

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

RÉPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Une Foi

UNIVERSITÉ DE BAMAKO



Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie (FMPOS)



Année Universitaire 2010/2011

Thèse N°.....50...../2011

**CONTRIBUTION A L'AMELIORATION DE LA
DISPENSATION DES MEDICAMENTS
ANTICANCEREUX DANS LA PHARMACIE
HOSPITALIERE DU CHU DU POINT G.**

THÈSE DE PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de
Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, le
..... 2011

Par Monsieur
Pierre Flatié SANOU
Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ÉTAT)

JURY :

PRESIDENT : Pr. Saïbou MAIGA

MEMBRES : Dr. Madani LY

Dr. Seydou SANGARE

CO-DIRECTEUR : Dr. Sekou BAH

DIRECTEUR : Pr. Elimane MARIKO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2010 - 2011

ADMINISTRATION

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR
1^{er} ASSESSEUR : BOUBACAR TRAORE - MAITRE DE CONFERENCES
2^{eme} ASSESSEUR : IBRAHIM I. MAIGA - PROFESSEUR
SECRETAIRE PRINCIPAL : IDRISSE AHMADOU CISSE - MAITRE DE CONFERENCES
AGENT COMPTABLE : MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL - CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Kalitou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L.
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale, Chef de D.E.R
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie - Réanimation
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Mohamed KEITA	ORL.

Mr Mady MACALOU
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Tiemoko D. COULIBALY
Mme Diénéba DOUMBIA
Mr Bouraïma MAIGA
Mr Niani MOUNKORO
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Adama SANGARE
Mr Aly TEMBELY
Mr Samba Karim TIMBO
Mr Souleymane TOGORA
Mr Lamine TRAORE
Mr Issa DIARRA

Orthopédie/Traumatologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Odontologie
Anesthésie/Réanimation
Gynéco/Obstétrique
Gynécologie/Obstétrique
Urologie
Orthopédie - Traumatologie
Urologie
ORL
Odontologie
Ophtalmologie
Gynéco-Obstétrique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Youssouf SOW
Mr Djibo Mahamane DIANGO
Mr Moustapha TOURE
Mr Mamadou DIARRA
Mr Boubacary GUINDO
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA
Mr Birama TOGOLA
Mr Bréhima COULIBALY
Mr Adama Konoba KOITA
Mr Adégné TOGO
Mr Lassana KANTE
Mr Mamby KEITA
Mr Hamady TRAORE
Mme Fatoumata SYLLA
Mr Drissa KANIKOMO
Mme Kadiatou SINGARE
Mr Nouhoum DIANI
Mr Aladji Seïdou DEMBELE
Mr Ibrahim TEGUETE
Mr Youssouf TRAORE
Mr Lamine Mamadou DIAKITE
Mme Fadima Koréïssy TALL
Mr Mohamed KEITA
Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE
Mr Yacaria COULIBALY
Mr Seydou TOGO
Mr Tioukany THERA
Mr Oumar DIALLO
Mr Boubacar BA
Mme Assiatou SIMAGA
Mr Seydou BAKAYOKO
Mr Sidi Mohamed COULIBALY
Mr Adama GUINDO
Mme Fatimata KONANDJI
Mr Hamidou Baba SACKO
Mr Siaka SOUMAORO
Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE
Mr Drissa TRAORE
Mr Bakary Tientigui DEMBELE
Mr Koniba KEITA
Mr Sidiki KEITA
Mr Soumaïla KEITA
Mr Alhassane TRAORE

Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Gynécologie
Ophtalmologie
ORL
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Odonto-Stomatologie
Ophtalmologie
Neuro Chirurgie
ORL-Rhino-Laryngologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Gynécologie/Obstétrique
Gynécologie/Obstétrique
Urologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Gynécologie
Neurochirurgie
Odontostomatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
ORL
ORL
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale

4. Assistant

Mr Drissa TRAORE

Anatomie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Amadou DIALLO	Biologie
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie
Mr Abdourahamane S. MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Mamadou KONE	Physiologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie Médicale
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie Chef de D.E.R.
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie -Mycologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Boubacar TRAORE	Parasitologie Mycologie
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie-Virologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou DIAKITE	Immunologie – Génétique
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Bakary MAIGA	Immunologie
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie

4. ASSISTANTS

Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE	Parasitologie Entomologie
Mr Blaise DACKOUGO	Chimie Analytique
Mr Aldiouma GUINDO	Hématologie
Mr Boubacar Ali TOURE	Hématologie
Mr Issa KONATE	Chimie Organique
Mr Moussa KONE	Chimie Organique
Mr Hama Abdoulaye DIALLO	Immunologie
Mr Seydina Aboubacar Samba DIAKITE	Immunologie
Mr Mamoudou MAIGA	Bactériologie
Mr Samba Adama SANGARE	Bactériologie
Mr Oumar GUINDO	Biochimie
Mr Seydou Sassou COULIBALY	Biochimie
Mr Harouna BAMBA	Anatomie Pathologie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Hysto-Embryologie
Mr Bréhima DIAKITE	Génétique
Mr Yaya KASSOUGUE	Génétique
Mme Safiatou NIARE	Parasitologie
Mr Abdoulaye KONE	Parasitologie
Mr Bamodi SIMAGA	Physiologie
Mr Klétigui Casmir DEMBELE	Biochimie Clinique
Mr Yaya GOITA	Biochimie Clinique

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie, Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-entérologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses
Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Mahamadoun GUINDO	Radiologie
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-Phtisiologie
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ilo Bella DIALLO	Cardiologie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiologie
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Safia COULIBALY	Radiologie
Mr Ichaka MENTA	Cardiologie
Mr Souleymane COULIBALY	Cardiologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophthalmologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie, Chef de D.E.R.

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie Analytique
Mr Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE	Galénique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Abdoulaye DJIMDE	Microbiologie-Immunologie
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Mr Loséni BENGALY	Pharmacie Hospitalière

4. ASSISTANTS

Mr Aboubacar Alassane Oumar	Pharmacologie Clinique
Mr Sanou Khô COULIBALY	Toxicologie
Mr Tidiane DIALLO	Toxicologie
Mr Bourama TRAORE	Législation
Mr Mr Issa COULIBALY	Gestion
Mr Mahamadou TANDIA	Chimie Analytique
Mr Madani MARIKO	Chimie Analytique
Mr Mody CISSE	Chimie Thérapeutique
Mr Ousmane DEMBELE	Chimie Thérapeutique
Mr Hama Boubacar MAIGA	Galénique
Mr Bacary Moussa CISSE	Galénique
Mr Adama DENOU	Pharmacognosie
Mr Mahamane HAIDARA	Pharmacognosie
Mr Hamadoun Abba TOURE	Bromatologie
Mr Balla Fatoma COULIBALY	Pharmacie Hospitalière

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mamadou Sounalo TRAORE	Santé Publique, Chef de D.E.R.
Mr Jean TESTA	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique

2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Akory AG IKNANE	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médecine
Mme Fanta SANGHO	Santé Communautaire

3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO
Mr Seydou DIARRA
Mr Abdrahamne ANNE

Biostatistique
Anthropologie Médicale
Bibliothéconomie-Bibliographie

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA
Mr Bouba DIARRA
Mr Zoubeïrou MAÏGA
Mr Boubacar KANTE
Mr Souléymane GUINDO
Mme DEMBELE Sira DIARRA
Mr Modibo DIARRA
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA
Mr Mahamadou TRAORE
Mr Lassine SIDIBE
Mr Cheick O. DIAWARA
Mr Ousmane MAGASSY

Botanique
Bactériologie
Physique
Galénique
Gestion
Mathématiques
Nutrition
Hygiène du Milieu
Génétique
Chimie Organique
Bibliographie
Biostatistique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Babacar FAYE
Pr. Amadou Papa DIOP
Pr. Lamine GAYE
Pr. Pascal BONNABRY

Pharmacodynamie
Biochimie
Physiologie
Pharmacie Hospitalière

Dédicace

Au Seigneur, Dieu Tout Puissant, Créateur du ciel et de la terre, mon Protecteur,

A Jésus Christ mon Sauveur et Maître, celui qui donne une raison à mon existence,

Au Saint Esprit qui me guide, qui m'inspire et qui me console dans les moments les plus difficiles.

Remerciements

A mon père, Mr Macki Sanou :

Merci pour tout ce que tu as fait pour mon petit frère, ma petite sœur et pour moi-même. Les mots ne suffiront jamais pour exprimer à ton égard toute notre gratitude et toute notre reconnaissance. Nous prions Dieu afin qu'il te garde longtemps à nos côtés, qu'il nous donne les moyens de te satisfaire en toutes choses et que tu sois fier de nous tous.

A ma mère, Mme Sanou Timissa Théra :

Nous ne savons comment t'exprimer toute notre gratitude et tout notre amour. Nous n'oublierons jamais tout le sacrifice que tu as fait pour nous au cours de ces longues années où nous t'avons sûrement causé beaucoup de peines alors que tu nous apprenais à voler de nos propres ailes. Merci maman.

A mon petit frère Ezéchias Sanou et à ma petite sœur Deborah H Sanou :

Votre amour à mon égard n'a jamais fait défaut. Que le Seigneur nous garde longtemps ensemble dans sa paix et dans son amour. Je pense continuellement à vous. Soyez certains de mon engagement plein et entier à œuvrer pour votre bonheur.

Au Docteur Japhet Pobanou Théra et à sa famille :

Merci infiniment de m'avoir donné l'amour pour la santé, de m'avoir montré la voie de la pharmacie et de me soutenir à chaque étape. Seul le Seigneur pourra vous récompenser.

A mes Oncles et à mes tantes : Mr Sombé Théra, Mr Abdias Théra, Mme Dabou Mariam Théra, Mme Madeleine Théra, Mme Dobion Christine Théra, Mme Noelle Théra, Mme Phoebe Théra, Mme Jude Oumou Théra, Ruben Théra, Jude Théra.

Merci pour votre soutien et toute votre aide. Que Dieu vous bénisse

Aux églises évangéliques baptistes de Tombouctou et de Bamako :

Merci pour toute votre générosité, votre amour pour toute la famille, votre soutien dans les bons comme dans les mauvais moments et tout l'enseignement que vous m'avez donné. Que le Seigneur ne cesse de vous élever et de vous bénir.

A mes cousins et à mes cousines :

Merci pour votre soutien constant et votre présence. Soyez rassurés de l'amour que je ressens à votre endroit et de mon appui qui vous est acquis à jamais. Que le Seigneur fasse régner entre nous son amour et sa paix pour la bénédiction de toute la famille.

A mes amis et à mes camarades d'enfance de Tombouctou :

Merci pour vos conseils, votre présence .C'est ensemble que nous nous sommes battus pour essayer de tracer notre sillon dans cette vie. Ne relâchons jamais, peut être nous arrivera t il de plier quelques fois mais nous ne devons jamais céder quelque soit le prix à payer pour notre pays le Mali et pour toute l'Afrique.

A Parisin et à toute la jeunesse du Bwatun :

Merci pour tout ce que vous faites au Bwatun malgré vos moyens limités. Soyez certains de mon engagement total à œuvrer pour l'épanouissement du Bwatun.

A Mr Bossobé Koné et toute sa famille :

Je ne puis vous oublier à cause de tout ce que vous avez fait pour moi. Merci pour votre amour. Le Seigneur seul pourra vous récompenser.

Aux pasteurs, Yiranou Traoré, Nock Ag Nouh Yattara, Emmanuel Dembélé, André Théra, Emmanuel, Daouda Zonou et à toutes leurs familles:

Vos enseignements ont été pour moi une source de motivation. Je prie le Seigneur de m'aider à ne jamais m'écarter de la droiture, de l'intégrité, l'amour du prochain que vous n'avez jamais cessé de m'enseigner. Que le Seigneur vous bénisse et soyez rassuré de mon soutien en toute circonstance.

A la famille du Député Sagara de Koro :

Les mots ne suffiront pas pour vous exprimer à vous et toute votre famille ma reconnaissance. Merci infiniment et que le Seigneur vous bénisse.

Au Docteur Seydou Moussa Coulibaly :

Je t'ai appelé tonton parce que tu as toujours joué ce rôle depuis mon arrivée dans la pharmacie hospitalière du Point G. Je n'oublierai jamais tous ces conseils que tu n'as cessé de me donner. Les mots ne suffiront jamais pour t'exprimer toute ma reconnaissance. Merci

Aux Docteurs : Moussa Kamaté, Aldiouma Guindo, Diakité Aïssata Semega, Seydou Sangaré, Ichaka Dembélé, Benjamin Sanogo

Vous êtes ceux qui m'ont appris les rudiments sur le terrain. Merci pour toute la patience dont vous avez fait preuve à mon égard. Vos conseils ne seront pas restés dans l'oreille d'un sourd.

A tous les membres du GBEEM :

Merci pour votre soutien, vos conseils qui ne m'ont jamais fait défaut. Que Dieu vous bénisse.

A tout le personnel de la pharmacie hospitalière du Point G :

Merci pour l'accueil et pour tout le soutien que vous m'avez apporté.

A tout le personnel de l'officine Idiélydo :

Je vous suis très reconnaissant de tout le soutien que vous n'avez jamais cessé de m'apporter pour que je puisse me perfectionner dans la dispensation des médicaments. Merci

Aux internes de la pharmacie hospitalière du Point G : Mohamed Touré, Abdoulaye Traoré, Kadiatou Samaké, Salif Yaranakoré, Ken.

