

Contribution à l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux au CHU du Point G

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple – Un But – Une Foi



UNIVERSITE KANKOU MOUSSA
Faculté des sciences et de la santé (Médecine et Pharmacie)

UKM

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2022-2023

N° .../.....

THESE DE PHARMACIE

Contribution à l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux au CHU du Point G

Présentée et soutenue publiquement le 16/03/2023 devant la Faculté de Pharmacie par :

Mme. SIDIBE Fatoumata

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(*DIPLOME D'ÉTAT*)

Jury

Président : Pr Hamadoun SANGHO

Membre : Pr Yéya dit Sadio SARRO

Co-Directeur : Pr Oumar SANGHO

Directeur : Pr Sékou BAH

UNIVERSITE KANKOU MOUSSA

(Faculté des Sciences de la Santé)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022-2023

Administration
RECTEUR : Pr Siné BAYO
Doyen : Pr Dapa A DIALLO
PRESIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE ET PEDAGOGIQUE : Pr Hamar Alassane Traoré
SECRETAIRE PRINCIPAL : Mr Amougnon DOLO
LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R ET PAR GRADE
<u>D.E.R CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES</u>

1- PROFESSEURS

Mr Alhousseini AG MOHAMED	ORL
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie générale
Mr Amadou I DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Aly Douro TEMBELY	Urologie
Mr Nouhoun ONGOIBA générale	Anatomie et chirurgie
Mr Youssouf COULIBALY Réanimation	Anesthésie et
Mr Djibo Mahamane DJANGO	Anesthésie et Réanimation
Mr Sadio YENA thoracique	Chirurgie cardio-
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie générale
Mr Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
Mr Adégné Pierre TOGO	Chirurgie générale
Mr Alassane TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Youssouf TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
Mme Doumbia Kadiatou SINGARE	ORL
Mr Seydou TOGO Cardio Vasculaire	Chirurgie Thoracique et
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Thoracique
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ibrahim TEGUETE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale

Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
Mr Hamady COULIBALY	Stomatologie
Mr Sékou KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Madani DIOP	Anesthésie Réanimation
Mr Almoustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE	Anesthésie Réanimation
3- MAITRES DE CONFERENCES	
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Souleymane TOGORA	Stomatologie
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Traumatologie
Mr Mamadou NDIAYE	Radiologie
4- MAITRES ASSISTANTS	
5-Assistant :	
Mr Zakary SAYE	Oncologie Chirurgicale
<u>D.E.R SCIENCES FONDAMENTALES</u>	
1- PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHES	
Mr Siné BAYO Histo-embryologie	Anatomie pathologie –
Mr Bakary CISSE	Biochimie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Mahamadou Ali THERA	Parasitologie Mycologie
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Abdoulaye DJIMDE	Parasitologie Mycologie
Mme DOUMBO Safiatou NIARE	Parasitologie
2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES	
Mr Boureïma KOURIBA	Immunologie
Mr Aboulaye KONE	Parasitologie
<u>3-MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHES</u>	
Mr Amadou KONE	Biologie Moléculaire
Mr Mahamadou Z SISSOKO	Méthodologie de la Recherche
Mr Karim TRAORE Recherche	Méthodologie de la
Mr Issiaka SAGARA	Math-Bio-Statistique
Mr Bourama COULIBALY	Histo-embryo et anapath

Mr Souleymane DAMA	Parasitologie-Mycologie
Mr Mohamed M'BAYE	Physiologie
Mr Amadou NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Mr Laurent DEMBELE	Parasitologie-Mycologie
4-MAITRES ASSISTANTS	
Mr Souleymane SANOGO	Physique
Mr Charles ARAMA	Immunologie
5-ASSISTANTS	
Mr Abdoulaye FAROTA Générale	Chimie Physique-Chimie
Mr Aboudou DOUMBIA	Chimie Générale
<u>D.E.R MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES</u>	

1- PROFESSEURS

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Hamar Allassane TRAORE	Médecine Interne
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie
Mr Siaka SIDIBE	Imagerie Médicale
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-Entérologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Daouda K MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Youssoufa M MAIGA	Neurologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumologie
Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme TRAORE Fatoumata DICKO	Pédiatrie et génétique Médicale
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mme Kaya Assétou SOUKHO	Médecine Interne
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Adama DICKO	Dermatologie
Mr Koniba DIABATE	Biophysique
Mme Menta Djénébou TRAORE	Médecine Interne

3- MAITRES DE CONFERENCES

Mr Mody CAMARA	Imagerie Médicale
Mr Djibril SY	Médecine Interne
Mme SOW Djénébou SYLLA	Endocrinologie

4- MAITRES ASSISTANTS	
Mr Mamadou N'DIAYE	Imagerie Médicale
Mr Issiaka DIARRA	Anglais
5- ASSISTANTS	
Mme DEMBELE Maimouna SIDIBE	Rhumatologie
Mr Bah TRAORE	Endocrinologie
Mr Modibo MARIKO	Endocrinologie
<u>-CHARGES DE COURS :</u>	
Mr Madani LY	Oncologie Médicale
<u>D.E.R SANTE PUBLIQUE</u>	
1- PROFESSEURS	
Mr Hammadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médicale
2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES	
Mr Oumar SANGHO	Santé Communautaire
3-MAITRES DE CONFERENCES	
Mr Aldiouma KODIO	Anglais
4-MAITRES ASSISTANTS	
Mr Abdramane COULIBALY	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
Mr Cheick Abou COULIBALY	Santé Publique
<u>5-CHARGES DE COURS :</u>	
Mr Birama DIAKITE	Economie de la Santé
Mr Mahamane KONE	Santé au travail
Mr Ali WELE	Management
Mr Cheick Tidiane TANDIA	Santé Publique
<u>D.E.R SCIENCES PHARMACEUTIQUES</u>	
1- PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHES	
Mr Saibou MAIGA	Legislation
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Mr Ousmane DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
Mr Aboulaye DABO	Zoologie
Mr Moussa SAMAKE	Botanique
Mr Benoit Yaranga KOUMARE	Chimie Inorganique
Mr Ababacar MAÏGA	Toxicologie

Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Biologie Cellulaire
Mr Cheick Oumar BAGAYOGO	Informatique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie
Mr Alhassane TRAORE	Anatomie
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Anatomie
Mr Siaka SIDIBE	Biophysique
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Mr Abdoulaye DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
Mr Daouda Kassoum MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Satigui SIDIBE	Pharmacie Vétérinaire
Mr Mahamadou Ali THERA	Parasitologie-Mycologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie de la Recherche
Mr Daba SOGODOGO	Physiologie Humaine
Mr Mme DOUMBO Safiatou NIARE	Parasitologie-Mycologie
Mr Aldiouma GUINDO	Hématologie
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Mr Issaka SAGARA	Maths-Bio-Statistiques
2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES/MAITRES DE CONFERENCES/MAÎTRES DE RECHERCHES	
Mr Ousmane SACKO	Cryptogamie
Mr Bourèma KOURIBA	Immunologie
Mr Abdoulaye KONE	Méthodologie de la recherche
Mr Drissa TRAORE	Soins Infirmiers
Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME	Biochimie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Histologie-Embryologie
Mr Mahamane HAIDARA	Pharmacognosie
Mr Abdoul K MOUSSA	Anatomie
Mr Madiassa KONATE	Anatomie
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bourama COULIBALY	Biologie Cellulaire
Mr Mohamed MBAYE	Physiologie
Mr Koniba DIABATE	Biophysique
Mr Souleymane DAMA	Parasitologie-Mycologie
Mr Laurent DEMBELE	Parasitologie-Mycologie
Mr Amadou NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Mme MINTA Djénébou TRAORE	Sémiologie Médicale
Mr Hamadoun Abba TOURE	Bromatologie
Mr Lossény BENGALY	Pharmacie Hospitalière
Mr Tidiane DIALLO	Toxicologie
Mr Ibrahima GUINDO	Bactériologie-Virologie
Mr Housseini DOLO	Santé Publique

Mr Oumar SANGHO	Santé Publique
4-MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHES	
Mr Dominique ARAMA	Chimie Thérapeutique
Mr Yaya GOÏTA	Biochimie
Mr Aboubacar DOUMBIA	Bactériologie-Virologie
Mr Mohamed Ag BARAÏKA	Bactériologie-virologie
Mr Yaya COULIBALY	Droit et éthique
Mr Hamma MAIGA	Législation-Galénique
Mr Bakary Moussa CISSE	Galénique Législation
Mr Boubacar ZIBEROU	Physique
Mr Hamadoun DIALLO	Anatomie
Mr Aboudou DOUMBIA	Chimie Générale
Mr Souleymane SANOGO	Biophysique
Mr Diakardia SANOGO	Biophysique
Mr Charles ARAMA	Immunologie
Mr Issiaka DIARRA	Anglais
Mme Aïssata MARIKO	Cosmétologie
Mr Boubacar Tiètiè BISSAN	Analyse Biomédicale
Mr Issa COULIBALY	Gestion Pharmaceutique
Mme Salimata MAÏGA	Bactériologie-Virologie
5-ASSISTANTS :	
Mr Dougoutigui TANGARA	Chimie Minérale
Mr Abdourhamane DIARA	Hydrologie
Mme SAYE Bernadette COULIBALY	Chimie Minérale
Mr Abdoulaye KATILE	Math-Bio-statistique
Mr Aboubacar SANGHO Pharmaceutique	Droit-Ethique -Législation
Mme Traoré Assitan KALOGA Pharmaceutique	Droit-Ethique -Législation
Mr Mamadou BALLO	Pharmacologie
Mr Abdoulaye GUINDO	Pharmacologie
Mr Bah TRAORE Nutrition	Endocrinologie-Métabolisme-
Mr Modibo MARIKO Nutrition	Endocrinologie-Métabolisme-
5-CHARGES DE COURS	
Mr Birama DIAKITE	Economie de la Santé
Mr Mahamane KONE	Santé au Travail
Mr Maman YOSSI communication	Technique d'expression et de
Mr Amassagou DOUGNON	Biophysique
Mr Abdoulaye FAROTA	Chimie Physique

**DEDICACES
ET
REMERCIEMENTS**

1. DEDICACES

Je dédie ce travail :

–A toutes les victimes du cancer spécialement à ma cousine feu Maïmouna Keïta.

Ton départ était prévisible, hélas !

Nous avons perdu une mère, une sœur, une grand-mère, une tante. Mais le plus important, c'est que nous avons perdu une précieuse amie. Tu t'es battue jusqu'à ton dernier souffle. Tu nous manqueras pour toujours. Nous t'aimons tous, priant que ton âme repose en paix qu'Allah t'accueille dans son paradis. Amen.

–A tous ceux qui œuvrent dans la lutte contre le cancer dans le monde.

–A mes parents :

•Abdrahamane Sidibé mon père :

Mon cher papa, j'aimerais t'exprimer ces choses essentielles qu'on n'a jamais l'occasion de se dire... Tu as assumé ton rôle de père avec tendresse et fermeté. Tu m'as toujours encouragée et soutenue dans toutes mes décisions et sacrifié tes rêves pour que je puisse réaliser les miens. Que le bon Dieu te garde longtemps parmi nous en bonne santé et qu'Il nous accorde son al jannah firdaws Amen.

•Ouassa Ouattara ma mère :

Je passe souvent des nuits à penser à toi. Je remercie le Tout-Puissant d'avoir fait de toi ma mère en raison de ta gentillesse, de ton courage et de ta générosité. Si je commence tout ce qui fait de toi la meilleure maman du monde, je ne finirai peut-être jamais. Merci pour tout maman ! Je t'aime. Qu'Allah t'accorde santé, longévité et t'ouvre la voie du paradis éternel.

A ma deuxième maman Founè Ouattara (la sœur jumelle de ma mère) :

Tu as toujours été une force à part entière pour moi. Par ton caractère tu as fait de moi cette personne forte que je suis aujourd'hui ; je ne peux que te dédier ce travail en espérant que tu sois fière de moi. Que Dieu te garde longtemps auprès de nous et qu'Il nous accorde le paradis ! Amin.

- A mon deuxième papa Mahamadou Niakaté :

Mon cher infatigable père (comme j'ai coutume de t'appeler), merci de m'avoir accueilli dans votre famille sans conditions, de m'avoir soutenue encouragée... Je te suis tellement reconnaissante, merci de faire partie de ma vie. Je t'aime, que Dieu te garde longtemps auprès de nous.

- A mon grand frère feu Alassane Niakaté :

Tu es parti bien trop tôt. Ta bonté n'avait pas de limite, elle était naturelle pour toi. Tu as laissé un grand vide mais je sais que tu serais fière de moi aujourd'hui. Dors en paix mon très cher, qu'Allah t'accueille dans son paradis amen.

2. REMERCIEMENTS

Je remercie Allah le Tout-Puissant de m'avoir accordé la santé et la force pour accomplir ce travail.

–Mes oncles et mes tantes :

Dramane Ouattara, Maïmouna Ouattara, Djenèba Ouattara, Gomis Touré, Ousmane Sidibé.
Vous avez toujours été un soutien tout le long de mon cursus, vos conseils, vos prières m'ont été d'une grande aide, que Dieu vous protège.

–Mes frères et sœurs :

Abdoul Karim Sidibé, Aïchatou Niakaté, Fatoumata Niakaté.
Merci de m'avoir toujours soutenue dans mes choix, d'avoir supporté mes caprices et d'avoir été des épaules attentives durant tout ce parcours. Je suis fière d'être votre sœur et j'espère toujours être là pour vous. En reconnaissance de l'amour fraternel, ce travail est aussi le vôtre. Je vous souhaite pleins succès dans vos entreprises, bonheur dans vos foyers pour ceux qui sont mariés. Qu'Allah vous accorde une longue vie dans la santé amen. Je vous aime énormément.

