masculin par rapport aux femmes avec un sex-ratio de 2,25.

Ce qui confirme les chiffres ratio observés ailleurs en Afrique : 1,7 au Nigeria, 1,3 en Algérie [15]

Des hypothèses sur une meilleure accessibilité du garçon aux soins et des facteurs génétiques et environnementaux sont à explorer [3].

II.2. L'âge :

Pour la tranche d'âge de 2-5 ans, nous avons trouvé 32,7%.

Ce résultat est proche de celui de KONE A. [12] et de RIVAL et al. [16] qui ont trouvé respectivement 25% et 28%; mais contraire aux résultats de CISSE F. [17] 52,4%, WAFI B. [13] 52,26%.

Le rétinoblastome était plus fréquent dans la tranche d'âge 2-5 ans.

Ce taux élevé est en rapport avec la littérature qui rapporte que cette pathologie est beaucoup plus fréquente avant l'âge de 5ans [3].

II.3. La provenance :

Les patients résidant à Bamako ont représenté 50,6% ce résultat est nettement inférieur à ceux de DOUMBOUYA S. [18] et CISSE F. [17] qui ont respectivement trouvé 78,10% et 61,9%; mais par contre Traoré S. [3] a trouvé que 60% de patients résidaient hors de Bamako.

Cela s'explique, d'une part, par la méconnaissance du cancer de l'enfant par la population et d'autre part, par le fait que la seule structure permettant de faire un diagnostic adéquat du cancer de l'enfant se trouve à Bamako.

II.4. Les activités et la scolarité du père et de la mère

- ✓ Les pères étaient cultivateurs dans 50,5% des cas, non scolarisés dans 70,1 % des cas.
- ✓ Les mères étaient ménagères 88,8% des cas non scolarisées dans 79,5% des cas.

Ces chiffres nous montrent que les malades sont issus des familles à pouvoir financier très limité ce qui pourrait expliquer le pourcentage élevé des patients perdus de vue.

II.5. Le parcours du malade :

Les patients qui ont été transférés par d'autres structures ont représenté 91,6%. Ce résultat est nettement supérieur à ceux de TRAORE S. [3] et de CISSE F. [17] qui ont trouvé respectivement 61,9% et 68,6%.

Notre taux élevé s'explique par la gratuité des médicaments et le fait que l'unité d'Oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré est le seul centre de référence pour la prise en charge du cancer de l'enfant.

III. La maladie

III.1. Le Rétinoblastome

Le rétinoblastome a été le plus fréquent avec 31 cas sur 107, soit 29%.

CISSE F. [17] a trouvé 23,8%, PEKO J. et Al. [19] à Brazzaville en 2003 ont trouvé 20%, KAMATE et Al. [20] au Mali en 2004 ont eu 7,1%.

Ce taux élevé de rétinoblastome pourrait s'expliquer par le lancement d'une étude à l'unité d'oncologie pédiatrique en collaboration avec l'IOTA sur la prise en charge des rétinoblastomes chez les enfants.

III.2. Le lymphome de Burkitt

Dans notre étude, nous avons trouvé 24 cas **de lymphomes de Burkitt** soit 22,4% ce résultat est proche de celui de CISSE F. [17] 23,8%. Notre chiffre est nettement inférieur à celui de MOUNKORO M. [21] qui a trouvé 47, 8%.

La littérature rapporte qu'il est le plus fréquent des tumeurs solides malignes de l'enfant en Afrique entre 30 et 60% [15].

III.3. Le Néphroblastome

Dans notre étude **le néphroblastome** représentait 13,1%. Ce résultat est inférieur à celui de ZAKA T. 29% [22], CISSÉ F. 33,3% [19] et de KONE A. 37,5% [12].

La présence du néphroblastome est liée à la spécificité de ce type de cancer chez l'enfant dont la cause est méconnue.

III.4. Le Neuroblastome a représenté 2,8% résultat qui est comparable à celui de QUENU VA. [23] au Sénégal soit 5,45%. MOUNKORO M. [21] a trouvé 2,3%.