Merci pour tous ces moments passés ensemble et pour tous vos conseils qui m'ont été d'une grande utilité.

A mes amis de Kalaban Coura :

Merci pour tout le soutien que m'avez apporté au cours de tout mon cursus à la FMPOS. Je ne vous oublierai jamais.

A tous les enseignants :

Ces quelques mots ne peuvent suffire à vous exprimer toute ma gratitude et toute ma reconnaissance. Vous êtes les bâtisseurs d'aujourd'hui et de demain mais qui ne sont pas encore reconnus et récompensés comme il le faudrait. Je prie le Seigneur que vous puissiez enfin trouver toute la récompense qui vous est due. Merci

A mon groupe de travail : Dr Aboubacar Sangho, Oumou Traoré, Jérémie Dioné, Domo Traoré, François Kamaté, Oumou Gassambé, Haronna Coulibaly

Merci pour vos conseils qui m'ont été d'une grande utilité.

A la promotion du Pr Massa Sanogo :

Merci pour tous ces moments de joie que nous avons eus à partager ensemble. Restons à jamais unis et décidés à nous battre pour notre patrie le Mali et notre continent l'Afrique que nous chérissons tant.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de cet ouvrage.

A notre Président du jury

Professeur Saïbou MAIGA

- Maître de conférences en Législation Pharmaceutique à la FMPOS
- Responsable des cours de législation Pharmaceutique à la FMPOS;
- Membre du comité d'éthique de la FMPOS.

Chevalier de l'ordre du Mérite de la Santé du Mali

Cher Maître,

Nous avons pour vous la plus vive reconnaissance et la plus grande affection.

Nous avons été très honorés de travailler avec vous sur ce document.

Votre simplicité, votre humanisme, votre souci permanent de notre formation font de vous un model.

Trouvez ici cher Maître, l'expression de notre attachement et de notre gratitude.

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Elimane MARIKO

- Professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).
- Colonel de l'Armée Malienne, Chargé de mission au Ministère de la défense et des Anciens combattants.
- Coordinateur de la cellule sectorielle du VIH/SIDA au Ministère de la défense et des Anciens combattants.

Cher Maître,

Nous ne cesserons jamais de vous remercier pour tout l'enseignement de qualité que vous nous avez donné. Votre simplicité et votre rigueur scientifique font de vous un maître que nous admirons.

Recevez cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et Co-directeur de thèse

Dr Sékou BAH

- Maître assistant de pharmacologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.
- Pharmacologue de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.
- Collaborateur du DMT sur l'étude de l'efficacité des plantes médicinales.
- Titulaire d'un master en Santé Communautaire Internationale.
- Membre du comité technique de Pharmacovigilance

Cher Maître,

Malgré vos multiples occupations, vous avez dirigé ce travail avec rigueur et objectivité.

Votre simplicité, votre grande disponibilité, votre sens de la responsabilité nous ont beaucoup marqué durant tout le long de ce travail. Nous garderons de vous le souvenir d'un maître soucieux du travail accomplis et doué de qualités scientifiques et humaines.

En témoignage de notre reconnaissance, nous vous prions cher maître de trouver en cet instant solennel l'expression de nos sentiments les plus sincères.

A notre Maître et Juge,

Dr Madani Ly

Médecin praticien dans le service d'hématologie et d'oncologie médicale du Point G.

Cher Maître,

C'est avec un grand plaisir que vous nous avez aidés pour la réalisation de cet ouvrage.

Votre gentillesse, votre rigueur scientifique et votre amour du travail bien fait font de vous un model que nous nous efforcerons d'imiter.

A notre Maître et juge,

Dr Seydou SANGARE

- Pharmacien praticien hospitalier,
- Chargé de l'approvisionnement et de la gestion des stocks à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G,
- Secrétaire général adjoint de l'ONG << Association de lutte contre le tabac et les Stupéfiants>> (ALUTAS-Mali),
- Membre du Réseau des ONG et associations de lutte contre le tabac, l'alcool et les Stupéfiants (RELUTAS-Mali).

Cher Maître,

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury témoigne de votre souci constant de nous apprendre le travail bien fait.

Vos qualités humaines et scientifiques font de vous un Maître apprécié.

Merci pour toutes vos remarques et suggestions qui ont contribué pour la réalisation de cet ouvrage.

Liste des abréviations et sigles

5FU-Cisplatine : 5 Fluorouracile + Cisplatine

ABV : Doxorubicine + Bléomycine + Vincristine

ABVD : Doxorubicine + Bléomycine + Vincristine + Dacarbazine

AC : Doxorubicine + Cyclophosphamide

ACC : Doxorubicine + Cyclophosphamide + Cisplatine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

AT : Doxorubicine + Docetaxel

AVA : Doxorubicine + Vincristine + Aracytine

AVMC : Doxorubicine + Vinblastine + Methotrexate + Cisplatine

CC : Cyclophosphamide + Cisplatine

CEC : Cyclophosphamide + Epirubicine + Cisplatine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CHOP : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + prednisone

CHOP-Bléo : Cyclophosphamide + Doxorubicine + Vincristine + Bléomycine + prednisone

CMF : Cyclophosphamide + Methotrexate + 5 Fluorouracile

CM-Aracytine : Cyclophosphamide + Methotrexate + Aracytine

CMV : Cisplatine + Methotrexate + Vinblastine

Cm : Centimètre

Cp : Comprimé

COP-Interféron : Cyclophosphamide + Vincristine + Interféron + prednisolone

DEC : Dacarbazine + Eldisine + Cisplatine

DMC-FOL : Dactinomycine + Methotrexate + Cyclophosphamide + Acide folinique

FAC : 5 Fluorouracile + Doxorubicine + Cyclophosphamide

FAM : 5 Fluorouracile + Doxorubicine + Mitomycine

FEC : 5 Fluorouracile + Epirubicine + Cyclophosphamide

FFC : 5 Fluorouracile + Farmorubicine + Cyclophosphamide

FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie

FOLFOX : Acide folinique + 5 Fluorouracile + Oxaliplatine

Inj : Injectable

IV : Intraveineux

Kg : Kilogramme

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM : Leucémie Aiguë Myélocytaire

LCR : Liquide cephalo-rachidien

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LNH : Lymphome non Hodgkinien

LMNH: Lymphomes Malins non Hodgkiniens

m² : Mètre carré

mg : Milligramme

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Otorhinolaryngologie

PRPP : Phosphoribosyl pyrophosphate

VIP : Vinblastine + Ifosfamide + Cisplatine

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
Objectif général.....	3
Objectifs spécifiques.....	3
I. GENERALITES.....	4
1. Cancer.....	4
2. Chimiothérapie.....	8
3. Etude de quelques médicaments anticancéreux.....	14
4. Toxicité des médicaments anticancéreux.....	28
5. Quelques protocoles standards de chimiothérapie.....	30
II. METHODOLOGIE.....	33
1. Lieu d'étude.....	33
2. Type d'étude.....	34
3. Période d'étude.....	34
4. Critères d'inclusion.....	35
5. Critères de non inclusion.....	35
6. Taille de l'échantillon.....	35
7. Technique de collecte.....	35
8. Définition des variables.....	36
9. Saisie et analyse des données.....	38
III.RESULTATS.....	39
IV.COMMENTAIRES ET DISCUSSION :.....	58
V.CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	65
1. Conclusion.....	65
2. Recommandations.....	66

VI.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....67

VII.ANNEXES

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.

Le cancer devenant la cause majeure de décès dans le monde, nous sommes confrontés à un véritable problème de santé publique. Si aujourd'hui 28 millions de personnes sont touchées par cette maladie, on estime qu'il y aura 16,8 millions de nouveaux cas en 2020 et 27 millions en 2030. Pendant une période on considérait que le cancer n'affectait que les personnes âgées dans les pays les plus prospères, mais la maladie s'est maintenant répandue dans les pays en voie de développement. Aujourd'hui on compte davantage de nouveaux cas et de décès dus au cancer dans les pays à revenus moyen et faible ou en voie de développement que dans les pays à fort revenu.

Les cancers sont responsables de 37% de décès en Afrique subsaharienne, 49% en Afrique du nord, du sud et de l'ouest [1].

Les traitements de référence du cancer incluent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie génique, etc.

La chimiothérapie permettrait d'obtenir une rémission complète chez 75% des patients atteints d'une leucémie aigue lymphoblastique (LAL) avec une survie de trois ans comprises entre 40 et 60% dans les formes adultes, des rémissions complètes de 90% avec des survies à cinq ans comprise entre 60 et 70% et une guérison de 20 à 30% dans les LAL de l'enfant [2]

Les moyens et protocoles thérapeutiques sont relativement accessibles à l'ensemble des malades pris en charge dans les pays développés parce qu'ils sont disponibles et parce qu'il existe une couverture sociale pour la majorité des malades.

La situation est fort différente dans les pays en voie de développement dont le Mali. Au Mali, dans le service d'hémo-oncologie des travaux ont montré que parmi les malades atteints de cancer de 1996 à 2003 plus d'un malade sur trois n'avait pas accès à un traitement à cause d'un diagnostic trop tardif de la maladie pour laquelle aucune thérapeutique n'était envisageable mais aussi à cause de difficultés de financement du traitement proposé dont le coût était largement au dessus de leurs revenus, du manque de disponibilité des médicaments ou autres thérapeutiques nécessaires [3].

Pour un type de cancer donné il existe un protocole thérapeutique associant plusieurs molécules anticancéreuses qui nécessitent des conditions de conservation particulières.

Depuis Avril 2008, les médicaments anticancéreux sont gratuits dans le CHU du Point G.

Mais pour autant :

-Les médicaments anticancéreux utilisés dans la prise en charge du cancer sont- ils disponibles ?

-Quels sont les types de cancer les plus fréquents et les molécules anticancéreuses les plus fréquemment prescrites ?

-Comment s'effectue la dispensation des produits utilisés dans la prise en charge du cancer au niveau de la pharmacie hospitalière du CHU du Point G ?

Notre étude consistera donc entre autres à identifier les types de cancer les plus fréquents, les différents protocoles utilisés, à déterminer la disponibilité des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer afin de contribuer à une dispensation optimale pour une meilleure prise en charge du cancer dans le CHU du Point G.

Objectifs

Objectif général :

Contribuer à l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

Objectifs spécifiques :

- 1- Identifier les types de cancer les plus fréquents dans le CHU du Point G.
- 2- Identifier les protocoles, les molécules anticancéreuses et adjuvantes utilisées dans la prise en charge du cancer dans le CHU du Point G.
- 3- Déterminer la disponibilité des molécules anticancéreuses et des molécules adjuvantes utilisées dans la prise en charge du cancer dans le CHU du Point G.
- 4- Déterminer les actes pharmaceutiques posés dans la dispensation des médicaments anticancéreux.

I. Généralités

1. Cancer :

1.1. Définition :

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.

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 [4].

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.

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 XVIIème siècle. 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, était responsable des cancers [5].

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'autres termes, 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 [5].

1.2. Carcinogénèse :

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.

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 d'anomalies génétiques, au développement du cancer.

1.3. Facteurs de risque :

Si l'on ne connaît pas encore la ou les causes précises du cancer, l'expérimentation a cependant permis de montrer qu'un certain nombre de facteurs (dont les effets s'additionneraient) probablement sont cancérigènes [6].

1.3.1. Facteurs génétiques [6]:

Il existe une prédisposition génétique au cancer.

Certains cancers sont héréditaires (exemple : 30% des cas de rétinoblastomes). Le *bcar1* et le *bcar2* font partie des gènes de prédisposition.

1.3.2. Facteurs environnementaux [6]:

Environ 70% des cancers humains sont attribués à l'existence dans l'environnement de substances mutagènes ou cancérigènes et à des facteurs physiques (rayonnements). On connaît la fréquence élevée des leucémies chez les sujets soumis à des radiations (industrie atomique ou explosions atomiques), ou après radiothérapie. La catastrophe de Tchernobyl en 1986 a entraîné une forte augmentation des cancers thyroïdiens. Enfin, la fréquence des cancers de la peau (carcinomes et mélanomes) est élevée chez les sujets trop exposés aux radiations ultraviolettes du soleil.

1.3.3. Facteurs chimiques [6]:

Des produits très divers (organiques, minéraux, composés aromatiques) sont à l'origine des cancers de la peau. On en observe chez des sujets manipulant des produits contenant de l'arsenic (mineurs, vigneron, pelletiers), ou travaillant au contact d'eaux riches en arsenic. L'amiante entraîne des mésothéliomes.

Les cancers de la vessie sont fréquents chez les ouvriers manipulant des matières colorantes, riches en beta-naphtylamine. Les cancers associés à l'usage du tabac ont des localisations diverses : cavité buccale, pharynx, œsophage, bronches et la vessie.

1.3.4. Facteurs diététiques [6]:

Certains déséquilibres alimentaires augmentent la prévalence des cancers. L'apparition des cancers est fréquente chez les sujets atteints de maladies de Biermer (cancer de l'estomac).

La prise exagérée d'alcool favorise l'apparition des cancers des voies aérodigestives supérieures et de l'œsophage.