–A mes cousins :

Ali Badara Berthé, Kassé Ouattara, Sada Coulibaly.
Merci beaucoup pour votre soutien et vos conseils. Qu'Allah vous récompense. Amen

–A mes amis :

Kéziah Amélé Possian, Aïcha Maïga, Badara Aliou Diarra.
Merci d'être toujours à mes côtés, d'être des oreilles attentives et surtout une seconde famille. Que Dieu me donne le temps de vous montrer ma reconnaissance. Je vous aime.

–La 3^{ème} promotion de la pharmacie de l'Université Kankou Moussa :

Merci pour tous ces moments de bonheur, de soutien et de collaboration.

–Mon amie et sœur Faridatou Ousmane :

Ma chère sœur j'en aurais long à dire, mais je te dis simplement merci pour tous en particulier, pour avoir toujours cru en moi. Qu'Allah te donne une santé de fer et une longue vie. Je t'aime.

–Mon mentor Dr Ousmane Boua Togola :

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre disponibilité et surtout votre engagement pour l'élaboration de ce document. Que Dieu exhausse tous vos vœux mon cher guide. Amin !

–Ma voisine de classe Docteur Kallé Aminata :

Je souhaite t'exprimer ma profonde gratitude pour avoir toujours été à mes côtés. Je garderai longtemps un souvenir ému des moments de joie et de peine que nous avons eus à partager. Je te souhaite longue vie et pleins de succès. Merci pour ta grande générosité, ton accompagnement durant toutes ces années.

Ce travail est le tien !

–A Mme Sylla Kadia Ouaré Traoré, Mamadou Boye Ba, Dr Cheick Oumar Coulibaly, Modibo Dioncouda Touré :

Merci infiniment pour votre aide, vos conseils surtout votre disponibilité. Qu'Allah vous récompense.

–Mes aînés du service :

Boubacar Yalcouyé, Lamine Koné. Merci beaucoup pour votre disponibilité, vos encouragements et vos conseils.

–Les thésards du service :

Djibril Diallo, Sékou Ag Oye. Merci pour vos encouragements. Que le Tout Puissant raffermisse nos liens.

–L'équipe du service de la pharmacie hospitalière du CHU du point G :

Veillez recevoir par ce travail, ma reconnaissance et merci pour tout.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du Jury

Professeur Hamadou SANGHO

- **Professeur Titulaire de Santé Publique à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;**
- **Chef de Département d'Enseignement et de Recherche (DER) en Santé Publique à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ;**
- **Ancien Directeur général de l'ex-Centre de Recherche, d'Etude et de Documentation pour la Survie de l'enfant (CREDOS) ;**
- **Chevalier de l'Ordre National du Mali.**

Honorable Maître,

C'est avec plaisir et spontanéité que vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations. L'étendue de vos connaissances, votre rigueur scientifique, votre modestie suscitent admiration. Nous vous prions de bien vouloir recevoir nos humbles remerciements.

Trouver ici cher maitre, l'expression de notre grand respect.

À notre maître et juge

Professeur Yéya SARRO dit Sadio

- **Maitre de conférences en Épidémiologie à la Faculté de Pharmacie (FAPH) ;**
- **Epidémiologiste au Centre de Recherche et de Lutte Contre la Drépanocytose ;**
- **Chercheur Senior à l'University clinical Research Center (UCRC),**

Cher maitre,

Nous vous sommes infiniment reconnaissants d'avoir accepté aimablement de juger ce travail.

Votre compétence et votre sens du devoir nous ont profondément imprégnés.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.

A notre Maître et Co-Directeur de thèse

Professeur Oumar SANGHO

- **Maître de Conférences Agrégé en Epidémiologie au Département d'Enseignement et de Recherche en Santé Publique et Spécialités (DERSP), Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS) / Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) ;**
- **Titulaire d'un PhD en épidémiologie ;**
- **Chef Section Planification et Etudes à l'Agence Nationale de Télésanté et d'Information Médicale (ANTIM) ;**
- **Ancien médecin-chef du district sanitaire de Niono.**

Cher Maître,

Nous avons admiré vos qualités scientifiques et humaines tout au long de cette thèse et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail, qui font de vous un maître respectable et admiré.

Merci pour votre soutien infaillible, votre aide et votre disponibilité tout au long de ce travail.

Trouvez ici toute notre admiration ainsi que notre profond respect.

À notre maître et directeur de Thèse

Pr. Sékou BAH

- **Maître de conférences de pharmacologie à la FMOS et FAPH ;**
- **PhD en pharmacologie ;**
- **Membre du comité technique de pharmacovigilance ;**
- **Titulaire d'un master en santé communautaire internationale ;**
- **Chef du service de la pharmacie hospitalière au CHU du Point G ;**
- **Vice-doyen de la FAPH**

Cher maître,

Nous sommes très honorés de vous avoir comme directeur de thèse.

Je tiens à vous témoigner ma reconnaissance et ma gratitude pour avoir accepté de diriger ce travail.

Pour nous, vous êtes une référence dans le domaine de la formation et de la recherche.

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme sans faille.

Votre gentillesse et votre rigueur scientifique m'ont été d'une aide précieuse.

Nous vous prions de trouver ici, cher Professeur, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre immense respect.

Liste des abréviations et sigles

5FU-Cisplatine	5 Fluorouracile-Cisplatine
ABVD	Doxorubicine+Bléomycine+Vincristine+Dacarbazine
AC	Doxorubicine+Cyclophosphamide
ADK	Adénocarcinome
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide Ribonucléique
AT	Doxorubicine+Docetaxel
CHOP	Cyclophosphamide+Doxorubicine+Vincristine+Prednisone
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
EP	Etoposide+Cisplatine
FOLFIRI	Acide folinique+5 Fluorouracile+Hydrochloride
FOLFOX	Acide folinique+5 Fluorouracile+Oxaliplatine
IMC	Indice de Masse Corporelle
LMNH	Lymphome non Hogkinien
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
XELOX	Capécitabine+Oxaliplatine

Liste des figures

Figure I : Structure chimique de la Doxorubicine (26).	21
Figure II : Structure chimique de la cyclophosphamide (29).	22
Figure III : Structure chimique de la cisplatine (31).	24
Figure IV : Structure chimique de méthotrexate (33).	25
Figure V : Structure chimique de Vincristine (34).	27

Liste des Tableaux

Tableau I: Classification des médicaments anticancéreux antiprolifératifs selon leurs mécanismes d'action.	16
Tableau II : Classification des immunomodulateurs utilisés dans le traitement du cancer	17

Table des matières

Liste des Tableaux.....	XVII
I.INTRODUCTION	1
II. OBJECTIFS	4
A. Objectif général	5
B. Objectifs spécifiques	5
III.GENERALITES.....	6
A. Cancer.....	7
B. Médicaments anticancéreux :	17
C. Pharmacogénétique et pharmacogénomique :	32
D. Gestion des déchets :	33
IV. MATERIELS ET METHODES	34
1. Cadre d'étude	35
2. Période d'étude.....	35
3. Type d'étude.....	35
4. Population d'étude.....	35
5. Echantillonnage	35
6. Critère d'inclusion.....	36
7. Critère de non inclusion	36
8. Collecte des données	36
9. Définition des variables.....	36
10. Gestion des données	37
11. Considérations éthiques et déontologiques	38
V. RESULTATS	39
VI. COMMENTAIRE ET DISCUSSION	46
VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	50
VIII. REFERENCES	53

I. INTRODUCTION

Le cancer est une prolifération de cellules indifférenciées qui échappent au contrôle de l'organisme, qui se multiplient indéfiniment en envahissant les tissus voisins et en les détruisant, et se répandent dans l'organisme (métastases) (1). Le cancer fait partie des maladies non transmissibles (MNT). On distingue deux grands groupes de cancers selon la nature du tissu atteint : le cancer du tissu hématopoïétique et celui du tissu non hématopoïétique. La prise en charge diffère dans les deux cas (2).

Vu la complexité de sa nature, le cancer est devenu un véritable problème de santé publique. Il figure parmi les principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. L'Asie, l'Amérique centrale, l'Amérique latine et l'Afrique sont les continents où surviennent plus de 60% des nouveaux cas de cancers et représentent 70% des décès par cancer dans le monde (3).

Sur près de 10 millions de décès en 2020, environ un tiers sont dus principalement aux facteurs de risque comportementaux et alimentaires suivants : un indice de masse corporelle (IMC) élevé, la faible consommation de fruits et de légumes, le manque d'activité physique, le tabagisme et la consommation d'alcool (4).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), sur environ 18 millions de nouveaux cas de cancers recensés dans le monde en 2018, l'Afrique a enregistré une prévalence de 5,8%, taux relativement faible par rapport au reste du monde (5). Sur ce continent, il est prévu en 2030 une projection de 1 400 000 nouveaux cas et 1 050 000 cas de décès, si aucune mesure n'est prise (3).

L'Afrique souffre de l'inégalité à l'accès aux soins et d'un déficit dans le système de prévention (5). Les patients africains n'y sont diagnostiqués qu'à un stade avancé (stade 2 ou 3) de la maladie. Les diagnostics tardifs s'expliquent le plus souvent par le manque de spécialisation du personnel médical (6). L'OMS souligne que la « pauvreté » est un facteur déterminant dans la prédominance des cancers (5). Les femmes y sont les plus touchées avec 55 % des décès dus au cancer.

En 2020, selon les données de Globocan, le Mali a enregistré 14185 nouveaux cas de cancers avec 10234 décès(7).

Au Mali, la prise en charge des cancers est un véritable défi. Elle est basée sur la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la chirurgie et la radiothérapie. Un diagnostic très tardif, la non disponibilité de certains moyens thérapeutiques et médicaments anticancéreux et le coût élevé des traitements sont les trois raisons expliquant l'insuffisance d'accès aux thérapeutiques proposées (8). L'Etat malien met gratuitement à disposition, chaque année, des médicaments anticancéreux pour une valeur de 285 millions de francs CFA(9).

Une étude transversale descriptive réalisée à la pharmacie hospitalière du Point-G en 2022 avait décelé un taux de disponibilité des molécules anticancéreuses en rupture variant entre 89% à 33,33% entravant ainsi la continuité de la gratuité des soins mais aussi de prolonger les délais d'attente pour la chimiothérapie (10).

La dispensation est un acte pharmaceutique permettant d'optimiser et de sécuriser la prise en charge médicamenteuse du patient. Cette activité fondamentale met en œuvre l'application des connaissances pharmacologiques qu'il doit régulièrement actualiser (11).

La présente étude a pour finalité de contribuer à l'amélioration de la dispensation optimale des médicaments anticancéreux pour une meilleure prise en charge du cancer dans le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G.

II. OBJECTIFS

A. Objectif général

Etudier la dispensation des médicaments anticancéreux dans la Pharmacie hospitalière du CHU du Point G.

B. Objectifs spécifiques

1. Déterminer les caractéristiques sociodémographiques des patients sous traitement anticancéreux.
2. Identifier les types de molécules anticancéreuses et adjuvantes utilisées, leur protocole thérapeutique et le schéma en fonction des diagnostics.
3. Déterminer le taux de disponibilité des médicaments cytotoxiques.

III. GENERALITES

A. Cancer

1. Définition

Le cancer est un terme général appliqué à un groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases (12).

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 à travers les plaies ou les 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 (13).

Selon l'origine des cellules dont ils sont issus, les cancers sont classés en différentes catégories dont les principales sont : les carcinomes de structure épithéliale, les sarcomes nés des tissus de soutien (os, muscles, vaisseaux sanguins, tissus conjonctifs...) les leucémies et lymphomes qui sont des cancers des lignées hématopoïétiques et lymphoïdes (14).

Un cancer met habituellement plusieurs années à se former, chez les adultes du moins. On distingue trois étapes (13) :

- L'initiation : Les gènes d'une cellule sont endommagés ; cela se produit fréquemment. Par exemple, les substances cancérigènes présentes dans la fumée de cigarette peuvent causer de tels dommages. La plupart du temps, la cellule répare l'erreur automatiquement. Si l'erreur est irréparable, la cellule meurt et on parle alors d'apoptose ou de « suicide » cellulaire. Lorsque la réparation ou la destruction de la cellule ne se fait pas, la cellule reste endommagée et passe à l'étape suivante.
- La promotion : Des facteurs extérieurs vont stimuler ou non la formation d'une cellule cancéreuse. Il peut s'agir des habitudes de vie, comme le tabagisme, le manque d'activité physique, une mauvaise alimentation, etc.
- La progression : Les cellules prolifèrent et la tumeur se forme. Dans certains cas, elles peuvent envahir d'autres parties du corps. Dans sa phase de croissance, la tumeur commence à provoquer des symptômes : saignements, fatigue, etc.

1.1. Mécanisme de cancérisation (15)

Dans un premier temps, il se produit une lésion majeure au niveau de l'ADN d'une cellule ; il en résulte une transformation de cette cellule.

Ensuite, la cellule transformée se développe et prolifère en formant un groupe de cellules transformées identiques.

En fin de compte, la cellule acquiert les caractéristiques d'une cellule cancéreuse : elle se multiplie de façon anarchique, en perdant en partie son caractère différencié (son identité liée au tissu auquel elle appartenait).

L'évolution se fait d'abord localement, puis peut s'étendre via le sang et la lymphe à d'autres parties du corps où se forment les métastases.

