



Année Universitaire 2009-2010

Thèse N° /___/

**EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS
ANTICANCEREUX EN MILIEU HOSPITALIER DE
BAMAKO**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le _____ 2009
Devant la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie
De l'Université de Bamako

Par Mr. Modibo Sidibé
Pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

Jury:

Président: Professeur Sounkalo Dao

Membres: Dr Boubacari Ali Touré

Dr Abdramane Alou Koné

Co-directeur: Dr Sékou Bah

Directeur: Professeur Elimane Mariko



Louange à toi seigneur, merci de m'avoir guidé et m'accordé la force, le courage et la santé durant toutes les années vécues. Le chemin a été long et pénible mais tu étais toujours à mon côté du début jusqu' à la fin. Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail.

Je dédie ce travail à :

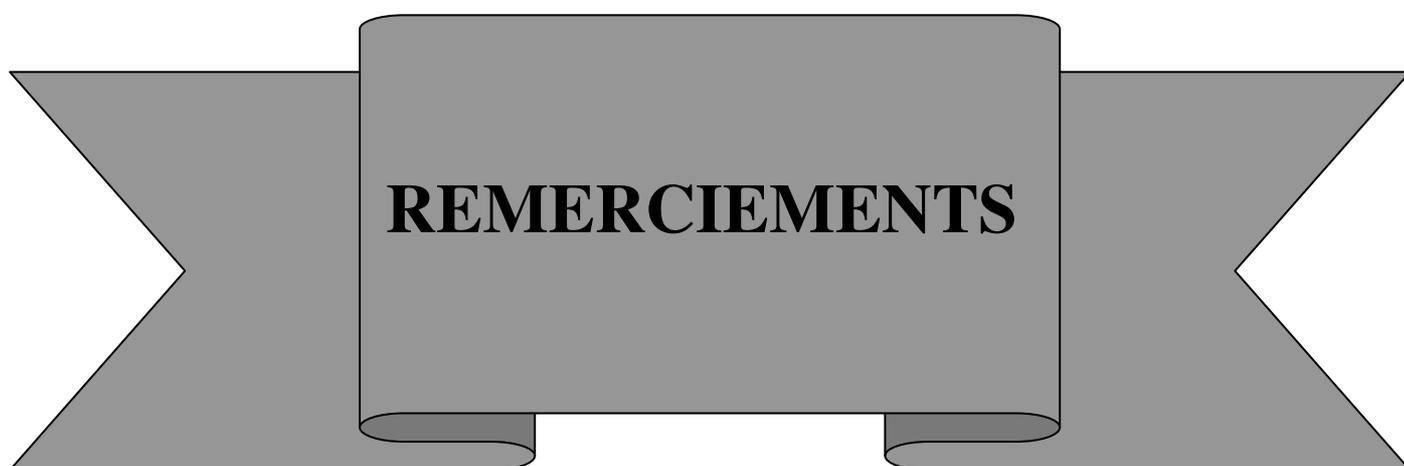
❖ Ma maman adorée : Fatimata Traoré

Affectueuse, courageuse et généreuse tu as toujours veillé à ce que nous ne manquons de rien mes sœurs, mes frères et moi. Je n'ai pas les mots pour te décrire ma gratitude tellement tu as contribué à mon bonheur. Merci de m'avoir mis dans toutes les conditions durant mes études que Dieu te garde près de nous aussi longtemps que possible. **Je t'aime**

❖ Mon père feu Moustapha Sidibé j'aurais aimé que tu sois présent aujourd'hui pour partager avec moi cette joie immense mais le seigneur a voulu autrement. Tu resteras toujours mon meilleur ami et plus grand complice de ma vie. Je garderai de toi l'image d'un homme exemplaire, rigoureux plein de bonté et qui a toujours voulu le bonheur de ses enfants et celui des autres. Merci pour les conseils. Ce travail est pour toi Dors en paix, Amen.

❖ Ma grand-mère feu Fatoumata Sidibé tu m'as toujours donné des bénédictions, pour mener à bien mes études. Merci pour tout Dors en paix.

- ❖ Ma femme : Fatoumata Soumounou, femme de foyer, belle, intelligente, tu as été toujours près de moi dans les moments les plus difficiles, tu m'as toujours soutenu. Je te serai reconnaissant durant toute ma vie. Merci pour tout.
- ❖ Mes sœurs et frères : Ibrahim, Oumar Baba, Sadio, Fatoumata, Safiatou, Oumou et le benjamin Mohamed. Que l'amour fraternel et la cohésion qui existent entre nous restent à jamais. Vous avez toujours été présent quand j'avais besoin de reconfort. Merci de m'avoir soutenu, que ce travail soit un exemple pour les plus jeunes. Je prie le seigneur pour qu'il vous donne longue vie et vous aide dans vos projets. Amen



- ❖ A mes oncles et tantes : j'ai reçu auprès de vous des conseils judicieux. Un grand merci a vous tous.
- ❖ A mes cousins et cousines : Merci pour le respect que vous avez envers ma modeste personne ce travail doit être un exemple à suivre ; ce travail est le votre.
- ❖ A mon ami et frère Boubacar Sidiki Doumbia : Merci pour ta générosité et la fidélité envers ma personne durant toutes ces années je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi que Dieu te protège et t'accompagne dans tes projets. Amen
- ❖ A mes amis et amies : Yaya Mamadou Doumbia, Cheick OM Doumbia, Mahamadou dit Bamou Doumbia, Yacouba Sidibé, Mohamed Diakité, Mohamed Ak Maiga, Moustapha Amary Djiré, Emmanuel Keita, Assetou Ouattara, Fatoumata Cissé, Fatoumata Traoré, Saran Traoré, Moussa Toumagnon, Souleymane Kassambara. Merci pour tout
- ❖ Aux familles Doumbia, Soumounou, Sidibé, Mariko toute ma reconnaissance à votre endroits, Merci pour votre hospitalité.
- ❖ Aux Docteurs : Dr Ibrahim Soumounou, Dr Peliaba Kalba, Dr Famougouri Diakité, Dr Bocoum, Dr Bourama Diarra, Dr Mafouné Cissé, Dr Coulibaly Djibril, Dr Diallo Moussa, tous les docteurs du centre de référence de la commune I. merci pour tous vos encouragements.

- ❖ A tous mes promotionnaires de la faculté particulièrement notre groupe d'exercice Mary A Ballo, Maciré Sacko, Bangaly Sidibé, Bekaye Keita. Cette thèse est la votre.
- ❖ A mes collègues de travail : pour votre étroite collaboration et les conseils obtenus j'ai passé de bon moment à vos côtés. Je souhaite à toutes et à tous une bonne carrière dans la vie active, pleine de joie et beaucoup de réussite. Amen
- ❖ A tous les personnels de la pharmacie du CHU du point G. recevez toutes et tous mes reconnaissances pour ma profonde gratitude. Que Dieu vous récompense pour vos bienfaits. Amen
- ❖ Tous les internes et personnels du service d'hémato oncologie du point G.
- ❖ Merci a tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail. Que Dieu vous bénisse. Amen



**HOMMAGES
AUX MEMBRES
DU JURY**

A notre Maître et président du jury,

Professeur Soukalo Dao,

Professeur d'infectiologie à la Faculté de médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie.

Maître de conférences en infectiologie à la FMPOS

Chercheur du SEREFO sur le VIH/TB à la FMPOS

Cher maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce jury, malgré vos multiples sollicitations. C'est avec une extrême rigueur que vous avez participé à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Nous vous remercions pour l'enseignement de qualité que vous nous avez transmis et vous exprimons notre profonde gratitude et notre profond respect.

Nous prions le bon Dieu pour qu'il vous donne une longue vie et une très bonne santé. Amen

A notre Maître et juge : Docteur Boubacari Ali Touré

AFS : Attestation de Formation Spécialisée en hématologie clinique.

CES en hématologie biologie, Assistant en hématologie

Cher maître

Vous nous donnez un immense honneur, en acceptant de juger ce travail. Nous avons été marqués par votre accueil, votre disponibilité et votre culture scientifique. vos remarques et suggestions ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail. Merci

A notre Maître et juge :

Docteur Abdramane Alou Koné Praticien Hospitalier à l'unité
d'Oncologie du CHU du point G

Nous ne serons pas fatigués de vous remercier car vous êtes un
médecin exemplaire par vos comportements.

Nous ne vous oublierons jamais à cause de votre aide pour la
réalisation de ce travail. Que Dieu vous donne une longévité et la
santé. `

A notre Maître et co-directeur de thèse

Docteur Sékou Bah

Docteur à la pharmacie du CHU du point G

Spécialiste en pharmacologie,

Maître assistant à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto

Stomatologie

Cher maître ;

Nous ne saurions jamais trouver de mots pour témoigner notre reconnaissance, non seulement pour l'intérêt que vous portez à ce travail, mais aussi, la simplicité avec laquelle vous nous avez accueillis. Vous avez été l'initiateur de ce sujet et vous l'avez suivi tout au long de sa réalisation, en lui apportant toutes vos qualités scientifiques.

Votre disponibilité nous a permis d'apprécier en vous vos éminentes qualités humaines et scientifiques.

Votre rigueur dans la démarche scientifique, votre amour pour le travail bien fait et votre ponctualité font de vous un maître exemplaire pour la jeune génération.

Soyez rassuré de notre profonde reconnaissance et veuillez recevoir nos sincères remerciements.

Ce travail est le votre.

A notre Maître et directeur de thèse :

Professeur Elimane Mariko

Professeur de pharmacologie à la faculté de Médecine de Pharmacie et
d'Odonto Stomatologie

Chargé de mission au service de santé des armées du Mali

Chef de la cellule sectorielle VIH-SIDA-MDAC

Cher Maître

Nous sommes très touchés par votre simplicité, votre disponibilité et également par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail malgré vos multiples sollicitations.

L'occasion nous est enfin donnée de témoigner de toute notre gratitude pour l'enseignement de qualité que vous nous avez donné.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profond attachement.

LES ABREVIATIONS

ABV : Doxorubicine+Bléomycine+Vincristine

ABVD : Doxorubicine+Bléomycine+Vincristine+Déticène

AC : Cyclophosphamide+ Doxorubicine

ADN : Acide désoxyribose nucléique

AT : Doxorubicine+ Docétaxel

CHOP : Doxorubicine+Cyclophosphamide+Vincristine+ Prednisone

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cisplatine- 5fu : Cisplatine+ acide folinique+ Fluorouracile

CMF : Cyclophosphamide+ Méthotrexate+ Fluorouracile

CMV : Vinblastine+Cisplatine+Méthotrexate

COP- INT : Cyclophosphamide+Vincristine

CCI : Le Carcinome Canalaire Infiltrant

CLI : Le Carcinome Lobulaire Infiltrant

CCIS : Le Carcinome Canalaire In situ

DMC : Acide Folinique+Dactinomycine

EBV : Virus d'Epstein-Barr

FEC : 5-Fluorouracile+Farmorubicine+Cyclophosphamide

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie

Folfiri : Fluorouracile+Irinotécan+Acide folinique

Folfox : Oxaliplatine+ Fluorouracile+Acide folinique

HER : récepteur des facteurs de croissance épidermique Humain

HHV : Herpès Virus Humain

IV : Intraveineux

LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique

LBA : Lavage Broncho-alvéolaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LMNH : Lymphomes Malins Non Hodgkiniens

MDH : Maladie de Hodgkin

MOPP : Moutarde azoté, Vincristine, Procarbasine et prednisone

NVB- 5F : Navelbine+ Fluorouracile+ acide folinique

NVB seule : Navelbine

NVB- Cisplatine : Navelbine +Cisplatine

PAF : Ponction à Aiguille Fine

PICC : Peripherally Inserted Central Catheter

TEP : Tomodensitométrie par émission de positron

TNM : Tumeur Nodule Métastase

TXT : Docétaxel

VIH : Virus immuno-difficience-humain

VS : Vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	4
A-Objectif général.....	5
B-Objectifs spécifiques.....	5
I-GENERALITES.....	6
1- Définition.....	7
2- Historique.....	7
3- Caractéristique des cellules cancéreuses.....	8
4- Carcinogénèse.....	9
5- Principales tumeurs cancéreuses.....	10
6- Chimiothérapie.....	19
7- Etude monographique de quelques molécules.....	24
8- Effets secondaires de la chimiothérapie.....	35
9- Cotation OMS des effets toxiques aigus et subaigus des anticancéreux.....	41
II METHODOLOGIE.....	42
II-1 Cadre de l'étude.....	43
II-2 Type d'étude.....	43
II-3 Durée d'étude.....	43
II-4 Population d'étude.....	43
II-5 Critères d'inclusion.....	43
II-6 Critères de non inclusion.....	44
II-7 Collecte des données.....	44
II-8 Déroulement de l'étude.....	44
II-9 Ethique	45

III

RESULTATS.....

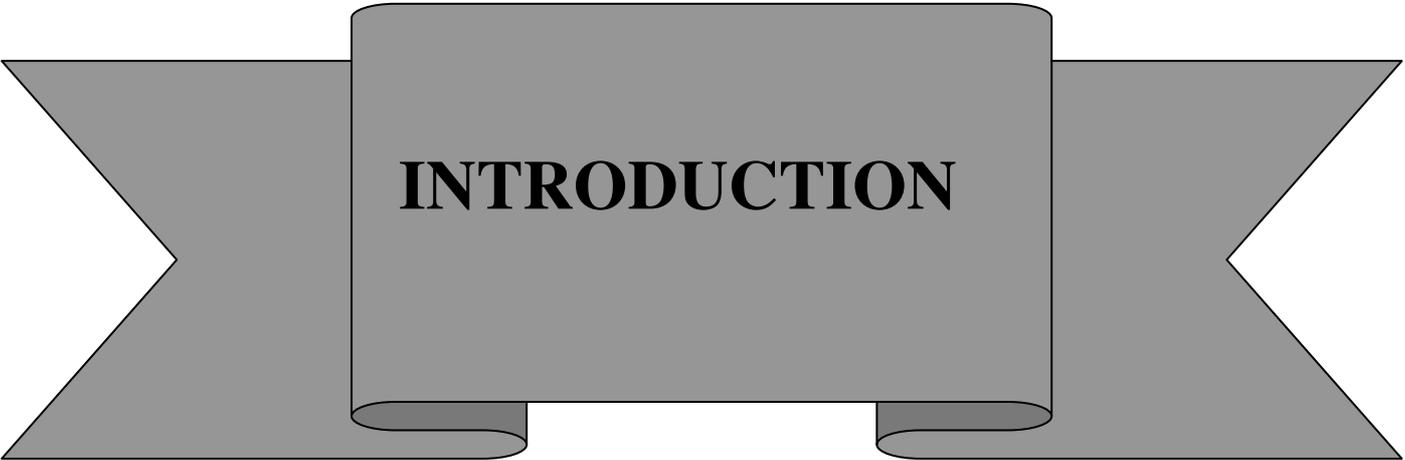
.....46

IV COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....62

V CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....69

VI REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....71

VII ANNEXES.....76



INTRODUCTION

Le cancer est une prolifération anarchique des 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 [1].