1.3.5. Facteurs hormonaux [6]:

Les cancers du sein sont plus fréquents chez les femmes célibataires ou qui se sont mariées plus tard, chez les femmes qui ont eu peu d'enfants ou qui ne les ont pas allaités. Inversement, les cancers de l'utérus sont plus fréquents chez les femmes mariées jeunes et ayant de nombreux enfants.

1.4. Classification histologique des cancers:

De façon volontairement très schématique, et dans une approche très sommaire, on peut distinguer :

- Les tumeurs solides

Celles-ci se répartissent en 4 grandes catégories, qui peuvent parfois se combiner.

- ✓ Les épithéliomas

Leur point de départ est un épithélium. Ils représentent 90% de tous les cancers.

On distingue : les carcinomes malpighiens ou épidermoïdes dont le point de départ est un épithélium de Malpighi (peau, œsophage, col utérin, poumons)

- Les adénocarcinomes,

Le point de départ est un épithélium glandulaire, exocrine ou endocrine (sein, prostate, colon, estomac, thyroïde, poumons)

- Les carcinomes excréto-urinaires ou transitionnels : voies urinaires excrétrices (uretère, vessie, urètre)

Pour la plupart des épithéliomas, on distingue des formes plus ou moins différenciées avec tout un système de grading qui essaie d'être le plus reproductible possible d'un observateur à l'autre.

- ✓ Les sarcomes

Ce sont des tumeurs issues des structures mésenchymateuses, fibrosarcome, liposarcome, léiomyosarcome, rhabdomyosarcome, ostéosarcome, chondrosarcome, synoviosarcome,

- ✓ Les tumeurs neuroectoblastiques
- Tumeurs du système nerveux central : gliomes, épendymome,
- Tumeurs des méninges (méningiome), des ganglions nerveux (sympathoblastome), des gaines de Schwann (schwannome), du système mélanogénique (mélanome) ou du système endocrinien diffus (apudome),
- ✓ Les tumeurs de structure embryonnaire

Les dysembryomes sont plus ou moins matures : neuroblastome, néphroblastome, choriocarcinome (placentaire, testiculaire, ovarien ou extra-gonadique), tératome immature.

➤ Les tumeurs hématopoïétiques

Elles sont classées selon le type histologique dont elles sont issues, en leucémies, lymphomes, myélomes, etc.

2. Chimiothérapie anticancéreuse

2.1. Généralités sur les anticancéreux

2.1.1. Définition de la chimiothérapie

La chimiothérapie fait partie des méthodes de lutte anticancéreuse, au même titre que la chirurgie et la radiothérapie.

Il s'agit d'un traitement général, diffusé dans tout l'organisme, qui a pour objectif de détruire les cellules malignes issues de la tumeur d'origine.

La chimiothérapie comprend les agents anti-infectieux et les traitements antinéoplasiques.

Ces substances chimiques se distinguent d'autres également utilisées contre les cancers, qui sont proches de produits physiologiques, comme les hormones (hormonothérapie) ou comme les cytokines (immunothérapie). Elles agissent sur la reproduction et la division des cellules, entraînant leur mort. Leur cytotoxicité les fait s'attaquer à toutes les cellules de l'organisme en cours de division et provoque donc de nombreux effets secondaires lors du traitement.

En association avec la chirurgie ou la radiothérapie, la probabilité de guérison augmente.

2.1.2. Classification et mécanisme d'action [6] :

Selon leur mécanisme d'action, on distingue :

- Les médicaments qui interfèrent avec la biosynthèse des acides nucléiques et des protéines ;
- Les médicaments qui interfèrent avec la duplication de l'ADN, la transcription et la traduction ;
- Les médicaments qui agissent sur le fuseau mitotique.

On distingue six grands groupes de médicaments :

- Les médicaments agissant sur le fuseau mitotique ;
- Les agents alkylants ;
- Les analogues structuraux ou antimetabolites ;
- Les substances extraites des micro-organismes ;
- Les hormones stéroïdes ;

2.1.2.1. Médicaments agissant sur le fuseau :

Certains alcoïdes extraits de plantes agissent sur le fuseau, en bloquant les divisions des cellules en métaphase, sans affecter la synthèse d'ADN. Ce sont les antifusoriaux.

- Les alcoïdes de la pervenche de Madagascar (*Catharantus roseus*)

Quatre alcoïdes isolés, de la pervenche sont efficaces : la vinblastine, la vincristine, la vindésine et la vinorelbine.

- Les taxanes : Cette classe comprend le paclitaxel (Taxol) et le docétaxel (Taxotère).

À l'origine, le paclitaxel (Taxol) a été isolé de l'if de l'ouest (*Taxus brevifolia*), un if du genre Taxus et le docetaxel (Taxotère) de l'If européen ou If commun ou *Taxus Baccata*

2.1.2.2. Agents alkylants :

Ce sont des produits susceptibles d'induire un groupement alkyle sur l'ADN formant ainsi des ponts stables entre les chaînes d'ADN qui ne peuvent plus se séparer et jouer leur rôle dans la mitose. Ces médicaments agissent donc en altérant la structure moléculaire de l'ADN.

Ce groupe comprend :

-Les moutardes à l'azote :

Ce sont des analogues de sulfure d'éthyle dichloré (appelé encore ypérite ou gaz moutarde). L'action de ces différents produits serait due à leur transformation en éthylène-immonium.

L'action antimétabolique puissante de ces produits, se manifeste sur tous les tissus et entraîne une action gênante au niveau des muqueuses du tractus digestif (vomissements, diarrhées) et de la moelle osseuse (leucopénie, thrombocytopénie). Plusieurs médicaments sont utilisés :

la chlorméthine, le chlorambucil, la cyclophosphamide, le melphalan, etc.

-Les sels de platine :

Le cisplatine et le carboplatine sont utilisés en perfusion veineuse dans le traitement du cancer de l'ovaire et du testicule.

2.1.2.3. Analogues structuraux ou antimétabolites :

Ce sont des antagonistes des bases puriques et pyrimidiques qui interviennent dans la synthèse des acides nucléiques.

-Les antagonistes de l'acide folique :

-Les antifoliques agissent en empêchant la formation d'acide tétrahydrofolique qui intervient dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Le méthotrexate est un antagoniste puissant de l'acide folique.

-Les analogues des purines :

Elles interfèrent dans le métabolisme des purines, empêchant ainsi la synthèse d'adénine et guanine, bases puriques entrant dans la constitution des acides nucléiques. Ce sont la

6-mercapto-purine (purinéthol), l'azathiopurine, etc.

-Les analogues des pyrimidines :

Ils inhibent la synthèse des bases pyrimidiques qui interviennent dans la synthèse des acides nucléiques. Ce sont la 5-fluoro-uracile, la cytarabine, etc.

-La gemcitabine :

La gemcitabine est un analogue de la désoxycytidine. C'est un antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire (phase de synthèse de l'ADN).

La gemcitabine est métabolisée dans les cellules par des nucléosides kinases en nucléosides diphosphate et triphosphate.

2.1.2.4. Substances extraites des micro-organismes :

-Les antibiotiques : Certains antibiotiques ont une activité cytostatique et sont utilisés comme antinéoplasiques. Ce sont la bléomycine, la mitomycine, etc.

-L'asparaginase :

Elle est extraite à partir des cultures de colibacilles (*Escherichia Coli*), entraîne une diminution de l'asparagine nécessaire au développement des cellules.

2.1.2.5. Hormones et analogues hormonaux :

-Les androgènes :

Ils sont utilisés comme freinateurs de la prolifération tumorale dans certains cancers hormono-dépendants. Ils freinent la sécrétion hypophysaire de gonadostimulines et s'opposent ainsi aux œstrogènes dont on connaît le rôle favorisant dans l'évolution des cancers mammaires.

-Les œstrogènes :

Ce sont les médicaments les plus efficaces dans les cancers de la prostate et du sein hormono-dépendant.

-Les progestatifs :

Ils peuvent être utilisés dans le cancer de l'endomètre et le cancer du sein hormono-dépendant.

-Etc.

2.1.3. Thérapie ciblée :

-L'aminoglutéthimide :

C'est un inhibiteur puissant de la biosynthèse des hormones corticosurréaliennes employé dans les cancers surréaliens.

- La guanyl-hydrazone :

Elle est employée par voie veineuse dans les LAM et promyélocyaires.

- L'hydroxyurée :

Elle est active dans la LMC par voie orale ou veineuse.

- L'imatinib le mésilate d'imatinib ou mésylate d'imatinib ou simplement imatinib est un médicament utilisé pour traiter certains types de cancer :

Il rentre en compétition avec l'adénosine triphosphate (ATP) sur le récepteur d'une tyrosine kinase, ce qui va empêcher la fixation de l'ATP et donc la phosphorylation du substrat. Ainsi la signalisation sera éteinte, et tend à lancer la cascade apoptotique. L'imatinib est utilisé dans le cas de la Leucémie myéloïde chronique, car il est en compétition avec l'activité tyrosine kinase constitutive de la protéine chimérique BCR-ABL qui est issue de la translocation t(9;22), c'est-à-dire entre les chromosomes 9 et 22 ou chromosome de Philadelphie

2.1.3. Principe des associations :

On utilise exceptionnellement un seul médicament, et le plus souvent, on associe 2 à 4 médicaments dont l'action doit être centrée sur des tissus tumoraux et au contraire diversifier sur les tissus normaux. Les médicaments associés pour traiter une tumeur doivent donc être :

- tous être actifs sur la tumeur considérée ;

- de toxicité aussi différente que possible

- de famille et de mode d'action différents pour atteindre le plus possible de cellules cancéreuses quelles que soit leur situation métabolique par rapport au cycle cellulaire.

2.1.4. Modalités d'administration:

La chimiothérapie s'envisage pour trois actions thérapeutiques :

- adjuvante (après le stade appelé "phase locale" correspondant au début de l'invasion tumorale, elle fait donc suite à un traitement locorégional),
- néoadjuvante (avant la "phase locale"),
- palliative.

Le choix entre les différents protocoles établis est très large. Il dépendra :

- du type et de la nature de la tumeur,
- de la localisation de la tumeur,
- de l'atteinte ou non d'un autre organe,
- des résultats des prises de sang et des examens complémentaires,
- de l'efficacité et de la synergie des agents anticancéreux,

Il est très fréquent que l'on associe plusieurs médicaments cytotoxiques pour un traitement,

on parle alors de polychimiothérapie. Le but est d'agir sur plusieurs étapes du cycle cellulaire en même temps.

L'administration s'effectue le plus souvent par voie intraveineuse en perfusion de durée variable. Certains médicaments peuvent être donnés par voie intramusculaire ou par voie orale. L'action porte sur les cellules malignes avant chirurgie ou après chirurgie exérèse. Grâce à la diffusion, elle doit anéantir les cellules en transit et donc lutter contre l'apparition ou la présence de métastases.

La prescription se fait par cycle dont la durée, le rythme et le nombre est variable suivant chaque cas. L'intervalle libre entre les chimiothérapies permet une récupération des tissus sains.

Un examen clinique et biologique du patient est nécessaire avant chaque cure.

Exemple : cancer du sein

Un cycle tous les 21 jours :

- 5-fluorouracile 500 mg/ m² le jour n°1
- cyclophosphamide 500mg/ m² le jour n°1
- doxorubicine 50mg/ m² le jour n°1

3. Étude monographique de quelques médicaments anticancéreux :

3.1. Cyclophosphamide [7] :

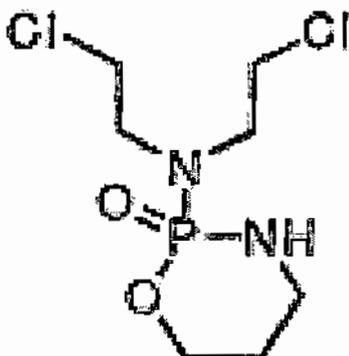


Figure I: Structure chimique de Cyclophosphamide [7]

3.1.1. Mécanisme d'action :

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

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

Elle induit des pontages bifonctionnels sur l'ADN.

3.1.2. 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.

Le cyclophosphamide est transformé en un produit actif le 4-hydroxy-cyclophosphamide par l'action des microsomes hépatiques et se trouve en équilibre dynamique avec un autre dérivé aldophosphamide. Celui-ci est dégradé en moutarde phosphorée et acroléine, dont

l'élimination rénale est responsable en grande partie de la toxicité vésicale observée avec de fortes doses de cyclophosphamide

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

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

3.1.3. Indications :

- Cancers de l'ovaire
- Cancers bronchiques
- Tumeurs du testicule
- Cancers de vessie
- Sarcomes
- Neuroblastomes
- Lymphomes malins non hodgkiniens
- Maladie de hodgkin
- Myélomes multiples
- Leucémies aiguës

3.1.4. Posologie :

L'administration se fait par :

-voie orale : 100 à 200 mg/m²/j par cycles courts de 1 à 14 jours répétés toutes les 2 à 4 semaines.

-voie intraveineuse : 150 à 200 mg/m² (enfant) 500 à 4000 mg/m² (adulte) habituellement cycle de 1 à 3 jours toutes les 3 à 4 semaines.