1.2. Historique (16)

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» d'où dérive «carcinome» (autre dénomination du cancer). Hippocrate s'appuyait sur la «théorie des humeurs», théorie qui prévaudra jusqu'au milieu du 17^{ème} siècle. Celle-ci expliquait que 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.

1.3. Epidémiologie

1.3.1. Au plan mondial

Le nombre de nouveaux cas de cancer est en pleine croissance dans le monde, passant de 14,1 millions en 2012 à 18,1 millions en 2018. Selon les projections, il devrait augmenter à près de **22 millions en 2030(4,5)**.

À l'origine de près de 10 millions de décès en 2020, le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. En cette même année, les cancers les plus courants (en termes de nombre de cas recensés) étaient les suivants (4) :

- le cancer du sein (2,26 millions de cas) ;
- le cancer du poumon (2,21 millions de cas) ;
- le cancer colorectal (1,93 million de cas) ;
- le cancer de la prostate (1,41 million de cas) ;
- le cancer de la peau (non-mélanome) (1,20 million de cas) ; et
- le cancer de l'estomac (1,09 million de cas).

En termes de cas de décès dans le monde selon l'OMS, viennent les cancers (4) :

- du poumon (1,80 million),
- du colorectal (935 000), du foie (830 000),
- de l'estomac (769 000)
- et du sein (685 000).

Chaque année, un cancer est diagnostiqué chez quelque 400 000 enfants. Les cancers les plus courants varient d'un pays à l'autre.

1.3.2. Au niveau du continent africain, la tendance est accentuée par (3)

- La croissance et le vieillissement de la population, l'urbanisation ainsi que les changements du mode de vie qui vont induire une augmentation rapide de l'incidence.
- L'absence de mesure préventive, le retard au diagnostic, le manque d'agents de santé formés à la cancérologie, l'insuffisance d'établissements et de matériels dédiés au diagnostic et à la prise en charge font que, si des mesures urgentes ne sont pas prises, la mortalité due au cancer va continuer à progresser au même rythme que son incidence.

Les cancers représentent déjà entre 10 et 20% des pathologies sur le continent africain.

1.3.3. Au Mali

La lutte contre les diverses formes de cancers reste un défi, les patients atteints de cancer ont toujours de grandes difficultés à accéder aux services de diagnostic et de traitement.

Le contexte socioéconomique difficile du pays est un obstacle de taille dans sa lutte contre le cancer. La pauvreté persiste dans de nombreuses régions du pays, en particulier dans les zones rurales, et l'accès aux soins de santé est limité.

Le cancer est pris en charge dans trois hôpitaux publics (Hôpital du Mali, CHU Gabriel Touré et CHU Point G). Seul l'hôpital du Mali dispose d'un département de radiothérapie (17).

Les hôpitaux du Point G et de Gabriel Toure ont connu un nombre important de cas de cancers avec respectivement 41,4% et 25,9% selon une étude rétrospective, qui souligne également qu'en 2020 le sexe féminin était majoritaire (59% 14858 patients) (18).

1.4. Caractéristiques des cellules cancéreuses

a) Les tumeurs

Une tumeur est une masse tissulaire en excès constituée par une prolifération tissulaire ou cellulaire anormale, échappant aux mécanismes de régulation de l'organisme. Elle présente les caractéristiques suivantes:

- elle se développe à partir des cellules d'un tissu organisé ;
- c'est une prolifération, qualitativement et quantitativement, anormale ;
- elle grossit de manière excessive et incoordonnée par rapport aux tissus voisins ;
- elle continue de proliférer après arrêt du « stimulus » qui lui a donné naissance ;
- elle est insensible aux signaux régulant la prolifération cellulaire ;
- la prolifération tumorale est alors « biologiquement autonome » (19).

Une tumeur est dite bénigne lorsque son évolution est spontanée et n'aboutit pas à la mort du patient qui en est porteur, hormis en cas de complications mécaniques (tumeur endocrinienne par exemple).

Une tumeur bénigne ne donne jamais de métastase (19).

b) Les métastases

Le cancer peut aussi se propager dans les tissus éloignés par formation de tumeurs secondaires appelées métastases. Les voies de propagation et les localisations des métastases dépendent de la nature et de la localisation du cancer primitif. Lorsqu'un cancer s'étend à la surface d'un organe, certaines cellules peuvent s'échapper et envahir les organes voisins. Il arrive également que les cellules tumorales migrent via les vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions les plus proches, ou passent dans les vaisseaux sanguins. Une fois intégrées à la circulation sanguine, elles circulent jusqu'à ce qu'elles parviennent à un vaisseau trop étroit pour les laisser passer. Elles peuvent bloquer le fonctionnement d'un organe vital, auquel cas la vie de la personne serait en danger. Les cellules tumorales de l'appareil digestif, par exemple, sont aussi stoppées au niveau du foie, mais peuvent secondairement migrer jusqu'aux poumons ou vers d'autres organes. Les poumons et le foie constituent des localisations fréquentes de métastases (20).

1.5. Les facteurs de risque

Si l'on ne connaît pas jusqu'ici 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 cancérogènes (21).

1.6. Les facteurs génétiques

Il existe une prédisposition génétique pour quelques cancers. Certains cancers sont héréditaires : 30% des cas de rétinoblastomes, 10% des cas de recto colique (21).

1.7. Les facteurs environnementaux

Environ 70% des cancers humains sont attribués à l'existence dans l'environnement de substances mutagènes ou cancérogènes 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 (21).

1.8. Les facteurs chimiques

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, vignerons, 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 : poumons, cavité buccale, pharynx, œsophage, bronches et la vessie (21).

1.9. Les facteurs diététiques

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 (21).

1.10. Les facteurs hormonaux

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 (21).

1.11. Autres

Certaines infections chroniques constituent elles aussi des facteurs de risque de cancer, en particulier dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Environ 13 % des cancers diagnostiqués dans le monde en 2018 étaient imputables à des infections cancérogènes, notamment celles dues à *Helicobacter pylori*, au papillomavirus humain (PVH), au virus de l'hépatite B, au virus de l'hépatite C et au virus d'Epstein Barr.

Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C augmentent le risque de cancer du foie, tandis que certains types de PVH majorent le risque de cancer du col de l'utérus. L'infection à VIH multiplie par six le risque de développer un cancer du col de l'utérus et accroît fortement le risque de développer d'autres cancers comme le sarcome de Kaposi (16).

2. La chimiothérapie

2.1. Définition

La chimiothérapie fait partie des méthodes de prise en charge du cancer, au même titre que la chirurgie et la radiothérapie.

Elle est le traitement du cancer par les substances chimiques (médicaments anticancéreux), diffusé dans tout l'organisme, qui a pour objectif de détruire les cellules malignes issues de la tumeur d'origine.

Ces substances chimiques agissent sur la prolifération 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.

2.2. Histoire de la chimiothérapie anticancéreuse (22)

Nous devons à un scientifique allemand révolutionnaire, Paul Ehrlich, Prix Nobel de médecine en 1908, la naissance de la chimiothérapie (non pas pour lutter contre le cancer en premier lieu, comme nous pourrions le croire, mais contre la syphilis funestement en vogue à l'aube du vingtième siècle). La chimiothérapie est un fantastique puzzle de molécules à créer ou à associer, qui va connaître un essor considérable jusqu'à nos jours : nous devons saluer ce pionnier qui va permettre, après plus de 600 tentatives aboutir à la molécule adéquate, le salvarsan, permettant de guérir la syphilis, par une injection intramusculaire. Ce triomphe de la science face à une mort certaine a été injustement oublié ou occulté par des succès postérieurs. La chimiothérapie va, en effet, être un véritable champ exploité sur le long cours. Lors de la Seconde Guerre mondiale, les soldats américains subissent de plein fouet l'utilisation du gaz moutarde à l'azote par l'ennemi. Ils développent alors des symptômes inquiétants avec une chute anormale et notable de globules blancs. Deux pharmacologues

émérites de l'université de Yale, Alfred Gilman et Louis Goodman, diligentés par le ministère de la Défense des Etats-Unis, ont alors eu l'idée géniale d'utiliser des agents de moutarde, pour tenter d'endiguer la prolifération inévitable et anarchique de globules blancs inhérente à la leucémie. Des tests sur la souris se sont avérés concluants. Chez l'homme, c'est un gaz, dérivé de la moutarde, qui est injecté, par voie intraveineuse, pour traiter avec succès un lymphome non hodkignien, en 1946. Cependant, la moelle osseuse trinque et le gaz moutarde révèle ses limites avec le décès à déplorer du patient en 1948. Des améliorations se révèlent alors plus que jamais nécessaires.

La première réelle chimiothérapie anticancéreuse est imputable à Sidney Farber, pathologiste de l'université de Harvard. Ce dernier s'est focalisé sur l'acide folique (vitamine jouant un rôle clé dans le métabolisme de l'ADN). Entouré d'un cercle d'experts, il a produit des analogues de folate, niant l'acide folique, et par la même occasion la croissance exponentielle des cellules leucémiques aisément divisibles. Ceci a permis l'impensable jusqu'alors : une rémission chez des enfants souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë (une des deux formes du cancer du sang qui concerne les lymphocytes alors que la leucémie myéloïde concerne les globules blancs polynucléaires). Les petits patients ont même eu le bonheur de retrouver une moelle osseuse normale comme si la maladie n'avait été qu'un mauvais rêve. Le méthotrexate (son agent le plus efficace) a cependant dévoilé ses limites avec une rarissime guérison complète.

La chimiothérapie est désormais employée à une grande échelle et les spécialistes du monde entier sont nombreux à chercher ou à prodiguer de nouvelles molécules anticancéreuses avec des modes d'administration très divers. L'objectif idéal poursuivi par ces derniers serait de faire chuter une légion d'effets dits « secondaires » ou encore « indésirables » qui sont incommodants au possible pour les malades. Le traitement d'association est une piste bénéfique et donc, en toute logique, exploitée maintenant depuis le milieu des années 1960. La précision, avec en ligne de mire uniquement les zones cancéreuses, s'est, pour un plus grand « confort », considérablement améliorée : on parle de thérapie ciblée. Si la chimiothérapie peut encore effrayer, de prime abord, elle est également porteuse d'un espoir immense, qui a désormais conquis une patientèle plus sereine intérieurement et plus confiante au vu des progrès qui s'accomplissent.

Les programmes de recherche entrepris dans les années 1970 permirent la découverte d'autres agents anticancéreux de natures très variables telles que les anthracyclines, les sels de platine et les taxanes.

La découverte des agents anticancéreux s'était faite jusqu'ici, soit fortuitement, soit en cherchant à inhiber des voies métaboliques essentielles à la division cellulaire. Aucun de ces médicaments n'était spécifique des cellules cancéreuses. Plus récemment, l'avènement de la biologie moléculaire et de l'oncogénétique a permis une meilleure compréhension de la biologie cellulaire, à l'origine d'une véritable révolution dans la prise en charge des cancers. De nouvelles molécules ayant une activité plus ciblée furent découvertes (inhibiteurs de facteurs de croissance, inhibiteurs de tyrosine-kinase...).

2.3. Les types de chimiothérapies (23)

a) La chimiothérapie à visée curative

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

b) La chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante

- Chimiothérapie adjuvante :

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

- La chimiothérapie néo-adjuvante :

Elle a pour but de réduire la tumeur primaire et si possible de faciliter ainsi la chirurgie d'exérèse. Exemple : la chimiothérapie néo-adjuvante du sein permettant éventuellement de faire une chirurgie conservatrice valable et d'éviter le traumatisme psychique de la mastectomie.

- La chimiothérapie palliative :

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

2.4. Classification des médicaments anticancéreux (24)

Les médicaments anticancéreux sont classés selon l'OMS, dans la catégorie des antinéoplasiques et immunomodulateurs. Leur cible est la cellule tumorale dont l'accessibilité varie dans le temps et l'espace selon sa position dans le cycle cellulaire et selon sa localisation

dans l'organisme. Nous pouvons distinguer les chimiothérapies anticancéreuses « conventionnelles » qui agissent sur la prolifération cellulaire (tableau I), des thérapies ciblées dont l'activité est plus spécifique de certaines étapes de l'oncogénèse (transduction des signaux de prolifération, mort cellulaire, angiogénèse...). Leur toxicité est généralement plus faible que celle des thérapeutiques classiques

Tableau I : Classification des médicaments anticancéreux antiprolifératifs selon leurs mécanismes d'action.