Le cancer est la cause de plus de 12% de décès enregistrés chaque année dans le monde, d'avantage que le sida, la tuberculose et le paludisme [2].

Dans le monde en 2000, les tumeurs malignes ont été à l'origine du décès de 12% des quelques 56 millions de malades dépistés soit 6,2 millions [3].

En 2005, ce chiffre est passé à 7,6 millions soit 13% des 58 millions de décès enregistrés au niveau mondial [4].

Les cancers sont responsables de 37% de décès en Afrique subsaharienne, 49% en Europe [5].

En Afrique selon une étude rétrospective la fréquence globale des cancers est de 1,30% [6].

Au Mali la fréquence des cancers est mal connue.

Dans les pays industrialisés, on estime que 40% des habitants seront un jour touchés par cette maladie, et que plus d'un habitant sur cinq finira par en mourir [1]

Les causes des cancers sont encore mal élucidées malgré les progrès de la recherche fondamentale [7 ;8]

L'avancée la plus importante a été la détermination des facteurs de risque :

- génétiques
- viraux (Herpès, E.B.V, Hépatites B, C et D)
- Hormonaux [7 ;8]

Parmi les méthodes de traitement du cancer trois (3) ont été utilisées pendant de longues années :

- La chirurgie
- La chimiothérapie
- La radiothérapie

De nos jours, de nouvelles méthodes sont aussi utilisées qui font partir de la chimiothérapie ce sont :

- L'hormonothérapie
- L'immunothérapie

La prise en charge thérapeutique du cancer est basée sur la chirurgie et la chimiothérapie. La prise en charge des cancers est pluridisciplinaire.

La chimiothérapie est le traitement du cancer par des substances chimiques. Elle permet d'obtenir une rémission complète chez 75% des malades atteints d'une leucémie aigue lymphoblastique (L.A.L) avec une survie de 3ans comprise entre 40 et 60% dans les formes de l'adulte, des rémissions complètes de 90% avec des survies à 5ans comprise entre 60 et 70% et une guérison de 20 à 30% dans les L.A.L de l'enfant [9].

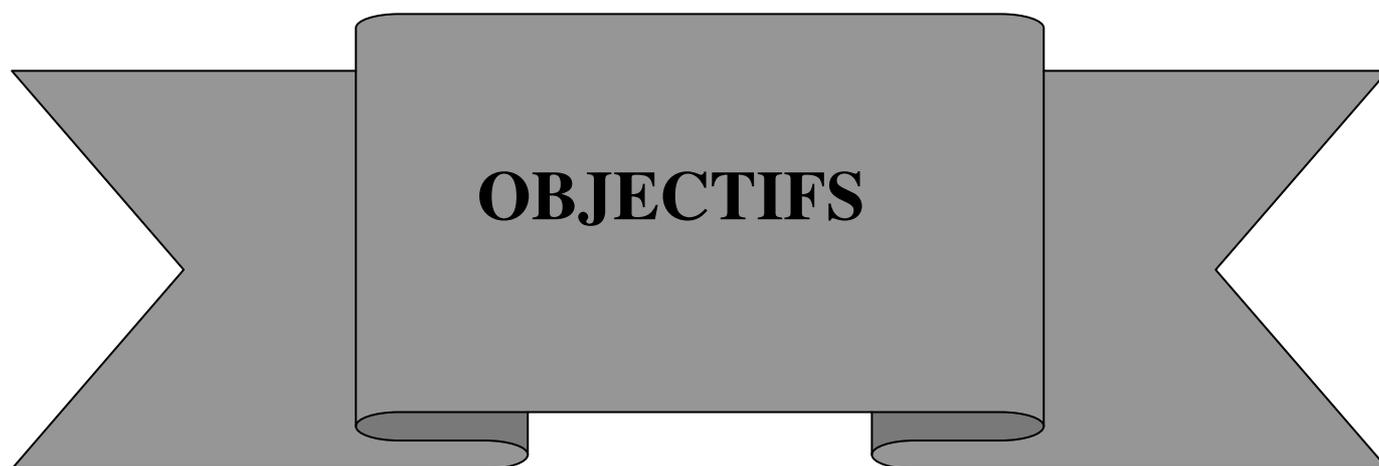
Dans les pays à revenu élevé, le taux de survie à 5 ans est de 50 à 60%. Dans le monde, la moyenne est 30 à 40% [5].

Les principaux problèmes limitant l'utilisation de la chimiothérapie sont la toxicité sur les tissus sains et l'apparition d'une résistance des cellules cancéreuses. Cette toxicité survient dans un délai de 7 à 14 jours, et elle peut être menaçante et nécessite des mesures immédiates par le médecin traitant, souvent une hospitalisation. D'autres doivent être examinés et traités ou prévenus à long terme [10].

Une étude a été faite sur le suivi de la prescription des médicaments anticancéreux dans l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Elle a montré que 100% des enfants ayant reçu un traitement anticancéreux présentaient un effet secondaire [9].

Ceci nous a incité à initier une étude sur les différents effets secondaires des anticancéreux utilisés dans le service d'hémo-oncologie du CHU du point G en médecine adulte.

Pour ce faire nos objectifs ont été les suivants :



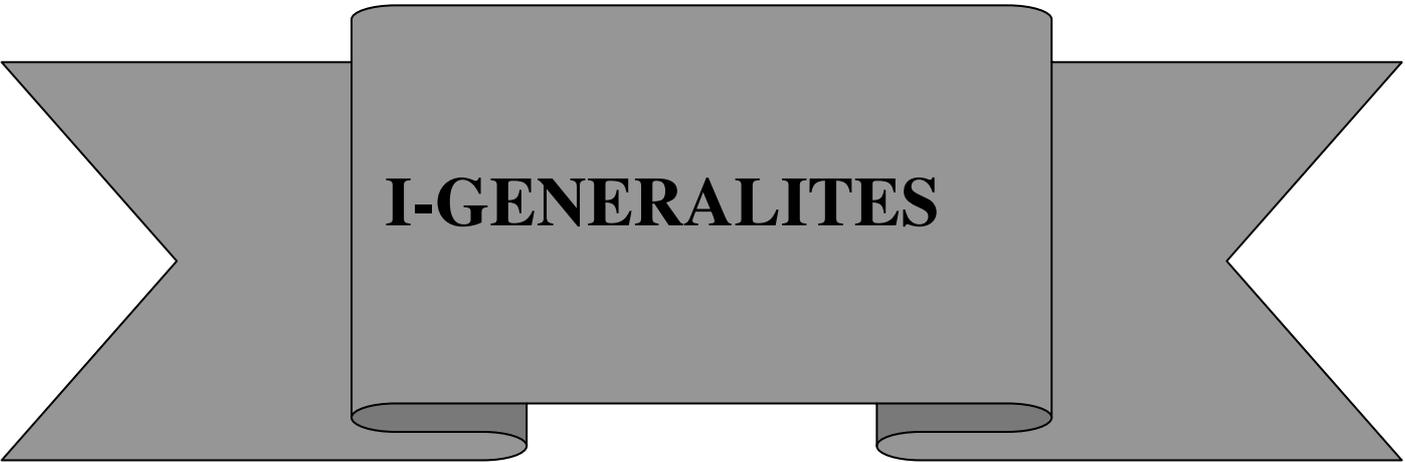
OBJECTIFS

A - Objectif général :

Etudier la prévalence des effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse à l'unité d'hémo-oncologie du CHU du point G.

B - Objectifs Spécifiques :

- 1-Identifier les différents protocoles utilisés pour la prise en charge du cancer chez l'adulte au Mali.
- 2-Déterminer les principaux effets secondaires et leurs délais d'apparition.
- 3-Catégoriser les effets secondaires associés à l'utilisation des médicaments anticancéreux.
- 4-Evaluer l'impact psycho- social des effets secondaires.



I-GENERALITES

1-DEFINITION :

Le cancer est une maladie due à une prolifération cellulaire anarchique [11]. Cette prolifération anarchique s'oppose à la prolifération contrôlée, harmonieuse et le plus souvent intermittente qui caractérise les tissus normaux et qui n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaies ou agressions et les pertes naturelles par vieillissement. Le terme recouvre un vaste ensemble de maladies, cataloguées selon les cellules et les tissus à partir desquels les cancers se forment [11].

2-HISTORIQUE :

L'histoire de la pathologie cancéreuse est très ancienne. Sur quelques momies égyptiennes datant de la cinquième dynastie (environ 2500 ans avant Jésus Christ), on a évoqué des tumeurs osseuses qui touchent principalement des adolescents [12].

C'est HIPPOCRATE (460 – 377 avant Jésus Christ) le père de la médecine grecque, qui donna son nom à la maladie : le mot « cancer » vient du latin grec « karkinos » qui signifie « crabe » ou « pince » et d'où dérive «carcinome » (autre dénomination du cancer). Hippocrate s'appuyait sur la « théorie des humeurs », théorie qui prévaudra jusqu'au milieu du dix - septième siècle [12]. Celle ci expliquait la plupart des maladies, et notamment les cancers, par un déséquilibre entre les quatre substances de l'organisme : la lymphe (ou phlegme), le sang, la bile jaune produite par le foie et la bile noire, supposée produite par la rate. C'est cette dernière humeur qui, selon la théorie, était responsable des cancers [13].

En 1853, Rodolf Virchow, en se basant sur l'étude microscopique des tissus humains pathologiques, affirma que toute cellule vient d'une autre cellule "*omnis cellula e cellula*". En d'autre terme, un cancer vient de la prolifération d'une cellule initiale, dérivant elle même d'une cellule normale, ce qui implique

de supprimer toutes les cellules cancéreuses de l'organisme pour permettre la guérison. Le caractère monoclonal des cancers, venait d'être découvert [13]

3-CARACTERISTIQUES DES CELLULES CANCEREUSES

3.1-LES TUMEURS : [12]

L'ensemble des cellules cancéreuses d'un organisme est une tumeur. En fait, ce terme évoque surtout le cas où les cellules sont rassemblées en une masse (tuméfaction, nodule, ou « grosseur »), ce qui se produit d'ailleurs dans la plupart des cancers. Inversement toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses (ou malignes). La majorité d'entre elles sont bénignes et présente un faible danger pour la santé. Certaines tumeurs bénignes, comme les polypes du colon, peuvent cependant, avec le temps, se transformer en tumeurs cancéreuses.

La principale caractéristique de la tumeur maligne est sa capacité à envahir les tissus voisins, tout en les détruisant. L'invasion se fait par extension directe ou par infiltration

3.2-LES METASTASES : [12]

Le cancer peut aussi contaminer 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 intégrées 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

4-CARCINOGENESE : [12]

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 monoclonale

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 accumulation successive d'anomalies génétiques, au développement du cancer.

5-LES PRINCIPALES TUMEURS CANCEREUSES.

5.1-LE CANCER DU SEIN [14]

Le cancer du sein représente 28% des cancers de la femme ainsi une femme sur dix ou douze à une probabilité de développer un cancer mammaire au cours de la vie. La prévalence de cette maladie est considérable estimée en 1990 à près de 290000 femmes en France. Des facteurs de risque de cancer du sein sont souvent retrouvés à savoir une histoire familiale de cancer de sein, un risque génétique est retrouvé dans 5 à 8% de l'ensemble des cancers de sein on note également un risque hormonal (une longue exposition aux œstrogènes, ou un déséquilibre œstroprogestatif observé au cours de la préménopause) ; un risque lié au régime alimentaire (régime alimentaire riche en graisse et pauvre en végétaux peut expliquer la forte incidence des cancers de sein) auxquels on ajoute les mastopathies bénignes, le tabagisme, la consommation abusive d'alcool, une exposition à des radiations ionisantes.

5.1.1-types histologiques :

Il existe de nombreux types histologiques de cancer du sein :

Le cancer canalaire infiltrant (CCI) 75% des cas le cancer lobulaire infiltrant (CLI) 10% le cancer canalaire in situ (CCIS) les types tubulaire médullaire, mucineux et papillaire, la maladie de paget du sein.

5.1.2-Envahissement lymphatique : le drainage principal se fait vers les ganglions axillaires. Les ganglions de la partie basse de l'aisselle sont envahis les premiers et successivement les ganglions du niveau II en arrière du muscle petit pectoral et du niveau III, sus claviculaire.

5.1.3-Métastases : les sites atteints sont par ordre de fréquence

le squelette, l'appareil respiratoire, le foie, le cerveau, les méninges

5.1.4-Diagnostic :

Signe et symptôme : on note la présence d'un nodule mammaire, un écoulement du mamelon sérosanglant, la maladie de paget, une rougeur, un œdème une chaleur.

5.1.5-Les examens complémentaires : mammographie, l'échographie mammaire, ponction à aiguille fine (PAF) la microbiopsie, biopsie chirurgicale.

5.1.6-Classification TNM des cancers du sein :

- T0 : tumeur non palpable ;
- T1 : tumeur inférieure ou égale à 2cm ;
- T2 : tumeur supérieure à 2cm et inférieure ou égale à 5cm ;
- T3 : tumeur supérieure à 5 cm ;
- T4 : tumeur étendue à la peau (T4A), à la paroi (T4B) aux deux (T4C) et tumeurs inflammatoires (T4D) ;
- N0 : absence de signe d'envahissement ganglionnaire axillaire ;
- N1 : ganglions axillaires métastiques et mobiles ;
- N2 : adénopathies axillaires fixées entre elles ou aux parois de aisselle ;
- N3 : envahissement des ganglions mammaires internes ;
- M0 : absence de métastases ;
- M1 : métastases (adénopathies sus claviculaires incluses) ;

5.1.7-Traitement :

a) Chirurgicales : les modalités sont variables (nodulectomie, mastectomie avec curage ganglionnaire)

b) Radiothérapie postopératoire : elle à pour objectif principal de réduire le risque de récives locales.

c) La chimiothérapie :

Le traitement de référence est une polychimiothérapie avec l'antracycline; de multiples combinaisons ont été utilisées, incluant le FAC ou FEC (fluoro-uracile, adriamycine ou épi-adriamycine, cyclophosphamide), AC (Epirubicine, cyclophosphamide)

d) Hormonothérapie : les options du traitement hormonal adjuvant sont représentées par le tamoxifène, herceptin (anti HER2)

5.2-CANCER DU COL DE L'UTERUS [14]

C'est le premier cancer de la femme au Mali.

Le cancer du col de l'utérus est le 4^e cancer en fréquence chez la femme après le cancer mammaire, recto colique et endométrial en France. Son incidence a diminué ces dernières années grâce à la systématisation des frottis cervicovaginaux.

5.2.1-Diagnostic :

Forme de début : les formes liminaires ou précoces de cancer du col utérin sont peu symptomatiques et sont donc essentiellement mises en évidence lors d'une manœuvre de diagnostic précoce systématique telle que les frottis cervicovaginaux.

5.2.2-Formes invasives :

Dans les stades invasifs de début, ce sont les métrorragies provoquées qui constituent le symptôme le plus fréquent.

La symptomatologie clinique peut s'enrichir lorsqu'il s'agit d'une tumeur localement évoluée : métrorragie spontanées abondantes, leucorrhées fétides douleurs pelviennes, difficultés fonctionnelles vésicales et ou rectales voire névralgie crurale ou sciatique, lymphœdème d'un membre inférieur, signant alors une extension latéropelvienne importante.

5.2.3-Les examens complémentaires :

Lymphographie pédieuse bilatérale, urographie intraveineux radiographie thoracique, examen tomodensitométrie, examen anatomie pathologique.

7.2.4-Modalité thérapeutique :

- a) **La chirurgie :** la conisation, hystérectomie élargie avec lymphadénectomie.

b) **Radiothérapie externe** : elle est destinée à traiter l'ensemble de l'excavation pelvienne.

c) **Curiethérapie** : il s'agit le plus souvent d'un traitement endocavitaire.

d) **la chimiothérapie** :

Essentiellement à basse dose de sel de platine, elle est encore en cours d'évaluation dans des études contrôlées, soit à titre adjuvant (préventif du risque métastatique).

Soit per-radiothérapique pour augmenter les effets de l'irradiation.

5.3-CANCER DU COLON /RECTUM [14]

Le cancer colorectal est une maladie fréquente qui pose un problème important de santé publique.

L'incidence du cancer colorectal est très élevée puisqu'il s'agit du 1^{er} cancer pour l'ensemble des 2 sexes, soit le 3^e cancer chez homme (après le cancer de la prostate et le cancer du poumon) en Europe.

Il présente 15% de l'ensemble des cancers, sa prévalence est estimée à 190400 cas.

5.3.1-Les facteurs de risque :

Les facteurs alimentaires, les facteurs cliniques (syndromes de prédisposition héréditaires, au cancer colo rectal, antécédents familiaux).

5.3.2-Types histologiques :

a) **Macroscopie** : la forme macroscopique la plus fréquente est une tumeur ulcérovégétante ; les formes infiltrantes sont rares.

b) **Microscopie** : le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (95%) développée aux dépens de l'épithélium des glandes de Lieberkhün.

5.3.3-Diagnostic :

Symptômes : les cancers coliques peuvent s'accompagner de douleurs intermittentes, de nausées ou de vomissements, mais sont le plus souvent révélés par un syndrome hémorragique bas ou une complication mécanique à type d'occlusion ou de perforation.

L'obstruction tumorale est classiquement de topographie sigmoïdienne dans un contexte de constipation d'aggravation progressive.

5.3.4-Classification TNM :

- T0 : carcinome in situ purement muqueuse ;
- T1 : tumeur envahissant la sous muqueuse ;
- T2 : tumeur envahissant la musculature (sans la dépasser) ;
- T3 : tumeur envahissant la sous séreuse ou l'espace pérectal en zone sous péritonéale ;
- T4 : tumeur ayant perforé le péritoine vésical ou envahissant directement les organes de voisinage ;
- N0 : pas de localisations ganglionnaire décelée ;
- N1 : métastases dans 1 à 3 ganglions coliques ou pérectaux ;
- N2 : métastases dans 4 ou plus des ganglions péricoliques ou pérectaux ;
- M0 : absence de métastase à distance ;
- M1 : métastase (s) à distance.

5.3.5-Les examens complémentaires :

Le diagnostic du cancer colorectal repose sur la coloscopie qui permet de visualiser la tumeur, de la localiser, de réaliser des biopsies de confirmations diagnostique.

5.3.6-Traitement :

a) **La chirurgie** : la chirurgie colique, la chirurgie rectale, la chirurgie des métastases.

b) **Radiothérapie externe** : elle est complémentaire à la chirurgie.

c) **Curiethérapie** : elle est conservé pour des petits tumeurs du bas rectum.

d) La chimiothérapie: le médicament de base reste le 5-FU potentialisé par l'acide folinique. Cependant, au cours de ces dernières années la chimiothérapie des cancers colorectaux a beaucoup évoluée avec l'arrivée des nouveaux cytotoxiques (irinotécan, oxaliplatine ...) dont l'association synergique avec le 5-FU et l'acide folinique a permis d'accroître l'efficacité antitumorale.

5.4-MALADIE DE HODGKIN [14]

5.4.1-Définition : la maladie de Hodgkin est une prolifération maligne ganglionnaire caractérisée par la présence d'une cellule particulière, la cellule de Sternberg dont l'origine est incertaine, mais qui dans certains cas a pu être démontré comme étant lymphocytaire B.

5.4.2-Epidémiologie : la maladie de Hodgkin (MDH) représente 40% des lymphomes malins. Les patients porteurs d'ataxie télangiectasie ont un risque élevé de MDH, les patients présentant des titres élevés d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr (EBV).

5.4.3-Diagnostic : le signe clinique inaugural le plus fréquent est résumé par l'apparition d'une adénopathie indolore, le plus souvent unique et périphérique. Les premières adénopathies constatées sont en général sus-diaphragmatique, cervicales basses dans 60 à 80% des cas. Les présentations initiales axillaires sont moins fréquentes. Dans un tiers des cas, un syndrome général est associé : fièvre, sueurs profuses, prurit cutané, amaigrissement récent. Le diagnostic est argumenté par une biopsie ganglionnaire. La biopsie doit être chirurgicale et emporter l'ensemble de l'adénopathie choisie, le plus souvent au niveau cervical. La cellule de Sternberg est classiquement indispensable au diagnostic de MDH.

Bilan d'extension : un examen clinique précis répertorie toutes les aires ganglionnaires superficielles atteintes (site, taille, nombre etc...) et évalue la taille du foie et de la rate.

A la radiologie on envisage des clichés du thorax de face de profil complétés d'une tomodensitométrie thoracique, actuellement le TEP (tomodensitométrie, par émission de positron).

Une biopsie médullaire est systématique, évalue la richesse médullaire et recherche une infiltration tumorale. Bilan biologique (sérologie EBV, VIH, hépatite B et C).

5.4.4-Traitement :

- a) **La chirurgie :** elle participe à la démarche diagnostique lors de la biopsie ganglionnaire initiale.
- b) **La radiothérapie :** Le MDH fait partie des maladies connues les plus radiosensibles.
- c) **La chimiothérapie :** l'association médicamenteuse de référence, établie à la fin des années soixante, a été longtemps le protocole MOPP (moutarde azotée, vincristine, procarbazine et prednisone), de rythme mensuel. Donnés pour six mois ou plus. Cependant les effets secondaires du MOPP, aigus (nausée, polynévrite toxicité médullaire) et chroniques (stérilités, seconds cancers), on conduit à développer d'autres associations médicamenteuses aussi efficaces mais moins toxiques en particulier l'ABVD (adriamycine, bleomycine, vélbé et déticène).

5.5-LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS [14]

5.5.1-Définition : les lymphomes malins non hodgkiniens constituent un groupe de maladie biologiquement complexes dont les caractères nosologiques ont considérablement évolué avec le développement des techniques de biologie moléculaire, d'immunohistochimie et de cytogénétique, appliquées à l'anatomie pathologie. Ces lymphomes sont en général d'origines extramédullaires et dépourvues de cellules de Sternberg. Les LMNH s'observent à tout âge et tendent à augmenter en fréquence.

5.5.2-L'étiologie : l'étiologie des LMNH est le plus souvent inconnue, mais de nombreux facteurs peuvent jouer un rôle : les déficits immunitaire génétique ou acquis ; les infections virales (virus d'Epstein-Barr, virus VIH), des anomalies chromosomiques.

5.5.3-Anatomopathologie et classification : le diagnostic de LMNH nécessite une biopsie chirurgicale d'un élément ganglionnaire représentatif ou d'un organe atteint, avec immunophenotypage et études enzymatiques et cytogénétiques ; dans certain cas , le diagnostic est obtenu au moyen d'une biopsie ostéomédullaire. Les trois lymphomes les plus fréquents sont : les lymphomes agressifs à grandes cellules (40% des LMNH) ; les lymphomes indolents folliculaires ; le lymphome de Burkitt.

5.5.4-Diagnostic : il s'agit le plus souvent d'apparition d'adénopathies ou d'une découverte d'une splénomégalie ou d'une localisation viscérale. Les signes cliniques des LMNH sont peu différents de ceux de la MDH à ceci près que : l'extension par contiguïté n'est pas la règle ; l'extension médullaire osseuse et viscérale est précoce et fréquente ; chez l'enfant un syndrome de masse abdominal est le signe le plus fréquent ; la transformation leucémique survient dans 10 à 20% des cas ; l'existence d'une anémie auto-immune avec Coombs positif n'est pas exceptionnelle.

5.5.5-Bilan d'extension : examen clinique, biopsie ostéomédullaire, ponction lombaire, colonoscopie, examen radiologique (échographie et scanner abdominaux, radiographie et scanner thoracique, scanner cérébral) ; examen biologiques (numération formule sanguine plaquettes, fonction rénale, VS, fibrinémie, recherche d'anticorps anti-érythrocytaires).

5.5.6-Principe de traitement :

- a) **La radiothérapie :** la place de la radiothérapie a progressivement diminué au cours des dernières décennies.
- b) **La chimiothérapie :** la chimiothérapie est le moyen thérapeutique essentiel des LMNH. Le traitement repose dans presque tous les cas sur

une polychimiothérapie, l'association de référence étant le CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prédnisone, associée aux anticorps monoclonaux en particulier l'anti CD20 (Rituximab).

5.6-MALADIE DE KAPOSI [14]

Le **sarcome de Kaposi** est lié à l'infection par l'herpès virus humain HHV8.

Ce virus qui existe sous forme endémique en Afrique se développe particulièrement chez les individus co-infectés par le VIH et l'HHV8. L'épidémie de sida a donc provoqué une explosion du nombre de cas de sarcome de Kaposi. En Europe et aux États-Unis, la maladie touche surtout les homosexuels masculins, contrairement à l'Afrique où la transmission semble se faire de façon préférentielle de la mère à l'enfant et d'un enfant à l'autre. Il existe par ailleurs de nombreux porteurs asymptomatiques.

5.6.1-Signes cliniques :Le sarcome tient son nom du nom du dermatologue hongrois, Moritz Kaposi, de l'Université de Vienne, qui l'a décrit pour la première fois en 1872.L'atteinte cutanée débute par une macule qui évolue vers une papule, un nodule puis une plaque ulcérovégétante. Cette lésion est bien limitée, érythémateuse puis violacée, et peut simuler tout d'abord un hématome. Les lésions sont de taille variable, localisées ou généralisées. L'évolution est elle aussi très variable, très lente ou progressant rapidement. L'atteinte muqueuse est observée dans plus de 50 % des cas, buccopharyngée (palatine, gingivale, labiale, jugale, linguale, amygdalienne), ano-génitale ou oculaire. L'atteinte viscérale fait toute la gravité de la maladie de Kaposi, en particulier l'atteinte pulmonaire. Les signes cliniques sont peu spécifiques : toux, dyspnée, fièvre prolongée. Les signes radiologiques sont tardifs, sous forme de nodules flous, mal limités, symétriques, avec éventuellement un épanchement pleural. Le

scanner thoracique, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) et la fibroscopie bronchique sont une aide au diagnostic.

5.6.2-Traitement :

Le traitement de la maladie de Kaposi fait appel à des traitements généraux et/ou locaux. Dans le cadre de l'infection à VIH, le traitement général est indiqué en cas de lésions cutanéomuqueuses extensives et/ou d'atteintes viscérales. Il fait appel à une monochimiothérapie de bléomycine si les lésions cutanées sont étendues et les lésions viscérales peu évolutives. Si les lésions cutanées sont œdématiées et les lésions viscérales graves, il repose sur une polychimiothérapie associant adriamycine, bléomycine, vincristine, et/ou vincristine, vinblastine et anthracyclines.

Le traitement local est indiqué dans le cas d'atteintes cutanéomuqueuses stables et limitées.

6-Chimiothérapie :

6.1-Définition :

La chimiothérapie est le traitement du cancer par les substances chimiques

6.2-Procédures de traitement : [3]

Il y a un certain nombre de stratégies d'administration des substances chimiothérapeutiques utilisées aujourd'hui. La chimiothérapie peut être donnée dans l'intention de guérir, de prolonger la vie et/ou pallier certains symptômes.

On peut combiner la chimiothérapie avec d'autres traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie. Beaucoup de cancers sont traités de cette manière actuellement.

La chimiothérapie combinée est une pratique similaire qui désigne un traitement du patient avec plusieurs médicaments différents et simultanément. Ces substances diffèrent par leur mécanisme d'action et leurs effets secondaires.

L'avantage qu'à type de traitement apporté est la minimisation des chances de résistance pouvant se développer à l'encontre d'un des agents utilisés et/ou des effets secondaires.

Lors d'une chimiothérapie néo-adjuvante (ou traitement préopératoire), la chimiothérapie vise à réduire la tumeur, rendant ainsi une thérapie locale (comme la chirurgie ou la radiothérapie) moins destructive et plus efficace.

A l'opposé, une chimiothérapie adjuvante (ou post-opératoire) est utilisée quand la présence de la tumeur est peu visible, mais il y a alors des risques de récurrence : cela peut en effet réduire les chances de résistance développée dans le cas du développement de la tumeur. Elle est par ailleurs utile pour tuer les cellules cancéreuses qui auraient migré vers d'autres parties de l'organisme. Cette thérapie se révèle très efficace dans le cas de nouvelles tumeurs qui croissent et dont les cellules se divisent rapidement, et qui sont donc très sensibles au traitement.

Beaucoup de chimiothérapies nécessitent que le patient puisse supporter le traitement. La performance diagnostique est souvent utilisée comme mesure pour déterminer si un patient peut recevoir une chimiothérapie ou si l'on doit réduire la dose administrée.