3.1.5. Contre-indications :

- Grossesse allaitement
- Insuffisance médullaire sévère
- Hypersensibilité
- Infection urinaire aiguë
- Cystite hémorragique préexistante

3.2. Methotrexate [7] :

Le methotrexate est le prototype de l'anti-métabolite. Le schéma ci-dessous explique facilement le rôle du methotrexate, qui est un inhibiteur compétitif de l'acide folique au niveau de l'enzyme dihydrofolate réductase [12]

3.2.1. Structure chimique :

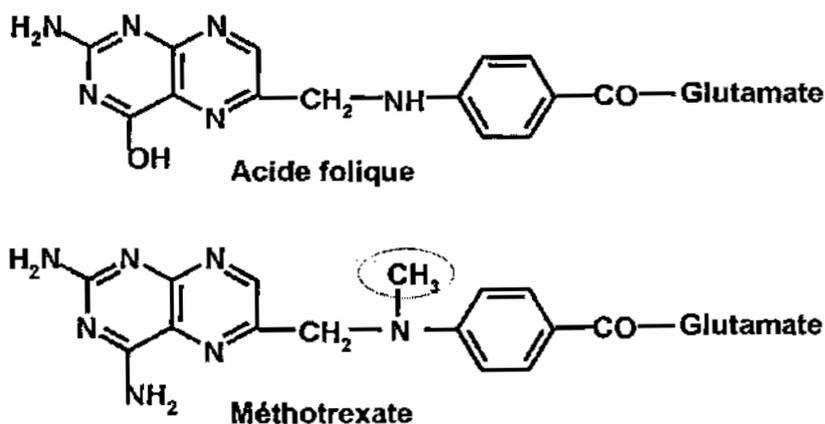


Figure II : Structure chimique du methotrexate [7]

3.2.1. Mécanisme d'action :

Le Methotrexate 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 Methotrexate inhibe la synthèse de l'ADN.

Ce faisant, il inhibe également, sous forme polyglutamylée, 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 methotrexate perturbe donc ces fonctions

En bref, le methotrexate 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 n'est pas propre au methotrexate : 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.

3.2.2. Indications :

Cytostatique employé auparavant en polychimiothérapie dans le traitement de nombreux cancers, il est encore utilisé en première ligne dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë et d'autres néoplasies, ainsi qu'en prophylaxie dans les localisations neuro-méningées des lymphomes.

Il a été récemment utilisé et enregistré dans le traitement de maladies auto-immunes, dont le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn.

Le methotrexate est utilisé dans le traitement des maladies molaires, et des tumeurs trophoblastiques. Il est également parfois utilisé, bien que non enregistré pour cette indication, pour interrompre les grossesses précoces ou ectopiques.

3.3. Vincristine [7] :

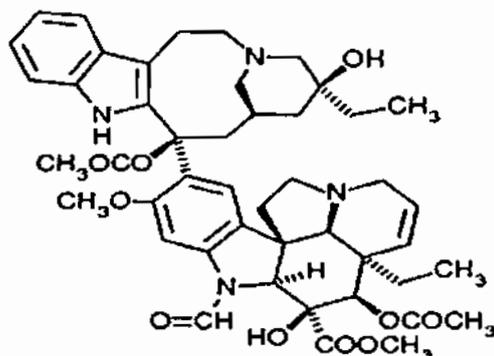


Figure III : Structure chimique de Vincristine [7]

3.3.1. Mécanisme d'action :

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

3.3.2. Indications :

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

- Myélome,
- Neuroblastomes
- Néphroblastomes,
- Leucémies aiguës lymphoblastiques,
- Maladie de hodgkin,
- Lymphomes non hodgkiniens
- Cancer du poumon,
- Rhabdomyosarcomes
- Tumeurs embryonnaires de l'enfant,

- Sarcomes d'Ewing,
- Ostéosarcomes.

3.3.3. Posologie:

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

3.4. Doxorubicine [7] :

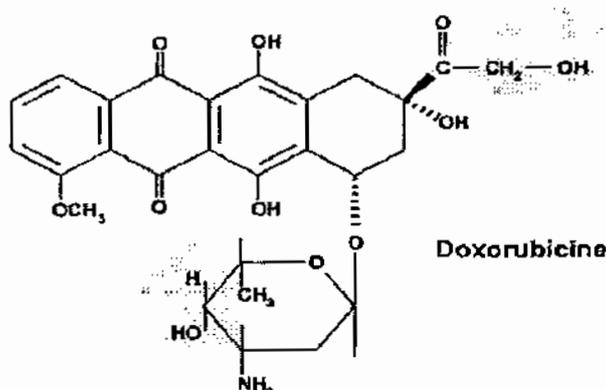


Figure IV: Structure chimique de la Doxorubicine [7]

3.4.1. Mécanisme d'action :

La doxorubicine 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.

3.4.2. Les Indications :

Elles sont assez nombreuses ;

- Carcinomes du sein
- Sarcomes des os et des parties molles.
- Maladie de hodgkin, lymphomes non hodgkiniens
- Tumeurs solides de l'enfant
- Cancers du poumon

- Leucémies aiguës et chroniques
- Cancers de la vessie
- Cancers de l'ovaire
- Cancers de l'estomac.

3.4.3. Posologies : la posologie habituelle est aux alentours de 30 à 50 mg/m² toutes les trois semaines.

L'administration est strictement faite en I.V.

3.4.4. Contre- indications :

- Allaitement
- hypersensibilité
- dysfonction ventriculaire gauche chronique documentée
- Insuffisance cardiaque.

3.5. Cisplatine [7] :

3.5.1. Structure chimique :

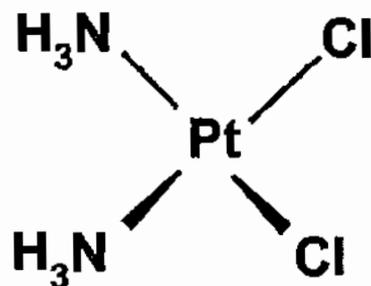


Figure V: Structure chimique de la Cisplatine [7]

C'est un des produits majeurs de la chimiothérapie anticancéreuse.

3.5.2. Mécanisme d'action :

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 d'ADN et à l'intérieur d'un brin d'ADN lui-même. Le Cisplatine nécessite une hydratation pour réagir avec les bases. La disposition 'cis' des radicaux chlore et nitrate est indispensable à l'action du Cisplatine, car elle assure une certaine planéité à la molécule.

3.5.3. Indications :

Plusieurs indications sont retenues : cancer du testicule, cancers de l'ovaire, cancers de la sphère ORL, cancer du col utérin, cancer de la vessie et autres cancers épidermoïdes.

3.5.4. Posologie :

Le Cisplatine est habituellement utilisé en polychimiothérapie, en association avec d'autres médicaments antinéoplasiques. La dose habituelle est de 75 à 100 mg/m² toutes les 3 semaines avec une hydratation importante, ou parfois en 5 doses quotidiennes de 20 mg/m² pour une meilleure tolérance digestive et rénale.

3.6. Bléomycine BLM, BLEO [7] :

C'est un mélange de glycopeptides de faible PH (1500) isolé de cultures de Streptomycine verticillus et dont le principal est la bléomycine A2.

3.6.1. Mécanisme d'action :

La bléomycine est un antibiotique radiomimétique. C'est un mélange de glycopeptides de provoquant des cassures mono et bicaténaires de l'ADN. La bléomycine inhibe la division cellulaire.

3.6.2. Indications :

- Carcinomes épidermoïdes
- Lymphome non hodgkinien.
- Maladie de hodgkin.
- Carcinomes testiculaires

3.6.3. Posologies : 10 à 20 mg/m² en 1 à 2 injections par semaine en IV directe,

en perfusion continue Ou même sous-cutanée.

3.6.4. Contre-indications :

- Grossesse et allaitement
- Hypersensibilité au médicament
- Insuffisance respiratoire sévère.

3.7. Etoposide [7] :

3.7.1. Structure chimique :

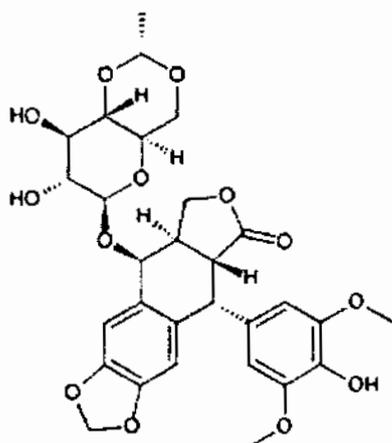


Figure VI : Structure chimique de l'etoposide [7]

3.7.1. Indications :

Le phosphate d'etoposide a démontré son activité en monochimiothérapie ; toutefois, il est habituellement utilisé en association dans les protocoles de polychimiothérapie dans :

- les carcinomes embryonnaires du testicule,
- les cancers bronchiques à petites cellules,
- les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens,

- les leucémies aiguës : dans le traitement d'induction de la rémission complète des formes en rechute, et dans certaines modalités de traitement d'entretien de la rémission complète,
- les choriocarcinomes placentaires,
- les cancers du sein antérieurement traités,
- les cancers bronchiques non à petites cellules.

Pour les lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens ainsi que pour les leucémies aiguës, l'étoposide peut être également utilisé dans des protocoles d'intensification thérapeutique

3.7.2. Posologie et mode d'administration :

Les doses recommandées seront comprises entre 40 et 50 mg/m² par 24 heures, le plus souvent pendant 1 à 3 jours selon le protocole utilisé.

Le rythme d'administration pourra cependant être modifié pour tenir compte :

- des effets myélosuppressifs d'autres spécialités administrées en association,
- d'éventuelles radiothérapies antérieures,
- d'autres chimiothérapies qui auraient pu déprimer la moelle osseuse,
- dans les protocoles d'intensification thérapeutique (leucémies aiguës, lymphomes malins) :
- 40 à 60 mg/kg en dose unique quotidienne lorsque l'étoposide est associé à l'irradiation corporelle totale fractionnée ;

40 mg/kg en dose unique quotidienne ou 300 mg à 400 mg/m² pendant 3 jours consécutifs lorsque l'étoposide est associé à d'autres chimiothérapies, 3 à 8 jours avant la greffe, en perfusion sur 4 heures.

Après dilution dans l'une des solutions appropriées, la perfusion d'étoposide pourra être administrée sur une période de 5 minutes à 3 heures 30

3.7.3. Contre indications :

- Patients ayant présenté antérieurement une réaction d'hypersensibilité à l'étoposide,
- au phosphate d'étoposide ou à l'un des excipients de la formulation.
- Femme enceinte ou qui allaite.

3.9. Epirubicine [7] :

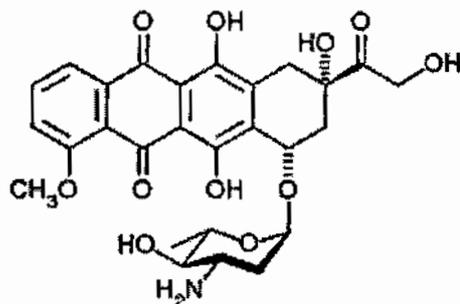


Figure VIII : Structure chimique de l'épirubicine [7]

3.9.1. Indications :

Les indications thérapeutiques sont limitées à :

- Carcinomes mammaires.
- Cancers de l'ovaire.
- Lymphomes malins non hodgkiniens, maladie de Hodgkin.
- Cancers bronchiques à petites cellules.
- Sarcomes des parties molles.
- Cancers de l'œsophage, de l'estomac, du pancréas.
- Cancers épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologie

3.9.2. Posologie :

- Posologie moyenne de 40 à 100 mg/m² par cycle, chaque cycle étant séparé du précédent par une période de 3 à 4 semaines, les cycles pouvant être répétés jusqu'à une dose cumulative maximale de 900 mg/m².
Coût du traitement par cycle (surface corporelle 1,70 m²) : 160,04 à 377,40 euro(s) (poudre 10 mg et 50 mg).
- Les cycles de traitement peuvent être espacés en cas de manifestations toxiques et notamment de toxicité hématologique.

- En cas d'atteinte hépatique (bilirubinémie > 35 $\mu\text{mol/l}$), la dose administrée sera réduite selon le schéma suivant :

Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$)	Dose à administrer (en pourcentage de la dose théorique)
> 50	0 (ne pas administrer)
35-50	50
< 35	100

- En cas d'insuffisance rénale, la dose administrée sera réduite, compte tenu de la possibilité d'accumulation.
- Carcinomes mammaires : des posologies jusqu'à 120 mg/m^2 par cycle en association toutes les 3 à 4 semaines ont été évaluées, notamment dans le traitement de 1^{re} ligne du carcinome mammaire métastatique et suggèrent un rapport bénéfice/risque favorable.

3.9.3. Contre indication :

- Grossesse et allaitement.
- Sa prescription doit être évitée chez les sujets présentant une cardiopathie avec insuffisance myocardique.
- Toxicité cardiaque majeure induite par les anthracyclines.
- Vaccin antiamaril (fièvre jaune).

4. Toxicité des médicaments anticancéreux

La chimiothérapie anticancéreuse présente de nombreuses toxicités qu'on peut classer en deux grandes catégories :

-les toxicités aiguës, qui, pour la plupart, sont assez communes d'un médicament à l'autre,

-les toxicités chroniques, qui, au contraire, pour la plupart, sont particulières à une famille thérapeutique.

La chimiothérapie s'attaque à toutes les cellules de l'organisme en cours de division.

Le traitement agit en particulier sur les cellules cancéreuses qui se divisent plus vite que les cellules normales. Cependant, celles-ci ne sont pas épargnées et cela provoque des effets secondaires. Ces effets indésirables sont variables et inconstants selon les patients.