Alkylants	
Formation d'adduits covalents avec l'ADN : inhibition de sa transcription et de sa réplication	
Moutardes à l'azote	<i>Cyclophosphamide, ifosfamide, chlorambucil, melphalan</i>
Aziridines	<i>Mitomycine</i>
Sels de platine	<i>Cisplatine, carboplatine, oxaliplatine</i>
Nitroso-urées	<i>Carmustine, fotémustine, streptozocine</i>
Intercalants	
Insertion entre deux paires de bases consécutives de l'ADN : inhibition de sa transcription et de sa réplication	
Anthracyclines <i>doxorubicine, daunorubicine, épirubicine,</i>	
Inhibiteurs de topo-isomérases	
Stabilisation des complexes de clivage de l'ADN induits par les topoisomérases : mort cellulaire	
Camptothécines	<i>Irinotécan, topotécan</i>
Epipodophyllotoxines	<i>Étoposide</i>
Antimétabolites	
Analogues structuraux de composés indispensables à la synthèse d'acide nucléique	
Antagonistes foliniques	<i>méthotrexate, raltitrexed, pemetrexed</i>
Analogues des bases puriques	<i>6-mercaptopurine, 6-thioguanine, fludarabine</i>
Analogues des bases pyrimidiques	<i>5-fluorouracile, cytarabine, gemcitabine, azacytidine</i>
POISONS DU FUSEAU MITOTIQUE	
Inhibition de la formation du fuseau chromatique permettant la séparation des chromosomes lors de la mitose	
Vinca-alcaloïdes	<i>Vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine</i>
Taxanes	<i>Paclitaxel, docétaxel, Cabazitaxel</i>

Les immunomodulateurs (24) :

Les inhibiteurs du CTLA-4 (Ipilimumab), les inhibiteurs du PD-1 (Pembrolizumab) ainsi que les inhibiteurs du ligand PD-L1 (Nivolumab et Atezolizumab) sont tous des anticorps monoclonaux qui vont lever l'inhibition sur les lymphocytes T en empêchant l'interaction ligand-récepteur. On les regroupe sous le terme d'inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (immune checkpoint). Le résultat est donc une activation des lymphocytes qui vont s'attaquer aux cellules tumorales d'où leur effet thérapeutique.

Les immunomodulateurs de la famille des IMiD, la thalidomide et ses dérivés lénalidomide et pomalidomide, possèdent des effets anti angiogéniques, un effet anti-tumoral direct, interaction avec le micro-environnement médullaire et une action immunomodulatrice.

L'interféron alpha 2A, alpha 2B et l'interleukine 2 : ces protéines recombinantes ont les mêmes mécanismes d'action et propriétés que leurs homologues naturelles. Elles jouent un rôle important d'immuno-stimulation pour l'expansion et l'activation des lymphocytes T.

Tableau II : Classification des immunomodulateurs utilisés dans le traitement du cancer

Inhibiteurs du CTLA-4	Ipilimumab
Inhibiteurs du PD-1	Pembrolizumab
Inhibiteurs du ligand PD-L1	Nivolumab, Atezolizumab
IMiD	Thalidimide, Lenalidomide
Interférons et interleukines	Interferon Alpha 2A, Interleukine 2

B. Médicaments anticancéreux

Les médicaments anticancéreux sont des traitements généraux, dits aussi traitements systémiques, qui agissent sur les cellules cancéreuses quelle que soit leur localisation dans l'ensemble du corps.

c) Les principaux agents anticancéreux et leur mécanisme d'action (21)

La majorité des médicaments en chimiothérapie peuvent se subdiviser en :

- Poisons du fuseau/antimitotique
- Les agents alkylants
- Les antimétabolites
- Antibiotiques antitumoraux
- Inhibiteurs des topoisomérases

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

1.1. Les médicaments agissant sur le fuseau / antimitotique (21)

1.1.1. Les vinca- alcaloïdes (Vincristine, Vinblastine, Vindésine, Vinorelbine)

Ce sont des dérivés hémi-synthétiques d'une molécule d'extrait de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*). Ils inhibent la polymérisation de la tubuline qui joue un rôle essentiel dans la formation du fuseau mitotique. Ce sont les seuls véritables « antimitotiques » Ils s'emploient par voie intraveineuse stricte ; leur extravasation provoque des nécroses cutanées.

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

1.1.2. Les taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)

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

1.1.3. Les 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 :

1.1.4. Les moutardes à l'azote

Ce sont : Chlorambucil, Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan. Il s'agit des molécules de synthèse (extraite de culture de *Saccharomyces*). Ces médicaments forment des molécules électrophiles qui se lient de manière covalente aux bases de l'ADN, ces réarrangements provoquent des cassures d'ADN, des ponts intra- ou inter-brins qui inhibent la progression de l'ADN polymérase.

1.1.5. Les nitrosourées

Ce sont : endamustine, carmustine, fotemustine, lomustine, streptozocin.

1.1.6. Les sels de platine

Cisplatine, Carboplatine, Oxaliplatine, Dacarbazine. Ce sont des molécules de synthèse. Ils forment des intermédiaires électrophiles qui se lient par covalence avec les bases nucléiques et créent des ponts intra brins qui perturbent la réplication de l'ADN.

1.2. Les analogues structuraux ou antimétabolites (21)

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

1.2.1. Les analogues puriques : Mercaptopurine, clofaratine, cladribine.

1.2.2. Les analogues pyrimidines : Cytarabine, fluorouracil, capecitabine.

1.2.3. Les analogues de l'acide folique : Méthotrexate, raltitrexed.

Ces médicaments perturbent la synthèse de l'ADN en inhibant des enzymes nécessaires à l'élaboration des nucléotides. Le méthotrexate est un antagoniste puissant de l'acide folique.

1.3. Les antibiotiques antitumoraux (21)

1.3.1. Les anthracyclines intercalantes

Ce sont des antibiotiques intercalant extraits de cultures de champignons microscopiques (*Streptomyces pencetius caesius*) et modifiés chimiquement par hémi-synthèse. Il s'agit essentiellement de la doxorubicine et de la daunorubicine.

1.3.2. Les streptomyces

Ce sont : l'actinomycine, la bléomycine, la mitomycine, ils inhibent la transcription de l'ADN en ARN.

Les inhibiteurs des topoisomérases :

Enzymes de réparation ADN indispensables (Torsion excessive)

1.3.3. Les inhibiteurs de topoisomérase I

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

1.3.4. Les inhibiteurs de topoisomérase II

Ils sont issus de la podopylle (*podophyllum peltatum*) : podophylotoxine, etoposide, ténoposide.

1.4. Principe des associations (21)

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 différentes pour atteindre le plus possible de cellules cancéreuses quelles que soit leur situation métabolique par rapport au cycle cellulaire.

On parle de protocole thérapeutique.

Les protocoles de chimiothérapie sont déterminés en fonction des caractéristiques du patient et de son cancer. Ils alternent phases d'administration des médicaments (les cures) et phases de repos permettant à l'organisme de récupérer.

De nombreux critères orientent le choix d'une chimiothérapie : type de cancer et stade d'évolution, localisation de la tumeur, âge, état de santé, antécédents médicaux... Tous ces éléments sont pris en compte par l'équipe médicale pour proposer collégialement au patient un programme personnalisé de soins (PPS) (25).

Le nombre de cures dépend également du protocole, de même que l'intervalle de repos entre chaque administration de médicament, qui peut aller de 1 à 4 semaines. Le traitement peut de surcroît changer au cours de la prise en charge (espacement des cures, changement de molécules...) au vu de son efficacité et/ou de l'évolution de l'état de santé du patient.

Lors de la première cure de chimiothérapie, une courte période de surveillance en hospitalisation est parfois nécessaire, pour surveiller les possibles réactions aux produits. Les cures suivantes se font désormais à plus de 70 % en ambulatoire : le patient vient à l'hôpital ou à la clinique pour se voir administrer son traitement de chimiothérapie, puis rentre chez lui le jour même.

Une hospitalisation à domicile est également envisageable dans certaines situations. L'administration est alors réalisée par une infirmière spécialisée, un kinésithérapeute ou une diététicienne, selon les cas (25).

2. Etude monographique de quelques molécules

2.1. Adriamycine ou adriblastine

DCI : Doxorubicine

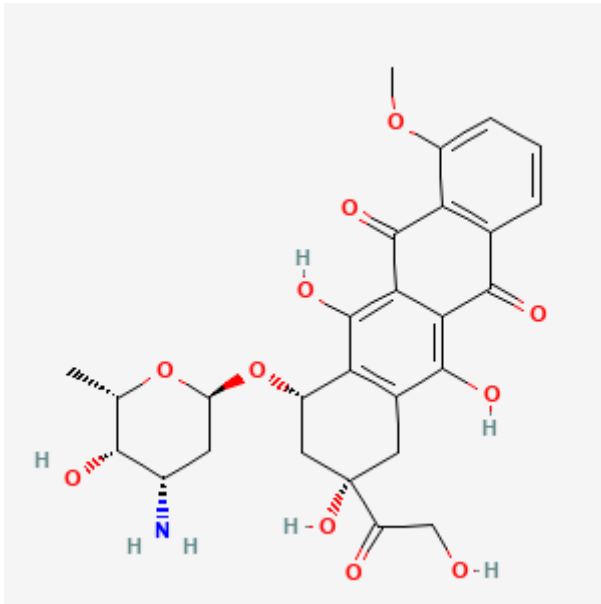


Figure I : Structure chimique de la Doxorubicine (26).

2.1.1. Mécanisme d'action

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

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

Posologie usuelle : 40 à 100 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines parfois à plus petites doses en hématologie (25 mg/m²) (27).

2.1.2. Principales indications (28)

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

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

2.1.4. Préparation : dilution de la solution reconstituée dans 100 ml de G5% ou Na Cl à 0,9%.

La solution diluée est stable 24 heures à température ambiante ou 48 heures au réfrigérateur.

La solution est à conserver à l'abri de la lumière.

2.1.5. Toxicité

Toxicité hématologique : importante portant sur toutes les lignées. Risque de neutropénie fébrile avec ce produit apparaissant après le 8^{ème} jour d'administration.

Toxicité cardiaque : risque de cardiomyopathie en fonction de la dose cumulée. Risque important au-delà d'une dose cumulée de 550mg/m². Dose à risque seuil plus bas en cas de radiothérapie médiastinale associée ou de maladie cardiaque préexistante. Dose à risque majoré en cas d'oxygénothérapie. Surveillance systématique par échographie lors du bilan initial puis au-delà de 300mg/m² (plus tôt si facteur de risque).

Alopécie : presque complète, débutant trois semaines après la 1^{ère} administration.

Prévention par casque hypothermique possible mais succès dans moins de 50% des cas.

Toxicité cutanée : risque de nécrose cutanée importante en cas d'extravasation. Prévention : bonne voie veineuse et pose d'une chambre implantable envisagée systématiquement.

Risque de stomatite : au décours de la chimiothérapie. Prévention : bonne hygiène buccodentaire et bains de bouche quasi-systématiques par association antifongique bicarbonate à 14 ‰ et antiseptique type ELUDRIL® ou HEXTRIL®.

Risque leucémogène : non négligeable. Nécessite d'une surveillance hématologique régulière au décours du traitement par cette molécule.

2.2. Cyclophosphamide

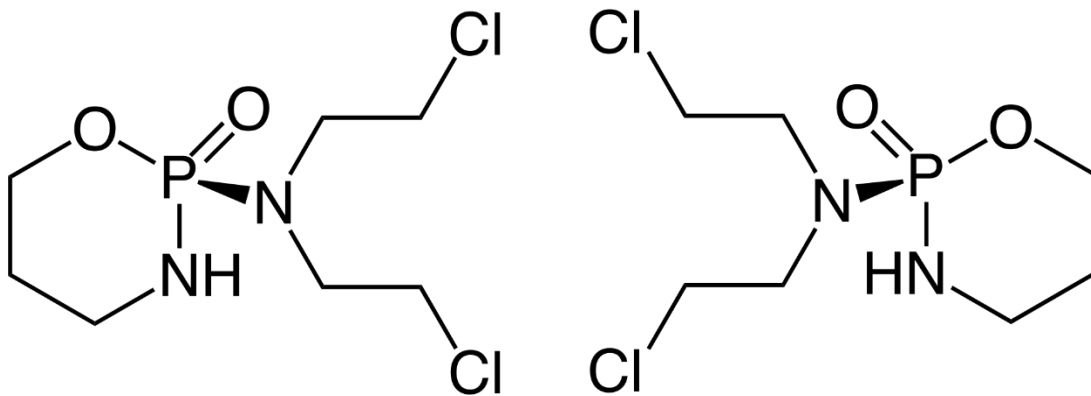


Figure II : Structure chimique de la cyclophosphamide (29).

2.2.1. Mécanisme d'action

Le Cyclophosphamide est un agent alkylant bi fonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées. Il agit après transformation dans l'organisme. La moutarde phosphoramidate est responsable de la cytotoxicité. Elle induit des pontages bis fonctionnels sur l'ADN (30).

2.2.2. Pharmacocinétique

La biodisponibilité moyenne de la forme orale est de 90%. Faible passage des métabolites actifs dans le LCR (20%).

Le Cyclophosphamide auto induit son métabolisme hépatique lors d'administration fractionnée. Il est excrété principalement sous forme de métabolites et en partie inchangé dans les urines. Demi-vie : 6 à 10 h, chez l'enfant de 1 à 6 h.

2.2.2. Posologie usuelle (28)

IV : 500 à 1000 mg/m² toutes les 3 à 4 semaines.

Per os : 50 à 100 mg/m²/jour. Possibilités de dose plus importantes en hématologie.

2.2.3. Principales indications : elles sont multiples

Cancer bronchique (à petites cellules).

Adénocarcinome mammaire (en association avec un antracycline).

Hématologie (lymphome malin non Hodgkinien et maladie de Hodgkin). Quelques indications non cancérologiques dans certaines maladies autoimmunes (à petites doses, per os).

2.2.4. Mode d'administration

Per os (voie orale)

En perfusion courte (1 heure).

2.2.5. Préparation-Reconstitution

Chlorure de sodium à 0,9% ou glucosé à 5%. Concentration maximum 10mg/ml.

2.2.6. Toxicité

Toxicité hématologique : importante touchant les globules blancs et les plaquettes, dose dépendante.

Toxicité digestive : moyenne à importante nécessitant des sétrons (ZOPHREN®, KYTRIL®).

Toxicité rénale : risque de cystite hémorragique surtout dans les fortes doses (élimination d'un métabolite urinaire actif).