6-3 Modes d'administration :

Habituellement la chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse (IV). Selon le patient, le cancer, le stade d'avancement, le type de chimiothérapie et le dosage. Le traitement par voie intraveineuse sera appliqué soit à des patients restant hors de l'hôpital et n'y venant que pour le traitement, soit à des patients devant être admis pendant plusieurs jours voire plusieurs mois dans l'hôpital. Dans certains cas, le traitement est administré par voie orale (la prednisone, le melphalan , la gemcitabine ect...). Pour une administration par intraveineuse continue, fréquente ou prolongée, plusieurs systèmes peuvent être installés chirurgicalement dans le système vasculaire afin d'y maintenir un accès. Les systèmes fréquemment utilisés sont :

- le cathéter de Hickman (ou cathéter tunnellisé)
- le port-a-cath (ou chambre à cathéter)
- la ligne de PICC (Peripherally inserted central catheter ou cathéter central inséré périphériquement)

Ceux-ci ont un très petit risque d'infection, et ont moins de risques de provoquer une thrombose veineuse profonde (phlébite) ou une extravasation (fuite du produit en dehors du vaisseau où il doit être introduit) ; les produits utilisés sont souvent des agents cytotoxiques ou caustiques qui sont dilués dans le sang. Dans le cas d'une extravasation, ces produits peuvent endommager voire tuer les tissus environnants, d'où l'intérêt de ces techniques. Elles abolissent en effet la nécessité d'insertions répétées de canules périphériques. [3]

6.4-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 antitumoraux. 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 ; le mésylate d'imatinib, qui cible directement une anomalie moléculaire dans certains types de cancer (leucémie myéloïde chronique et les tumeurs stromales gastro-intestinales).

D'autres médicaments modifient le comportement des cellules tumorales sans pour autant attaquer directement les cellules. On utilise notamment des hormones pour ce genre de thérapie adjuvante.

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, approximée par un calcul à partir de sa taille et de son poids.

6.4.1-Agents alkylants :

Les agents alkylants sont ainsi nommés grâce à leur capacité à ajouter un groupe alkyle à un grand nombre de groupes électronégatifs dans certaines conditions (présentes dans les cellules cancéreuses). Ils arrêtent la croissance de la tumeur en liant ensemble les nucléotides guanines dans la double hélice d'ADN, attaquant ainsi directement l'ADN. Les deux brins ne peuvent ainsi pas se dérouler ni se séparer, entraînant pour la cellule une incapacité à répliquer son ADN : la cellule ne peut alors plus se diviser. Ces agents n'agissent généralement pas spécifiquement, certains nécessitent une conversion *in vivo* en substances actives (par exemple le cyclophosphamide).

Exemples : cisplatine ; carboplatine (ou paraplatine) ; ifosfamide ; chlorambucil ; busulfan ; thiotépa.

6.4.2-Anti-métabolites :

Les anti-métabolites prennent la place des purines ou des pyrimidines qui sont les composants élémentaires de l'ADN, les nucléotides. Ces éléments ne peuvent alors pas s'incorporer à l'ADN lors de la phase S du cycle cellulaire, arrêtant ainsi le développement et la division cellulaire.

Les anti-métabolites se répartissent en trois groupes selon le type de cible qu'ils atteignent :

-Les antipyrimidines : Par exemple le 5-fluoro-uracile (5FU) qui inhibe la thymidylate synthase.

-Les antipyrines : La fludarabine inhibe l'ADN polymérase, l'ADN primase et l'ADN ligase I et est exclusivement active lors de la phase S (étant donné que ces enzymes sont très actives lors de la réplication cellulaire).

Les antifolates : Le méthotrexate (antagoniste du folate) inhibe la dihydrofolate réductase, enzyme essentielle à la synthèse des purines et des pyrimidines.

L'hydroxyurée peut également être classée parmi les anti-métabolites.

6.4.3 Alcaloïdes végétaux :

Ces alcaloïdes sont des dérivés de végétaux et bloquent la division cellulaire en empêchant la synthèse des microtubules et la formation du fuseau mitotique. Ce fuseau est vital pour la division cellulaire, qui ne peut alors plus s'effectuer.

Exemples :

Les vinca-alcaloïdes comme la vincristine, la vinblastine ou la vinorelbine qui se lient à des sites spécifiques de la tubuline, inhibent l'assemblage des tubulines en microtubules.

Le nouveau groupe de taxanes (paclitaxel «de *Taxis brevifolia* » avec son dérivé synthétique docétaxel) inhibe la division en stimulant la polymérisation des tubulines, améliorant la formation et la stabilité des microtubules. Ceux-ci ne peuvent alors pas se dégrader, et les chromosomes ne peuvent plus migrer vers les pôles du noyau.

Les épothilones, produits d'une myxobactérie, ont le même mécanisme d'action que les taxanes, et semblent avoir une activité anticancer similaire.

6.4.4-Inhibiteurs de la topoisomérase :

Les topoisomérases sont des enzymes essentielles qui maintiennent la topologie de l'ADN. L'inhibition de la topoisomérase de type I ou de type II gêne à la fois la transcription et la réplication de l'ADN en dérangeant le super enroulement de l'ADN.

Exemples d'inhibiteurs du type I : dérivés de la camptothécine.

Exemples d'inhibiteurs du type II : amsacrine ; anthracyclines ; dérivés de l'épipodophyllotoxine.

6.4.5-Antibiotiques antitumoraux :

Il y a beaucoup d'antibiotiques antitumoraux différents, mais en général ils empêchent la division cellulaire par plusieurs moyens :

- liaison à l'ADN en s'intercalant entre deux bases de nucléotides adjacents et en les empêchant de se séparer ;

- inhibition de l'ARN empêchant la synthèse d'enzymes ; gêne de la réplication cellulaire.

Ils sont produits par diverses souches de la bactérie *Streptomyces*. Exemples : Anthracyclines : doxorubicine et daunorubicine (qui inhibent aussi la topoisomérase II) ; Actinomycine D ; mitomycine C ; plicamycine ; bléomycine. Ce dernier agit de manière unique en oxydant le complexe ADN-bléomycine-Fe(II) formant ainsi des radicaux libres, qui induisent des dommages et des aberrations chromosomiques.

7-ETUDE MONOGRAPHIQUE DE QUELQUES MOLECULES

7.1-ADRIAMYCINE OU ADRIBLASTINE

7.1.1-DCI : Doxorubicine

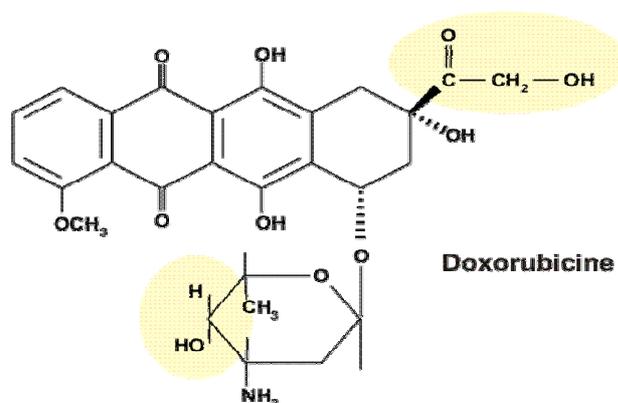


Figure N°1: Structure chimique de la Doxorubicine [15]

7.1.2-Mécanisme d'action : [15]

La Doxorubicine (ADM) ; se fixe rapidement sur les structures nucléaires de la cellule bloquant la synthèse de l'ADN et de l'ARN. C'est un agent intercalant au niveau de l'ADN.

Il est probable qu'elle agit aussi en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase II.

Posologie usuelle : 40 à 100 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines parfois à plus petites doses en hématologie (25 mg/m²).

7.1.3-Principales indications :[17]

- ✓ Cancer du sein (75 à 100 mg/m²),
- ✓ Lymphome non Hodgkinien,
- ✓ Plus rarement tumeurs ovarienne, vésicale ou gastrique,
- ✓ Tumeurs solides de l'enfant,
- ✓ Maladie de Hodgkin.

7.1.4-Mode d'administration : voie IV stricte plutôt en perfusion courte (20 minutes).

7.1.5-Préparation : dilution de la solution reconstituée dans 100 ml de G5% ou NaCL à 0,9%. La solution diluée est stable 24 heures à température ambiante ou 48 heures au réfrigérateur. La solution est à conserver à l'abri de la lumière.

7.1.6-Toxicité :

- **Toxicité hématologique :** importante portant sur toutes les lignées. Risque de neutropénie fébrile avec ce produit apparaissant après le 8^{ème} jour d'administration.
- **Toxicité cardiaque :** risque de cardiomyopathie en fonction de la dose cumulée. Risque important au-delà d'une dose cumulée de 550mg/m². Dose à risque seuil plus bas en cas de radiothérapie médiastinale associée ou de maladie cardiaque préexistante. Dose à risque majoré en cas d'oxygénothérapie. Surveillance systématique par échographie lors du bilan initial puis au-delà de 300mg/m² (plus tôt si facteur de risque).
- **Alopécie :** presque complète avec ce produit débutant trois semaines après la 1^{ère} administration. Prévention par casque hypothermique possible mais succès dans moins de 50% des cas.

- **Toxicité cutanée :** risque de nécrose cutanée importante en cas d'extravasation. Prévention : bonne voie veineuse et pose d'une chambre implantable envisagée systématiquement.
- **Risque de stomatite :** au décours de la chimiothérapie. Prévention : bonne hygiène buccodentaire et bains de bouche quasi-systématiques par association antifongique bicarbonate à 14 pour 1000 et antiseptique type ELUDRIL ou HEXTRIL.
- **Risque leucémogène :** non négligeable. Nécessite d'une surveillance hématologique régulière au décours du traitement par cette molécule.

7.2- CYCLOPHOSPHAMIDE

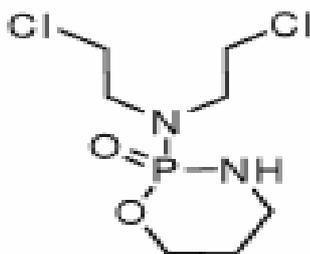


Figure N°2: Structure chimique de Cyclophosphamide [16]

7.2.1-Mécanisme d'action : [16]

Le Cyclophosphamide est un agent alkylant bi fonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées.

Il agit après transformation dans l'organisme. La moutarde phosphoramidate est responsable de la cytotoxicité.

Elle induit des pontages bis fonctionnels sur l'ADN.

7.2.2-Pharmacocinétique :

La biodisponibilité moyenne de la forme orale est de 90%.

Faible passage des métabolites actifs dans le LCR (20%).

Le Cyclophosphamide auto induit son métabolisme hépatique lors d'administration fractionnée.

Il est excrété principalement sous forme de métabolites et en partie inchangé dans les urines.

Demi-vie : 6 à 10 h, chez l'enfant de 1 à 6 h.

7.2.3-Posologie usuelle :[17]

- ✓ IV : 500 à 1000 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines.
- ✓ Per os : 50 à 100 mg/m²/jour.

Possibilités de dose plus importantes en hématologie.

7.2.4-Principales indications : elles sont multiples

- ✓ Cancer bronchique (à petites cellules).
- ✓ Adénocarcinome mammaire (en association avec un antracycline).
- ✓ Hématologie (lymphome malin non Hodgkinien et maladie de Hodgkin).
- ✓ Quelques indications non oncologiques dans certaines maladies auto-immunes (à petites doses, per os).

7.2.5-Mode d'administration :

- ✓ Per os
- ✓ En perfusion courte (1heure).

7.2.6-Préparation-Reconstitution : chlorure de sodium à 0,9% ou glucosé à 5%. Concentration maximum 10mg/ml.

7.2.7-Toxicité :

- **Toxicité hématologique :** importante touchant les globules blancs et les plaquettes, dose dépendante.
- **Toxicité digestive :** moyenne à importante nécessitant des sétrons (ZOPHREN, KYTRIL).
- **Toxicité rénale :** risque de cystite hémorragique surtout dans les fortes doses (élimination d'un métabolite urinaire actif). Prévention : assurer une bonne diurèse en cours et après l'administration IV. En cas de fortes doses, utilisation en association à du Mesna (UROMITEXAN).

- **Risque leucémogène** : non négligeable comme tous les agents alkylants. Contrôle régulier de la numération formule sanguine au décours du traitement.
- **Alopécie** : fréquente et souvent importante. Possibilité de prévention par casque hypothermique en cas de perfusion courte.

7.3-CISPLATINE

7.3.1-DCI : cisplatine.[17]

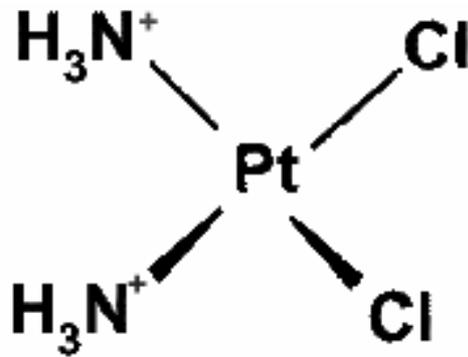


Figure N°3 : Structure chimique de la Cisplatine [18]

7.3.2 Mécanisme d'action : [18] les sels de platine sont des agents proches des alkylants dans leur mécanisme d'action. Ils forment des liens chimiques très forts entre les différents brins de DNA et à l'intérieur d'un brin de DNA lui-même. Le Cisplatine nécessite une hydratation pour réagir avec les bases. La disposition 'cis' des radicaux chlore et ammonium est indispensable à l'action de la cisplatine, car elle assure une certaine planéarité à la molécule. Les autres formes (formes trans-) sont totalement inactives

7.3.3-Posologie usuelle : [17] 50 à 100mg/m² par cure réparti en un ou plusieurs jours.

7.3.4-Principales indications : drogue très utilisée dans de nombreuses tumeurs solides : cancer bronchique, cancer ORL, cancers digestifs (estomac, pancréas), cancer de vessie, cancer du testicule ...

7.3.5-Mode d'administration : voie I.V. stricte en perfusion courte (1mg/minute).

7.3.6-Préparation : dilution de la solution reconstituée dans 100ml de G5 % ou Na Cl à 0,9 %. La solution diluée est stable 24 heures à température ambiante ou 48 heures au réfrigérateur. La solution est à conserver à l'abri de la lumière.

7.3.7-Toxicité :

- ✓ **Toxicité hématologique :** faible pour les globules blancs et les plaquettes. Toxicité sur la lignée rouge fréquente et augmentant avec la dose cumulée. Indication très fréquente de l'erythropoïétine en cas de traitement au long cours par la cisplatine.
- ✓ **Pas d'alopécie avec ce produit.**
- ✓ **Toxicité rénale:** problème majeur lié à ce produit: risque de nécrose tubulaire et d'insuffisance rénale aigue oligo-anurique. Prévention essentiellement basée sur une hydratation importante encadrant l'administration de ce produit (3 à 4 litres de soluté par 24heures en cas d'administration sur une journée, 2 à 3 litres par 24 heures en cas d'administration sur plusieurs jours). Surveillance systématique de la créatinine avant chaque cure. Nécessité de maintenir une bonne hydratation per os après la sortie hospitalière (plus de 2 litres par 24 heures) dans les 8 jours suivant l'administration du produit. Risque de toxicité majoré en cas d'association à d'autres produits néphro-toxiques (diurétiques, aminosides + + +). Se méfier des administrations concomitantes de produit de contraste lors des examens radiologique : respecter un intervalle de 8 jours entre un examen avec un produit de contraste iodé et l'administration de cisplatine.

- ✓ **Toxicité digestive :** autre problème majeur avec ce produit : risque de nausées et de vomissement sévères à la fois immédiat et retardé. Prévention des risques immédiats par administration de sétrons (ondansetron) associés aux corticoïdes (méthyle prédnisolone 40 à 120mg/jour) et aux antiémétiques classiques (methoclopramide). Prévention des risques retardés + + + après la 48^{eme} heure pouvant durer jusqu'à une semaine, car du fait des vomissements, risque de déshydratation et de majoration de la toxicité rénale du produit, par corticoïdes (PREDNISONNE ½ à 1mg/kg 2 à 4 jours, sétrons, utilisation d'anorectiques en gouttes type Haloperidol).
- ✓ **Toxicité auditive :** souvent liée à la toxicité rénale. Augmente avec la quantité cumulée.
Audiogramme systématique avant traitement et en cours de traitement : prudence si anomalie de l'audiogramme lors du bilan initial car risque de surdité rapidement irréversible.
- ✓ **Toxicité neurologique :** risque important de neuropathie lié aux doses cumulées : débute par une paresthésie des extrémités et abolition des réflexes ostéo-tendineux. Au-delà risque d'aggravation rapide des symptômes avec réversibilité souvent incomplète à l'arrêt du traitement.
Prévention : surveillance neurologique importante et arrêt ou diminution de la posologie dès le début des premiers symptômes ; voire substitution éventuelle par CARBOPLATINE.
- ✓ **Pas d'alopécie.**

7.4-METHOTREXATE

7.4.1DCI : Méthotrexate [17]

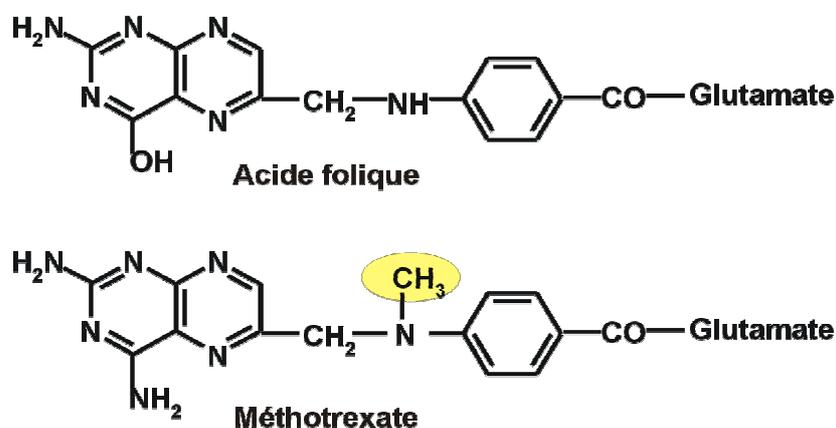


Figure N°4 : Structure chimique de méthotrexate [15]

7.4.2-Mécanisme d'action : [15]

Le Méthotrexate inhibe la Dihydrofolate réductase, une enzyme catalysant la conversion du Dihydrofolate en tétrahydrofolate, la forme active du folate. Il s'agit donc d'une inhibition de la voie des folates dès sa première étape.

L'acide N5-N10 méthylène tétrahydrofolique étant nécessaire à la synthèse de novo des purines et de la thymidine, le Méthotrexate inhibe la synthèse de l'ADN. Ce faisant, il inhibe également, sous forme polyglutamylés, l'amidophosphoribosyl transférase, et augmente le taux intracellulaire de phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP).

L'acide 5-méthyl tétrahydrofolique sert de donneur de méthyle pour la régénération de méthionine à partir d'homocystéine, la méthionine étant adénosylée en S-adénosyl méthionine, donneur de méthyle pour l'ADN, les protéines, ... Le Méthotrexate perturbe donc ces fonctions

En bref, le Méthotrexate est un cytostatique sélectif de la phase S de la réplication cellulaire, plus actif sur les cellules à prolifération rapide (comme les cellules malignes ou myéloïdes, inhibant donc leur croissance et leur prolifération.

L'inhibition de l'amidophosphoribosyl transférase : les dihydrofolates polyglutamylés exercent cet effet de manière physiologique. Ils stimulent ainsi la synthèse de novo des pyrimidines, ainsi que la voie de capture des purines. Toutefois, cet effet diminue lorsque les cellules entrent en phase de réplication, puisque le taux intracellulaire de dihydrofolate tend à diminuer pour fournir le tétrahydrofolate nécessaire à la synthèse nucléotidique.

7.4.3-Posologie usuelle :[17] très variable selon les indications :

- ✓ 10 à 15 mg/ m², une fois par semaine.
- ✓ 30 à 40 mg/ m² mensuel.

Quelques indications avec posologie beaucoup plus importante : plusieurs grammes / m² dans les indications hématologiques (lymphomes de haut grade).

7.4.4-Principales indications :

- ✓ Choriocarcinome placentaire et mole hydatiforme.
- ✓ Lymphome et leucémie aigue.
- ✓ Certains sarcomes surtout en pédiatrie (ostéosarcome).
- ✓ Indications non cancérologiques : polyarthrite rhumatoïde et sclérose en plaque.
- ✓ Rares indications en intrarachidien dans les méningites carcinomateuses et en hématologie.

7.4.5-Mode d'administration : per os, perfusion courte, intrarachidien (en hématologie).

7.4.6-Toxicité :

- ✓ **Toxicité hématologique :** variable avec la dose. Possibilité de contrôle de la leucopénie avec administration d'acide folinique après injection.

- ✓ **Toxicité digestive** : souvent importante avec diarrhée.
- ✓ **Stomatite** : prévention par bonne hygiène bucco-dentaire et bains de bouche systématiques (voire ordonnance ci-jointe).
- ✓ **Toxicité hépatique non négligeable.**
Prévention : surveillance des transaminases.
- ✓ **Toxicité neurologique** : possible surtout en cas de fortes doses dans les injections intrarachidiennes et radiothérapie cérébrale concomitante.
- ✓ **Alopécie** : modérée (si augmentation des doses).

7.5- VINCRISTINE

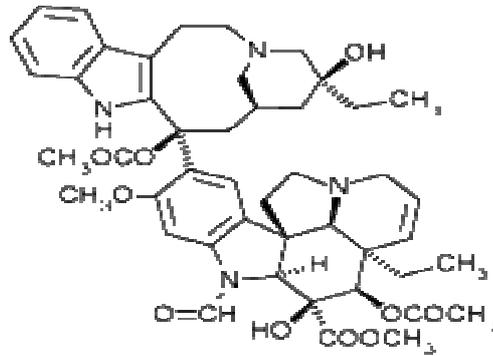


Figure N°5 : Structure chimique de Vincristine [19]

7.5.1-Mécanisme d'action : [19]

La vincristine (Oncovin) est un vinca-alcaloïdes, qui, comme la vincalécoblatine, entraîne un arrêt en métaphase de la division cellulaire, par fixation sur la tubuline intracellulaire du fuseau.

7.5.2-Indications :[17]

Les indications sont variées et s'insèrent le plus souvent dans des protocoles de polychimiothérapie :

- Myélome,
- Neuroblastes,
- Néphroblastomes,

- Leucémies aiguës lymphoblastique,
- Maladie de Hodgkin,
- Lymphomes non hodgkinien
- Cancer du poumon,
- Cancer du sein,
- Cancer du col utérin
- Rhabdomyosarcomes
- Tumeurs embryonnaires de l'enfant,
- Sarcomes d'Ewing,
- Ostéosarcomes,
- Cancer de vessie.

7.5.3-Posologie:

Il s'agit d'un traitement à administrer strictement par voie veineuse, et qui est très toxique pour les veines.

La posologie habituelle est de 1,4 mg/m², de surface corporelle chez l'adulte.

Chez l'enfant la posologie est de 1 à 2 mg /m² de surface corporelle

7.5.4-Contre –indications :

- Hypersensibilité aux parabènes
- Hypersensibilité aux vinca-alcaloïdes
- Neuropathie périphérique sévère
- Allaitement
- Grossesse

7.5.5-Effets indésirables :

Alopécie (Fréquent), Toxicité neurologique (Fréquent), Toxicité digestive (Rare), Hypersensibilité(Rare), Toxicité hématologique (Rare), Trouble endocrinien (Rare), Toxicité cardiaque(Rare), Toxicité pulmonaire (Rare), Céphalée (Rare), Fièvre (Rare), Trouble tensionnel (Rare), Douleur (Rare), Azoospermie(Rare)

8- LES EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOThERAPIE : [20]

8.1-Définition : La chimiothérapie est un traitement visant à détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur développement.

Son action n'est pas spécifique car les cellules cancéreuses n'ont pas de spécificité particulière, la chimiothérapie va donc toucher aussi bien les cellules saines que néoplasiques.

Ceci explique alors les nombreux effets secondaires touchant presque tous les tissus.

8.2- L'alopecie :

C'est un des effets secondaires les plus rencontrés lors d'un traitement par chimiothérapie.

Elle n'est pas définitive mais entraîne un problème psychologique important chez la personne suivant un traitement au long cours.

Certains produits sont plus alopeciants comme les cis-platines, les anthracyclines....

Il existe quelques mesures préventives à mettre en place :

- prévenir le patient de ce genre de problème et du côté réversible de l'alopecie
- proposer le port d'une perruque et cela avant le début du traitement
- on peut prévenir la chute des cheveux par le port d'un casque réfrigérant ou la mise en place d'un garrot autour de la tête 5 à 10 minutes avant l'injection et 2 heures après.

Il faut protéger les oreilles avec du coton ou des pansements

Ceci ne fonctionne pas à chaque fois il faut bien sûr garder à l'idée que les cheveux peuvent quand même tomber.

Ce casque est contre-indiqué dans les cancers néoplasiques des bronches, dans les métastases crâniennes, dans les tumeurs leucémiques, dans les tumeurs cérébrales...

8.3- L'infection :

Le risque infectieux est majeur chez le malade, c'est une grande cause de mortalité.

Tous les agents infectieux sont en cause : bactéries, virus, champignons, parasites...

La plupart du temps l'infection est due à des gestes thérapeutiques:

- les cathéters centraux, sondes, alimentations...
- la chimiothérapie elle-même car elle est neutropénisante au point d'entraîner une aplasie transitoire ou durable par atteinte de la moelle osseuse

8.3.1-Signes d'apparition d'une infection :

- Hyperthermie supérieure à 38.5 ou hypothermie
- frissons

8.3.2-Préventions:

- Mesures d'hygiène générales, buccales, soins de cathéter central
- Suivi de la NFS
- Antibiotiques à large spectre en cas de suspicion d'infection

8.3.3-Traitement:

- Aplasie transitoire:
 - ✓ Hospitalisation en cas d'hypothermie > 38.5 (3 jours minimum)
 - ✓ Isolement du malade (chambre stérile et limitation des visites...)
 - ✓ Surveillance clinique (pouls, tension, température, diurèse)
 - ✓ Surveillance biologique: NFS, ionogramme
 - ✓ Recherche du germe en cause (hémoculture, prélèvement bouche, nez, gorge, ECBU, coproculture, prélèvement au niveau du cathéter)
 - ✓ Mise en place d'une antibiothérapie dès la mise en évidence des germes et de l'antibiogramme correspondant et mise en place de soins locaux buccaux, cathéters, muqueuses...
- Aplasie durable:
 - ✓ Hospitalisation de 30 à 100 jours.

- ✓ Isolement en chambre stérile avec lit à flux laminaires si possible
- ✓ Antibiothérapie adaptée dès que possible
- ✓ Décontamination digestive
- ✓ Complément de traitement par des culots globulaires et plaquettaires si besoin.

8.4- La myélotoxicité :

La toxicité hématologique est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des anticancéreux.

La chimiothérapie touche les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation en épargnant les autres cellules souches

Le mélange de plusieurs traitements majore la toxicité hématologique

8.4.1- La leuconutropénie:

C'est la première manifestation de la myélosuppression.

Elle est grave si le nombre de globules blancs est inférieur à 1500/mm³ et les neutrophiles inférieurs à 500/mm³.

Elle s'accompagne le plus souvent d'accidents infectieux nécessitant une antibiothérapie et des transfusions ainsi qu'un isolement en chambre stérile.

Une nouvelle chimiothérapie ne pourra se faire que par remontée des lignées.

8.4.2-Anémie:

Elle apparaît après plusieurs semaines de traitement, elle est d'installation progressive.

Elle est peu gênante et apparaît sous forme de dyspnée, de pâleur, d'hypotension et de fatigue.

Le traitement est la transfusion de culots iso groupe et iso rhésus. L'anémie elle est plus fréquente avec le méthotrexate, l'adriamycine....

8.4.3- La thrombopénie :

Le risque hémorragique devient grave quand le nombre de plaquettes est inférieur à 30000/mm³ et sera majoré en cas de fièvre, de méningite chez l'enfant.

Elle se traduit par du purpura, des épistaxis, des gingivorragies.

Le traitement consiste en des transfusions iso groupes de concentrés plaquettaires

La thrombopénie est plus fréquente avec la mithramycine et les nitroso-urées

8.5- Les troubles digestifs:

8.5.1- Les nausées et les vomissements :

Ils peuvent survenir dès le début du traitement et entraînent des complications physiques et psychologiques supplémentaires.

La prise de cyclophosphamide ou de cisplatine entraîne des vomissements fréquents et pendant plusieurs heures après l'injection.

Leur intensité et leur fréquence est très difficile à supporter et peuvent amener à un refus du traitement.

Les vomissements répétés peuvent induire des effets secondaires sévères comme les ulcérations et/ou hémorragie digestives, troubles métaboliques avec déshydratation et dénutrition.

Chaque patient est différent, donc la tolérance varie d'une personne à une autre à un traitement identique c'est pour cela que tous les traitements doivent être bien adaptés à chaque patient.

La prise d'antiémétiques se fait pratiquement en systématique surtout avec le cisplatine, ils sont utilisés soit en monothérapie (un seul à forte dose), en bi thérapie (associations corticoïdes/neuroleptiques), en traitements associés (prémédication administrée la veille de la chimiothérapie dans le cas de vomissements d'anticipation)

8.5.2- L'anorexie:

8.5.3- La constipation :

Souvent associée à l'iléus paralytique, se voit avec les alcaloïdes de la pervenche

8.5.4- La diarrhée:

Elle est rare

8.6-Atteinte des muqueuses :

Le plus souvent c'est une atteinte des muqueuses digestives, elle se retrouve sous forme de mucite, stomatite, gingivostomatite...surtout sous 5-FU, méthotrexate, bléomycine...

Ceci exige donc une hygiène buccale et dentaire importante plusieurs fois par jour.

Des cystites hémorragiques sont possibles avec le cyclophosphamide nécessitant une surveillance de la diurèse et le maintien d'urines alcalines avant et pendant le traitement.

8.7- Complications cardiaques :

- Accidents aigus avec l'adriamycine
- Accidents chroniques à type d'insuffisance cardiaque sous anthracyclines sachant que toute chimiothérapie aggrave les antécédents cardiaques des patients

8.8- Autres complications :

8.8.1- Complications rénales:

Ce sont des tubulopathies (méthotrexate, cisplatine), faire une diurèse forcée et abondante, alcaline avant le début du traitement

8.8.2- Complications neurologiques:

Ce sont des neuropathies périphériques sensitives entraînant des convulsions et des pertes de l'audition

8.8.3- Complications hépatiques:

Il y a une augmentation des transaminases et parfois un ictère sous 6-Mp

8.8.4- Complications pulmonaires :

Elles se traduisent par une fibrose qui est très rare.

8.8.5- Allergie :

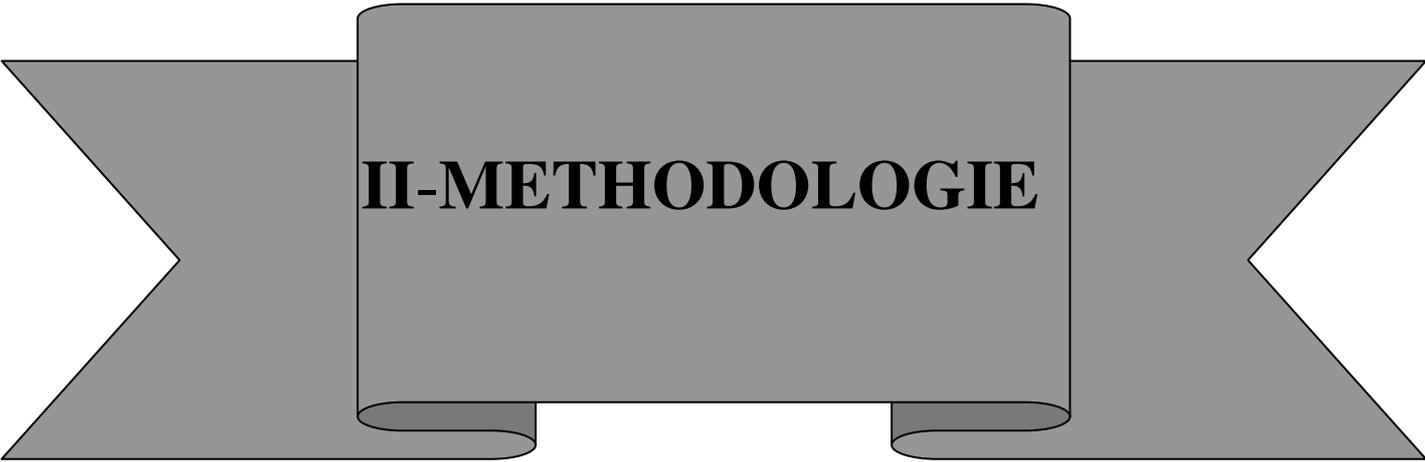
Ceci peut apparaître avec tous les produits chimiothérapeutiques en sachant tout de même que certains sont très allergisants comme le 5-FU et le méthotrexate.

Elle se traduit par des éruptions cutanées, urticaires et au pire sous forme de choc allergique.

8.8.6- Stérilité:

Les troubles sont tardifs, chez la femme il s'agit d'une aménorrhée souvent primaire mais qui peut devenir définitive, chez l'homme c'est une azoospermie qui peut entraîner la stérilité.

Cotation OMS des effets toxiques aigus et subaigus des anticancéreux



II-METHODOLOGIE

1) Cadre de l'étude :

L'étude se déroulera dans le service d'hémo-oncologie du CHU du point G à Bamako. Il s'agit d'un hôpital de 3^{ème} référence du Mali.

L'hôpital du point G comprend vingt quatre (24) services.

Le service d'hémo-oncologie comprend onze (11) salles vingt trois (23) lits ; les personnels sont :

- ❖ Un professeur en hématologie chef du service
- ❖ Trois médecins généralistes
- ❖ Deux internes hospitaliers
- ❖ Trois techniciens supérieurs de santé
- ❖ Trois techniciens de santé
- ❖ Un agent technique de santé
- ❖ Une infirmière auxiliaire
- ❖ Un aide soignant
- ❖ Cinq manœuvres
- ❖ A ceux-ci il faut ajouter les médecins en cours de spécialisation en hématologie ; les étudiants ; les stagiaires des différentes écoles de formation sanitaire.

2) Type d'étude :

Il s'agissait d'une étude prospective transversale basée sur l'étude de la prévalence des effets secondaires liés aux médicaments anticancéreux.

3) Durée d'étude :

L'étude s'est déroulée sur une période de 6 mois de Mars à Août 2009

4) Population d'étude :

Elle a concerné tous les patients suivis pour cancer et ayant reçu une chimiothérapie.

5) Critères d'inclusion :

- Cancer documenté sur le plan histologique.
- Dossier clinique complet.

-Recevant une chimiothérapie.

6) Critères de non inclusion : patient avec cancer mais n'ayant pas reçu de chimiothérapie.

7) Collecte des données :

Nous avons utilisé des fiches d'enquêtes individuelles et les dossiers d'hospitalisation des malades.

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS 12.0.

Le document thèse a été saisi sur le logiciel Word.

8) Déroulement de l'étude :

Pour mener à bien cette étude nous avons procédé à :

- ❖ L'identification du patient : l'âge, le sexe, la résidence
- ❖ La disponibilité des médicaments : c'est l'accès facile des médicaments par les malades. Les médicaments sont donnés gratuitement aux malades. La dispensation des médicaments anticancéreux était conditionnée à la présentation d'une ordonnance comportant :
 - Le nom du patient
 - L'âge du patient
 - Le poids du malade
 - La taille du patient
 - Le nom du produit, son dosage, la posologie
 - Le nombre de cure que le patient doit effectuer
 - Le caché et la signature des médecins retenus pour la prescription des médicaments anticancéreux.
- ❖ La détermination des différents types de cancer (les cancers solides : cancer de sein, cancer du col de l'utérus, les sarcomes, cancer colon/rectum et les cancers du sang : LMNH, Leucémies).
- ❖ La détermination de la ou des molécule(s) utilisée(s).

- ❖ La détermination des protocoles thérapeutiques en fonction du type de cancer.
- ❖ L'identification des effets secondaires ainsi que le grade de toxicité.
Le grade de toxicité est le degré de sévérité des effets secondaires.
- ❖ Les principaux effets secondaires les plus dangereux (anémie sévère, leucopénie, neuropathie, diarrhée, vomissement, toxicité cardiaque, toxicité rénale).

9) L'éthique :

- Le consentement éclairé : expliquer aux malades que l'étude ne porte pas sur un essai des médicaments mais uniquement sur la disponibilité et les effets secondaires des médicaments.
- Expliquer aux malades en cas d'effets secondaires les médicaments prescrits par le médecin seront achetés par le malade.
- La confidentialité : la maladie reste secrète entre le médecin et le malade parfois l'accompagnant du malade car les effets secondaires des anticancéreux sont souvent honteux pour certains malades.
- Les effets secondaires des anticancéreux apparaissent après l'administration des médicaments anticancéreux et qui disparaissent ou diminuent d'intensités qu'après avoir donné un traitement adjuvant ; de plus on reconnaît ses effets secondaires à partir des plaintes du malade.



III- RESULTATS

RESULTATS : 100 patients cancéreux ont été inclus dans notre étude pour une chimiothérapie dans une période de Mars à Août 2009.

Tableau I : répartition des patients Selon le sexe.

Sexe du patient	Fréquence	Pourcentage%
Féminin	76	76
Masculin	24	24
Total	100	100

Le sexe féminin était le plus représenté avec 76% avec un sexe ratio de 3,17 en faveur des femmes

Tableau II : répartition des patients selon les tranches d'âges.

Tranche d'âges	Fréquence	Pourcentage%
40 ans et plus	60	60
31 à 40 ans	23	23
21 à 30 ans	13	13
17 à 20 ans	4	4
Total	100	100

Les patients de la tranche d'âge 40 ans et plus étaient les plus nombreux avec 60%.

Tableau III: répartition des patients selon le parcours du malade.

Parcours du malade	Fréquence	Pourcentage%
Référé	84	84
Non référé	16	16
Total	100	100

Les patients référés par d'autres structures étaient les plus nombreux avec 84%.

Tableau IV : répartition des patients en fonction de la provenance.

Provenance du patient	Fréquence	Pourcentage%
Bamako	88	88
Hors de Bamako	12	12
Total	100	100

Les patients résidents à Bamako étaient les plus fréquents avec 88%.

Tableau V: répartition des patients selon la forme galénique des médicaments.

Formes galéniques	Fréquence	Pourcentage%
Injectables	98	98
Orales	2	2
Total	100	100

La forme injectable était la plus utilisée avec 98%.

Tableau VI : répartition des patients selon le protocole thérapeutique

Principaux protocoles de traitement	Fréquence	Pourcentage %
AC60	39	39
CHOP	15	15
TXTseule	14	14
Cisplatine-5fu	4	4
ABVD	4	4
AT	4	4
Folfox	3	3
CMV	3	3
DMC	3	3
Folfiri	2	2
FEC150	2	2
NVB-5f	2	2
COP-INT	1	1
Paclitaxel	1	1
Carbo-Taxol	1	1
Zometa	1	1
Cisplatine	1	1
Total	100	100

La combinaison AC60 était la plus utilisée avec 39%.

Tableau VII: fréquence d'apparition des effets secondaires

Effets secondaires	Fréquence	Pourcentage %
OUI	90	90
NON	10	10
Total	100	100

Les effets secondaires ont été notés chez 90% des patients.

Tableau VIII: répartition des effets secondaires en fonction de leurs fréquences

Types d'effets secondaires	Fréquence	Pourcentage %
Vomissements		48
Alopécie		34
Diarrhée epigastralgie	Très fréquents	21
Mucites		17
Anémie, leucopénie		11
Fièvre		9
Nausées		7
Effets neurologiques (Céphalée)	Fréquents	5
Stomatites		2
Effets pulmonaires (Toux)		2
Allergie		1

Les vomissements, alopécie, diarrhées epigastralgies, mucites, anémie leucopénie sont les plus fréquents.

Tableau IX: répartition des patients selon les types d'effets secondaires en fonction des tranches d'âges.

Effets secondaires	Tranche d'âge du patient				Total
	17 à 20 ans	21 à 30 ans	31 à 40 ans	40 ans et plus	
Vomissements	3	7	10	28	48
Alopécies	1	2	8	23	34
Diarrhées epigastalgies	1	3	5	12	21
Mucites	0	2	3	12	17
Anémie, leucopénie	1	3	3	4	11
Fièvre	0	0	3	6	9
Nausées	1	0	1	5	7
Céphalée	0	0	0	5	5
Stomatites	1	0	0	1	2
Toux	0	0	2	0	2
Allergies	0	0	1	0	1
Total	8	17	36	96	157

La tranche d'âge qui a manifesté le plus d'effet secondaire a été 40 ans et plus.

Tableau X : répartition des patients selon les types d'effets secondaires.

Types d'effets secondaires	Fréquence	Pourcentage %
Vomissements	48	48
Alopécie	34	34
Diarrhée epigastralgie	21	21
Mucites	17	17
Anémie, leucopénie	11	11
Fièvre	9	9
Nausées	7	7
Effets neurologiques (Céphalée)	5	5
Stomatites	2	2
Effets pulmonaires (Toux)	2	2
Allergie	1	1

Les vomissements, l'alopécie ont été les effets secondaires les plus fréquents avec respectivement 48 et 34%.

Tableau XI : répartition des patients selon le type de cancer en fonction de la tranche d'âge.

Type de cancer	Age du patient				Total
	40 ans et plus	31 à 40 ans	21 à 30 ans	17 à 20 ans	
Sein	36	17	5	1	59
LMNH-LA	6	1	1	2	10
Colon/Rectum	2	0	3	0	5
Leucémie	3	1	0	1	5
Sarcome de Kaposi	2	1	1	0	4
Col/Utérus	3	0	0	0	3
Ovaire	3	0	0	0	3
Vessie	3	0	0	0	3
Tumeur trophoblastique	0	1	2	0	3
Rétinoblastome	0	1	1	0	2
Poumon	1	0	0	0	1
Tumeur médiastinale	0	1	0	0	1
Myélome multiple	1	0	0	0	1
Total	60	23	13	4	100

- ❖ Le cancer de sein était le plus fréquent dans la tranche d'âge 40ans et plus.

Tableau XII : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des vomissements.

Grade des effets de vomissements	Fréquence	Pourcentage%
Grade III	28	58,33
Grade II	17	35,42
Gade I	3	6,25
Total	48	100

Les patients classés au grade III des effets des vomissements étaient les plus représentés avec 58,33%.

Tableau XIII : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des alopecies.

Grade des effets des alopecies	Fréquence	Pourcentage%
Grade III	26	76
Grade II	7	21
Gade I	1	3
Total	34	100

76% des patients avaient une alopecie grade III

Tableau XIV : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des mucites.

Grade des effets des mucites	Fréquence	Pourcentage%
Grade II	16	94
Grade I	1	6
Total	17	100

Les patients classés au grade II des effets des mucites étaient les plus représentés avec 94%.

Tableau XV : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des fièvres.

Grade des effets des fièvres	Fréquence	Pourcentage %
Grade II	6	67
Grade III	3	33
Total	9	100

Les patients classés au grade II des effets des fièvres étaient les plus représentés avec 67%.

Tableau XVI : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des nausées.

Grade des effets des nausées	Fréquence	Pourcentage %
Grade III	6	86
Grade II	1	14
Total	7	100

Les patients classés au grade III des effets des nausées étaient les plus représentés avec 86%.

Tableau XVII : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des anémies, leucopénies.

Grade des effets secondaires des Anémies, Leucopénies	Fréquence	Pourcentage %
Grade II	6	54,5
Grade III	4	36,4
Grade I	1	9,1
Total	11	100

Les patients classés au grade II des effets des anémies, leucopénies étaient les plus représentés avec 54,5%.

Tableau XVIII : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des diarrhées epigastralgies.

Grade des effets des diarrhées epigastralgie	Fréquence	Pourcentage %
Grade II	12	57
Gade III	6	29
Grade I	3	14
Total	21	100

57% de nos patients avaient présentés une toxicité digestive grade II.

Tableau XIX : répartition des patients selon le grade des effets secondaires des stomatites.

Grade des effets des stomatites	Fréquence	Pourcentage %
Grade II	1	50
Gade III	1	50
Total	2	100

Les patients classés au grade II et III des effets des stomatites étaient les plus représentés avec 50% chacun.

Tableau XX : répartition des patients selon les différents types d'effets secondaires en fonction des principaux protocoles.

Principaux protocoles	Différents Types d'effets secondaires									Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	
AC60	18	27	4	3	11		14	5	1	83
CHOP	7	3	2	1	4				1	18
TXT seule	5	2	1	1			2		1	12
Cisplatine-5FU	4		1			1		1		7
CMV	2	1		1				1	1	6
AT	2	1		1		1				5
DMC	1			2	1					4
FEC150			1	1			1			3
ABV	2				1					3
Folfiri	1				2					3
Folfox	1								1	2
Paclitaxel	1				1					2
Carbo-taxol	1				1					2
Cyclophosphamide	1									1
Cisplatine	1									1
NVB-5FU	1									1
Total	48	34	9	11	21	2	17	7	5	154

A= Vomissement B= Alopécie C= fièvre D= Anémie, leucopénie E= Diarrhée, epigastralgie F=effets pulmonaires G= Mucite H= Nausée I= effets neurologiques

Tableau XXI : répartition des patients selon le délai d'apparition des effets secondaires en fonction des molécules.

Molécules	Délai d'apparition des effets secondaires		Total
	Inf à 7 jours	7 jours et plus	
Doxorubicine	41	11	52
Cyclophosphamide	43	8	51
Vincristine	8	4	12
Docétaxel	7	5	12
Cisplatine	6	4	10
Fluorouracil	7	1	8
Acide Folinique	4	3	7
Vinblastine	1	4	5
Methotrexate	1	2	3
Chloraminophène	2	1	3
Dactinomycine	2	1	3
Bleomycine	0	2	2
Navelbine	1	1	2
Oxaliplatine	1	1	2
Irinotécan	2	0	2
Paclitaxel	2	0	2
Carboplatine	1	0	1
Farmorubine	1	0	1
Adriamycine	1	0	1
Zometa	0	1	1

La doxorubicine a fait le plus d'effets secondaires surtout dans un délai inférieur à 7 jours.

Tableau XXII : répartition des patients selon le délai d'apparition des effets secondaires.

Délai d'apparition des effets secondaires	Fréquence	Pourcentage %
Inf à 7 jours	67	74,4
7 jours et plus	23	25,6
Total	90	100

Les effets secondaires survenaient beaucoup plus dans un délai inférieur à 7 jours avec 74,4%.

Tableau XXIII : répartition des patients selon l'évolution des effets secondaires.

Evolution des effets secondaires	Fréquence	Pourcentage %
Guérison	54	60
Favorable	32	35,6
Défavorable	4	4,4
Total	90	100

La guérison a été obtenue chez 60% et 35,6% des patients ont obtenu une évolution favorable.

Tableau XXIV : répartition des patients selon l'évolution de l'état clinique.

Evolution de l'état clinique du patient	Fréquence	Pourcentage %
Rémission complète	72	72
Guérison	21	21
Décès	7	7
Total	100	100

L'évolution de l'état clinique le plus fréquent est la rémission complète avec 72%.

Tableau XXV : répartition des patients selon l'impact psycho-social.

impact psycho-social	Fréquence	Pourcentage %
Supportables	77	85,6
Insupportables	13	14,4
Total	90	100

L'impact psycho-social supportable était le plus fréquent avec 85,6%.

Tableau XXVI : répartition des patients selon le nombre de cure reçue.

Nombre de cure reçue	Fréquence	Pourcentage %
6	79	79
4	11	11
3	3	3
5	2	2
12	2	2
8	2	2
7	1	1
Total	100	100

79% des patients ont reçu 6 cures.



**IV-COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION**

A-Difficultés : Au cours de notre étude nous avons été confronté à certaines difficultés :

- ❖ Manque de données précises relatives à l'apparition et à la chronologie des effets secondaires
- ❖ C'est souvent après l'échec du traitement traditionnel que les patients viennent à l'hôpital à un stade évolué de la maladie.
- ❖ Le manque d'informations dans certains dossiers des malades exemples le nombre de cure.
- ❖ La non disponibilité de certains médicaments.
- ❖ L'absence de données antérieures sur notre thème a limité nos commentaires et discussion.

B- Malades :

B-1-Sexe : nous avons trouvé 76 femmes soit 76% contre 24 hommes soit 24% avec un sexe ratio de 3,17 en faveur des femmes. Ce résultat est proche de celui de Kamaté [21] qui trouve 70,96% pour les femmes et 29,04% pour les hommes contrairement au résultat de Ly [22] qui a trouvé pour les hommes 51,1% et les femmes 48,9%.

B-2-Age : la tranche d'âge 40 ans et plus était la plus représenté avec 60%. Ce résultat est proche de celui de Kamaté [21] 61,29% mais contraire au résultat de Ly [22] 42,3%. Le cancer de sein était le plus fréquent dans la tranche d'âge 40 ans et plus. Ce taux élevé est en rapport avec la littérature.

Les leucémies étaient beaucoup plus présentes dans la tranche d'âge 40 ans et plus pourrait s'expliquer par le diagnostic tardif de la maladie et l'âge avancé du malade.

B-3- Provenance : les patients résidents à Bamako ont représenté 88% qui est proche de celui de Kamaté [21] 64,51%. Cela s'explique par l'ignorance des malades de l'existence d'une structure spécialisée dans la prise en charge des cancers de l'adulte surtout les malades qui sont dans les régions en plus dans les milieux ruraux les cancers sont considérés comme des maladies mystiques

comme si quelqu'un les a jetées un sort d'où leurs appellations en Bambara «Boo».

B-4- Parcours du malade : les malades qui ont été référés par d'autres structures ont représenté 84% ce résultat est similaire à celui de Kamaté [21]. Ce taux élevé s'explique par l'absence d'autres structures spécialisées dans la prise en charge des cancers de l'adulte à part celle du CHU du point G.

B-5- Types de cancers : le cancer de sein a été le plus fréquent avec 59 cas sur 100 malades soit 59%. Ce taux est différent de celui de Ly [22] et proche de celui de Kamaté [21] qui ont trouvés respectivement 39% et 61,29%. Ce taux élevé s'explique par la fréquence élevée du cancer de sein dans notre société et la négligence des patientes. La littérature montre qu'il représente 28% des cancers de la femme ainsi une femme sur douze a une probabilité de développer un cancer de sein avec une prévalence estimée en 1990 à près de 290.000 femmes [12].

Dans notre étude on a trouvé 10 cas de LMNH-LA avec 10%. Ce résultat est proche de celui de kamaté [21] 6,45% contrairement à Ly [22] 47,83%.

On a trouvé 5 cas de cancer colon/rectum soit 5%. Ce résultat est proche de celui de Ly [22] 3,53%.

En Afrique Padonou retrouve au Bénin une fréquence de 9,8% pour les cancers colon/rectum par rapport à tous les cancers [6]. Au Togo Ayité note 0,84% de colon/rectum de tous les cancers [2]. Au Niger le cancer colon/rectum représente 1,2% de tous les cancers. Au Mali selon le registre des cancers en 1995 51 cas de cancers colon/rectum ont été rapportés sur 1378 cancers collectés en 6ans à l'institut national de recherche en santé publique, soit une fréquence de 3,7% [23].

Durant notre étude on a eu 5 cas de leucémies soit 5%. Ce résultat est proche de celui de Kamaté [21] et de Mounkoro [24] qui ont trouvé respectivement 6,45et 7,7%.

Quant au sarcome de Kaposi on a eu 4 cas soit 4%. Ce résultat est faible par rapport au résultat de Kamaté [21] avec 16,13%.

Dans notre étude on a trouvé 3 cas de cancer de col/utérus avec 3%. Ce résultat est proche de celui de Ly [22] 5,3%.

Pour les autres tumeurs on note 8%. Ce résultat est proche de celui de Traoré [25] 5,7% et celui de Cissé [26] 5,8%.

C- Aspect thérapeutique :

L'approche thérapeutique des tumeurs s'intègre dans un cadre multidisciplinaire. Elle fait appel à la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. En effet la conduite thérapeutique au cours de notre étude a concerné le volet médical, plus précisément la chimiothérapie. Plus de 2/3 de nos patients ont reçu la chimiothérapie gratuitement.

D-Les effets secondaires :

L'apparition des effets secondaires a été observée le plus souvent dans un délai inférieur à 7 jours avec 74,4% contrairement au résultat de Traoré [25] qui avait trouvé un délai supérieur à 7 jours avec 68,6%. Cette différence pourrait être attribuée aux types de molécules utilisées.

Les patients ayant présenté des vomissements étaient les plus nombreux avec 48% Traoré [25] et Cissé [26] ont eu respectivement 36% et 23,2%. Le grade III des vomissements a été le plus fréquent avec 58,33% contrairement aux résultats de Traoré [25] qui trouve 68% de grade I. L'augmentation du taux de grade III des vomissements dans notre étude pourrait s'expliquer par le manque de moyen des patients car les médicaments prescrits contre les vomissements ne sont pas achetés par certains malades par exemple l'ondansetron n'était pas toujours disponible à la pharmacie de l'hôpital du point G alors que c'est un médicament très cher donc on le remplace par le Vogalène® qui n'est pas très efficace sur les vomissements causés par la chimiothérapie, le type de molécules utilisées (le cyclophosphamide provoque des vomissements chez le patient alors qu'il fait partie des molécules les plus utilisées dans notre étude). Tous les

protocoles ont fait des vomissements sauf FEC150 et l'acide folinique. Les vomissements surviennent le plus dans la tranche d'âge 40 ans et plus.

L'alopécie est le 2^{ème} effet secondaire en fréquence avec 34%. Le grade III des alopecies est le plus fréquent avec 76% survenant le plus chez les patients âgés de 40 ans et plus. Contrairement au résultat de Traoré [25] qui trouve pour les alopecies grade I 68%. Cette différence peut être liée aux types de cancers donc aux types de molécules utilisées (La cyclophosphamide, et le doxorubicine sont les molécules les plus utilisées dans notre étude alors que ces deux (2) molécules entraînent l'alopecies). Les protocoles qui ont entraîné des alopecies étaient : AC60, CHOP, TXT seule, CMV, AT.

Les patients qui ont manifesté des diarrhées épigastriques sont aux nombres de 21 avec 21% ils surviennent le plus chez les patient âgés de 40 ans et plus. Le grade II des effets des diarrhées épigastriques était le plus fréquent avec 57%. Les protocoles qui ont été à la cause des diarrhées épigastriques sont AC60, CHOP, DMC, ABV, Folfiri, Paclitaxel, Carbo-taxol.

Les patients qui ont fait des mucites sont aux nombres de 17 avec 17%. Les mucites surviennent le plus dans la tranche d'âge 40ans et plus. Les protocoles qui ont manifestés des mucites sont AC60, TXT seule, FEC100. Le grade II des mucites était le plus fréquent avec 94%.

Les patients qui ont présenté de la fièvre étaient aux nombres de 9 soit 9%. Ce résultat est contraire de celui de Traoré [25] avec 79%. Cette différence est due soit à l'utilisation des antalgiques ou soit des molécules différents. Le grade II des fièvres était le plus fréquent avec 67% et surviennent le plus dans 40 ans et plus. Les protocoles qui ont entraîné des fièvres sont AC60, CHOP, TXT seule, cisplatine-5Fu, FEC100.

Au cours de notre étude on a trouvé 11 cas d'anémie, leucopénie avec 11% contrairement au résultat de Traoré [25] avec 74%. Les patients classés grade II des effets des anémies, leucopénies étaient les plus fréquents avec 54,5% qui est proche de celui de Traoré [25] avec 45%. Les protocoles qui ont fait des

anémies, leucopénies sont AC60, CHOP, TXT seule, CMV, AT, DMC, FEC100.

Quant aux effets neurologiques (céphalées) représentent 5% de l'ensemble des effets ; le grade II des céphalées était le plus fréquent avec 80% survient le plus en 40 ans et plus. Les protocoles qui ont causés cet effet sont AC60, CHOP, TXT seule, CMV, Folfox.

Les molécules utilisées comme protocole en fait ne sont pas des protocoles, après avoir prescrit l'ordonnance parfois un médicament n'est pas disponible à la pharmacie du CHU du point G et que le patient n'a pas les moyens d'acheter le produit ; ou il y a des patients qui font des effets secondaires sévères à une molécule nous seront obligé de changer le protocole parfois avec une seule molécule par faute de moyen et parfois ça donne de meilleurs résultats.

E-Evolution des effets secondaires :

Notre étude a révélé un taux de guérison égale à 54% des effets secondaires. Ce résultat est proche de celui de Traoré [25] qui a trouvé 42%.

Les effets secondaires disparaissent de plus en plus qu'on avance dans le traitement, le malade commence à s'habituer aux médicaments.

F-Evolution de l'état clinique :

Nous avons trouvé 21% de guérison total, 72% de rémission complète. Nous avons constaté 7 décès soit 7% contrairement aux résultats de Traoré [25] et Cissé [26] qui ont trouvé respectivement 34,3% et 23,8%. Ce taux faible de décès était lié pour la plus plupart à la compétence du personnel sanitaire, à la gratuité et à l'accès facile des médicaments.

G-L'impact psycho-social :

La plupart des patients ont trouvé les effets secondaires supportables avec 85%. Ce taux s'explique par la préparation psychologique des patients avant la cure en leurs expliquant tous ceux que les médicaments peuvent entraîner comme effets secondaires ; parfois on donne un traitement préventif contre ces effets.

H- Nombre de cure :

Le nombre de cure le plus utilisé était (6) avec 79%. Cela s'explique par le fait que le cancer le plus fréquent est le cancer de sein dans notre étude avec 59% et le protocole AC60 est le plus souvent utilisé et qui se fait généralement en 6 cures.



**V-CONCLUSION
ET
RECOMMANDATION**

Conclusion :

Notre étude a porté sur les effets secondaires des anticancéreux utilisés à l'unité d'hémo-oncologie du CHU de point G de Mars à Août 2009. Il s'agissait d'une étude retro-prospective qui a porté sur 100 patients dont 90% ont fait des effets secondaires. Le protocole AC60 était le plus fréquent avec 39%. Le vomissement et l'alopécie étaient les plus fréquents avec respectivement 48% et 34%. 85,6% des patients ont trouvé les effets secondaires supportables. Le grade III des effets secondaires était le plus représenté. Malgré la fréquence élevée des effets secondaires notre étude nous a conduit à un taux satisfaisant de guérison qui encourage à l'utilisation des anticancéreux.

Recommandations :**Pour les pouvoirs publics :**

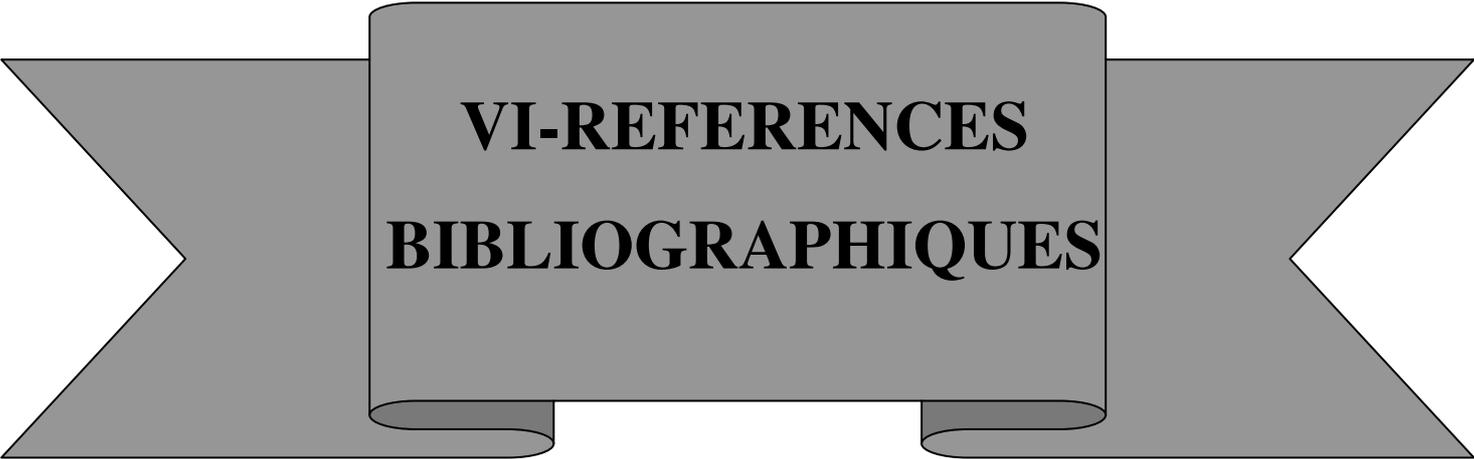
- La création au sein des structures hospitalières des unités d'hémo-oncologie où les différents spécialistes concernés pourront collaborer en vue d'améliorer la prise en charge des cancers.
- La mise en œuvre d'une politique de sensibilisation des patients en vue de faire le dépistage précoce.

Pour les praticiens de santé

- Le diagnostic rapide de toutes pathologies suspectées en vue d'assurer une meilleure prise en charge.
- La référence des patients vers les structures spécialisées.
- L'obtention des résultats des examens anatomo-pathologie le plus rapidement que possible.

Pour l'unité d'hémo-oncologie médicale du CHU de point G:

- Le renforcement de la collaboration avec la pharmacie en vue d'identifier le plus rapidement possible les problèmes liés à la gestion des médicaments.
- La codification des malades pour un meilleur suivi.



**VI-REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 MOULINOUX J-P

Cancérologie-le cancer : quelques chiffres

Université de Rennes 1 IRCC –faculté de médecine 1997—35043 Rennes
cedex Disponible sur

:<http://www.med.univ-rennes1.fr/resped/s/cancero/cancgener/cancgener.html>

Visité le 14/08/2006

2 ORGANISATION MONDIALE DE LUTTE CONTRE LE CANCER

Déclaration journée mondiale de lutte contre le cancer, 2006

Samedi 06 février 2006

Site: www.monenfantmabataille.com

3 Klareskog L, van der heijde D, de Jager JP et Collaborateurs

Chimiothérapie anticancéreuse 2002

Wikipédia.com site visité 06-03-2007

4 LYNN A.GLOECKLER PIES, MARSHA E.REICHMAN, DENISE RIEDEL LEWIS, BENJAMIN F.HANKEY; BRENDA K.EDWARDS:

Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program, THEONCOLOGIST 2003; 8:541-552.
www.theoncologist.com

5 OMS, UICC : action mondiale contre le cancer maintenant. Version réviser 2005

6 ZINSOU C.P., FOURN L., ZOHOUN T.

Aspects épidémiologies des cancers au centre national hospitalier et universitaire de Cotonou Médecine d'Afrique Noire 1990 ; 37 :230-236.

7 LARRA. F ; Abbatucci J.-P; Cattan A. ; Clement R. ; Schneider M. ; 1989, Manuel de cancérologie ; Doin Editeurs 8, place de l'odeon 75006 paris P : 282.

8 OMS rapport sur la santé dans le monde : Vaincre la souffrance, Enrichir l'humanité Genève (Suisse), 1997 : 157-87

9 MR Tramer et al.

Cannabinoids for control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: quantitative systematic review.

BMJ2001323: 16-21.<http://www.bmj.com/cgi/content/full/323/7303/16> site visité le 06/07/2009

10 E.CABARROT, FLARESKOG

Surveillance médecine général, plans et schémas thérapeutique

2002 EDITIONS scientifiques & LC. France

11 DOROZ PH.

Guide pratique des médicaments. 26^{ème} édition. Paris :

Maloine ; 2006; 1609-1744.

12 ASSOCIATION FRANCOIS-XAVIER BAG NOUD... :

Oncologie générale, 2006.

<http://www.oncoprof.net/Generale200g.30-Bibli/bibli-15-Pallitif.html>.

Site visité 05/05/2009.

13 OMS.

Le cancer

Aide-mémoire N°297 Février 2006

Paris : LAVOISIER : 2003; 879p; 25cm Tome.

14 N.Daly-Schweitzer, E.Cabarrot, R.Guimbaud, E.Moyal

Cancérologie clinique (connaissance et pratique) 2^{ème} édition Masson.

15 HERON J.F

Cancérologie générale Méthotrexate

<http://www.oncoprof.net/General2000/g09-chimiothérapie/complements/g09-comp10.htm!2002> site visité le 03/08/2009

16 Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et collaborateurs

Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis, 2004

<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Methotrexate.png> Site visite 06/07/2009

17 Livret des protocoles en oncologie, destiné aux professionnels de santé.

25 avenue des Aulmes.

18 Traité de chimie thérapeutique.

Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers.

19 Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et collaborateurs

Therapeutic effect of the combination of etanercept and Cyclophosphamide compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis, 2004

<http://en.wikipedia.org/wiki/Image:Cyclophosphamide.png>

Site visité 01/08/2009

20 Cecil p

Effets secondaires de la chimiothérapie

Wikipédia : Rédaction infirmier.com, 2004

Site visité le 06/06/2009

21 Kamaté Koniko

Problématique de l'accès aux médicaments anticancéreux au Mali 2006-2007.

Thèse de pharmacie P=86 ; N°=29, 2007.

22 Madani Ly

Itinéraire des maladies cancéreuses vues dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital de point G.

Thèse de médecine P=50 ; N°=36 ; 2001.

23 M. CHENDJOU FOTSI BRICE LORINS

Etude épidémiologique et histologique des tumeurs colorectales au Mali à propos de 252 cas. Thèse médecine Page=97 ; N°=99, 2006

24 Mounkoro Marietta

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

Thèse de médecine, P= 49, N°= 38 ; 2007.

25 Sylvestre Traoré.

Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse à l'unité d'hématologie du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de juin 2006- juin 2007. Thèse de pharmacie P=67 ; N°=78 ; 2007.

26 Fatoumata Diarra

Suivi de la prescription des médicaments anticancéreux dans l'unité d'oncologie au service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de mars à décembre 2005.

Thèse de pharmacie P=67 ; N°= 69 ; 2006.

**27 Manuel de cancérologie et médecine Interne –Institut Gustave Roussy
Novembre 2007.**

**28 LAROUSSE BORDAS / HER, Larousse Médicale; MONTPARNASSE
75283 PARIS CEDEX 06 2000 pour la présente édition.**



VII-ANNEXE

**ETUDE DE LA PREVALENCE DES EFFETS SECONDAIRES LIES
AUX MEDICAMENTS ANTICANCEREUX DANS LE SERVICE
D'HEMATO-ONCOLOGIE DU CHU DU POINT G**

FICHE D'ENQUETE

N° FICHE :

N° PATIENT :

I-IDENTIFICATION DU PATIENT :

1- NOM :

PRENOM :

2- SEXE :

a) Masculin

b) Féminin

3-AGE :

17à 20ans

21à 30 ans

31à 40ans

40 ans et plus

4-RESIDENCE :

a) Bamako

b) Hors de Bamako

5-REFERENCE :

a) Référer

b) Non référé

II-TYPE DE CANCER :

1- Sein

2- Colon /rectum

3- Prostate

4-Col de l'utérus

5-Utérus

6-Ovaire

7-Poumon

8-Peau

9-Rein

10-LMNH-LA

11-Sarcome de Kaposi

12-Leucémies

13 -Rétinoblastome

14-Tissu mou

15-vessie

16-Tumeur trophoblastique

17-Autres

III-LES MOLECULES UTILISEES :

1-Cyclophosphamide

2-Vincristine

3-Methotrexate 50mg

4-Aracytine

5-Actinomycine D

6-Carboplatine

7-Etoposide VP16

8-Doxorubicine

9-Natulan

- 10-Vinblastine 11-Bleomycine 12-Methotrexate 500mg
 13-Cisplatine 14-Navelbine 15-Fluorouracile
 16-Oxaliplatine 17-Docétaxel 18-Interferon alfa 2a
 19-Irinotécan 20-Deticene 21-Paclitaxel
 22-Methotrexate 1g 23-prednisolone 24-Methotrexate 2, 5g
 25-Cloramiphène 26-Bicnu 27-Autres

IV-DELAI D'APPARITION DES EFFETS SECONDAIRES :< à 7 jours 7 jours et plus **V-PRINCIPAUX PROTOCOLES DE TRAITEMENT :**

- 1-Protocole ABVD 2- CMF 3-AC₆₀ 4-FEC₁₅₀
 5-Cisplatine- 5fu 6-folfiri 7- NVB- Cisplatine
 8-Protocole CHOP 9-Folfox 10-COP- INT
 11-NVB- 5F 12-NVB seule 13-Paclitaxel
 14-TXT seule 15- CMV 16-AT

VI-FORMES GALENIQUES :

- 1-Injectables 2-Orales 3-Autres

VII- IDENTIFICATION DES EFFETS SECONDAIRES CHEZ**CHAQUE PATIENT :**

- 1-Ex travasation : OUI NON si OUI grade
 2-Alopécie : OUI NON si OUI grade
 3-Allergie : OUI NON si OUI grade
 4-Fièvre : OUI NON si OUI grade
 5-Fièvre en absence d infections : OUI NON si OUI grade
 6-Vomissements : OUI NON si OUI grade
 7-Nausées : OUI NON si OUI grade
 8-Mucites : OUI NON si OUI grade
 9-Diarrhées épigastalgies : OUI NON si OUI grade
 10-Constipations iléus : OUI NON si OUI grade
 11-Stomatites : OUI NON si OUI grade

- 12-Cystites : OUI NON si OUI grade
- 13-Toxicités rénales : OUI NON si OUI grade
- 14-Troubles hydroélectriques : OUI NON si OUI grade
- 15-Tubulopathies : OUI NON si OUI grade
- 16-Toxicités cardiaques : OUI NON si OUI grade
- 17-Toxicités hépatiques : OUI NON si OUI grade
- 18-Toxicités neurologiques : OUI NON si OUI grade
- 19-Toxicités pulmonaires : OUI NON si OUI grade
- 20-Toxicités hématologiques :

a) Anémie OUI NON si OUI grade

b) Leucopénie OUI NON si OUI grade

21-Thrombopénie : OUI NON si OUI grade

22-Autres effets :

VIII-EVOLUTION DES SIGNES DE TOXICITE :

1-Guérison 2-reguérison 3-défavorable 4-favorable

IX-EVOLUTION DE L'ETAT CLINIQUE DU PATIENT :

1-Rémission complète 2-perdu de vue 3-Décès 4-Guérison

X-NOMBRE DE CURES REÇUES :

XI-L'IMPACT PSYCHO-SOCIAL : les effets secondaires sont-ils :

1-Gênants

2-Supportables

3-Insupportables

4-Honteux

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : Sidibé

Prénom : Modibo

Tel : 76 27 16 80

Titre de la thèse : Effets secondaires des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier de Bamako.

Année de soutenance : 2009

Ville de soutenance : Bamako (Mali)

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS) Bamako.

RESUME : Notre étude a porté sur les effets secondaires des médicaments anticancéreux utilisés au service d'Héματο-oncologie du CHU du point G de Mars à Août 2009.

Elle a porté sur 100 patients dont 90 ont manifesté des effets secondaires.

Parmi ces 100 patients le sexe féminin a été le plus nombreux avec 76%.

La tranche d'âge 40 ans et plus était la plus représentée avec 60%.

Les patients résidants à Bamako étaient les plus fréquents avec 88% et 84% ont été référés par d'autres structures.

Dans notre échantillonnage le cancer de sein a représenté le plus grand nombre des cancers avec 59%.

Les formes galéniques injectables ont été les plus utilisées avec 98%.

Le protocole thérapeutique AC60 avec 39% a été le plus utilisé.

Les effets secondaires des anticancéreux survenaient dans un délai inférieur à 7jours.

Le vomissement a été le plus fréquent avec 48%. Les patients classés grade III des vomissements étaient les plus nombreux avec 58,33%.

L'alopécie vient en 2^{ème} position avec 34%. Les patients classés grade III étaient a 26% ; suivi des diarrhées-épigastralgies et le mucite qui sont respectivement 21% et 17%. Les patients classés grade II des diarrhées-épigastralgies et le mucite étaient les plus représentés avec 57% et 94%.

Pour l'anémie-leucopénie on a trouvé 11%. Les patients classés grade II étaient les plus nombreux avec 54,5%.

Nous avons observé un taux de guérison des signes cliniques de la toxicité avec 60%.77% des patients ont trouvé les effets secondaires supportables.

Nous avons constaté 7 décès soit 7% avec un taux de rémission complète à 72% ceux qui encourage à l'utilisation des médicaments anticancéreux.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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