La cytotoxicité des médicaments anticancéreux s'exerce aussi sur les tissus et organes du patient. On distingue des toxicités spécifiques à certaines classes (exemple : cardiotoxicité des anthracyclines) et des toxicités non spécifiques communes à de nombreux médicaments (exemple : hémato-toxicité). La toxicité peut être précoce, survenant pendant ou immédiatement après le traitement, retardée de quelques jours ou lointaine, s'exerçant parfois plusieurs années après la chimiothérapie.

La toxicité de la chimiothérapie peut être en partie prévue par des mesures adaptées (adaptation des doses, chimioprotecteurs, chimiocorrecteurs).

Elle doit être consignée dans le dossier clinique selon la classification OMS (annexe) et sa survenue doit faire discuter l'adaptation de la posologie ou l'arrêt du traitement.

4.1. Toxicité hématologique :

Elle est commune à de très nombreux médicaments sauf vincristine, asparaginase, etc.

Elle est plus ou moins importante selon le médicament et l'état clinique du patient.

Les personnes âgées, les patients ayant déjà reçu une chimiothérapie ou une irradiation, les patients ayant une hypo-albuminémie et/ou une dénutrition sont très sensibles à la chimiothérapie. Elle porte sur les 3 lignées : érythrocytaire, myéloïde et thrombocytaire.

4.1.1. Neutropénie:

Le risque se situe souvent entre le 8ème et le 14ème jour suivant la cure, alors que le patient est souvent à son domicile.

L'infection est due le plus souvent à des bactéries endogènes qui prolifèrent en cas de neutropénie. Les infections mycotiques ne surviennent qu'au cours des aplasies longues ou répétées, ou chez les patients recevant aussi une corticothérapie ou des immunosuppresseurs.

4.1.2. Thrombopénie : Fréquente mais souvent asymptomatique :

>50000 /mm³ : pas de risque

Avec un nombre de plaquettes inférieur à 20000/mm³ il y a un risque majeur d'hémorragie avec comme solution une transfusion plaquettaire.

4.1.3. Anémie :

Elle est fréquente surtout après plusieurs cures (surtout celles aux dérivés du platine).

Une transfusion s'effectue si le taux d'hémoglobine est inférieur à 8g/100ml.

4.2. Toxicité Digestive :

4.2.1. Nausées :

Précoces ou tardives, les nausées sont très fréquentes et même systématiques avec : cisplatine, carboplatine, doxorubicine, taxanes. Elles dépendent du profil du patient, de la délivrance du médicament en continu ou pas. Il faut administrer des antiémétiques comme les sétrons ou les benzamides.

4.2.2. Mucite :

C'est une ulcération de la muqueuse oropharyngée qui dépend de la dose et de la nature des médicaments utilisés (méthotrexate, fluorouracile, aracytine, anthracyclines). Elle est favorisée par la neutropénie et constitue une porte d'entrée pour des septicémies à streptocoques, germes anaérobies ou candida.

4.2.3. Epigastralgies et diarrhée :

Sont l'expression de l'atteinte toxique de la muqueuse gastro-intestinale qui favorise les ulcérations, les hémorragies digestives ainsi que les translocations bactériennes d'origine digestive.

4.2.4. Constipation, iléus :

Se voit surtout après traitement par les alcaloïdes de la pervenche. Peuvent stimuler un tableau pseudo-chirurgical.

4.3. Toxicité sur les Phanères :

4.3.1. Alopécie :

Se voit surtout avec les anthracyclines, les taxanes, le cyclophosphamide à forte dose.

Perte de cheveux réversible mais à fort impact psychologique. Un dispositif consistant en un casque réfrigérant est le seul moyen préventif.

4.3.2. Onchopathie :

L'onchopathie due au Taxotère peut être prévenue par immersion des ongles dans l'eau glacée pendant la perfusion.

4.4. Toxicités Spécifiques à Certains Médicaments :

4.4.1. Cardiotoxicité :

Les anthracyclines, le trastuzumab et les angiogéniques sont responsables d'une myocardiopathie dégénérative dépendant de la dose cumulée. La toxicité est due à la formation de radicaux libres qui altèrent les lipides membranaires et provoquent une dégénérescence des cellules musculaires.

4.4.2 Nephrotoxicité :

Le cisplatine est responsable d'une atteinte du tubule pouvant aller jusqu'à la nécrose entraînant une insuffisance rénale partiellement irréversible. A minima, l'atteinte tubulaire provoque une hypokaliémie et une hypomagnésémie. L'amifostine diminue la toxicité rénale et neurologique du cisplatine.

4.4.3. Toxicité pulmonaire :

La bléomycine est responsable d'une toxicité pulmonaire cumulative pouvant aboutir à une fibrose.

4.4.4. Toxicité vésicale :

Le cyclophosphamide et l'ifosfamide sont métabolisés en dérivés toxiques pour les voies urinaires : risque de cystite hémorragique, voire de cancer urothélial à long terme.

4.4.5. Toxicité sur les nerfs périphériques :

La vincristine et à moindre degré les autres vinca-alcaloïdes, le taxol, le cisplatine, l'oxaliplatine sont responsables de polynévrites (paresthésies, crampes, parésies).

4.4.6. Toxicité gonadique :

La chimiothérapie peut être curative chez les patients en âge de procréer. Elle peut entraîner une stérilité transitoire ou définitive surtout si des alkylants sont utilisés.

4.4.7. Toxicités accidentelles :

Les anticancéreux sont des médicaments toxiques à marge thérapeutique étroite.

Les erreurs de posologie ou d'administration peuvent être catastrophiques :

-insuffisance thérapeutique pour des tumeurs chimio-curables

- toxicité excessive : exemple : 20mg au lieu de 2 mg de vincristine

-extravasation d'anthracyclines ou de vinca-alcaloïdes donne une ulcération

Les réactions individuelles sont mal prévisibles : exemple : la toxicité majeure du

5-fluorouracile chez les sujets déficients en dihydropyridine-deshydrogénase

5. Quelques protocoles standards de chimiothérapie :

5.1. ABVD

5.1.1. Composition :

- Doxorubicine 50 mg
- Bléomycine 15 mg
- Vinblastine 10 mg
- Dacarbazine 100mg

5.1.2. Indications :

- Maladie de Hodgkin
- Carcinome nasopharyngé

5.2. CHOP- Bléo

5.2.1. Composition :

- Bléomycine 15 mg
- Doxorubicine 50mg
- Cyclophosphamide 500 mg
- Vincristine 1 mg
- Prednisone 20 mg

5.2.2. Indication : Lymphome non Hodgkinien (LNH)

5.3. FAC

5.3.1. Composition :

- 5-Fluorouracile 500 mg
- Doxorubicine 50 mg
- Cyclophosphamide 500 mg

5.3.2. Indication : Cancer du sein

5.4. FEC

5.4.1. Composition :

- 5-Fluorouracile 500 mg
- Epirubicine 2 mg
- Cyclophosphamide 500 mg

5.4.2. Indication : Cancer du sein

5.4. MVAC

5.4.1. Composition :

- Methotrexate 50 mg
- Vinblastine 10 mg
- Doxorubicine 50 mg
- Cisplatine 50 mg

5.4.2. Indication : Cancer de la vessie

5.5. FAM

5.5.1. Composition :

- 5-Fluorouracile 500 mg
- Doxorubicine 50 mg
- Mitomycine 10 mg

5.6. VIP

5.6.1. Composition :

- Vinblastine 10 mg
- Ifosfamide 100 mg
- Cisplatine 50 mg

5.6.2. Indication : Cancer des testicules

5.7. FU-FOL

5.7.1. Composition :

- 5-Fluorouracile 500 mg
- Acide folinique 50 mg

5.7.2. Indication : Cancer du côlon

II. Méthodologie

1. Lieu d'étude :

Notre étude s'est déroulée à la pharmacie hospitalière et dans le service d'hémo-oncologie du CHU du Point G.

1.1. Brève présentation du CHU du Point G :

L'hôpital du Point G avec plus de cent ans d'existence est aujourd'hui le principal établissement sanitaire du Mali. Erigé en hôpital en 1957 et après avoir expérimenté l'autonomie de gestion, il est transformé en 1992 en établissement public à caractère administratif doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

Il constitue avec les hôpitaux Gabriel Touré, Kati et l'IOTA les structures hospitalières de troisième référence dans le système sanitaire du Mali.

Il comprend :

-Le service des urgences,

-Les services de médecine : cardiologie A, cardiologie B, hématologie et d'oncologie médicale, infectiologie, médecine interne, néphrologie, neurologie, pneumo-phtisiologie, psychiatrie.

-Les services de chirurgie : anesthésie réanimation, chirurgie A, chirurgie B, gynéco-obstétrique, urologie.

-Les services techniques et laboratoire : Imagerie médicale et de médecine nucléaire, laboratoire d'analyse médicale et la pharmacie hospitalière, les composantes administratives, financières, comptables et d'informations hospitalières.

1.2. Pharmacie hospitalière :

La pharmacie hospitalière du Point G comprend quatre (4) bureaux de fonction dont un servant pour la dispensation des anticancéreux.

Le personnel comprend :

-Quatre (4) pharmaciens dont un chef de service, un pharmacologue, un interne des hôpitaux et un dispensateur des ARV

- Sept (7) étudiants faisant fonction d'internes en pharmacie ;
- Un technicien supérieur de labo- pharmacie major du service ;
- Une technicienne, agent technique de santé ;
- Deux secrétaires ;
- Un aide comptable ;
- Une caissière ;
- Trois manœuvres (agents de surface).

1.3. Service d'hématologie et d'oncologie médicale :

Le service d'hématologie et d'oncologie médicale comprend onze (11) salle et vingt trois (23) lits.

Le personnel comprend :

- ❖ Un professeur en hématologie, chef du service
- ❖ Un médecin généraliste, trois hématologues et un oncologue.
- ❖ 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 s'ajoutent les médecins en cours de spécialisation en hématologie, les étudiants, les stagiaires des différentes écoles de formation sanitaire.

2. Type d'étude :

C'est une étude à caractère prospectif portant sur la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

3. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée du 29 Décembre 2009 au 18 Décembre 2010.

4. Critères d'inclusion :

- Personnel chargé de la dispensation des médicaments anticancéreux pendant la période de l'étude.
- Toute ordonnance comportant un médicament anticancéreux provenant du service d'hématologie et d'oncologie médicale, parvenu dans la pharmacie hospitalière du CHU du Point G et dispensée pendant la période allant d'Avril 2008 à Avril 2009.

5. Critères de non inclusion :

- Tout membre du service de pharmacie hospitalière non chargé de la dispensation ou chargé de la dispensation mais n'ayant pas exercé pendant la période de l'étude.
- Toute ordonnance ne provenant pas du service d'hématologie et d'oncologie médicale.
- Toute ordonnance ne comportant pas un médicament utilisé dans la prise en charge du cancer.
- Toute ordonnance n'ayant pas été validée par la pharmacie hospitalière dans la période allant d'Avril 2008 à Avril 2009.

6. Taille de l'échantillon :

Les ordonnances étudiées et analysées ont été celles dispensées sur la période allant d'Avril 2008 à Avril 2009. Au terme de cette étude nous avons collecté 808 ordonnances répondant aux critères de l'étude.

7. Technique de collecte :

Nous avons utilisé une fiche d'enquête pour la collecte des données figurant sur l'ordonnance et rédigé un questionnaire adressé aux dispensateurs pour déterminer les actes relatifs à la dispensation pharmaceutique.

Les données collectées étaient les suivantes : date de prescription, grade du prescripteur, profil du patient (âge, sexe, surface corporelle), type de cancer, nombre de cure, fréquence de la cure, molécules prescrites (nom, forme, dosage, disponibilité, posologie et quantité), grade du dispensateur, actes pharmaceutiques etc.

8. Définition des variables :

Les variables évaluées au cours de notre étude sont les suivantes :

8.1. Les médicaments anticancéreux : Nous entendons par médicaments anticancéreux les molécules cytotoxiques et adjuvantes utilisées dans la prise en charge du cancer.

8.2. Les molécules anticancéreuses : Il s'agit de substances qui diffusées dans l'organisme ont pour but de stopper ou de détruire les cellules malignes issues de la tumeur d'origine en agissant sur leur reproduction et leur division.

8.3. Les molécules adjuvantes : Nous entendons par molécules adjuvantes l'ensemble des molécules utilisées dans le traitement des effets indésirables des molécules anticancéreuses.

8.4. Le dispensateur : Il s'agit de la personne ayant procédé à la dispensation des médicaments.

8.5. Les variables sociodémographiques : âge, sexe, poids, surface corporelle, parcours du patient, provenance, etc.

8.6. Le nombre de cure : C'est le nombre de fois qu'il faut répéter le schéma thérapeutique.

8.7. La dispensation des médicaments :

C'est donner le bon médicament au bon malade, au bon moment et au meilleur coût, engageant la responsabilité du pharmacien à tous les lieux de détention des produits pharmaceutiques jusqu'au lit du malade.

La dispensation du médicament est l'acte pharmaceutique du pharmacien par excellence. Cette activité fondamentale met en œuvre l'application des connaissances pharmacologiques qu'il doit régulièrement actualiser.

La dispensation du médicament a deux objectifs principaux : l'optimisation et la sécurisation du traitement. Cette dispensation s'effectue dans tous les cas de prescription.

L'acte pharmaceutique de dispensation se décompose en quatre principales opérations : l'analyse de la prescription, la cession du médicament, l'information du patient et le suivi.

8.7.1. Analyse de la prescription :

La prescription médicale donne lieu à l'analyse dite pharmaceutique qui permettra la cession ou non du médicament. Elle comporte la réponse à plusieurs questions : l'ordonnance est-elle valide ? Qui l'a rédigé ? A qui est-elle destinée ? Quel est son contenu ? Comment l'honorer ? Comment la délivrer ?

Ces questions s'organisent en deux étapes principales : d'une part l'analyse juridique et réglementaire et d'autre part l'analyse scientifique ou pharmacologique.

8.7.1.1. Analyse juridique et réglementaire : elle comporte

- L'authenticité de l'ordonnance qui est la recherche de majoration des quantités prescrites ou non de médicaments supplémentaires.
- La validité de l'ordonnance pour les substances vénéneuses des listes 1 et /ou la présentation doit être faite dans un délai de moins de trois mois de la prescription.
- Les règles de formes dans lesquelles l'ordonnance doit comporter les mentions obligatoires et la durée de prescription de certains médicaments tels que les stupéfiants et les médicaments listés en 1 et 2.
- La limitation au droit du prescripteur où la capacité du prescripteur est totale pour les médecins et restreinte pour les chirurgiens-dentistes et sages femmes.

8.7.1.2. Analyse pharmacologique :

Elle comporte l'examen du contenu de la prescription et consiste à :

- L'estimation du but thérapeutique par l'identification de la nature et l'homogénéité de la prescription à se réduire à un symptôme.
- L'identification du médicament prescrit permettant de déceler d'éventuelles erreurs de prescription notamment la confusion entre deux médicaments figurant sur l'ordonnance.
- L'indication du médicament afin de détecter les médicaments à risque

- Le contrôle du dosage et de la posologie pour une meilleure adaptation au patient.
- Le contrôle des contre-indications et précautions d'emploi
- La recherche des interactions médicamenteuses
- L'analyse d'une possible substitution par l'identification du médicament générique qui peut figurer sur l'ordonnance et évaluer s'il y a lieu d'envisager sa substitution.

Ainsi, après l'analyse de l'ordonnance, le pharmacien peut soit honorer la prescription, soit refuser de l'exécuter, soit solliciter le médecin prescripteur pour rectifier sa prescription, la compléter ou la préciser.

8.7.2. Cession du médicament :

Elle consiste à identifier les médicaments prescrits dans les rayons et y soustraire la quantité prescrite ou nécessaire pour le patient.

8.7.3. Information du patient :

Il s'agit de fournir au patient les renseignements utiles sur les médicaments prescrits notamment la posologie, la modalité de prise, le plan horaire de prise, les effets secondaires les précautions d'emploi, les modes de conservation, etc.

8.7.4. Suivi du traitement :

Le pharmacien doit se préoccuper du suivi du traitement par le patient et de ses effets secondaires. Ce rôle est initié dans l'information apportée.

Il doit se poursuivre en cas de consultation spécifique ou lors du renouvellement des traitements spécifiques. Le pharmacien doit jouer un rôle important dans le suivi des effets indésirables.

9. Saisie et analyse des données :

Pour notre étude nous nous sommes servis de Microsoft Word pour le traitement de texte et nous avons utilisés le logiciel SPSS pour la saisie et l'analyse des données.

III. Résultat :

Au cours de notre étude nous avons recensé 808 ordonnances appartenant à 289 patients sur une période allant d'Avril 2008 à Avril 2009 soit une année après la gratuité des médicaments anticancéreux.

1-L'ordonnance :

Tableaux I : Répartition des patients selon le nombre d'ordonnances dispensées

Nombre d'ordonnances	Fréquences	Pourcentage
Une(1) ordonnance	86	30
Deux(2) ordonnances	46	16
Trois(3) ordonnances	70	24
Quatre(4) ordonnances	37	13
Cinq(5) ordonnances	28	10
Six(6) ordonnances	22	7
Total	289	100

La majorité des patients soit 30% (N=86) n'avait reçu qu'une ordonnance.

Le mode était 1.

Le minimum d'ordonnances dispensées par patient était une ordonnance et le maximum 6 ordonnances.

2-Aspects sociodémographique et clinique :

Tableaux II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe des patients	Fréquence	Pourcentage
Féminin	227	79
Masculin	62	21
Total	289	100

La très grande majorité des patients était des femmes avec un sexe ratio de 3,66 en faveur des femmes.

Tableaux III : Répartition des patients selon les tranches d'âges

Âges des patients	Fréquence	Pourcentage
12 à 20 ans	4	1
21 à 30 ans	34	12
30 à 40 ans	64	22
40 ans et plus	187	65
Total	289	100

La tranche d'âge des plus de 40 ans a été la plus représentée avec 65%.

L'âge minimal a été 12 ans.

L'âge maximal a été de 88 ans et la moyenne de $45,30 \pm 14,37$ ans

Tableaux IV : Répartition des patients selon la taille

Tailles des patients	Fréquence	Pourcentage
1,31 à 1,51 m	12	4
1,52 à 1,72 m	222	77
1,73m et plus	55	19
Total	289	100

La majorité des patients soit 77% avait une taille comprise entre 1,52 cm et 1,72 cm.

La taille minimale était 1,31m et la taille maximale 2,01m.

La taille moyenne a été de $1,64 \pm 0,92m$

Tableaux V : Répartition des patients selon le poids

Poids des patients	Fréquence	Pourcentage
30 à 65 kg	150	52
66 kg à plus	139	48
Total	100	100

Les patients avaient un poids compris entre 30 et 65 kg dans 52% des cas.

Le poids minimal a été 30 Kg.

Le poids maximal a été de 110 Kg.

Le poids moyen était de $66,02 \pm 15,26$ et le mode de 59 kg.

Tableaux VI : Répartition des patients en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle des patients	Fréquence	Pourcentage
1,21 à 1,67 m ²	155	54
>1,67 m ²	134	46
Total	289	100

Les patients avaient une surface corporelle comprise entre 1,21m² et 1,67m² dans 54% des cas.

La surface corporelle minimale a été de 1,21 m² et la maximale de 2,16 m².

La surface corporelle moyenne était 1,68 m² ± 0,18 et le mode était de 1,60 m².

Tableaux VII : Répartition des patients selon le parcours

Parcours des patients	Fréquence	Pourcentage
Référé	250	87
Non référé	39	13
Total	289	100

La majorité de nos patients soit 87% a été référée.

Tableaux VIII : Répartition des patients en fonction de la provenance

Provenance des patients	Fréquence	Pourcentage
Bamako	241	83
Hors de Bamako	48	17
Total	289	100

La majorité de nos patients soit 83% venait de Bamako.

Tableaux IX : Répartition des patients selon le type de cancer

Types de cancer	Fréquence	Pourcentage
Sein	170	58,82
LMNH	38	13,10
Cancer de l'ovaire	24	8,30
Leucémie	20	6,90
Cancer du côlon/rectum	11	3,80
Cancer du col/utérus	10	3,80
Sarcome de Kaposi	3	1,03
Rétinoblastome	3	1,03
Cancer du poumon	3	0,69
Myélome multiple	2	0,69
Tumeur trophoblastique	2	0,69
Cancer de la vessie	2	0,69
Tumeur médiastinale	1	0,34
Total	289	100

Le cancer du sein a été le plus fréquent avec 58,82%(N=170)

Tableaux X : Répartition des patients selon le type de cancer en fonction des tranches d'âge

Types de cancer	Age du patient				Total
	12 à 20 ans	21 à 30 ans	31 à 40 ans	> 40 ans	
Sein	3	21	38	108	170
LMNH	0	3	9	26	38
Cancer de l'ovaire	0	3	6	15	24
Leucémie	1	3	5	11	20
Cancer du côlon/rectum	0	0	3	8	11
Cancer du col/Utérus	0	1	1	8	10
Sarcome de Kaposi	0	1	1	1	3
Cancer du poumon	0	0	0	3	3
Rétinoblastome	0	1	0	2	3
Myélome multiple	0	1	1	0	2
Tumeur trophoblastique	0	0	0	2	2
Cancer de la vessie	0	0	0	2	2
Tumeur médiastinale	0	0	0	1	1
Total	4	34	64	187	289

La tranche d'âge des plus de 40 ans a été la plus touchée quelque que soit le type de cancer en cause.

Tableaux XI : Répartition des patients selon le type de cancer en fonction de la provenance

Types de cancer	Provenance du patient		Total
	Bamako	Hors de Bamako	
Sein	137	33	170
LMNH	33	5	38
Cancer de l'ovaire	22	2	24
Leucémie	18	2	20
Cancer du côlon/rectum	9	2	11
Cancer du col/Utérus	9	1	10
Sarcome de Kaposi	2	1	3
Cancer du poumon	3	0	3
Rétinoblastome	2	1	3
Myélome multiple	2	0	2
Tumeur trophoblastique	2	0	2
Cancer de la vessie	2	0	2
Tumeur médiastinale	0	1	1
Total	243	48	289

Les patients de Bamako quelque soit le type de cancer ont été les plus nombreux avec particulièrement 137 cas de cancer du sein sur 170 soit 80,50%.

Tableaux XII: Répartition des patients selon le type de cancer en fonction du parcours

Types de cancer	Parcours du patient		Total
	Référé	Non référé	
Sein	158	12	170
LMNH	24	14	38
Cancer de l'ovaire	21	3	24
Leucémie	16	4	20
Cancer du côlon/rectum	7	4	11
Cancer du col/Utérus	9	1	10
Sarcome de Kaposi	3	0	3
Cancer du poumon	2	1	3
Rétinoblastome	3	0	3
Myélome multiple	2	0	2
Tumeur trophoblastique	2	0	2
Cancer de la vessie	2	0	2
Tumeur médiastinale	1	0	1
Total	250	39	289

Les patients référés ont été les plus nombreux quelque soit le type de cancer impliqué.

3-Aspects pharmacothérapeutiques :

Tableaux XIII : Répartition des patients selon le type de protocole

Types de protocole	Fréquence	Pourcentage
Tamoxifène	86	29,8
AC	48	16,6
CHOP	34	11,76
Docetaxel	29	10,03
CHOP-Bléo	10	3,50
ABV	7	2,40
FOLFOX	6	2,10
Acide zoledronique	6	2,10
CEC	6	2,10
Paclitaxel	5	1,70
AT	5	1,70
5FU-Cisplatine	5	1,70
AVMC	5	1,70
FFC	4	1,40
Cyclophosphamide comprimé	4	1,40
DMC-FOL	3	1
Chlorambucil	3	1
Cisplatine	3	1
ABVD	2	0,7
CM-Aracytine	2	0,7
Melphalan	2	0,7
CC	2	0,7
COP-Interféron	2	0,7
CMV	2	0,7
CMF	2	0,7
Hydroxyurée	1	0,3
Doxorubicine	1	0,3
ACC	1	0,3
DEC	1	0,3
FAC	1	0,3
Vinorelbine	1	0,3
Total	289	100

Le tamoxifène a été le protocole le plus utilisé dans 29,8% des cas.

Tableau IVX : Répartition des protocoles en fonction du type de cancer

Types de protocole	Sein	LMNH	Ovaire	Leucémie	Colon/rectum	Autres	Total
Tamoxifène	86	0	0	0	0	0	86
AC	48	0	0	0	0	0	48
CHOP	0	25	0	9	0	0	34
Docetaxel	28	0	0	0	0	1	29
CHOP-Bléo	0	10	0	0	0	0	10
ABV	0	2	2	0	0	3	7
FOLFOX	0		0	0	6	0	6
Acide Zoledronique	1	0	0	4	0	1	6
CEC	0	0	0	0	0	6	6
Paclitaxel	1	0	3	0	0	1	5
AT	5	0	0	0	0	0	5
5FU-Cisplatine	0	0	0	0	2	3	5
AVMC	0	0	3	0	0	2	5
FFC	0	0	0	0	3	1	4
Cyclophosphamide comprimé	0	0	4	0	0	0	4
DMC-FOL	0	0	3	0	0	0	3
Chlorambucil	0	0	0	3	0	0	3
Cisplatine	0	0	2	0	0	1	3
ABVD	0	1	0	0	0	1	2
CM-Aracytine	0	0	0	0	0	2	2
Melphalan	0	0	1	0	0	1	2
CC	0	0	2	0	0	0	2
COP-Interféron	0	0	0	1	0	1	2
CMV	0	0	2	0	0	2	2
CM-5-FU	0	0	1	0	0	1	2
Hydroxyurée	0	0	0	1	0	0	1
Doxorubicine	0	0	0	1	0	0	1
ACC	0	0	1	0	0	0	1
DEC	0	0	0	1	0	0	1
FAC	1	0	0	0	0	0	1
Vinorelbine	0	0	0	0	0	1	1
Total	170	38	24	20	11	26	289

Autres : cancer du col/utérus, sarcome de Kaposi, cancer du poumon, rétinoblastome, myélome multiple, tumeur trophoblastique, cancer de la vessie, tumeur médiastinale.

Le cancer du sein qui était le plus fréquent était soumis à six protocoles.

Tableaux XV : Répartition des patients selon la fréquence du protocole

Mode	21
Minimum	7
Maximum	28
Effectif	203

Le mode était de 21, un minimum de 7 jours séparait chaque cure et le maximum de jours séparant deux cures était de 28. Cependant les patients sous tamoxifène au nombre de 86 prenaient 20mg tous les jours.

Tableaux XVI : Répartition des patients selon le nombre de cure prescrit

Mode	6
Minimum	3
Maximum	12
Effectif	203

Le mode était de 6. Le nombre minimal de cure était de 3 et le maximal de 12.

Le nombre moyen de cure par patient a été de 6,02.

Tableaux XVII : Répartition des patients selon le nombre de molécules cytotoxiques prescrites par ordonnance

Prescription de molécules cytotoxiques par ordonnance	Fréquence	Pourcentage
Une(1) molécule prescrite	152	53
Deux(2) molécules prescrites	61	21
Trois(3) molécules prescrites	61	21
Quatre(4) molécules prescrites	15	5
Total	289	100

La majorité de nos patients soit 53% avait une molécule cytotoxique prescrite par ordonnance.

Tableaux XVIII: Fréquence de prescription des molécules cytotoxiques

Molécules cytotoxiques	Fréquence	Pourcentage
Doxorubicine	97	18,72
Cyclophosphamide	90	17,70
Tamoxifène	86	16,60
Vincristine	33	6,37
Cisplatine	31	5,98
5-Fluorouracile	25	4,82
Docetaxel	42	4,63
Acide folinique	17	3,28
Vinblastine	12	2,31
Bléomycine	12	2,31
Methotrexate	12	2,31
Hydroxyurée	8	1,54
Oxaliplatine	8	1,54
Epirubicine	7	1,33
Chlorambucil	6	1,15
Dacarbazine	5	0,90
Paclitaxel	5	0,90
Dactinomycine	4	0,77
Acide zolédronique	3	0,77
Acide pamidronique	3	0,57
Aracytine	3	0,57
Interféron	2	0,38
Vinorelbine	2	0,38
Melphalan	1	0,19
Eldisine	1	0,19
Vindésine	1	0,19
Total	518	100

La doxorubicine a été la molécule la plus prescrite pour 18,72% des patients.

Tableaux XIX : Répartition des patients selon le nombre de molécules cytotoxiques disponibles

Disponibilité	Fréquence	Pourcentage
Disponible	Une molécule	172
	Deux molécules	63
	Trois molécules	29
	Quatre molécules	1
Non disponible	24	8,30
Total	289	100

La majorité de nos patients soit 59,51% n'avait sur leurs ordonnances qu'une molécule cytotoxique disponible.

Tableaux XX : Répartition des patients selon le nombre de molécules adjuvantes prescrites

Prescription de molécules adjuvantes par ordonnance	Fréquence	Pourcentage
Aucune molécule adjuvante prescrite	133	46
Une molécule adjuvante prescrite	32	11
Deux molécules adjuvantes prescrites	104	36
Trois molécules adjuvantes prescrites	20	7
Total	289	100

Les patients ne possédant pas de prescription de molécules adjuvantes ont représenté 46%.

Tableaux XXI: Fréquence de prescription des molécules adjuvantes

Molécules adjuvantes	Fréquence	Pourcentage
Ondansétron 8mg Inj	147	46,81
Méthylprednisolone 40 mg Inj	102	32,48
Prednisone	30	9,55
Granocyt 34	16	5,09
Metopimazine Inj	8	2,54
Ranitidine 150 mg Cp	6	1,91
Polaramine 2mg Cp	5	1,59
Total	314	100

L'ondansétron a été la molécule la plus utilisée par 147 patients soit 46,81%.

Tableaux XXII: Répartition des patients selon le nombre de molécules adjuvantes disponibles

Disponibilité	Fréquence	Pourcentage
Disponible		
Une molécule	40	50
Deux molécules	10	
Non disponible	106	68
Total	156	100

La majorité de nos patients soit 68% n'avait sur leur ordonnance aucune molécule adjuvante disponible.

Tableaux XXIII : Répartition des patients selon le nombre d'ordonnance comportant une prescription de morphine

Prescription de morphine	Fréquence	Pourcentage
Aucune prescription de morphine	238	82,40
Une prescription de morphine	42	14,50
Deux prescriptions de morphine	9	3,10
Total	289	100

La majorité de nos patients soit 82,4% n'a pas reçu de prescription de morphine.

Tableaux XXIV : Répartition des patients selon la durée de prescription de la morphine

Mode	7
Minimum	4
Maximum	30
Effectif	51

Le mode était de 7. La durée minimale de prescription a été de 4 jours et la durée maximale de 30 jours.

Tableaux XXV: Répartition des patients selon la disponibilité de la morphine

Disponibilité de la morphine	Fréquence	Pourcentage
Disponible	45	88,20
Non disponible	6	11,80
Total	51	100

La morphine était disponible dans la majorité des cas pour 88,2%(N=45) des patients qui avaient reçu une prescription.

4. Aspects pharmaceutiques :

4.1. Les dispensateurs :

Au cours de notre étude nous avons trouvé un pharmacien, un interne et un faisant fonction d'interne chargés de la dispensation des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer et de l'approvisionnement de la pharmacie hospitalière.

4.2. Analyse de la prescription :

Tableau I : Répartition des dispensateurs selon les éléments d'analyse de la prescription

Eléments d'analyse	Oui	Non
Authenticité	3	0
Validité	3	0
Règles de forme	3	0
Limitation au droit du prescripteur	3	0
Estimation du but thérapeutique	0	3
Dosage et posologie	3	0
Interactions médicamenteuses	1	2
Substitutions	0	3
Contre-indications	1	2

La majorité des dispensateurs procédaient à l'analyse de l'ordonnance.

4.3. La cession du médicament :

Tous les dispensateurs ont eu à ne pas exécuter une ordonnance.

4.4. Informations du patient et suivi du traitement et des effets secondaires:

Tableau II : Répartition des dispensateurs selon les informations données au patient et le suivi du traitement et des effets secondaires

Eléments d'informations données au patient et suivi du traitement et des effets secondaires	Oui	Non
Effets secondaires	2	1
Précautions d'emploi	1	2
Posologie et modalité de prise	3	0
Modes de conservation	3	0
Suivi du traitement et des effets secondaires	0	3

La majorité des dispensateurs donnaient des informations au patient mais cependant il n'y avait pas de suivi du traitement.

VI. Commentaires et Discussion :

Notre étude a porté sur la dispensation des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer. Les aspects tels que le profil des prescripteurs n'ont pas été pris en compte puisque toutes les ordonnances concernant les patients atteints par le cancer n'étaient prescrites que par des médecins du service d'hématologie et d'oncologie médicale.

Pour la comparaison de nos résultats nous n'avons pas trouvé suffisamment de documentation sur des études similaires portant sur la dispensation des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer.

1. Difficultés :

1.1. Au sein de la pharmacie hospitalière :

- L'absence d'espace appropriée pour la dispensation.
- L'archivage des ordonnances par codification et par date pendant notre étude.

1.2. Au sein du service d'hématologie et d'oncologie médicale :

- Les problèmes liés à la qualité des dossiers médicaux.

2. L'ordonnance :

Nous avons collecté 808 ordonnances appartenant à 289 patients dont 30% qui n'avaient reçu qu'une seule ordonnance prescrite. Le maximum d'ordonnances reçu par patient était 6 et le mode était 1.

3. Les aspects épidémiologiques :

3.1. Sexe :

Nous avons trouvé 227 femmes soit 79%. Ce résultat est similaire à celui de Sidibé [9] 76% mais supérieur au résultat de Ly [10] qui a trouvé 48,9% pour les femmes. Cette différence pourrait s'expliquer par une différence dans la taille de l'échantillon.

3.2. Age :

La tranche d'âge des plus de 40 ans a été la plus représentée avec 65%. Ce taux est proche de celui de Kamaté [3] 61,29% mais supérieur au résultat de Ly [10] 42,3%. Ce taux élevé pourrait s'expliquer d'une part par une éventuelle augmentation de l'incidence du cancer dans cette catégorie de la population mais d'autre part par le fait que le service d'hémo-oncologie où l'étude a été réalisée ne s'occupe que des adultes.

3.3. Taille :

La très grande majorité des patients soit 77% avait une taille comprise entre 1,52 et 1,72m. Nous avons trouvé une taille minimale de 1,31m et une taille maximale 2,01m. La taille moyenne était de $1,64 \pm 0,92m$.

3.4. Poids :

Nous avons trouvé 150 patients soit 52% qui avaient un poids compris entre 30 et 65 Kg. Nous avons trouvé un poids minimal de 30 Kg, un poids maximal de 110 Kg et un poids moyen de $66,02 \pm 15,26$ Kg.

3.5. Surface corporelle :

Les patients avaient dans la majorité des cas soit 54% une surface corporelle comprise entre 1,21 et 1,67 m². Nous avons trouvé une surface corporelle minimale de 1,21 m², une surface corporelle maximale de 2,16 m² une surface corporelle moyenne qui était de $1,68 \text{ m}^2 \pm 0,18$.

3.6. Parcours du patient :

Les patients qui ont été référés par d'autres structures ont représenté 87%. Ce taux est similaire à celui obtenu par Sidibé [9] 84%.

3.7. Provenance des patients :

Nous avons trouvé que 241 patients soit 83% provenaient de Bamako. Ce résultat est similaire à celui obtenu par Sidibé [9] qui avait trouvé 88% pour les patients venant de Bamako. Cette forte représentativité des patients venant de Bamako pourrait s'expliquer par un taux de couverture sanitaire plus élevé dans la capitale que dans les autres régions du pays et une ignorance de la majorité de cette population résidant à l'extérieur qui considère encore le cancer sous un angle mystique.

3.8. Type de cancer :

Le cancer du sein a été le plus fréquent avec 170 cas soit 58,82%. Ce taux est proche de celui de Sidibé [9] 59% mais inférieur à celui de Ly [10] 39%. Ce taux élevé pourrait s'expliquer par des dépistages systématiques du cancer du sein pratiqués chez les femmes.

Dans notre étude, nous avons trouvé 38 cas de LMNH-LA soit 13,10%. Ce taux est similaire à celui de Sidibé [9] 10%.

Pendant notre étude nous avons trouvé 24 cas de cancer de l'ovaire soit 8,30%.

Durant notre étude nous avons retrouvé 20 cas de leucémie soit 6,90%. Ce taux est similaire à ceux de Mounkoro [11] 6,45% et de Kamaté [3] 7,7%.

Le cancer du côlon/rectum a touché 11 patients soit 3,8%. Ce taux est similaire à celui de Ly [10] 3,53%.

Dans notre étude nous avons trouvé 10 cas de cancer du col de l'utérus soit 3,8%. Ce taux est similaire à celui de Ly [10] 5,3%.

Les autres tumeurs ont représentés 5,53%. Ce taux est similaire à ceux de Cissé [12] 5,8% et de Traoré [13] 5,7%.

3.9. Type de cancer en fonction de la tranche d'âge :

Nous avons trouvé que la tranche d'âge des plus de 40 ans avait les chiffres les plus élevés quelque soit le type de cancer.

3.10. Type de cancer en fonction de la provenance :

La provenance de la majorité de nos patients était de Bamako et ce quelque soit le type de cancer.

Les patients atteints de cancer de la vessie, de tumeur trophoblastique, de myélome multiple et de cancer du poumon provenaient tous de Bamako.

3.11. Type de cancer en fonction du parcours :

Nous avons trouvé dans notre étude que quelque soit le type de cancer les patients référés étaient les plus représentés.

4. Aspects pharmacothérapeutiques :

4.1. Protocoles utilisés :

Nous avons constaté dans notre étude que le tamoxifène était le protocole le plus utilisée par 29,8% des patients soit 86 patients.

Le protocole AC a été utilisé par 48 patient soit 16,6%. Ce résultat est très inférieur par rapport à celui de Sidibé [9] qui avait trouvé 83%.

Durant notre étude 34 patients soit 11,8% utilisaient le protocole CHOP.

Nous avons trouvé 29 patients soit 10% qui utilisaient Docetaxel. Ce résultat est similaire à celui de Sidibé [9] qui avait trouvé 12%.

Durant notre étude le protocole CHOP-Bléo a été utilisé par 10 patients soit 3,5%.

Les patients utilisant le protocole ABV étaient au nombre de 7 soit 2,4%.

Les patients utilisant le protocole FOLFOX étaient au nombre de 6 soit 2,1% tout comme ceux utilisant l'Acide zoledronique et le protocole CEC.

Nous avons constaté que les patients utilisant les protocoles Paclitaxel, AT, 5 FU-Cisplatine et AVMC étaient chacun au nombre de 5 soit 1,7%.

Pendant notre étude nous avons trouvé que les protocoles FFC, Cyclophosphamide comprimé, DMC-FOL, Chlorambucil, Cisplatine, ABVD, CM-Aracytine, Melphalan, CC, COP-Interféron, CMV, CMF, Hydroxyurée, Doxorubicine, ACC, DEC, FAC, Vinorelbine étaient utilisés par moins de 14% des patients.

4.2. Molécule cytotoxique fréquemment prescrite :

La doxorubicine a été la molécule la plus prescrite pour 18,7% soit 97 patients. Ce résultat est similaire à celui de Kamaté [3] qui avait trouvé 18,9%.

Pendant notre étude nous avons également constaté que la cyclophosphamide et le tamoxifène étaient les molécules cytotoxiques les plus prescrites après la doxorubicine avec respectivement 17,7% et 16,6%. Ce résultat est comparable à celui de Kamaté [3] qui avait trouvé 17,2% pour la cyclophosphamide.

4.3. Fréquence du protocole :

Nous avons constaté que la fréquence de 21 jours a été utilisée par la majorité des patients. Le nombre minimal de jours séparant deux cures était de 7 jours et le nombre maximal de était de 28 jours. Nous avons trouvé 86 patients sous tamoxifène qui prenaient du tamoxifène tous les jours.

4.4. Nombre de cures :

Les patients utilisant 6 cures ont été les plus nombreux. Le nombre minimal de cure a été 3 et le nombre maximal de cure était de 12.

4.5. Nombre de molécules cytotoxiques prescrites :

Nous avons remarqué que 53% soit 152 patients n'avaient reçu qu'une molécule cytotoxique.

4.6. Nombre de molécules cytotoxiques disponibles :

Les patients qui avaient une molécule cytotoxique disponible étaient au nombre de 172 soit 59,5% alors que sur 15 patients qui avaient quatre molécules cytotoxiques prescrites seul un patient a reçu toutes ses molécules.

4.7. Nombre de molécules adjuvantes prescrites :

Pendant notre étude nous avons constaté que 133 patients n'avaient pas reçu de prescription de molécules adjuvantes.

4.8. Nombre de molécules adjuvantes disponibles :

Sur 156 patients disposant d'une prescription de molécules adjuvantes, 106 patients soit 68% n'avait sur leurs ordonnances aucune molécule adjuvante disponible.

4.9. Nombre d'ordonnance comportant une prescription de morphine :

Durant notre étude 238 patients soit 82,4% n'ont pas bénéficié d'une prescription de morphine. Ce résultat s'explique par le fait que les oncologues ne prescrivait que lorsque la morphine était disponible à la pharmacie hospitalière.

4.10. Disponibilité de la morphine :

La morphine a été disponible pour les 45 patients sur 51 qui avaient reçu une prescription soit 88,2%. Ce fort taux s'explique par le fait que les médecins sont systématiquement informés de la présence de la morphine au niveau de la pharmacie hospitalière.

4.11. Durée de prescription de la morphine :

Les patients ayant utilisé la morphine pendant 7 jours étaient les plus nombreux. La durée minimale de prescription a été de 3 jours et la durée maximale de 30 jours.

5. Dispensation :

5.1. Analyse de la prescription :

Au terme de notre étude nous avons trouvé que tous les dispensateurs faisaient une analyse juridique et réglementaire de l'ordonnance dans ces moindres détails en contrôlant l'authenticité, la validité, les règles de forme de l'ordonnance et ainsi que la limitation au droit du prescripteur.

L'analyse pharmacologique n'était cependant pas complète. En effet si tous les dispensateurs contrôlaient le dosage et la posologie cependant deux dispensateurs sur trois ne contrôlaient pas les contre-indications et les interactions médicamenteuses.

Les dispensateurs ne procédaient pas non plus à l'estimation du but thérapeutique. Cette insuffisance dans l'analyse pharmacologique pourrait être liée à la méconnaissance du dossier des patients et des protocoles établis et ainsi que de la procédure suivie pour aboutir au choix d'un protocole au profit d'un autre.

5.2. Cession du médicament :

Tous les dispensateurs ont eu à ne pas exécuter une ordonnance principalement pour changement de protocole non signalé par le médecin et les ordonnances ne portant pas le nom d'un médecin habilité à prescrire.

5.3. Les informations données au patient et suivi du traitement et effets secondaires:

Les informations données au patient ont été très largement satisfaisant. Deux dispensateurs sur trois fournissaient des informations sur les effets secondaires des médicaments, les précautions d'emploi et tous les dispensateurs donnaient des informations sur la posologie et la modalité de prise des médicaments, les modes de conservation des médicaments.

Tous les dispensateurs enquêtés pendant notre étude ont affirmé ne pas faire un suivi du traitement et des effets secondaires. Ceci s'explique principalement par l'absence de contacts entre patients et dispensateurs puisque dans la majorité des cas les dispensateurs sont surtout en contact avec les accompagnants mais aussi et surtout par l'absence de procédure de suivi des patients de cancer.

V. Conclusion et Recommandations

1. Conclusion :

Notre étude a porté sur la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie hospitalière du CHU du Point G. Il s'agissait d'une étude prospective qui a porté sur la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

Notre objectif était de contribuer à l'amélioration de la dispensation des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer. C'est ainsi que nous avons eu à examiner toutes les ordonnances provenant du service d'hématologie et d'oncologie médicale et validées par la pharmacie hospitalière du CHU du Point G une année après la gratuité des médicaments anticancéreux soit d'Avril 2008 à Avril 2009 puis à enquêter sur les dispensateurs dans notre période d'étude de Décembre 2009 au 18 Décembre 2010.

Pendant notre étude nous avons trouvé que le cancer du sein a été le plus fréquent avec 58,82%. Le tamoxifène a été le protocole le plus utilisé avec 29,8% et la doxorubicine la molécule cytotoxique la plus prescrite avec 18,72%. L'ondansétron a été la molécule adjuvante la plus prescrite pour 46,81% des patients alors que la morphine n'avait été disponible que pour 45 patients. Les dispensateurs faisaient une analyse juridique et réglementaire complète. Deux dispensateurs sur trois ne recherchaient pas les contre-indications et les interactions médicamenteuses et aucun dispensateur ne procédait à l'estimation du but thérapeutique. Des informations sur les effets secondaires et les précautions d'emploi ont été fournis par deux dispensateurs sur trois et tous les dispensateurs ont eu à informer sur la posologie, la modalité de prise et les modes de conservation des médicaments. Il n'existait pas de suivi des patients atteints de cancer.

2. Recommandations :

1. A la pharmacie du CHU du Point G :

-Mettre en place un dossier pharmaceutique pour chaque patient pour faire un meilleur suivi du traitement et des effets secondaires.

-Se rapprocher davantage des patients cancéreux.

2. Au service d'hématologie et d'oncologie médicale :

-Adopter un dossier type pour chaque patient.

-Informatiser les dossiers des patients.

-Informier la pharmacie hospitalière sur l'état de l'évolution clinique de chaque patient à la fin de chaque traitement.

- Prescrire exclusivement en dénomination commune internationale les médicaments anticancéreux.

3. A la direction de l'hôpital du Point G :

-Rendre opérationnel le comité thérapeutique composé de différents spécialistes y compris les pharmaciens qui réfléchiront sur le choix des protocoles, les différentes modalités de prise en charge du cancer dans le service d'hématologie et d'oncologie médicale et de la pharmacie hospitalière en tenant compte des moyens actuels.

-Equiper les services d'hématologie et d'oncologie médicale et de la pharmacie hospitalière en matériels informatique et bureautique.

-Construire et équiper des locaux adaptés à la dispensation et à la conservation des médicaments anticancéreux.

-Concevoir un logiciel adapté à la gestion et à la dispensation des médicaments anticancéreux.

-Former les pharmaciens à la prise en charge des patients atteints par le cancer et initier des séances de formation continues.

VI. Références bibliographiques :

1.OMS, UICC ; action mondiale contre le cancer maintenant, version révisée 2005

2.Lynna.G.R, Marsha.E. R, Denise.R.L, Benjamin.F. H, Brenda.K: Cancer survival and incidence from the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program, The oncologist 2003; 8:541-552.

3.Maiga.S, Bah.S, Bengaly.L, Dembele.A.K, Coulibaly.S, Kamte.K, Dembele.M, Cisse.B.S, Diallo.D.A: Facteurs limitant l'accès aux médicaments anticancéreux dans un CHU de Bamako, Mali

Disponible sur: <http://ehp01.niehs.nih.gov/malimed/>

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

5.OMS. Le cancer Aide -mémoire N°297 Février 2006

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs29/ft/print.html>

Site visité le 21/08/2006.

6.Yvan Toutilou.Pharmacologie générale.10ème édition.In : 24 : 200-201

7.Traité de chimie thérapeutique.

Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Paris : Lavoisier ; 2003 ; 879p;Tome 6.

8.Doroshov J H.

Doxorubicin induced cardiac Toxicity. N engl J Med 1991; 324(12): 843-5

9.Sidibé M. Effets secondaires des médicaments anticancéreux en milieu hospitalier de Bamako. Thèse de Médecine Bamako 2010 P=64 N=42

10.Ly M. Itinéraire des maladies cancéreuses vues dans les services d'hémato-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G.

Thèse de médecine Bamako 2001 P=50, N°=36

11.Moukoro.K

Etude épidémiologique et histopathologique des cancers de l'enfant à l'Institut National de Recherche en Santé Publique à propos de 168 cas. Thèse de médecine Bamako 2006 P=49, N°=38

12.Cissé F. Suivi de la prescription des médicaments anticancéreux dans l'unité d'oncologie au service de Pédiatrie du CHU Gabriel Touré de mars à decembre 2005.

Thèse de pharmacie Bamako 2006 P=67, N°=69

13.Traoré S.

Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse à l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de juin 2006 à Juin 2007.

Thèse de pharmacie Bamako 2006 P=67, N=78

**Contribution pour l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux
dans la pharmacie du CHU du Point G.**

Questionnaire

1. Informations relatives au dispensateur :

Qualification : Pharmacien :..... CES :..... Professeur :.....
Interne :..... FFI :.....

2. Les actes pharmaceutiques :

2.1. Analyse pharmacologique :

2.1.1 Analyse juridique et réglementaire :

❖ Vérifiez-vous l'authenticité de l'ordonnance ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Vérifiez-vous la validité de l'ordonnance ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Vérifiez-vous les règles de forme de l'ordonnance ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Vérifiez-vous la limitation au droit du prescripteur ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

2.1.2. Analyse pharmacologique :

❖ Procédez-vous à l'estimation du but thérapeutique ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....
.....

❖ Contrôlez-vous le dosage et la posologie ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Procédez-vous à la recherche d'interactions médicamenteuses ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Procédez-vous au contrôle des contre-indications et précautions d'emploi ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Faites vous l'analyse d'une possible substitution ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

2.2. La cession du médicament :

❖ Après l'analyse de l'ordonnance vous est-il arrivé de ne pas exécuter une ordonnance ?

- Si oui, pourquoi :

.....
.....
.....

- Non :.....

2.3. Informations du patient :

❖ Fournissez-vous au patient des informations sur les effets secondaires des médicaments ?

- Oui :.....
- Si non, pourquoi :

.....
.....
.....

❖ Fournissez-vous au patient des informations sur les précautions d'emploi des médicaments ? :

- Oui :.....
- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Fournissez-vous au patient des informations sur la posologie et la modalité de prise des médicaments? :

- Oui :.....

- Si non, pourquoi ?

.....
.....
.....

❖ Fournissez-vous au patient des informations sur les modes de conservation des médicaments? :

- Oui :.....

- Si non, pourquoi ?

-

.....
.....

2.4. Le suivi du traitement et des effets indésirables :

❖ Existe-il un suivi du traitement et des effets indésirables ?

- Oui :.....

- Si non, pourquoi ?

.....
.....

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : SANOU

PRENOM : Pierre Flatié

ADRESSE ELECTRONIQUE : pifsan@yahoo.fr

TITRE: Contribution pour l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie du CHU du Point G.

ANNEE ACADEMIQUE : 2010-2011

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de la FMPOS

SECTEUR D'INTERET : Pharmacie hospitalière, Pharmacologie clinique, Santé publique.

RESUME : Le cancer constitue un véritable problème de santé publique dans le Monde. Il faudra s'attendre à une augmentation très significative des cas dans les pays à revenu faibles comme le Mali dès que la couverture sanitaire, les moyens de diagnostics et l'information au grand public seront adéquats. Après la gratuité des médicaments utilisés dans la prise en charge du cancer il nous a paru nécessaire d'examiner leur dispensation au sein de la pharmacie du CHU du Point G, de connaître les fréquences de prescription des molécules cytotoxiques et adjuvantes, leur disponibilité et ainsi que leur conservation.

METHODOLOGIE : Nous avons réalisé deux types d'étude : une étude rétrospective qui a porté sur 808 ordonnances appartenant à 289 patients sur une période d'une année et dont les informations cliniques ont été prises dans les dossiers des patients dans le service d'hémo-oncologie et une étude prospective qui a consisté à recueillir des questionnaires adressés aux dispensateurs de la pharmacie hospitalière durant la période de notre étude.

RESULTATS : Nous avons trouvé que le cancer du sein a été le plus fréquent avec 58,82%. Le tamoxifène a été le protocole le plus utilisé avec 29,80% et la doxorubicine la molécule cytotoxique la plus utilisée avec 18,72%. L'ondansétron a été la molécule adjuvante la plus prescrite pour 46,81% des patients alors que la morphine n'avait été disponible que pour 45 patients. Les médicaments sont stockés dans plusieurs endroits à cause de l'insuffisance de l'espace et le système de réfrigération laisse à désirer. Pour ce qui est de la dispensation deux dispensateurs sur trois ne recherchaient pas les contre-indications, les interactions médicamenteuses. Deux dispensateurs sur trois fournissaient des informations concernant les effets secondaires et les précautions d'emploi. Tous les dispensateurs faisaient l'analyse juridique et réglementaire et donnaient des informations sur la posologie, la modalité de prise et les modes de conservation des médicaments. Il n'y avait pas par contre de suivi du traitement et des effets secondaires par les dispensateurs.

MOTS CLES : Dispensation, médicaments anticancéreux, pharmacie hospitalière.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

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

JE LE JURE