Prévention : assurer une bonne diurèse en cours et après l'administration IV. En cas de fortes doses, utilisation en association à du Mesna (UROMITEXAN®). Risque leucémogène : non négligeable comme tous les agents alkylants. Contrôle régulier de la numération formule sanguine au décours du traitement.

Alopécie : fréquente et souvent importante. Possibilité de prévention par casque hypothermique en cas de perfusion courte.

2.3. Cisplatine

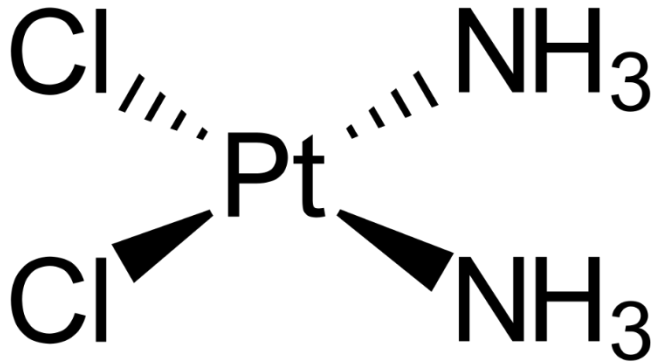


Figure III : Structure chimique de la cisplatine (31).

2.3.1. 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 de DNA et à l'intérieur d'un brin de DNA lui-même. La Cisplatine nécessite une hydratation pour réagir avec les bases. La disposition 'cis' des radicaux chlore et ammonium est indispensable à l'action de la cisplatine, car elle assure une certaine planéarité à la molécule. Les autres formes (formes trans-) sont totalement inactives (32).

2.3.2. Posologie usuelle (28)

50 à 100mg/m² par cure réparti en un ou plusieurs jours.

2.3.3. Principales indications

Drogue très utilisée dans de nombreuses tumeurs solides : cancer bronchique, cancer ORL, cancers digestifs (estomac, pancréas), cancer de vessie, cancer du testicule ...

2.3.4. Mode d'administration : voie IV stricte en perfusion courte (1mg/minute).

2.3.5. Préparation

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

2.3.6. Toxicité

Toxicité hématologique : faible pour les globules blancs et les plaquettes. Toxicité sur la lignée rouge fréquente et augmentant avec la dose cumulée. Indication très fréquente de l'érythropoïétine en cas de traitement au long cours par la cisplatine.

Pas d'alopécie avec ce produit.

Toxicité rénale : problème majeur lié à ce produit: risque de nécrose tubulaire et d'insuffisance rénale aigue oligo-anurique.

Prévention essentiellement basée sur une hydratation importante encadrant l'administration de ce produit (3 à 4 litres de soluté par 24 heures en cas d'administration sur une journée, 2 à 3 litres par 24 heures en cas d'administration sur plusieurs jours). Surveillance systématique de la créatinine avant chaque cure. Nécessité de maintenir une bonne hydratation per os après la sortie hospitalière (plus de 2 litres par 24 heures) dans les 8 jours suivant l'administration du produit. Risque de toxicité majoré en cas d'association à d'autres produits néphrotoxiques (diurétiques, aminosides + + +). Se méfier des administrations concomitantes de produit de contraste lors des examens radiologique : respecter un intervalle de 8 jours entre un examen avec un produit de contraste iodé et l'administration de cisplatine.

Toxicité digestive : autre problème majeur avec ce produit : risque de nausées et de vomissement sévères à la fois immédiat et retardé. Prévention des risques immédiats par administration de sétrons (ondansetron) associés aux corticoïdes (méthyle prédnisolone 40 à 120mg/jour) et aux antiémétiques classiques (methoclopramide).

Prévention des risques retardés + + + après la 48^{ème} heure pouvant durer jusqu'à une semaine, car du fait des vomissements, risque de déshydratation et de majoration de la toxicité rénale du produit, par corticoïdes (PREDNISON® ½ à 1mg/kg 2 à 4 jours, sétrons, utilisation d'anorexiques en gouttes type Haloperidol).

Toxicité auditive : souvent liée à la toxicité rénale. Augmente avec la quantité cumulée. Audiogramme systématique avant traitement et en cours de traitement : prudence si anomalie de l'audiogramme lors du bilan initial car risque de surdité rapidement irréversible.

Toxicité neurologique : risque important de neuropathie lié aux doses cumulées : débute par une paresthésie des extrémités et abolition des réflexes ostéo-tendineux. Au-delà, risque d'aggravation rapide des symptômes avec réversibilité souvent incomplète à l'arrêt du traitement.

Prévention : surveillance neurologique importante et arrêt ou diminution de la posologie dès le début des premiers symptômes ; voire substitution éventuelle par Carboplatine.

2.4. Méthotrexate

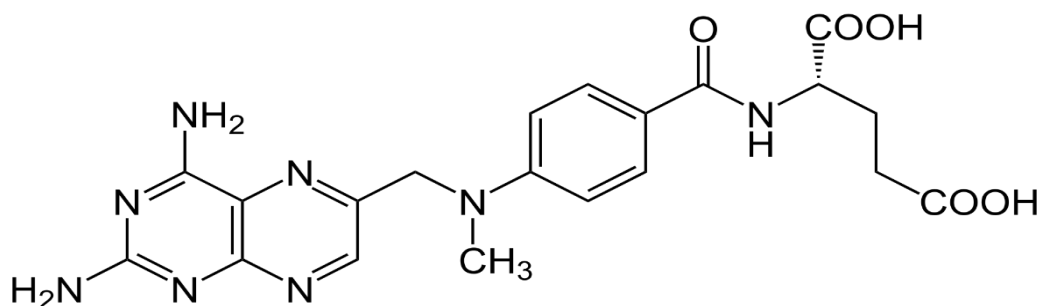


Figure IV : Structure chimique de méthotrexate (33).

2.4.1. Mécanisme d'action

Le Méthotrexate inhibe la Dihydrofolate réductase, une enzyme catalysant la conversion du Dihydrofolate en tétrahydrofolate, la forme active du folate. Il s'agit donc d'une inhibition de la voie des folates dès sa première étape. L'acide N5-N10 méthylène tétrahydrofolique étant nécessaire à la synthèse de novo des purines et de la thymidine, le Méthotrexate inhibe la synthèse de l'ADN. Ce faisant, il inhibe également, sous forme polyglutamylés, l'amidophosphoribosyl transférase, et augmente le taux intracellulaire de phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP). L'acide 5-méthyl tétrahydrofolique sert de donneur de méthyle pour la régénération de méthionine à partir d'homocystéine, la méthionine étant adénosylée en S-adénosyl méthionine, donneur de méthyle pour l'ADN, les protéines, ... Le Méthotrexate perturbe donc ces fonctions.

En bref, le Méthotrexate est un cytostatique sélectif de la phase S de la réplication cellulaire, plus actif sur les cellules à prolifération rapide (comme les cellules malignes ou myéloïdes, inhibant donc leur croissance et leur prolifération. L'inhibition de l'amidophosphoribosyl transférase : les dihydrofolate 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 (27).

2.4.2. Posologie usuelle (28)

Très variable selon les indications :

10 à 15 mg/ m², une fois par semaine.

30 à 40 mg/ m² mensuel. Quelques indications avec la posologie beaucoup plus importante : plusieurs grammes / m² dans les indications hématologiques (lymphomes de haut grade).

2.4.3. Principales indications

Choriocarcinome placentaire et mole hydatiforme.

Lymphome et leucémie aiguë.

Certains sarcomes surtout en pédiatrie (ostéosarcome).

Indications non cancérologiques : polyarthrite rhumatoïde et sclérose en plaque. Rares indications en intrarachidien dans les méningites carcinomateuses et en hématologie.

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

2.4.5. Toxicité

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

Toxicité digestive : souvent importante avec diarrhée.

Stomatite : prévention par bonne hygiène bucco-dentaire et bains de bouche systématiques.

Toxicité hépatique non négligeable. Prévention : surveillance des transaminases. Toxicité neurologique : possible surtout en cas de fortes doses dans les injections intrarachidiennes et radiothérapie cérébrale concomitante.

Alopécie : modérée (si augmentation des doses).

2.5. Vincristine

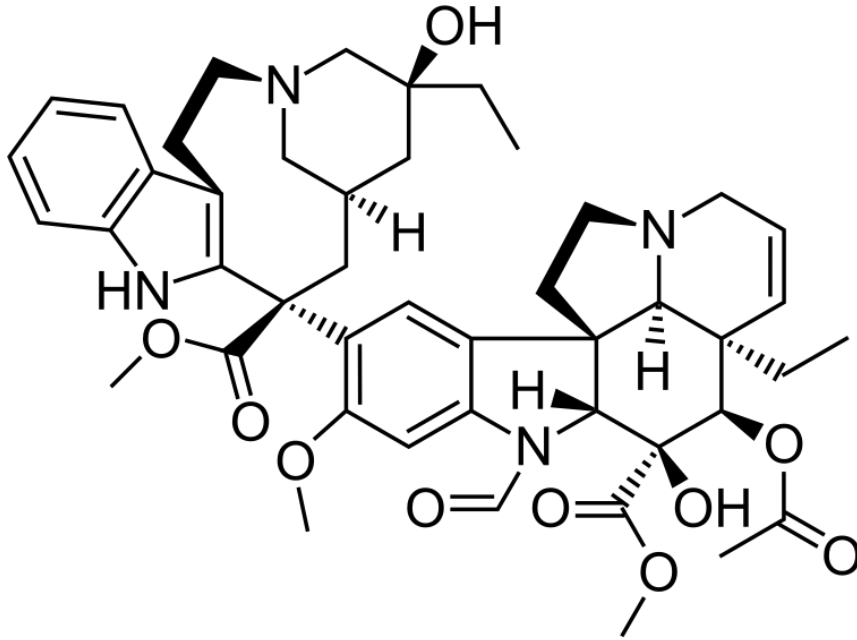


Figure V : Structure chimique de Vincristine (34).

2.5.1. Mécanisme d'action

La vincristine (Oncovin) est un vinca-alcaloïdes, qui, comme la vincalécoblatine, entraîne un arrêt en métaphase de la division cellulaire, par fixation sur la tubuline intracellulaire du fuseau (34).

2.5.2. Indications (28)

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

- Myélome,
- Neuroblastes,
- Néphroblastomes,
- Leucémies aiguës lymphoblastique,
- Maladie de Hodgkin,

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

2.5.3. Posologie

Il s'agit d'un traitement à administrer strictement par voie veineuse, et qui est très toxique pour les veines. La posologie habituelle est de 1,4 mg/m², de surface corporelle chez l'adulte. Chez l'enfant la posologie est de 1 à 2 mg /m² de surface corporelle.

2.5.4. Contre –indications

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

2.5.5. Effets indésirables

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

3. Les effets secondaires de la chimiothérapie (35)

De nombreux effets secondaires touchent presque tous les tissus.

a) L'alopécie

C'est un des effets secondaires les plus rencontrés lors d'un traitement par chimiothérapie. Elle n'est pas définitive mais entraîne un problème psychologique important chez la personne suivant un traitement au long cours. Certains produits sont plus alopeciantes comme les cisplatines, les anthracyclines.... Il existe quelques mesures préventives à mettre en place :

- prévenir le patient de ce genre de problème et du côté réversible de l'alopécie
- proposer le port d'une perruque et cela avant le début du traitement
- on peut prévenir la chute des cheveux par le port d'un casque réfrigérant ou la mise en place d'un garrot autour de la tête 5 à 10 minutes avant l'injection et 2 heures après. Il faut protéger les oreilles avec du coton ou des pansements. Ceci ne fonctionne pas à chaque fois il faut bien sûr garder à l'idée que les cheveux peuvent quand même tomber. Ce casque est contre-indiqué dans les cancers néoplasiques des bronches, dans les métastases crâniennes, dans les tumeurs leucémiques, dans les tumeurs cérébrales...

b) L'infection

Le risque infectieux est majeur chez le malade, c'est une grande cause de mortalité. Tous les agents infectieux sont en cause : bactéries, virus, champignons, parasites... La plupart du temps l'infection est due à des gestes thérapeutiques :

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

b.1) Signes d'apparition d'une infection

- Hyperthermie supérieure à 38,5 ou hypothermie
- frissons

b.2) Prévention

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

b.3) Traitement

- Aplasie transitoire :

Hospitalisation en cas d'hypothermie > 38.5 (3 jours minimum)

Isolement du malade (chambre stérile et limitation des visites...)

Surveillance clinique (pouls, tension, température, diurèse)

Surveillance biologique: NFS, ionogramme

Recherche du germe en cause (hémoculture, prélèvement bouche, nez, gorge, ECBU, coproculture, prélèvement au niveau du cathéter

Mise en place d'une antibiothérapie dès la mise en évidence des germes et de l'antibiogramme correspondant et mise en place de soins locaux buccales, cathéters, muqueuses...

- Aplasie durable:

Hospitalisation de 30 à 100 jours.