La littérature rapporte qu'il représente 8% des cancers de l'enfant [15]. Cette différence avec notre taux pourrait s'expliquer par une insuffisance de neuro-chirurgiens dans notre pays.

III.5. Les lymphomes ont représenté au total 11,2% avec respectivement : 5,6% pour le **lymphome de Hodgkin** et 5,6 pour les **LMNH**.

Ce résultat est inférieur à ceux de MOUNKORO M. [21] qui a eu 51,2% de lymphomes avec 39,9% pour les LMNH et 11,3 pour la maladie de Hodgkin. KAMATE et Al. [20] au Mali ont eu 49,5% de lymphomes avec 39,4% de LMNH et 10,1% pour le lymphome de Hodgkin. Cette différence pourrait s'expliquer par la taille de notre échantillon.

III.6. Les leucémies ont représenté 8,4% qui est comparable aux résultats de MOUNKORO M. [23] qui a eu 7,7%, et TRAORE S. [3] 8,6%.

IV. L'aspect thérapeutique:

L'approche thérapeutique des tumeurs pédiatriques s'intègre dans un cadre multidisciplinaire. Elle fait appel à la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie en sont utilisées en combinaison très variable selon les protocoles thérapeutiques.

En effet, la conduite thérapeutique au cours de notre étude a concerné le volet médical, plus précisément la chimiothérapie. Tous nos patients ont eu la chimiothérapie gratuitement grâce au groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP)

Les protocoles utilisés sont ceux recommandés par le Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique.

La combinaison thérapeutique la plus utilisée a été :

Carboplatine+ Etoposide+ Cyclophosphamide+ Oncovin avec 29,9% qui est en rapport direct avec le nombre élevé de Rétinoblastome. Notre résultat diffère de celui de CISSE F. [17] qui a eu 13,3% pour la combinaison thérapeutique CPT+CPM et de celui de TRAORE S [3] qui a eu 34,3% pour la combinaison thérapeutique VCR+CPM+ADM.

V. Les toxicités

✓ Les toxicités digestives étaient les plus fréquentes avec 38% suivie des toxicités hématologiques 29%, toxicités cutanées 26% et des toxicités neurologiques 7%.

✓ Le grade 0 était le plus fréquent avec 32,5% suivi du grade 1 avec 29,5%, grade 2 avec 16%, grade 3 avec 14%, grade 4 avec 8%.

Les patients aux classés grades 0 et 1 supportent bien les cures prescrites. Ce qui nous permet de dire qu'au total 62% ont bien supporté la chimiothérapie.

Les patients classés au grade 2 supportent modérément les cures prescrites. Ce nous permet de dire que 16% de nos patients ont supporté modérément la chimiothérapie.

Mais par contre 8% des malades ont supporté péniblement la chimiothérapie; ils ont été classés au grade 4 de toxicité.

V.1. La toxicité hématologique :

- L'anémie a été la plus fréquente avec 45,4%.
- Les patients classés grade 0 de la toxicité hématologique étaient les plus représentés avec 33.3%.

Par ailleurs, TRAORE S [3] a eu 74% pour l'anémie et 45% des patients étaient classés grade 2 de la toxicité hématologique.

V.2. La toxicité neurologique

- Les céphalées étaient les plus fréquentes avec 19,6%.
- Les patients classés grade 4 de toxicité neurologique étaient les plus représentés avec 26,2%.

Par contre TRAORE S [3] a eu 50%.

Les patients classés grade 3 de toxicité neurologique étaient les plus nombreux soit 41,6%.

V.3. La toxicité digestive :

La toxicité digestive la plus fréquente était, les nausées et les vomissements avec 63% ;

Les patients classés grade 0 de toxicité digestive étaient les plus représentés avec 30,3%.

Ce résultat est supérieur à celui de TRAORE S [3] qui a trouvé 36% dans son étude; les patients classés grade 1 de la toxicité digestive étaient les plus représentés avec 68%.

V.4. Les toxicités cutanées:

Les patients classés grade 1 de la toxicité cutané étaient les plus représentés avec 36,1%.

Par contre TRAORE S [3] avait également obtenu 36% dans son étude. Les patients classés grade 1 de la toxicité cutané étaient les plus nombreux avec 69%.

VI. Devenir du malade :

Nous avons constaté 8,4% de décès. TRAORE S [3] ; CISSE F [17], KONE A [12] au Mali, QUENU VA [23] au Sénégal ont tous eu respectivement : 34 ,3% ; 58,3%, 50,9% cas de décès.

Ce résultat explique une nette amélioration de la prise en charge du cancer de l'enfant dans notre pays.

Par ailleurs nous 57% de nos malades étaient sous traitement antinéoplasique, plus de 20% de rémission complète au bout de 12 mois et 14% de perdu de vue.

VII. -Devenir du malade en fonction du type de cancer

Nous avons eu 4/9 cas de décès soit 44% en faveur des leucémies, 22/61 cas sous traitement soit 70% en faveur du rétinoblastome et pour le lymphome de Burkitt 7/21 cas de rémissions complètes soit 29%; 5/15 cas de perdu de vue soit 21%.

VII. CONCLUSION :

Notre étude a permis d'enquêter auprès de 107 souffrants de cancer. Ils ont été tous traités par les antinéoplasiques qui ont été fournis par le Groupe Franco Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP).

Le sexe masculin 70% a prédominé sur le sexe féminin 30% (sex-ratio : 2,3).

Plus de 50,6% des malades habitaient à Bamako et d'origine sociale variée.

Les principaux types de tumeurs ont été : Leucémies 8,4%, Lymphome malin non hodgkinien 28%, Lymphome de hodgkin 5,6%, Néphroblastome 13,1%, Retinoblastome 29,0%.

Les cures les plus prescrites étaient CARBO/VP16+CO avec 29,9% suivi de CPM+COPM+CYM avec 13,1%.

A la fin de notre étude 20,6% de nos patients étaient en rémission complète, 14,0% de perdus de vue et nous avons déplorés 8,4 de décès.

L'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako souffre de quelques entraves, en particulier le retard de diagnostic (beaucoup de malade arrive à un stade avancé). Le cancer de l'enfant gagnerait à être diagnostiqué précocement avant l'apparition de métastases, lesquelles aggravent fortement son pronostic.

VIII. RECOMMANDATIONS

C'est au regard de nos résultats que nous reformulons les recommandations suivantes adressées :

Aux structures hospitalières

- ✓ Création au sein des structures hospitalières des unités d'hématologie où les différents spécialistes concernés pourront collaborer en vue d'améliorer la prise en charge des cancers des enfants.
- ✓ Création d'un comité thérapeutique à l'hôpital pour une meilleure concertation entre pharmaciens et prescripteurs pour une prise en charge améliorée des patients admis à L'Hôpital.
- ✓ Organisation de la préparation centralisée des médicaments anticancéreux à la pharmacie à partir de formes pharmaceutiques hospitalières.
- ✓ Formation du personnel à la prise en charge de patients atteints de cancer.
- ✓ Organisation des séances de sensibilisation de la population pour des dépistages précoces du cancer.

Le groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique (GFAOP)

- ✓ Augmentation des items en vue de couvrir les besoins en traitement et à la prise en charge des effets secondaires.
- ✓ Renforcement de la collaboration pour assurer une meilleure prise en charge.
- ✓ Amélioration de la gestion des médicaments afin d'éviter les ruptures des stocks de médicaments antinéoplasiques.

Pour les praticiens de santé :

- ✓ Détermination du diagnostic rapide de toute pathologie suspecte de l'enfant en vue d'assurer une meilleure prise en charge.
- ✓ Orientation des enfants vers les structures spécialisées.

Pour l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré :

- ✓ Renforcement de la collaboration avec la pharmacie en vue d'identifier le plus rapidement possible les problèmes liés à la gestion des médicaments.
- ✓ Codification des malades pour un meilleur suivi.
- ✓ Mise en place d'un système informatique pour rendre plus accessible les données sur le cancer de l'enfant dans le CHU Gabriel Touré.

IX. REFERENCES

1-Journée mondiale du cancer

<http://www.sida-info-service.org/?Journee-mondiale/du/cancer>

Site visité le 3/02/2011

2- Revue_ReMeD_no38

<http://www.www.remed.org>

Site visité 10/10/2011 à 8 heure 50

3- TRAORE S.

Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse a l'unité d'héματο-oncologie du service de pédiatrie du chu Gabriel Touré de juin 2006 à juin 2007

Thèse pharmacie, FMPOS Bamako 2008 n°=08 p78

4-cancer au mali : de plus en plus de cas

<http://www.journaldumali.com/article.php?aid=2733>

Site visité le 17/10/2011

5- Vivre avec un cancer

<http://www.doctissimo.fr/html/dossier/cancer/cancer-vie-quotidienne.htm>

Site visité le 9/7/2011

6- Cancer rare de l'enfant : variations en fonction de l'âge

http://www.igr.fr/index.php?p_id=86

Site visité le 18/10/2011

7- KAMATÉ K.

Problématique de l'accès aux médicaments anticancéreux au mali

Thèse pharmacie, FMPOS Bamako 2007 P29 N= 07

8- LAROUSSE MÉDICALE 2006

Version numérique

9- 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

10-cancer : Tumeurs malignes ou néoplasmes malins :

<http://www.accrosante.com/maladies/cancer.html>

Site visité le 23/6/2011

11- QUENU VA

Les tumeurs solides abdominales de l'enfant ;

Thèse médecine, Dakar ; 1981 p35 N=81

12- Principes généraux de chimiothérapie

http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/g09_ct25.html

Site visité le 10/03/2012 à 7 heure

13- KONE A.

Apport de la chirurgie dans la prise en charge des tumeurs abdominales de l'enfant : étude multicentrique portant sur 24 cas ;

Thèse médecine, FMPOS Bamako 2001 N°=24 p=97

14- WAFI OULD SIDI B.

Apport de l'échographie dans le diagnostic et le bilan pré thérapeutique des tumeurs abdominales chez l'enfant

Thèse médecine; Dakar 1988 p65 N=88

15- PARKIN DM, KRAMAROVA E, DRAPER G J, MASUYER E, MICHAELIS J, NEGLIA, OURESHI S, STILLER C A

International Incidence of child hood cancer, volume II

IARC Scientific Publications 1998 ; 144 :273-279

16- SAWADOGO. A, ILBOUDO P.D, DURANT G., PEGHINI. M, BRANQUET .D, B OUEDRAOGO. I :

Épidémiologie des cancers du tube digestif au Burkina Faso : Apport de 8000 endoscopies effectuées au centre hospitalier national Sanou Souro (CHNSS) de Bobo Dioulasso.

Médecine d'Afrique Noire 2000 ; 47(7) : 342-345.

17-CISSE. F

Suivi de la prescription des médicaments anticancéreux dans l'unité d'Oncologie au Service de Pédiatrie du CHU Gabriel TOURE de mars à décembre 2005.

Thèse pharmacie, FMPOS Bamako 2006. P 67, N°=69

18- RIVAL JM ET AL.

Découverte d'une masse abdominale chez l'enfant ; probabilité diagnostique à propos 165 cas ;

médecine infantile 1977 ; 2 : 169-195

19-DOUMBOUYA S.

Evaluation des méthodes de diagnostic et de la prise en charge des cancers de l'enfant au chu Gabriel Touré

Thèse médecine, FMPOS Bamako 2008 p86 N=08

20-ZAKA .T

Apport de l'imagerie ultrasonore dans le diagnostic et le bilan pré thérapeutique des tumeurs abdominales chez l'enfant

Thèse médecine ; Abidjan 1986 P64 N=81

21- Peko. J., Moyen G. & Gombe Mbalawa C.

Les tumeurs solides malignes de l'enfant à Brazzaville

Aspects épidémiologiques et anatomo-pathologiques

Bull Soc Pathol Exot, 2003; 97: 2, 117-188

22- KAMATE B, TRAORE C, DICKO F, BAYO S.

Etude épidémiologique et morphologique des cancers de l'enfant du Mali.

Carcinologie pratique en Afrique 2004 ; 5 : 29.32

23- MOUNKORO M.

Etude épidémiologique et histopathologique des cancers de l'enfant à l'Institut Nationale de Recherche en Santé Publique a propos de 168 cas

Thèse de médecine, FMPOS Bamako P= 49, N°= 38

24- Les agents anticancéreux

<http://www.caducee.net>

Site visité le 01/10/2011 12heure 53

X. ANNEXES

Les protocoles utilisés par le groupe franco africain d'Oncologie pédiatrique (GFAOP).

LMNH de Burkitt

-GFA cyclo-Burkitt 2005 et LMB01 modifié

Néphroblastome

-GFA Néphro-2005

Rétinoblastome

-Cyclophosphamide 400mg/m² J1-J4 4cures à 15jours d'intervalle

-CADO

Cyclophosphamide 300mg/m² J1 à J5

Adriblastine 60mg/m² J5

Oncovin 1,5mg/m² J1 et J5 1cure/3semaines. 3cures au total

Leucémie aigüe lymphoblastique

-Protocole LAL-GFAOP 2005

Neuroblastome

-Schéma A :

Doxorubicine 35mg/kg J1

Cisplatine 90mg/m² J1

Cyclophosphamide 150mg/m² J1 à J7

-Schéma B :

Doxorubicine 35mg/m² J1

Cyclophosphamide 150mg/m² J1 à J7 28jours d'intervalle à partir de J1

en alternant A et B, 4cures au total

Neuroblastome

- oncoming 0,05mg/kg
- Cyclophosphamide 30mg/kg
- Doxorubicine 0,67mg/kg 21 jours d'intervalle nombre total de cures égale à 12

Tumeur germinale

-VAC

- Vincristine 1,5/m² J1 et J5
- Cosmogen 0,3mg/m² J1à J5
- Cyclophosphamide 150mg/m² J1à J5 1cure par 4 semaines, au total faire 6 cures

MDH

-COPP/ABV

- Vincristine 1,5mg/m² J1
- Cyclophosphamide 650mg/m² J1
- Procarbazine 100mg/m² J1à J7
- Doxorubicine 35mg/m² J8
- Vinblastine 6 mg/m² J8
- Bléomycine 10mg/m² J8
- Prednisone 40mg/m² J1à J14 intervalle de 28 jours à partir de J1
2cures RC ou BR, favorable 2cures arrêt, défavorable 4 cures arrêt

Tératome : protocole «PEB »

- Carboplatine 500mg/m² J1à J5 dans 500cc de sérum glycosé5% per-
fusion lente Bléomycine 15mg/m² J1 dans 50cc de sérum salé 0,9%
perfusion Etoposide 100mg/m² J1à J5 dans 100cc de sérum
glycosé5% 21 jours d'intervalle

Les grades de toxicité

TOXICITE	GRADE 0	GRADE I	GRADE II	GRADE III	GRADE IV
HEMATOLOGIQUE					
-Hémoglobine=	>110g/l	95-109g/l	80-94g/l	65-79Gg/l	<65g/l
-Leucocytes 10 9/l	>4,0	3-3,9	2-2,9	1-1,9	<1,0
Polynucléaires 10 9/l	>2,0	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	<0,5
-Plaquettes 10 9/l	>100	75-99	50-74	25-49	<25
-Hémorragie	Néant	Pétéchiés	Modérées	Importantes	compromettant la vie
DIGESTIVE					
-Stomatite	Aucune	Douleur érythème	Epithème ulcère solides	Ulcere liquides seuls	Alimentation impossible
-Nausées vomissements	Aucune	Nausées	1-5 vomissements par jour	6-10 vomissements par jour	Vomissements incoercibles
-Diarrhée	Aucune	3-4 épisodes par jour	5-7 épisodes par jour	+ 7 épisodes par jour	Diarrhée sanglante ou requérant des perfusions
-Constipation	Aucune	Discrète	Modérée	Sévère	Occlusion fonctionnelle
AUDITIVE					
Audiogramme	Perte <40dB sur toutes fréquences	Perte d'au moins 40 dB a 8000 Hz	Perte d'au moins 40 dB a 4000 Hz	Perte d'au moins 40 dB a 2000 Hz	Perte d'au moins 40 dB a 1000 Hz
NEUROLOGIQUE					
-Système nerveux périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des reflexes ostéotendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralysie
-Douleurs liées au traitements	Néant	Minimes	Modérées	Sévères	Résistantes au traitement
CUTANEE					
	Sans modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules prurit	Desquamation humide, ulcération	Dermatite exfoliative, nécrose nécessitant une nécrose

Fiche d'enquête

N° fiche...../

I -Identification du patient

Q1 : Nom...../ et Prénom/

Q2 Age :...../ Q3 Sexe : masculin...../ ou féminin...../

Q4 : Date d'admission à l'hôpital..... /..... /..... /

Q5 résidence :

1 : Bamako...../ commune..... / 2 : hors Bamako..... / ville /Ou région..... /

3 : Extérieur du Mali...../ pays/

Q6 : Niveau d'instruction du père :

1 : primaire...../ 2 : secondaire..... / 3 : supérieur 4 : non scolarise...../

5 : Ecole coranique...../

Q7 : Niveau d'instruction de la mère :

1 : primaire..... / 2 : secondaire...../ 3 : supérieur...../ 4 : non scolarisée...../

5 : Ecole coranique...../

Q8 : activité du père :

1 : fonctionnaire..... / 2 : commerçant..... /
3 : paysan...../ 4: ouvrier...../ 5 : autre /

Q9 : activité de la mère :

1 : fonctionnaire..... / 2 : ménagère..... /
3 : ouvrière/ 4 : autres..... /

Q10 : référence du malade :

1:reférer...../ 2: non référer..../

II -Type de cancer :

1: néphroblastome.... / 2: neuroblastome .../ 3: lymphome malin non hodgkien ... / 4: maladie de hodgkin...../

5: retinoblastome ... / 7: leucemies /

8 : autres/

III-Type de traitement

1:ambulatoire.../ 2:hospitalisé/ 3:mixte.../

IV -Stock

1:Fournisseurs: GFAOP/ autres

...../

2; Type d'approvisionnement:

1:don...../

2:achat...../

3: Tous les produits commandés ont été livrés oui...../ si non combien manquent.... /

V- Prescription

1:les molécules anticancéreuses prescrites

Designation	Dose en mg	Forme galénique	Voie d'administration	Quantité annuelle
Carboplatine				
Citarabine				
Kidrolase				
Doxorubicine				
Etoposide				
Prednisone				
Methotrexate				
Procarbazine				
Methylprednisolone				
Allopurinol				
Purinethol				
Teicoplatine				
Bléomycine				
Vinblastine				
Vincristine				
Osmogen				

2:Autres.....

3:combinaisons thérapeutiques et les types de toxicité

Combinaisons de molécules	Type de Toxicité	Evolution des signes de toxicités				
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
VCR+CPM+ADM						
CPM+MTX						

VCR+ADM+MPD+Pro						
CPM+MTX+VCR+MPD+ARC						
ACD+VCR+ADM						
VCR+ADM+L-ASP+ARC+MTX+Puri						
CPM+MTX+Allo						
VCR+CPT						
CPT+ADM						

4:autres.....
 5:Total des cures par patient
 6- Les paramètres biologiques
 Hémoglobine...../ plaquettes...../ leucocytes...../ polynucléaires...../
 7-autres.....
 VI -suivi du malade
 -Evolution de l'état clinique du patient
 1 : rémission complète /...../ 2 : perdu de vue /.... /
 3 : décès /...../ 4 : guérison /...../
 Date de sortie de l'hôpital...../...../.....

La consommation annuelle de produits anticancéreux et autres produits associés dans le traitement du cancer en Oncologie pédiatrique.

Désignation	Dosage	Présentation	Forme	Quantité
ACICLOVIR	250 MG	B/5	INJ	14
ALLOPURINOL	100 MG	B/100	CP	5
AMIKACINE	500 MG	B/1	INJ	3
AMIKACINE	250 MG	B/20	INJ	23
ASPARAGINASE	10 000 UI	B/10	INJ	3
	800/160			
BACTRIM FORTE	MG		CP	32
BLEOMYCINE	15 MG	B/10	INJ	7
CARBOPLATINE	150 MG	B/1	INJ	75
CEFOTAXIME	1 G	B/30 b/5	INJ	63
CEFTAZIDIME	1 G	B/5	INJ	87
CEFTRIAZONE	1 G	B/1	INJ	210
CLAMOXYL	500 MG	B/12	GEL	30
CYTARABINE	100MG	B/1	INJ	163
DECTANCYL			CP	22
DEXAMETASONE	4 MG	B/20	INJ	1
DOLIPRANE	500 MG	B/100	GEL	60
DOXORUBICINE	10 MG	B/1	INJ	145
ENDOXANE	1000 MG	B/1	INJ	70
ENDOXANE	500 MG	B/1	INJ	270
ETOPOSIDE	100 MG	B/10	INJ	101
FOLINATE DE CALCIUM	50 MG	b/10	INJ	45
FUNGIZONE	50 MG	B/1	INJ	137
GENTAMICINE	80 MG	B/10	INJ	24
GENTAMICINE	40 MG	B/10	INJ	6
HYDROCORTISONE	100 MG	B/1	INJ	196
MERCAPTOR	50 MG	B/25	CP	32

METHOTREXATE	2,5 MG	B/20	CP	15
METHOTREXATE	50 MG	B/10	INJ	128
METHOTREXATE	100 MG	B/1	INJ	10
METHOTREXATE	500 MG	B/1	INJ	139
METHOTREXATE	1 G	B/1	INJ	131
METHOTREXATE	25 MG	B/1	INJ	2
METHYLPREDNISOLONE	20 MG	B/20	INJ	12
METHYLPREDNISOLONE	40 MG	B/20	INJ	9
COSMOGENE	0,5 MG	B/1	INJ	57
PREDNISONNE	20 MG	B/100	CP	6
PROCARBAZINE	50 MG	B/50	CP	5
TEICOPLATINE	100 MG	B/1	INJ	56
TOPALGIC	50 MG	B/100	GEL	8
TRIFLUCAN	100 MG			3
VANCOMICINE	250 MG	B/1	INJ	129
VANCOMICINE	500 MG	B/1	INJ	121
VINBLASTINE	10 MG	B/1	INJ	15
VINCRISTINE	1 MG	B/1	INJ	100
VINCRISTINE	2 MG	B/1	INJ	255

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : SAMAKE

Prénom : Adama

TITRE DE LA THESE : Chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'Oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré

ANNÉE DE SOUTENANCE: 2012

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako (Mali)

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DÉPÔT : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS) Bamako

Résumé

Notre étude a porté sur la chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Gabriel Touré d'Avril 2011 à Avril 2012. Il s'agissait d'une étude transversale longitudinale qui a porté sur 107 enfants. Cette étude nous a permis d'obtenir : les pathologies cancéreuses les plus fréquentes étaient : le Rétinoblastome avec 29% suivi de Lymphome de burkitt avec 22,4% et le Néphroblastome avec 13,1%.

Le protocole thérapeutique le plus fréquemment utilisé a été Carboplatine+ Etoposide+ Cyclophosphamide+ Oncovin soit 29,9% pour les cas de rétinoblastome.

Malgré la gratuité des antinéoplasiques notre étude nous a conduit à un taux de guérison faible soit 20.6% ; 57% des malades réguliers sur la chimiothérapie 8,4% de décès et 14% de perte de vue.

Mots clés : cancer, chimiothérapie, pédiatrique

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples:

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser ma connaissance et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

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

Je le jure.