Isolement en chambre stérile avec lit à flux laminaires si possible

Antibiothérapie adaptée dès que possible

Décontamination digestive

Complément de traitement par des culots globulaires et plaquettaires si besoin.

c) La myélotoxicité

La toxicité hématologique est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des anticancéreux. La chimiothérapie touche les cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation en épargnant les autres cellules souches. Le mélange de plusieurs traitements majore la toxicité hématologique.

c.1) La leuconeutropénie

C'est la première manifestation de la myélosuppression. Elle est grave si le nombre de globules blancs est inférieur à 1500/mm³ et les neutrophiles inférieurs à 500/mm³. Elle s'accompagne le plus souvent d'accidents infectieux nécessitant une antibiothérapie et des transfusions ainsi qu'un isolement en chambre stérile. Une nouvelle chimiothérapie ne pourra se faire que par remontée des lignées.

c.2) Anémie

Elle apparaît après plusieurs semaines de traitement, elle est d'installation progressive. Elle est peu gênante et apparaît sous forme de dyspnée, de pâleur, d'hypotension et de fatigue. Le traitement est la transfusion de culots iso groupe et iso rhésus. L'anémie elle est plus fréquente avec le méthotrexate, l'adriamycine...

c. 3) La thrombopénie

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

Elle se traduit par du purpura, des épistaxis, des gingivorragies. Le traitement consiste en des transfusions iso groupes de concentrés plaquettaires. La thrombopénie est plus fréquente avec la mithramycine et les nitroso-urées.

d)Les troubles digestifs

d.1) Les nausées et les vomissements

Ils peuvent survenir dès le début du traitement et entraînent des complications physiques et psychologiques supplémentaires. La prise de cyclophosphamide ou de cisplatine entraîne des vomissements fréquents et pendant plusieurs heures après l'injection. Leur intensité et leur fréquence est très difficile à supporter et peuvent amener à un refus du traitement. Les vomissements répétés peuvent induire des effets secondaires sévères comme les ulcérations et/ou hémorragie digestives, troubles métaboliques avec déshydratation et dénutrition. Chaque patient est différent, donc la tolérance varie d'une personne à une autre à un traitement identique c'est pour cela que tous les traitements doivent être bien adaptés à chaque patient. La prise d'antiémétiques se fait pratiquement en systématique surtout avec le cisplatine, ils sont utilisés soit en monothérapie (un seul à forte dose), en bi thérapie (associations corticoïdes/neuroleptiques), en traitements associés (prémédication administrée la veille de la chimiothérapie dans le cas de vomissements d'anticipation)

d.2) L'anorexie

d.3) La constipation : Souvent associée à l'iléus paralytique, se voit avec les alcaloïdes de la pervenche.

d.4) La diarrhée : Elle est rare.

e) Atteinte des muqueuses

Le plus souvent c'est une atteinte des muqueuses digestives, elle se retrouve sous forme de mucite, stomatite, gingivostomatite...surtout sous 5-FU, méthotrexate, bléomycine... Ceci exige donc une hygiène buccale et dentaire importante plusieurs fois par jour. Des cystites

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

f) Complications cardiaques

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

j) Autres complications

j.1) Complications rénales : Ce sont des tubulopathies (méthotrexate, cisplatine), faire une diurèse forcée et abondante, alcaline avant le début du traitement.

j.2) Complications neurologiques : Ce sont des neuropathies périphériques sensitives entraînant des convulsions et des pertes de l'audition.

j.3) Complications hépatiques : Il y a une augmentation des transaminases et parfois un ictère sous 6-Mp.

j.4) Complications pulmonaires : Elles se traduisent par une fibrose qui est très rare.

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

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

j.6) Stérilité : Les troubles sont tardifs, chez la femme il s'agit d'une aménorrhée souvent primaire mais qui peut devenir définitive, chez l'homme c'est une azoospermie qui peut entraîner la stérilité.

C. Pharmacogénétique et pharmacogénomique

Le séquençage du génome humain apporte de nouveaux outils pour l'individualisation de la chimiothérapie des cancers, d'abord grâce à l'identification de polymorphismes constitutionnels des gènes impliqués dans le métabolisme ou l'activité des médicaments anticancéreux (pharmacogénétique), ensuite grâce à l'exploration des profils d'expression des gènes tumoraux et de leurs liens avec la chimio-sensibilité et la chimiorésistance (pharmacogénomique). Aux quelques polymorphismes connus de longue date (thiopurine méthyltransférase, glutathion S-transférases) se sont ajoutés récemment des polymorphismes fonctionnels au niveau des gènes codant pour les protéines cibles de certains médicaments (thymidylate synthétase), au niveau des gènes de réparation de l'ADN (XPD), ou au niveau des protéines de transport (MDR1). Par ailleurs, la recherche de corrélations entre profils d'expression géniques et chimiosensibilité a été engagée sur les modèles in vitro du *National Cancer Institute* et peut permettre des progrès décisifs dans l'identification des patients pouvant individuellement bénéficier le mieux d'une chimiothérapie spécifique. Les essais

cliniques, d'abord rétrospectifs, puis prospectifs, se mettent en place pour valider cette approche (36).

D. Gestion des déchets

i. Les déchets cytotoxiques

Les déchets cytotoxiques regroupent l'ensemble des :

- médicaments antinéoplasiques et résidus de leur préparation et de leur utilisation ; ainsi que
- tout matériel contaminé par ces médicaments lors de leur entreposage, manipulation, préparation, administration et disposition (matériel d'emballage, équipements de protection, seringues, tubulures, sacs de médicaments, etc.).

On doit placer les déchets cytotoxiques dans un contenant à déchets portant clairement et visiblement le symbole de danger « Cytotoxique ». Les déchets cytotoxiques doivent être jetés dans des contenants conformes :

- Les déchets coupants/tranchants doivent être mis dans des contenants rigides avec couvercle étanche ;
- Les autres déchets (objets mous comme les tubulures, les équipements de protection, etc.) doivent être mis dans un double sac en plastique robuste, identifié avec le symbole de danger « Cytotoxique » et pouvant résister aux fuites et à la rupture dans les conditions prévues d'utilisation. Pour leur élimination finale, ces sacs doivent être déposés dans une boîte de carton rigide et étanche, identifiée du symbole de danger « Cytotoxique » et prévue pour le transport hors de l'établissement ;
- Tout excès de liquide de médicaments dangereux de type antinéoplasique (ex. : perte de médicaments) doit être disposé dans un contenant scellé (ex : pot avec couvercle) et placé dans le contenant rigide dont le fond sera alors recouvert d'un tampon absorbant. Ce contenant rigide sera traité comme les autres déchets cytotoxiques.

Les déchets cytotoxiques doivent être incinérés à haute température (c'est-à-dire de 800 à 1200 °C selon les produits) et ne doivent pas être jetés dans les contenants prévus pour les déchets biomédicaux infectieux qui peuvent être traités par autoclave et enfouis (24).

ii. Circuit d'approvisionnement des anticancéreux

Pour le circuit d'approvisionnement, après expression et quantification des besoins par le CHU du point G; la direction de la pharmacie et de médicament transmet les besoins validés à la direction des finances du ministère de la santé pour commande auprès de la pharmacie populaire du Mali et enfin, la réception des produits au CHU du point G à travers la commission de réception (10).

IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Cadre d'étude

L'étude a été réalisée dans la pharmacie hospitalière du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) du point G.

La pharmacie hospitalière est une branche de la pharmacie pratiquée à l'hôpital ou dans les structures de soins et constitue un service de soutien aux activités thérapeutiques et de prévention.

Le rôle d'une pharmacie hospitalière est d'assurer : la préparation, l'approvisionnement, le stockage, la gestion, le contrôle et la distribution des produits pharmaceutiques, des médicaments, et des matériels médicaux stériles pour leur utilisation au sein du dit établissement. Elle est organisée comme suit :

- bureau de chef de service,
- bureau du responsable des ARV qui est également la salle de dispensation des ARV,
- salle de dispensation des anticancéreux,
- salle de dispensation des médicaments et des kits opératoires composée d'une salle de saisie des commandes, de comptabilité.
- salle de garde, un laboratoire pour la préparation des solutions hydro alcooliques.
- magasins lieux de stockage des médicaments et autres produits pharmaceutiques, ces pièces sont protégées des intempéries, des incendies, des vols et leurs accès sont faciles.

2. Période d'étude

L'étude s'est déroulée du 1^{er} Juin au 30 Novembre 2022. Elle a porté sur les données de dispensation d'anticancéreux du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021.

3. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive.

4. Population d'étude

Elle a concernée tous les cas de cancers qui sont mis sous traitement et enregistrés à la pharmacie à l'hôpital du Point G.

5. Echantillonnage

Nous avons conduit un échantillonnage exhaustif de l'ensemble des ordonnances de patients vivants avec un cancer délivré par la pharmacie hospitalière du Point G.

6. Critère d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude :

- Les patients diagnostiqués cancéreux figurant dans le registre de la pharmacie avec toutes les informations (âge, poids, sexe, IMC...);
- Toute ordonnance comportant au moins un médicament anticancéreux dispensé à la pharmacie hospitalière du CHU du Point G pendant la période concernée par l'étude.

7. Critère de non inclusion

N'ont pas été prises en compte dans notre étude :

- Les ordonnances enregistrées à la pharmacie hospitalière du Point-G, contenant au moins un anticancéreux mais insuffisamment renseigné. ;
- Les ordonnances ne comportant pas un médicament utilisé dans la prise en charge du cancer.

8. Collecte des données

Pour mener à bien ce travail, nous avons utilisé des fiches d'enquêtes pré établies pour la collecte des données figurant sur les supports de la pharmacie (ordonnances, registres...).

Les données collectées étaient les suivantes :

- date de prescription ;
- profil du patient (âge, sexe, surface corporelle) ;
- type de cancer ;
- nombre de cures ;
- diagnostic du patient ;
- molécules prescrites (nom, disponibilité, et quantité) ;
- grade du dispensateur ;
- aspects réglementaires de l'ordonnance ;
- etc.

9. Définition des variables

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

- Les médicaments anticancéreux : cytotoxiques et adjuvantes utilisées dans la prise en charge du cancer.
- 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.

- Les molécules adjuvantes : c'est l'ensemble des molécules utilisées dans le traitement des effets indésirables des molécules anticancéreuses.
 - Le dispensateur : personne ayant procédé à la dispensation des médicaments (pharmacien, faisant fonction d'interne).
 - L'aspect réglementaire de l'ordonnance : il s'agit de la date, du cachet du prescripteur, de la signature et de la lisibilité de l'ordonnance (bien rédigé). En l'absence de l'un de ces critères sur l'ordonnance : celle-ci est considérée comme mal rédigé.
 - Les variables sociodémographiques : âge, sexe, poids, surface corporelle, etc.
 - L'indice de masse corporelle (IMC) : c'est une mesure simple qui permet d'estimer rapidement la corpulence d'une personne :
 - Un IMC normal est compris entre 18,5 et 25.
 - En dessous de 18,5, l'individu est considéré comme trop maigre.
 - Au-dessus de 25, c'est du surpoids. A partir de 30, on parle d'obésité.
- IMC < 18,5 kg/m² : insuffisance pondérale**
- 18,5 < IMC < 24,9 : poids normal**
- 25 < IMC < 29,9 : surpoids**
- IMC > 30 : obésité**
- Le nombre de cures : c'est le nombre de fois qu'il faut répéter le schéma thérapeutique.
 - Fréquence de dispensation : c'est pour connaître combien de molécules anticancéreuses ont été dispensées par trimestre.

10. Gestion des données

La saisie des données a été effectuée à l'aide des logiciels Microsoft Excel®. Ces données ont été analysées par le logiciel SPSS version 21.

Les variables qualitatives ont été utilisées pour élaborer des tableaux. Nous avons calculé la moyenne \pm écart-type et/ou la médiane à partir des variables quantitatives.

Nous avons recherché les informations manquantes et les valeurs aberrantes ont été corrigées.

11. Considérations éthiques et déontologiques

Les informations ont été collectées sur les ordonnances des patients de façon anonyme et confidentielle. Les renseignements personnels concernant chaque patient sont codifiés par un numéro empêchant l'identification du malade par les personnes extérieures à notre étude. Seul le numéro des fiches a été utilisé pour l'identification des données.

L'analyse des données et la diffusion des résultats ont été faites en respectant le secret médical et la dignité du patient.

V. RESULTATS

Description générale

Au cours de notre étude nous avons recensé un total de 1723 ordonnances appartenant à 477 patients. La moyenne d'âge de 49,22±15,66 ans écart type et un sex-ratio de 0,44 en faveur du sexe féminin.

1. Les caractéristiques sociodémographiques des patients sous traitement anticancéreux.

Tableau III : Répartition des patients cancéreux en fonction de leurs caractéristiques sociodémographiques au Point-G en 2021

Caractéristiques sociodémographiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Sexe n=477		
Masculin	146	30,6
Féminin	331	69,4
Tranche d'âge (année) n=468		
10-30	55	11,8
31-50	176	37,6
51-70	208	44,4
71-90	28	6,0
91-110	0	0,0
≥ 111	1	0,2
Poids en kg		
30-70	295	63,2
71-110	111	23,8
111 et plus	61	13
Poids en IMC		
Maigreur	112	23,9
Normal	207	44,2
Surpoids	94	20,1
Obésité	55	11,8
Temps		
1 ^{er} Trimestre	454	26,5
2 ^e Trimestre	486	28,3
3 ^e Trimestre	423	24,7
4 ^e Trimestre	351	20,5

Le sexe féminin a représenté 69,4%. La tranche d'âge comprise entre 51-70 a été 44,4% avec 9 données manquantes. Les cancéreux avaient un poids compris entre 30-70 kilogrammes soit un pourcentage de 63,2% avec 10 données manquantes. L'indice de masse corporelle normale a été 44,2% avec 9 données manquantes. Dans notre étude nous avons observé un pic de dispensation des molécules cytotoxiques soit 28,3% durant le 2^{ème} trimestre de l'année.

Tableau IV : Répartition des patients cancéreux en fonction de leur surface corporelle au Point-G en 2021

Surface corporelle (m²)	Effectif (n)	Pourcentage (%)
1,104-1,504	87	19
1,505-1,904	311	67,8
1,905 et plus	61	13,3
Total	459	100

La surface corporelle comprise entre 1,505-1,904 a été 67,8% avec 18 données manquantes.

2. Les types de molécules anticancéreuses et adjuvantes utilisées, les protocoles thérapeutiques et le schéma en fonction des diagnostics.

Tableau V : Répartition selon la fréquence de prescription des molécules cytotoxiques en fonction de l'ordonnance au Point-G, 2021

Molécules cytotoxiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Paclitaxel	398	23,1
Docetaxel	154	8,9
Acide zoledronique	213	12,4
Melphalan	36	2,1
Acide folinique	180	10,4
Gemcitabine	100	5,8
Gosereline	5	0,3
Vinorelbine	80	4,6
5-Fluorouracile	50	2,9
Vincristine	28	1,6
Methotrexate	20	1,2
Vinblastine	18	1,1
Doxorubicine	42	2,4
Oxaliplatine	11	0,6
Cisplatine	109	6,3
Bleomycine	69	4
Carboplatine	80	4,6
Cyclophosphamide	60	3,5
Irinotecan	4	0,2
Capecitabine	16	0,9
Etoposide	50	2,9
Total	1723	100

Dans notre étude, nous avons eu une prescription de paclitaxel soit 23,1%.

Tableau VI : Répartition selon la fréquence de prescription des molécules adjuvantes en fonction des patients cancéreux, au Point-G en 2021

Fréquence des molécules adjuvantes	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Prednisone	32	6,7
Levosulpiride	58	12,2
Dexaméthasone	106	22,2
Méthylprednisone	75	15,7
Metopimazine	10	2,1
Ondansétron	196	41,1
Total	477	100

Le traitement adjuvant prescrit dans le cas de notre étude a été l'Ondansétron soit 41,1%.

Tableau VII : Répartition des patients cancéreux selon le type de protocole au Point-G en 2021

Type de protocole	Effectif (n)	Pourcentage (%)
AC-60	10	2,1
CHOP	7	1,4
Cisplatine	15	3,1
Chloraminophène	5	1
Cyclophosphamide	4	0,8
Docetaxel	38	8
Doxorubicine	5	1
Folfiri	8	1,7
Folfox	50	10,5
Gemcitabine	21	4,4
Melphalan	4	0,8
Acide zoledronique	10	2,1
ABVD	16	3,4
Paclitaxel	124	26
5FU-Cisplatine	20	4,2
Paclitaxel-Cisplatine	78	16,4
Vinorelbine	16	3,4
Xelox	6	1,3
AT	10	2,1
Carboplatine	22	4,6
EP	8	1,7
Total	477	100

Le type de protocole a été le **Paclitaxel** avec un pourcentage de 26%.

Tableau VIII : Répartition des patients selon le type de cancer au Point-G en 2021

Type de Cancer	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Cancer Sein	198	42
Cancer Ovaire	30	6,4
Cancer Col Utérus	28	6
Cancer Poumon	18	3,8
Cancer Colon/Rectum	27	5,7
Cancer Œsophage	41	8,7
Myélome Multiples	13	2,8
ADK Gastrique	30	6,4
Cancer Prostate	32	6,8
Cancer Vessie	27	5,8
LMNH	23	4,8
Sarcome Kaposi	4	0,8
Total	471	100

Dans notre étude, nous avons eu un pourcentage de 42% pour le cancer du sein avec 6 données manquantes.

Tableau IX : Répartition des patients cancéreux selon le nombre de cure prescrit au Point-G, 2021

Nombre de cure	Effectif (n)	Pourcentage (%)
1	118	25,5
2	69	14,9
3	68	14,7
4	54	11,7
5	38	8,2
6	26	5,6
7	22	4,8
8	27	5,8
9	13	2,8
10	7	1,5
11	5	1,1
12	12	2,6
13	1	0,2
17	1	0,2
18	1	0,2
24	1	0,2
Total	463	100

En général une seule cure a été prescrite aux patients (25,5%) avec un maximum de 24 cures avec 14 données manquantes.

3. Le taux de disponibilité des médicaments cytotoxiques.

Tableau X : Répartition selon la fréquence de disponibilité des molécules cytotoxiques au Point G en 2021

Disponibilité des molécules cytotoxiques	Fréquence de quantité dispensée	Fréquence de quantité indisponible	% quantité dispensés	% quantité indisponible
Paclitaxel	571	18	36,5	3,1
Docetaxel	162	2	10,3	0,3
Acide zoledronique	172	142	11	24,1
Melphalan	32	2	2	0,3
Acide folinique	54	151	3,4	25,7
Gemcitabine	78	22	5	3,7
Gosereline	10	4	0,6	0,7
Vinorelbine	88	5	5,6	0,9
5FU	108	80	6,9	13,6
Vinblastine	28	5	1,8	0,9
Cisplatine	96	52	6,1	8,8
Carboplatine	80	24	5,1	4,1
Cyclophosphamide	59	67	3,8	11,4
Methotrexate	19	4	1,2	0,7
Oxaliplatine	9	10	0,6	1,7
Total	1566	588	100	100

Le Paclitaxel était disponible à 36,5% et l'acide folinique était indisponible à 25,7%.

Tableau XI : Répartition de la fréquence des dispensateurs selon leur statut au Point G en 2021

Statut du dispensateur	Effectif (n)	Pourcentage
Pharmacien	127	7,4
Faisant fonction d'interne	1578	92,6
Total	1705	100

La plupart de la dispensation était réalisée par une personne faisant fonction d'interne soit 92,6% avec 18 données manquantes.

Tableau XII : Répartition de la fréquence des ordonnances selon leurs aspects règlementaires au Point G en 2021.

Aspect des ordonnances	Effectif (n)	Pourcentage
Bien Rédigée	671	39,1
Mal Rédigée	1045	60,9
Total	1716	100

Les ordonnances étaient mal rédigées dans 60,9% des cas avec 7 données manquantes.

Tableau XIII : Répartition de la fréquence des ordonnances en fonction du statut du prescripteur au Point G en 2021

Statut du prescripteur	Effectif (n)	Pourcentage
Médecin Spécialiste	1496	87,2
Diplôme d'études spécialisées	7	0,4
Médecin Généraliste	210	12,2
Autres*	2	0,1
Total	1715	100

* : Médecin sans frontière

Le médecin spécialiste a prescrit 87,2% des ordonnances avec 8 données manquantes.

VI. COMMENTAIRE ET DISCUSSION

Difficultés

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive au CHU du Point G portant sur « la contribution à l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux ».

Durant notre étude, nous avons été confrontés à certaines difficultés qui ont été :

- l'insuffisance dans l'archivage correct des ordonnances à la pharmacie hospitalière de l'hôpital du Point G en raison du manque d'armoire pour bien classer les médicaments ;
- Absence de certaines informations relatives aux patients sur les ordonnances ;
- L'absence de données antérieures sur notre sujet d'étude a limité nos commentaires et discussion.

Sexe

Dans notre étude le sexe féminin a été majoritairement représenté avec un sex ratio 0,44. Ce résultat est comparable à celui de Koita et al., à l'hôpital du Mali en 2020 (38) qui trouvent un sex-ratio à 0,47. Notre résultat diffère de celui de Roamba et al. au CHU Gabriel Touré en 2020 qui a trouvé une plus grande fréquence du sexe masculin avec un sex-ratio à 1,2. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que leur étude a été réalisée dans un service de pédiatrie où le sexe masculin est plus touché par le cancer infantile (20).

Age

Dans notre étude la tranche d'âge comprise entre 51 à 70 ans a été la plus fréquente et une moyenne d'âge égale à $49,22 \pm 15,66$ ans ; cette moyenne se rapproche à celle de Diall et al. à Bamako en 2020 qui trouvent $48,53 \text{ ans} \pm \delta$ (18) nos données se rapprochent aussi à celui de NGASSA PIOTIE, et al., au Mali en 2006 qui décrit une moyenne d'âge à $48,8 \pm 17,1$ ans (37).

Poids en kilogramme et IMC

Dans notre étude les patients ayant un IMC normal ont été les plus représentés. Le poids compris entre 30 et 70 Kilogrammes a été le plus fréquent. Nos résultats se rapprochent de celui de Maiga et al., au Point G en 2011 (39) qui trouvent une fréquence de 52% pour un poids compris entre 30 et 65 kilogrammes.

Fréquence de dispensation des anticancéreux par trimestre

La fréquence de dispensation la plus élevée a été obtenue au 2^{ème} trimestre et la plus faible fréquence au 4^{ème} trimestre. Ce taux élevé de dispensation pendant le 2^{ème} trimestre s'expliquerait par la disponibilité des produits, ainsi vers le 4^{ème} trimestre les ruptures commencèrent.

Surface corporelle

Dans notre étude la surface corporelle comprise entre 1, 505 m² à 1,904 m² a été majoritaire avec une fréquence 67,8%. Nos résultats sont proches de celui de Ballo et al., à Bamako en 2022 (10) qui trouvent 74,2%. Maiga et al., au Point G en 2011 (39) a retrouvé 54% cette différence pourrait s'expliquer par leur faible taux de participation.

Type de cancer

Le cancer du sein a été le plus fréquent dans notre étude suivi du cancer de l'œsophage puis le cancer de la prostate. Nos résultats se rapprochent de celui de Koita et al., à l'hôpital du Mali en 2020 ont obtenu une fréquence plus élevée de cancer du sein avec 48% (38), Bagayoko et al., à Bamako en 2019 qui trouvent 43,38 % (40) et de Dem et al., à Dakar en 2008 (41) du Sénégal qui trouvent 42 %. Ce taux plus élevé du cancer de sein pourrait s'expliquer par le retard dans le diagnostic et le manque d'information sur le cancer en milieu rural.

Type de protocole

Le protocole le plus prescrit a été le Paclitaxel suivi de taxol – cisplatine.

Nos résultats sont différents de celui de Ballo et al., à Bamako en 2022. (10) chez qui la plus grande fréquence est le Folfox soit 13,9%. Cette différence pourrait s'expliquer par la rupture de certaines molécules pendant certains moments de l'année.

Nombre de cures

Le nombre de cure le plus utilisé a été 1. La diminution progressive du nombre de cure est surtout due à la souffrance causée par la 1 cure (cytotoxicité).

Prescription

La molécule cytotoxique la plus fréquente a été le Paclitaxel. Notre résultat est similaire à celui de Kamissoko et al, au Point G en 2021 qui obtiennent 18,5% (24); par ailleurs Maiga et al., en 2011 au Point G (39) trouvent 18,72% de doxorubicine.

Les molécules adjuvantes

Dans notre étude la molécule adjuvante la plus prescrite a été l'Ondansetron ; notre résultat se rapproche à celui de Fofana et al., , à l'hôpital du Mali en 2022 (42) qui trouve 44,7% comme fréquence de prescription de l'Ondansetron.

Disponibilité des molécules cytotoxiques

Dans notre étude la molécule la plus disponible a été le paclitaxel et la plus indisponible a été l'acide folinique. Notre résultat diffère de celui de Ballo et al., à Bamako en 2022(10) chez qui la vinblastine avec 33,3% suivi de l'acide folinique avec une fréquence de 53,3% sont les plus indisponibles. Cette différence pourrait s'expliquer par le retard sur certaines commandes de molécules cytotoxiques, et aussi le fait que certaines structures hospitalières viennent s'approvisionner en anticancéreux à la pharmacie hospitalière du point G.

VII. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

1. Conclusion

Notre étude portait sur « Contribution à l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie hospitalière du CHU du Point G ». Elle a porté sur 1723 ordonnances.

Elle nous a permis d'identifier les types de cancers dont les plus représentés ont été le cancer du sein, le cancer de l'Œsophage et le cancer de la prostate. Plusieurs protocoles ont été disponibles mais les plus utilisés étaient le Paclitaxel, le Paclitaxel-cisplatine, le Folfox. La molécule cytotoxique la plus utilisée était le Paclitaxel. L'ondansétron a été la molécule adjuvante la plus prescrite pour 41,1%. La molécule cytotoxique la plus indisponible était l'acide folinique soit 25,7%. Des efforts supplémentaires sont nécessaires pour l'amélioration du cadre de vie des patients vivants avec le cancer.

2. Recommandations

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

Aux autorités sanitaires et politiques

- ❖ Rendre disponible et accessible des médicaments cytotoxiques aux différents régimes d'assurance maladie.
- ❖ Mettre à la disposition des structures de prise en charge du personnel qualifié, des ressources matérielles et financières pour l'atteinte des objectifs.
- ❖ Mettre en place un dispositif pour veiller au respect du délai de livraison des molécules anticancéreuses.
- ❖ Instaurer dans le milieu scolaire des programmes dédiés spécifiquement aux connaissances des cancers.

A la pharmacie du CHU du Point G

- ❖ Renforcer la gestion des anticancéreux afin d'éviter les ruptures et les péremptions.
- ❖ Veillez au bon archivage des supports de collectes des données.

Aux personnels de santé

- ❖ Sensibiliser la population sur le dépistage précoce des cancers en générale et du cancer de sein en particulier.
- ❖ Aider les patients sous chimiothérapie à s'adapter à certaines conditions désagréables que le traitement peut engendrer

VIII. REFERENCES

1. **LAROUSSE, É.** Définitions: cancer-Dictionnaire de français Larousse. 2021. [Cité 25 janv 2022].

Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cancer>

2. **Institut national du cancer.** Types et stades des cancers. [Cité le 12/12/2018].

Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>

3. **Godet J, Gombé M C, Gueye S, Belembaogo E et Harif M.** Les cancers en Afrique francophone. Focus sur certains cancers fréquents ou spécifiques en Afrique : 2017 Paris ; p 13-53. [Cité 4 déc 2021].

Disponible sur: <https://www.iccp-portal.org/system/files/resources/LivreCancer.pdf>

4. **Organisation Mondiale de la Santé.** Principaux faits sur le cancer dans le monde, ses causes, ses facteurs de risque, les traitements existants et sur les recommandations de l'OMS. [Cité 4 déc 2021].

Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

5. **Centre international de recherche sur le cancer (CICR).** Journée mondiale de lutte contre le cancer. Le cancer en quelques chiffres à travers le monde et en Afrique [Cité 5 févr 2022].

Disponible sur: <https://www.siemens-healthineers.com/fr-ma/news/world-cancer-day>

6. **Jeune Afrique.** Santé : 10 choses à savoir sur le cancer en Afrique. [Cité 14 mars 2022].

Disponible sur : <https://www.jeuneafrique.com/33734/societe/sant-10-choses-savoir-sur-le-cancer-en-afrique/>

7. **Globocan.** Mali fact sheets 2021. [Cité 17 mars 2022].

Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/466-mali-fact-sheets>.

8. **MAÏGA S., BAH S., BENGALY L., Dembélé AK, Coulibaly S, Kamaté K, et al.** Facteurs limitant l'accès aux médicaments anticancéreux dans un chu de bamako, Mali. Mali medical, 2011, vol. 26, no 2.

9. **Ministère de la Santé et du Développement Social 2018.** Discours du ministre de la santé à la veille de la Journée mondiale de lutte contre le cancer [Cité 25 février 2022].

Disponible sur : - [Le cancer constitue aujourd'hui l'une des principales causes de mortalité dans le monde, avec 8,8 millions de décès en 2015. Au Mali, les données du registre des cancers institué en 2010 montrent que les femmes sont les plus touchées, avec 696 cas.](#)

10. **BALLO M, GUINDO A A, TOURÉ M.** Gratuité des Anticancéreux au Mali: Évaluation des Facteurs Limitant la Disponibilité des Anticancéreux au Centre Hospitalier Universitaire

du Point G: Facteurs limitant la gratuité des anticancéreux au Mali. HEALTH SCIENCES AND DISEASE, 2022, vol. 23, no 1, p. 92-96.

11. **BELON J P.** Conseil à l'officine. 7ième édition. Paris : elsevier masson, 2009.496p. Cité 24 mai 2022.

12. **Organisation Mondiale de la Santé.** Cancer. [Cité 5 nov 2022].
Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>

13. **MATZ V.** Rôle du pharmacien et collaboration en ville. P :12.

14. **EDORH, A.** Expression d'oncogènes et tumeurs mammaires: étude clinique et développement d'un modèle de souris transgéniques pour v-Ha-ras en toxicologie. 1996. Thèse de doctorat. Université Paul Verlaine-Metz.

15. **Institut National du Cancer.** Mécanisme de cancérisation-Qu'est-ce qu'un cancer. [Cité 5 nov 2022].

Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>

16. **Organisation Mondiale de la Santé.** Le cancer Aide-mémoire N°297 Février 2006. [Cité 5 nov 2022].

Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs29/fr/print.html>

17. **Kendal S, Giovanni S, Agence Internationale de l'Energie Atomique (IAEA).** Des experts évaluent les capacités de lutte contre le cancer au Mali 2021. [Cité 10 mars 2022].

Disponible sur: <https://www.iaea.org/fr/newscenter/news/des-experts-evaluent-les-capacites-de-lutte-contre-le-cancer-au-mali>

18. **DIAL T, SANGHO O, SACKO M, COULIBALY C, COULIBALY B, BERTHE I, et al.** Profil épidémiologique des cancers de 2008 à 2017, à partir des données du registre au Mali. Cah. Santé Publique, Vol. 19, n°1- 2020 © EDUCI 2020.

19. **SAMAKÉ, A.** Chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'Oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré. Thèse de pharm. FMPOS Bamako, 2012.

www.keneya.net/fmpos/theses/2012/pharma/pdf/12P37.pdf

20. **ROAMBA, M.** . Evaluation de la préparation et de l'administration de la chimiothérapie à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Toure ; thèse d'exercice en pharmacie. Bamako: Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako; 2020.

Disponible sur: keneya.net/fmpos

21. **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 pharm. FMPOS Bamako, 2008, no 08, p. p78.25.

22. **FRANCONNET, E.** Une brève histoire de la chimiothérapie | Dijon Santé - La Web TV santé de Bourgogne Franche-Comté 2019. [Cité 5 nov 2022].

Disponible sur: <https://www.dijon-sante.fr/reportage/une-breve-histoire-de-la-chimiotherapie/>

23. **SOUME, CC.** Tumeurs abdominales de l'enfant: aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs au centre hospitalier national Yalgado Ouedrago. Ouagadougou: Unité de Formation et de Recherche des Sciences de la Santé (UFR/SDS); 2003. [Cité 20 oct 2022].

24. **KAMISSOKO, S.** Sécurisation du circuit des cytotoxiques au Centre Hospitalier Universitaire Point G: de la prescription à la gestion des déchets. 2021. Thèse pharm. USTTB.

25. **Fondation ARC.** Comment se déroule une chimiothérapie ? | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. [Cité 6 nov 2022].

Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/chimiotherapie/comment-se-deroule-une-chimiotherapie>

26. **Centre national d'information sur la biotechnologie (2023).** PubChem Résumé du composé pour CID 31703, Doxorubicine. Extrait le 19 janvier 2023

Disponible sur <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Doxorubicin>.

27. **HERON J.F.** Cancérologie générale -Chimiothérapie des cancers - Prescription de Méthotrexate. [Cité 03 nov 2022].

<http://www.oncoprof.net/General2000/g09chimiotherapie/complements/g09comp10.htm!2002>

28. **Lefèvre S,** comité de Paris de la Ligue contre le cancer. Livret des protocoles en cancérologie, destiné aux professionnels de santé. 25 avenue des Aulmes. [La Ligue ARS Ile de France - Livret de retour à domicile - 2013.pdf \(chu-clermontferrand.fr\)](http://www.liguearsiledefrance.org/ressources/Livret%20de%20retour%20a%20domicile%20-%202013.pdf)

29. **Centre national d'information sur la biotechnologie (2023).** PubChem Résumé du composé pour CID 2907, Cyclophosphamide. Extrait le 19 janvier 2023 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cyclophosphamide>.

30. **VAN DER HEIJDE, D, KLARESKOG, L, RODRIGUEZ-VALVERDE, V, et al.** Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis & Rheumatism, 2006, vol. 54, no 4, p. 1063-1074. [Cité 5 nov 2022].

31. **Centre national d'information sur la biotechnologie (2023).** PubChem Substance Record for SID 49855066, AI3-62048, Source: LeadScope. Extrait le 19 janvier 2023 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/49855066>.

32. **Centre national d'information sur la biotechnologie (2023)**. PubChem Résumé du composé pour le CID 126941, méthotrexate. Extrait le 19 janvier 2023 de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methotrexate>.
33. **BERNARDES-GENISSON, V.** Traité de Chimie Thérapeutique Médicaments antitumoraux et perspectives dans le traitement des cancers. Edition. Lavoisier. P43–176, 2003.
34. **KLARESKOG, L, VAN DER HEIJDE, D, DE JAGER, JP et collaborateurs.** Therapeutic effect of the combination of etanercept and Cyclophosphamide compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis, 2004.
35. **THIRION, A.** Prise en charge des effets indésirables chez les patients atteints de cancer et traités par radiothérapie. 2017. Thèse de pharm. Université de Lorraine.
36. **ROBERT, J.** Pharmacogénétique et pharmacogénomique des cancers. Pathologie Biologie, 2004, vol. 52, no 6, p. 332-337.
37. **NGASSA PIOTIE, P.** Incidence et la mortalité par cancer au mali : données du registre du cancer de 1995 à 2004. Thèse de médecine, Bamako, 2006, N0 06M44.
38. **KOITA, L.** Aspects épidémio-cliniques des cancers pris en charge médicalement à l'hôpital du Mali. 2020. Thèse de méd. Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako.
39. **MAIGA, PS.** Contribution à l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie hospitalière du CHU du point G. 2011. Thèse pharm, USTTB : p. 91.
40. **BAKAYOKO, S M.** Les cancers gynécologiques et mammaires dans le district de Bamako de 2008-2017: données du registre des cancers du Mali. 2019. Thèse de médecine, Bamako, 2019 N0 19M54.
41. **DEM, A, TRAORÉ, B., DIENG, M. M., et al.** Les cancers gynécologiques et mammaires à l'Institut du cancer de Dakar. Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé, 2008, vol. 18, no 1, p. 25-29.
42. **FOFANA, M.** Analyse de la prescription et la dispensation des anticancéreux au Mali: Cas de l'Hôpital du Mali. 2022. Thèse de pharm. USTTB.

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : SIDIBE

PRENOM : Fatoumata

ADRESSE ELECTRONIQUE : sidibetyfa@gmail.com

TITRE : Contribution à l'amélioration de la dispensation des médicaments anticancéreux au CHU du Point G.

ANNEE ACADEMIQUE : 2022-2023

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : Mali

LIEU DE DEPOT : Bibliothèque de l'Université Kankou Moussa (UKM)

SECTEUR D'INTERET : Santé publique, pharmacie hospitalière.

CONTACT : +223 75 46 98 88

RESUME : L'Objectif de notre étude 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 validées par la pharmacie hospitalière du CHU du Point G sur la période du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021.

Il s'agissait d'une étude transversale descriptive qui a porté sur la dispensation des médicaments anticancéreux dans la pharmacie hospitalière du CHU du Point G. Des ratios, proportions ont été calculés pour les variables qualitatives et, les mesures de tendances centrales pour les variables quantitatives. Les prescripteurs étaient des médecins spécialistes pour la plupart des cas avec 87,2%. Le cancer du sein était le plus fréquent (42%). Les femmes étaient plus atteintes par le cancer par rapport aux hommes. La molécule cytotoxique la plus prescrite était le Paclitaxel avec 23,1%. Quant aux molécules adjuvantes l'Ondansétron était la plus représenté avec 41,1%. La majorité de ces molécules étaient dispensées par une personne faisant fonction d'interne soit 92,6%. La plupart de nos ordonnances étaient mal rédigée soit 60,9%. Des efforts supplémentaires sont nécessaires à l'organisation de l'offre de soins et dans la sensibilisation pour le changement social de comportement.

MOTS CLES : Dispensation, médicaments anticancéreux, pharmacie hospitalière.

DESCRIPTIVE SHEET

NAME : SIDIBE

FIRST NAME : Fatoumata

E-MAIL ADDRESS: sidibetyfa@gmail.com

TITLE: Contribution to the improvement of the dispensing of anticancer drugs in the pharmacy of the CHU of Point G.

ACADEMIC YEAR: 2022-2023

CITY OF SUPPORT: Bamako

COUNTRY OF ORIGIN: Mali

PLACE OF DEPOT: Library of the University Kankou Moussa (UKM)

AREA OF INTEREST: Public health, hospital pharmacy.

CONTACT : +223 75 46 98 88

SUMMARY: The objective of our study was to contribute to the improvement of the dispensing of drugs used in the management of cancer. Thus, we had to examine all prescriptions from the hematology and medical oncology department validated by the hospital pharmacy of the Point G University Hospital over the period of study was from January 1, 2021 to December 31, 2021.

A descriptive cross-sectional study was conducted on the dispensing of anticancer drugs in the Point G UHC hospital pharmacy. Ratios, proportions were calculated for qualitative variables and central tendency measures for quantitative variables. The prescribers were medical specialists for most of the cases with 87.2%. Breast cancer was the most frequent (42%). Women were more affected by cancer than men. The most prescribed cytotoxic molecule was Paclitaxel with 23.1%. As for the adjuvant molecules, Ondansetron was the most represented with 41.1%. The majority of these molecules were dispensed by a resident (92.6%). Most of our prescriptions were poorly written (60.9%). Additional efforts are needed in the organization of the care offer and in the sensitization for social change of behavior.

KEYWORDS: Dispensing, anticancer drugs, hospital pharmacy.

Fiche d'enquête

Date : ... /.../.... N°...

I – IDENTIFICATION DU PATIENT

Date de dispensation : .../.../.....

Nom :..... Prénoms :..... Age (en années) : ... Sexe : ...

Profession : Poids (en kg) : ... Taille (en m) : ... Surface corporelle :

II – Informations relative aux molécules

Molécules cytotoxiques

Molécules	Quantités demandées	Quantités dispensées

Le patient a-t-il eut tous les produits prescrits Oui Non

Si non les produits en rupture sur l'ordonnance :

.....

.....

Diagnostic du patient :

Nombre de cure :

Protocole thérapeutique :

Molécules associées :

Molécules	Quantités demandées	Quantités dispensées

III- Informations sur la dispensation

Statut du dispensateur

Pharmacien /...../ Interne /...../

IV- Informations relatives au prescripteur :

1. Qualification

- Médecin spécialiste Médecin en spécialisation (DES) Médecin généraliste Thésards
Autres

2. Contact (s) téléphonique : Oui Non

V-Aspects réglementaires de l'ordonnance

1. Signature du praticien : Oui Non

2. Date de l'ordonnance : Oui Non

3. Ordonnance cachetée : Oui Non

4. Lisibilité de l'ordonnance : Oui Non

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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE.