

REPUBLIQUE DE CÔTE D'IVOIRE
Union - Discipline - Travail

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Année 1995-1996



FACULTE DE MEDECINE

MEMOIRE

pour le

CERTIFICAT D'ETUDES SPECIALES (CES)

DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

**CHIMIOThERAPIE DES CANCERS
GYNECOLOGIQUES ET
MAMMAIRES
PRONOSTIC ET PROBLEMATIQUE**

Présenté par :
Docteur SENI KONAN

Directeur de Mémoire
Professeur Agrégé KONE Mamourou

REMERCIEMENTS

A MES PARENTS

A MON EPOUSE

EDJEME G n vienne

A MES ENFANTS

Alain

Richard

Marie-Paule Ella

A TOUS MES AMIS ET CONNAISSANCES.

Sincères remerciements :

A NOS MAITRES

- * PROFESSEURS :**
- BOHOUSSOU Kouadio M.
 - KONE Nouhou
 - WELFFENS-EKRA Ch.

*** MAÎTRES DE CONFERENCE AGREGES**

- TOURE-COULIBALY K.
- KONE Mamourou
- ANONGBA Danho S.

AUX ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE DE GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE :

- DR DJANHAN Yao
- DR ADJOBI Ello
- DR KOUAKOU Firmin
- DR GNEBEI Roger
- DR BONI Serge
- DR QUENUM Guillaume
- DR BA Patrick
- DR TANOI Laure
- DR KOUYATE Salif
- DR KODJO Richard
- DR AÏSSI Germain
- DR BOKOSSA Mambo
- DR KONAN BLE Rémy
- DR DIOMANDE Gondo

A TOUS LE PERSONNEL DU SERVICE DE GYNECOLOGIE- OBSTETRIQUE DU C.H.U. DE YOPOUGON

ACTIVITES PRATIQUES

ACTIVITES PRATIQUES

I - ACTIVITES HOSPITALIERES

Les études pour le C.E.S. de Gynécologie-Obstétrique durent 4 ans. Le Médecin préparant le C.E.S. a des activités similaires à celles d'un Interne des Hôpitaux et à ce titre, se voit confier les responsabilités d'un interne.

Pendant la Période de notre C.E.S., nous étions Interne des Hôpitaux puis Assistant Chef de Clinique. Nous avons assuré :

- des consultations
- des gardes .
- le suivi des malades hospitalisés
- l'encadrement des étudiants de 5ème et 7ème année de Médecine.

A - STAGES HOSPITALIERS

A-1) Internat

En tant qu'Interne des Hôpitaux, nous avons effectué des stages dans les services :

- de Janvier 1989 à Juin 1989 : Service de Pédiatrie du CHU de Cocody dirigé par le Professeur ASSI ADOU Jérôme.
- de Juillet 1989 à Décembre 1989: service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Treichville du Professeur Auguste KADJO.
- de Janvier 1990 à Juin 1990: Service de Chirurgie Générale et de Traumatologie du CHU de Cocody dirigé par le Professeur DJIBO Williams.
- Depuis Juillet 1990 : Service de Gynécologie-Obstétrique du CHU de Yopougon du Professeur WELFFENS-EKRA d'abord comme Interne des Hôpitaux puis comme Assistant Chef de Clinique ensuite.

A-2) Assistant

Nous sommes Assistant Chef de Clinique dans le service de Gynécologie-Obstétrique du Professeur WELFFENS-EKRA depuis Mai 1994.

B - CONSULTATIONS

Pendant toute la durée de la formation, nous avons assuré des consultations d'abord sous la supervision du Professeur KONE Mamourou puis seul par la suite. Nous effectuons chaque semaine :

- 1 consultation de Gynécologie-Obstétrique incluant la prise en charge des pathologies gynécologiques et des contrôles post-opératoires et post-abortum ; le suivi des grossesses normales et pathologiques.

- 1 consultation d'échographie

- 1 consultation de cancérologie au cours de laquelle nous assurons la prise en charge et le suivi de tous les cancers génitaux et mammaires vus dans notre service.

C - SUIVI EN HOSPITALISATION

Nous avons assuré le suivi des malades hospitalisées en Gynécologie et en Obstétrique. Nous avons également assuré le suivi et le traitement des patientes atteintes d'affections cancéreuses.

Nous avons sous notre responsabilité des étudiants de 5ème et 7ème année de Médecine.

D - LES GARDES

Nous avons assuré pendant deux ans des gardes sous la responsabilité d'un Assistant puis les années suivantes jusqu'à ce jour nous assurons la supervision des gardes.

Pendant les gardes nous traitons :

- les urgences gynécologiques
- les urgences obstétricales.

E - ENCADREMENT DES ETUDIANTS

Nous assurons l'encadrement des étudiants (B3), des 7ème année, de même que les C.E.S. de 1ère, 2ème, 3ème et 4ème année de Gynécologie.

II - ACTIVITES CHIRURGICALES ET OBSTETRICALES

A - EN TANT QU' AIDE OPERATOIRE

- 75 césariennes
- 36 curetages
- 35 coelioscopies
- 30 C.H.L.
- 27 cerclages
- 24 salpingectomies (G.E.U.)
- 20 myomectomies
- 13 hystérectomies abdominales
- 13 kystectomies
- 12 hystérectomies par voie basse
- 12 pyoannexes (drainage d'abcès)
- 10 cures de synéchies
- 06 plasties tubaires
- 04 ligatures d'artères hypogastriques
- 04 mastectomies
- 03 plasties vaginales
- 03 Péritonites
- 03 hystéroscopies
- 02 tumorectomies (sein)

B - OPERATEUR PRINCIPAL

- 226 césariennes
- 133 curetages utérins
- 72 annexectomies pour pyoannexe
- 55 salpingectomies pour GEU
- 28 cerclages du col
- 27 myomectomies
- 25 cures de synéchies
- 19 hystérectomies abdominales
- 18 péritonites gynécologiques
- 17 kystectomies de l'ovaire
- 16 coelioscopies diagnostiques
- 10 bistournage pour polype
- 09 aspirations molaire
- 08 ligatures des artères hypogastriques
- 07 hystérorraphies pour rupture utérine
- 07 périnéorraphies
- 05 tumorectomies du sein
- 04 plasties tubaires
- 03 hystéroscopies opératoires

PLAN

I INTRODUCTION

II GENERALITES

II.1 HISTORIQUE

II.2 DIFFERENTS TYPES DE CHIMIOOTHERAPIE

A - Chimiothérapie curative

B - Chimiothérapie post-adjuvante

C - Chimiothérapie palliative

D - Chimiothérapie première ou néo-adjuvante

II.3 CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIMITOTIQUES

A - Les antimétabolites

B - Les alkylants (alcoylants)

C - Les antibiotiques

D - Les extraits de plantes

II.4 LES COMPLICATIONS DE LA CHIMIOOTHERAPIE

II.5 PRECAUTIONS D'USAGE DE LA CHIMIOOTHERAPIE

A - Précautions d'usage

B - Surveillance biologique - Règles pratiques

III MATERIEL ET METHODE

III.1 MATERIEL

III.2 METHODOLOGIE

IV RESULTATS

A - PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

B - FACTEURS INFLUANT SUR LA QUALITE DU
TRAITEMENT

C - RESULTATS THERAPEUTIQUE

IV COMMENTAIRES

VI CONCLUSION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La chimiothérapie représente l'une des trois principales modalités de traitement du cancer à côté de la chirurgie et la radiothérapie.

Actuellement, en dehors des cancers hématologiques et de quelques rares tumeurs solides comme la maladie de Burkitt et les tumeurs trophoblastiques, la chimiothérapie s'utilise en association avec les autres méthodes thérapeutiques pour espérer obtenir une meilleure survie des malades. Malheureusement dans les pays sous développés, la sous médicalisation et la faiblesse des infrastructures rendent problématique la prise en charge des cancers par :

- l'absence de service de cancérologie équipé en radiothérapie
- la pratique limitée de la chimiothérapie à cause du coût élevé des cytostatiques
- l'inexpérience de la plupart des équipes médicales

En définitif, la prise en charge dans la grande majorité des cas, se limite au geste chirurgical lorsque celui-ci est encore possible.

Nous voulons, à travers cette étude :

- faire part de notre expérience en matière de chimiothérapie
- établir le pronostic des cancers génitaux et mammaires soumis à la chimiothérapie.
- faire ressortir les difficultés inhérentes à la chimiothérapie dans notre pratique.

GENERALITES

I - HISTORIQUE

L'histoire de la chimiothérapie a commencé par l'utilisation de la liqueur de Fowler dans le traitement de certaines leucémies en 1865.

1934 : découverte de la colchicine qui agit sur la division cellulaire en bloquant la métaphase.

1940 : découverte de l'action anti-cancéreuse de l'Actinomycine C.

1946 : découverte de l'action leucopeniante des gaz de moutarde (gaz de combat) dans le traitement de certaines formes de Hodgking.

Il va s'en suivre la découverte successive à partir de 1948, 1955, 1956 de l'aminoptérine, la pervenche et l'actinomycine D.

Actuellement plus de 40 drogues sont utilisées comportant des produits de synthèse : Antimétaboliques, les Alcoylants, et les produits naturels d'origines végétales, d'origine microbienne.

II - DIFFERENTS TYPES DE CHIMIOThERAPIE

A - LA CHIMIOThERAPIE CURATIVE

Elle est utilisée seule ou en association avec la chirurgie.

B - CHIMIOThERAPIE POST-ADJUVANTE

Elle vise à l'éradication des micro-métastases latentes. Elle est indiquée en cas de risque élevé d'extension métastatique après le traitement loco-régional.

C - CHIMIOThERAPIE PALLIATIVE

Elle est indiquée chez les malades métastatiques ou en cas d'exérèse incomplète pour améliorer leur confort. Elle a généralement eu d'effet bénéfique sur la survie.

D - CHIMIOThERAPIE PREMIERE OU NEO-ADJUVANTE:

Elle est utilisée dans les tumeurs à potentiel évolutif, essentiellement locales mais restant de mauvais pronostic. La chimiothérapie permet une diminution de la taille et faciliterait la radiothérapie et la chirurgie.

III - CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIMITOTIQUES

A - LES ANTIMETABOLITES

Ils prennent la place du métabolite normal auquel ils ressemblent en agissant sur la synthèse des acides aminés. Ce sont :

- les antifoliniques (Metotrexate)
- les antipurines (6 Mercaptopurinol)
- les antiprimidines (5 fluoro uracil)

B - LES ALKYLANTS (ALCOYLANTS)

Ils interfèrent avec la duplication de l'ADN par pontage ou par cassure. Les différents familles sont :

- les moutardes (Cyclophosphamide, Chlorambucil)
- les Ethylène-amines (Thiophosporamides)
- les Esthers Sulfoniques (Busulfan)

C - LES ANTIBIOTIQUES

A l'instar des agents alkylants, ils agissent sur l'ADN et l'ARN bloquant ainsi le fonctionnement de la mitose cellulaire :

Exemple : - l'Adriamycine
- la Bleomycine
- la Mitomicyne C

D - LES EXTRAITS DE PLANTES

Ils bloquent la mitose cellulaire en intervenant au niveau du fuseau. Ce sont :

- les dérivés de la pervenche (vincristine, vinblastine, vindésine)
- les dérivés de la Podophylhotoxine : Etoposide

IV - LES COMPLICATIONS DE LA CHIMIOThERAPIE

Les antimétoposiques, de par leur mode d'action, agissent également sur les cellules normales de l'organisme. Cette action se traduit par des complications diverses sur les différents tissus :

Au niveau de la moëlle osseuse :

On note une atteinte des éléments de la lignée hématologique dont la manifestation est :

- la thrombopénie
- la leucopénie
- l'anémie

Au niveau du tube digestif

Les cytostatiques provoquent :

- des ulcérations muqueuses
- des diarrhées
- un iléus
- des nausées et vomissements

Au niveau de la peau

- un rash cutané
- une nécrose vasculaire en cas d'extravasation

Sur le système nerveux, on note :

- une polynévrite
- abolition des réflexes
- des troubles psychiques

On note également une toxicité cardiaque, rénale et pulmonaire due aux antimitotiques.

V - PRECAUTION ET SURVEILLANCE DE LA CHIMIOThERAPIE

La toxicité des cytostatiques tant au niveau des cellules cancéreuses que des cellules normales impose une surveillance du traitement.

A - PRECAUTIONS D'USAGE

En général, un intervalle de 21 à 28 jours séparent les cures jusqu'à concurrence de 6 cures au total.

La cure de chimiothérapie est toujours précédée d'un bilan comprenant :

- un ECG voire une FEV (Force d'Ejection Ventriculaire) et un échocardiographe surtout avec l'utilisation des anthracyclines qui ont une toxicité cardiaque.
- une NFS + VS + Plaquettes
- une Bilirubinémie
- une Créatinémie et une clearance de la créatinine

En cas d'hypertermie supérieure à 38° en cours de traitement, il faut prescrire une antibiothérapie de couverture.

- Dans tous les cas, on prescrit un bain de bouche 5 fois par jour pendant une semaine à partir de J1.
- Il faudra s'assurer que l'aiguille est bien dans la veine avant l'administration des produits ; Il faut rincer la veine avant et après, abondamment au sérum physiologique.
- En cas d'extravasation sous cutanée accidentelle, infiltrer en grande quantité du thiomucase ou des corticoïdes.

B - SURVEILLANCE BIOLOGIQUE - REGLES PRATIQUES

La conduite de la chimiothérapie repose sur un bilan biologique qui doit être conduit de façon méticuleuse.

a) Sang circulant (Globules blancs, plaquettes sanguines)

Dans le sang circulant la dose complète est administrée si le taux de plaquettes est supérieur à 120.000 et le taux de globules blancs supérieur à 4000.

Elle sera réduite de moitié si :

- le taux de globules blancs est compris entre 2500 et 3900
- le taux de plaquettes est compris entre 75.000 et 119.000

La cure sera reportée si :

- le taux de globules blancs est inférieur à 2500
- le taux de plaquettes inférieur à 75.000

Tableau récapitulatif de la surveillance hématologique

Globules blancs > 4000 Plaquettes > 120.000	100 % de la dose
2500 < Globules blancs < 3900 75.000 < plaquettes < 119.000	50 % de la dose
Globules blancs < 2500 Plaquettes < 75.000	attendre une semaine

b) Fonction rénale

On administrera la dose complète si :

- la clearance de la créatinine est égale à 70 ml/mn
- la créatinine sanguine est égale à 15 mg/l

On administrera la moitié de la dose si :

- la clearance de la créatinine est comprise entre 70 et 50 ml/mn
- la créatinine sanguine est comprise entre 15 et 20 mg/l

On reporte le traitement si :

- la clearance de la créatinine est égale à 50 ml/mn
- la créatinine sanguine est égale à 20 mg/l

Tableau récapitulatif de la surveillance rénale

Clarence creatinine ml/min	Creatinine sanguine mg/dl	Cystostatiques		
		Cysplatyl	Methotrexate	autres
70	1,5	100 %	100 %	100 %
70-50	1,5 - 2	50 %	50 %	75 %
50	2	0 %	25 %	50 %

c) Fonction Hépatique

On administrera la dose totale si :

- la bilirubinémie est égale à 12 mg

On administrera la moitié de la dose si :

- la bilirubinémie est comprise en 12 et 30 mg

On reportera le traitement si :

- la bilirubinémie est supérieure ou égale à 30 mg

Tableau récapitulatif de la surveillance hépatique

Bilirubinémie mg/dl	Cystostatiques	
	Adriblastines + autres	autres
12	100 %	100 %
1,2 - 3	50 %	75 %
3	25 %	50 %

**EFFETS SECONDAIRES LES PLUS CONNUS POUR LES DROGUES
LES PLUS UTILISEES :**

DCI	TOXICITE	PRECAUTIONS PARTICULIERES
Bleomycine	- Pulmonaire cumulative - Hyperthermie - Alopecie	Surveillance pulmonaire
Cisplatine	- nausée + vomissement - rénale cumulative - neurologique cumulative - auditive cumulative	Hydratation IV (3-4 litres) Antiémétique (condensation, granisation + corticoïde)
Carboplastine	- Leucopénie - Thrombopénie - Nausée + vomissement	Antiemétique
Cyclophosphamide	- Nausée + vomissements - Leucopénie - Cystite - Alopécie + ou -	Hydratation
Isosfamide	- Nausées + vomissements - Leucopénie - Thrombopénie - Cystite - Alopécie + ou -	Hydratation MESNA
Doxorubicine	- Nausées - vomissements - - Leucopénie - Nécrose si extravation - Alopécie +++ - Cardique cumulative - Stomatite	Surveillance cardiaque
Opirubicine	- idem (Doxorubicine)	Surveillance cardiaque
Fluorouracile	- Stomatite - Thrombopénie - Diarrhée - Nausée + vomissement - sueur main-pied - Leucopénie	
Methotrexate	- Leucopénie - Stomatite - Diarrhée	

MATERIEL
ET
METHODES

MATERIEL ET METHODE

I - MATERIEL

1) CADRE ET TYPE D'ETUDE

L'étude prospective a été réalisée au sein du service de Gynécologie et d'Obstétrique du CHU de YOPOUGON.

Elle s'est étendue sur une période allant de Janvier 1991 à Juillet 1996.

Le CHU de Yopougon est un établissement public à caractère industriel et commercial. Il comprend plusieurs services dont celui de Gynécologie-Obstétrique qui a pour principal objectif de promouvoir :

- l'administration de soins aux malades
- l'enseignement et la recherche
- la planification familiale.

II - POPULATION ETUDIEE

L'étude entièrement prospective a concerné 40 patientes, toutes d'origine africaine, atteintes de cancers gynécologiques.

- L'âge moyen des patientes est de 45 ans
- La gestité moyenne est de 05,75
- La parité moyenne est de 04,25

III - LES DIFFERENTS TYPES DE CANCERS ETUDIÉS

Nous dénombrons :

- 17 les cancers du col
- 06 les cancers du sein
- 08 les cancers de l'ovaire

- 09 les tumeurs trophoblastiques :
 - . maladies trophoblastiques persistantes non métastatiques : 03 patientes
 - . maladies trophoblastiques persistantes métastatiques et choriocarcinomes : 06 patientes

METHODOLOGIE

1) PROTOCOLES DE CHIMIOETHERAPIE

Cinq protocoles ont été utilisés pour notre étude. Il s'agit :

- Protocole BOMP (Bleomycine-Oncovin-Mitomycine C - Cis-platine).
- Protocole CAP (Cyclophosphamide - Adriamycine - Cis-platine)
- Protocole FAC (5 Fluorouracil-Adriamycine Cyclophosphamide)
- Protocole CHAMOCA (Cyclophosphamide-Hydroxyurée-Actinomycine D-Methotrexate-Oncovin-Adriamycine).
- Methotrexate seul.

Les protocoles ont été réalisés aux posologies suivantes :

* BOMP :

- Bleomycine : 30 mg en IV à J1 et J4
- Oncovin : 0,5 mg/m² de surface corporelle à J1 et J4 en IVD
- Mitomycine C : 10 mg/m² de surface corporelle en IVD à J2
- Cisplatyl 50 mg/m² de surface corporelle en IV à J1 et J22

* FAP :

- Endoxan : 500 mg/m² en IVD à J1
- Adriblastine : 25 mg/m² en IVD à J1
- 5 Fluoro-uracil : 500 mg/m² en IV à J1 et J8

* CAP :

- Cyclophosphamide 350 mg/m² en IVD à J1 et J8
- Hexaméthyl aminé 150/m² per os à J1 et J4
- Adriblastine 20 mg/m² en IVD à J1 et J8
- Cisplatine 60 mg/m² en IVD à J1 et J8

* CHAMOCA :

- Hydroxyurée 500 mg x 4 per os toutes les 6 H
- Actinomycine D 0,2 mg en IVD à J1 et J3 à 19 H
0,5 mg en IVD à J4 et J5 à 19 H
- Andoxan 500 mg/m² en IVD à J1 et J8 à 19 H
- Oncovin 1 mg/m² en IVD à J2 à 7 H
- Methotrexate 100 mg/m² en IVD à J2 à 19 H
200 mg/m² en perfusion de 12 H
à partir de 19 H
- Leucovorin 14 mg en IM x 6 à J3 et J5 à partir de 19 H
- Adriblastine 30 mg/m² à J8 en IVD à 19 H

* Methotrexate 0,7 mg/kg x 2 par semaine.

Indications thérapeutiques

Nous avons utilisé respectivement :

- le protocole BOMP pour les cancers du col de l'utérus
- le protocole FAC pour les cancers du sein
- le protocole CAP pour les cancers de l'ovaire
- le protocole CHAMOCA pour les maladies trophoblastiques persistantes métastatiques et les choriocarcinomes
- le Méthotrexate pour les maladies trophoblastiques persistantes non métastatiques

2) CONDITIONS DE REALISATION DES DIFFERENTES CURES

Nous nous sommes entourés d'un certain nombre de précautions avant chaque cure. Ainsi, il a été réalisé avant chaque cure, un bilan préthérapeutique comprenant :

- NFS-Plaquettes
- urée glycémie
- créatinémie
- ECG
- bilirubinémie
- radio pulmonaire

3) COMPLEMENTS THERAPEUTIQUES A LA CHIMIOTHERAPIE

Au cours de notre travail, certaines de nos patientes ont bénéficié en plus de la chimiothérapie, d'autres traitements entrant dans les schémas thérapeutiques spécifiques. Il a été ainsi réalisé :

- 6 colpohystérectomies élargies avec lymphadénectomie ilio-pelvienne pour cancer du col.
- 5 hystérectomies totales extrafasciales + omentectomie pour cancer de l'ovaire
- 5 mastectomies radicales + curage axillaire pour cancer du sein
- 5 radiothérapies pour cancer du sein
- 2 hystérectomies pour choriocarcinomes avec complications hémorragiques

4) METHODOLOGIE ANALYTIQUE

Dans cette étude, nous nous sommes attachés à faire les analyses suivants :

- déterminer le profil épidémiologique des patientes à savoir :
 - . l'âge des patientes
 - . leur parité
 - . leur profil socio-économique

- déterminer la répartition des patientes selon le type de cancer et le stade ;
- analyser le coût des différents traitements
- relever les coûts des différents traitements par groupe de cancer
- mettre en évidence le nombre moyen de cures
- analyser les complications liées aux traitements
- établir le pronostic des différents cancer traités par la chimiothérapie
- relever les difficultés inhérentes à la chimiothérapie

RESULTATS

A) PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

1 - Âge des Patientes

Tableau n° I : Répartition des Patientes selon l'âge

Patientes	Intervalle âge	Moyenne âge
Col	29 - 66 ans	48 ans
Sein	34 - 55 ans	43 ans
Ovaire	33 - 64 ans	51 ans
Tumeurs trophoblastiques	25 - 50 ans	35 ans

Les patientes atteintes de tumeur trophoblastique sont plus jeunes avec une moyenne d'âge qui se situe autour de 45 ans.

2 - Parité

Tableau II : Répartition des Patientes selon leur parité

Patientes	Parités	Parité extrême	Parité Moyenne
Col		3 - 10	6
Sein		2 - 7	5
Ovaire		2 - 6	4
Tumeurs trophoblastiques		0 - 4	2

- Nous notons une prédominance de la plupart des cancers gynécologiques chez les multipares.
- Seules les tumeurs trophoblastiques s'observent chez les paucipares

3 - Profil social

Tableau III : Répartition des patientes selon leur profil socio-économique

Niveau social Patientes	Faible niveau socio- économique	Niveau socio-économiqu élevé ou couverture socia
Col	17	0
Sein	5	1
Ovaire	3	5
Tumeurs trophoblastiques	6	3
Total	31	9

La majeure partie de nos patientes sont issues de milieu social défavorisé. En effet, 77,5 % de nos patientes sont de faible niveau socio-économique sans aucune couverture sociale.

4 - Stade clinique

Tableau n° IV : Répartition des Patientes selon le stade clinique

Patientes Stade	Cancer du col	Cancer du sein	Cancer de l'ovaire	Tumeurs trophoblastiques
Stade 0	0	0	0	3
Stade I	0	0	3	3
Stade II	6	3	1	3
Stade III	6	1	1	0
Stade IV	5	2	3	0

Nous relevons à travers ce tableau, la rareté du dépistage précoce des cancers dans notre milieu ; en effet, 77,5 % des patientes sont vues au moins au stade II contre seulement 22,5 % au stade 0 et au stade I.

B) FACTEURS INFLUANT SUR LA QUALITE DU TRAITEMENT

1 - Coût du traitement

Tableau V : Coût de la chimiothérapie en fonction des protocoles utilisés

Protocole	Coût par cure en F CFA	Coût total = 6 cures
BOMP	300.000	1.800.000
FAC	150.000	900.000
CAP	250.000	1.500.000
CHAMOCA	350.000	2.100.000

Il ressort que la chimiothérapie est excessivement chère pour nos patientes.

Le coût d'une cure de chimiothérapie varie entre 150 et 350.000 F CFA.

2 - Le suivi du traitement

Tableau VI : Nombre moyen de cure observé selon le type de cancer

nombre de cures	1	2	3	4	5	6	Moyenne
Patientes							
Cancer du col	6	7	3	0	0	1	2,64
Cancer du sein	1	0	0	0	0	5	5
Cancer de l'ovaire	3	2	1	0	1	1	2,62
Choriocarcinome	0	2	1	1	1	1	3

- Pour les maladies trophoblastiques persistantes non métastatiques, nous avons fait en moyenne 12 injections intra-musculaire de Methotrexate.

Nous constatons que la qualité du suivi du traitement est étroitement liée au coût de celui-ci. On observe un meilleur suivi du traitement dans les cancers du sein où le coût du protocole est relativement plus abordable.

3 - Incidents et accidents liés au traitement

Nous avons relevé en 5 ans de pratique de la chimiothérapie, des incidents et des accidents qui se répartissent comme suit :

- une extravasation avec nécrose cutanée et mise à nu des extenseurs de l'index, de l'annulaire et de l'auriculaire droit ainsi que de la gaine radio cubitale inférieur ;
- deux décès par septicémie grave chez une patiente atteinte de choriocarcinome et une autre atteinte de cancer du col ;
- deux décès subits chez des patientes atteintes de cancer du col quelques jours après le traitement au protocole BOMP
- dans deux autres cas, nous avons interrompu le traitement en raison de signes d'intolérance cardiaque (trouble du rythme).

Les complications représentent 17,5 % de notre série soit 7 patientes.

C) RESULTATS THERAPEUTIQUES

1 - Pronostic des Patientes atteintes de cancer du col

Tableau VII : Survie des patientes atteintes de cancer du col en fonction du stade clinique (en mois)

Survie en mois	6	12	18	24	30	36	42	48
Stade								
Stade II	0	1*	2*	1	1	2	0	0
Stade III	1	4	0	0	0	0	0	0
Stade IV	3	2	0	0	0	0	1	0

* représente les malades en cours d'évaluation.

- Nous notons que la survie moyenne tout stade confondu est de 14 mois

- Les patientes en stade II ayant bénéficié d'une chirurgie ont une survie moyenne de 26 mois alors que les patientes au stade III et IV ont une survie moyenne de 11 mois

2 - Pronostic des cancers du sein

Nous avons collégié pendant notre expérience six cancers du sein. cinq d'entre elles ont bénéficié d'une chimiothérapie complète ; une a été perdue de vue après une cure.

En ce qui concerne les cinq autres patientes :

- . une est décédée après un recul de 12 mois
- . une patiente actuellement en cours d'évaluation présente une survie sans récurrence de 5 ans ;
- . une autre présente actuellement une survie sans récurrence de 4 ans
- . deux patientes présentent des survies sans récurrence de 18 mois et de 7 mois.

La taille de l'échantillon ne permet pas d'établir une conclusion objective. Toutefois, on note une amélioration de la survie sans récurrence.

3) Tumeurs trophoblastiques persistantes métastatiques & choriocarcinome

Tableau n° VIII : Survie des patientes traitées par protocole CHAMOCA

Survie en mois	6	12	18	24	30	36
nombre de cures						
1 cure	1	0	0	0	0	0
2 cures	1*	0	0	0	0	0
3 cures	1*	0	1*	0	0	0
4 cures	0	0	0	0	1*	0
5 cures	0	0	1*	0	0	0

* les malades en cours de surveillance

Dans notre étude, en dehors d'un décès consécutif à une septicémie, toutes nos patientes ont bénéficié d'au moins deux cures du protocole CHAMOCA.

On note chez ces patientes une négativation du taux de Bêta HCG avec une survie sans récurrence clinique et biologique dans tous les autres cas.

On a noté également une négativation du taux de Bêta HCG chez toutes nos patientes ayant présenté une maladie trophoblastique persistante non métastatique. La surveillance régulière montre une absence de récurrence après 3 ans, 2 ans et 6 mois.

4) Pronostic des tumeurs ovariennes traitées par la chimiothérapie CAP

Tableau IX : survie des tumeurs ovariennes en fonction du nombre de cures

Survie en mois	6	12	18	24	30	36	42	48
nombre de cures								
1 cure	1	1						
2 cures	2							
3 cures	1			1*				
4 cures								
5 cures	1							
6 cures								1*

* les malades en cours de surveillance

Le pronostic des tumeurs ovariennes est particulièrement sombre.

Cinq patientes sur huit ont une survie moyenne inférieure ou égale à 12 mois.

On note un cas de survie à 4 ans avec une récurrence pelvienne et un cas de survie sans récurrence de 24 mois.

COMMENTAIRES

La chimiothérapie occupe une place importante dans la thérapeutique anticancéreuse moderne.

Elle permet dans certains cas de réduire le volume tumoral. Mais elle vise principalement les micrométastases qui font de la plupart des cancers une maladie générale par son action systémique.

L'efficacité de la chimiothérapie sur les cancers en général, et sur les cancers génitaux en particulier est très variable.

- Les cancers épidermoïdes du col sont chimiorésistants alors que les cancers germinaux de l'ovaire et les tumeurs trophoblastiques sont réputées chimiosensibles.
- Par ailleurs, l'efficacité de la chimiothérapie dépend du degré de différenciation cellulaire. En effet, les cellules en métaplasie active sont plus chimiosensibles que les tumeurs bien différenciées.
- Il faut considérer également la taille de la tumeur ou des métastases visées. En effet, les zones de nécroses et d'ischémies intratumorales rendent difficiles l'accès du lit tumoral par les cytostatiques aux doses tumorales. Ce phénomène expliquerait l'apparition de chimiorésistance rapide dans les cancers avancés après une période de réponse transitoire.

- Un autre aspect, non des moindres, de la chimiothérapie est représenté par le problème de toxicité. Les cytostatiques par leur action sur la division cellulaire, agissent sur les cellules normales. Les différents antimétabolites pris individuellement sont léthals aux doses thérapeutiques. L'association des cytostatiques (la polychimiothérapie) a pour but de rechercher une efficacité maximale pour une toxicité réduite en diminuant les doses.

D'une manière générale, la mise en oeuvre de la chimiothérapie tient compte du bénéfice en terme de survie et de confort pour le patient. Il apparaît donc de toute évidence, qu'une association lourde serait inutile si le bénéfice tiré par le malade est moindre par rapport à la toxicité.

Notre étude a été motivée d'une part, par l'évaluation du pronostic des cancers génitaux et mammaires soumis à la chimiothérapie et d'autre part, pour attirer l'attention sur les problèmes spécifiques à la chimiothérapie dans notre milieu.

CANCERS DU COL

Les cancers du col de l'utérus, particulièrement les cancers épidermoïdes sont les tumeurs réputées peu chimiosensibles. Les résultats en terme de survie ou de taux de réponse sont courtes avec les différentes études pour les cancers aux stades III et IV.

Ainsi, des études faites sur la monochimiothérapie utilisant les sels de platine seuls ont donné des résultats décevants de l'ordre de 25 % à 30 % de réponses objectives quelque soit la dose utilisée (3, 4).

Au vu de ces mauvais résultats de la monochimiothérapie, de nombreux protocoles de polychimiothérapie comportant du Cisplatine ont été réalisés. Certaines associations ont permis des taux de réponse plus importants. Ainsi, l'association Cisplatine-Isosfamide-Bleomycine donne-t-elle 69 % de réponses objectives et 20 % de réponses complètes (5).

D'autres associations telle Vindesine-Bleomycine, mitomycine et Cisplatine ; mitomycine-Bleomycine ; vincristine-Bleomycine-mitomycine-cisplatine ont été proposées. Les réponses complètes restent rares. Cependant, on note une réponse partielle de 50 % de ces patientes environ (6).

Au vu de cette revue de littérature, il ressort que la polychimiothérapie est plus efficace que la monochimiothérapie ; que les réponses thérapeutiques sont en général faites.

Notre étude utilisant le protocole BOMP a permis d'obtenir une survie moyenne des patientes présentant un cancer du col de 14 mois et demie tous stades confondus.

Il faut cependant signaler que six patientes qui ont bénéficié d'une chirurgie première ont vu une amélioration de leur survie (26 mois en moyenne). Ce résultat rejoint en quelque peu une étude du « Mount Sinai medical center » aux Etats-Unis qui conclut à un meilleur pronostic lorsque la chimiothérapie est associée à la chirurgie (7) par rapport à la chirurgie seule.

Nos patientes stades III et IV ont une survie beaucoup plus faible de l'ordre de 11 mois.

Dans ces derniers cas, nous avons observé trois cas de réponse positives avec une patiente décédée probablement des effets secondaires du traitement ; une autre patiente au stade IV a survécu pendant 30 mois tandis qu'une de stade IV a vu une régression de plus de 50 % de sa masse tumorale passant à un stade IIa après deux cures. Dans les autres cas, nous avons observé une régression modeste de la tumeur.

A la chimiorésistance classique des cancers épidermoïdes de tous les auteurs, s'ajoute sous notre expérience, un problème crucial : l'accessibilité au traitement du fait de son coût. En effet, dans un pays en voie de développement où le revenu annuel par tête d'habitant ne dépasse pas 150.000 FCFA, une seule cure de chimiothérapie BOMP coûte 300.000 FCFA soit 1.800.000 FCFA pour un traitement complet de six cures ; à cela il faut ajouter les frais des bilans pré-thérapeutiques et d'hospitalisation ce qui explique le faible taux de suivi du traitement (2,64 cures en moyenne). En effet, en dehors de trois cas d'arrêt du traitement pour intolérance cardiaque, rénal et hématologique, les autres cas d'interruption du traitement sont dus au manque de moyens financiers. En effet, seule 1 patiente sur les 17 cancers du col a pu bénéficier d'un traitement complet de six cures.

Il faut enfin signaler que la quasi totalité des patientes traitées pour cancer du col proviennent de couches sociales défavorisées.

Malgré les difficultés réelles, la chimiothérapie reste avec la chirurgie, la seule alternative thérapeutique dans notre pratique en l'absence de radiothérapie.

CANCERS DU SEIN

La chimiothérapie fait partie intégrante des différentes stratégies de lutte contre le cancer du sein. En effet, les objectifs des différents traitements sont différents.

La chimiothérapie et la radiothérapie visent surtout la maladie locale et loco-régionale alors que la chimiothérapie vise les micrométastases, donc la maladie générale. Or l'étude de la cinétique des métastases montre qu'une tumeur de taille 22 cm s'associe dans 20 à 30 % des cas à des métastases et une tumeur de 3,5 cm s'associe dans 50 % à des métastases (8), ce qui traduit donc le rôle indiscutable de la chimiothérapie dans le traitement du cancer du sein.

L'efficacité de la chimiothérapie est d'autant plus grande que le diagnostic est précoce. A ce propos d'autres auteurs ont montré que la curabilité de la tumeur est inversement proportionnelle à la taille de la tumeur elle-même corollé aux métastases cliniquement observables (9,10,11).

Dans tous les cas, la chimiothérapie dans les cancers du sein est une composante d'une vaste stratégie thérapeutique incluant chirurgie-radiothérapie-hormonothérapie et est d'autant plus efficace que le traitement est précoce.

Dans notre étude, sur six patientes traitées par la chimiothérapie, une a été perdue de vue après deux cures ; deux ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante et trois d'une chimiothérapie neo adjuvante. Toutes les cinq ont bénéficié d'une chirurgie radicale + curage axillaire associé à une radiothérapie. On note un décès 12 mois après le traitement. Il s'agit d'une forme inflammatoire de haut grade histologique. Les quatre autres patientes ont connu une réponse favorable avec des reculs sans récurrence de 5 ans, 3 ans, 2 ans et 1 an et sont toujours sous surveillance.

Les différents bilans périodiques reviennent normaux notamment : ACE, CA 15-3, mammographie du sein controlatéral.

Ces résultats, malgré la petite taille de l'échantillon semblent corroborer avec la littérature à savoir que la chimiothérapie améliore la survie sans récurrence. Mais ici également, il faut signaler le facteur limitant qu'est le coût de la chimiothérapie. En effet, de nombreuses patientes n'ont pu bénéficier d'une chirurgie ni d'une chimiothérapie par manque de moyens financiers. Il faut rappeler que la chimiothérapie dans le cancer du sein avec le protocole CAP coûte environ 150.000 FCFA par cure.

MTPNM ET CHORIOCARCINOME

La chimiosensibilité des tumeur trophoblastiques est connue et admis par tous les auteurs. Le choix des modalités thérapeutiques dépend du type de prolifération trophoblastique.

Dans les proliférations trophoblastiques persistantes non métastatiques, la monochimiothérapie utilisée seule ou en alternance avec l'actinomycine D (9) donne généralement de bons résultats.

Dans notre service, trois maladies trophoblastiques persistantes non métastatiques ont bénéficié de la monochimiothérapie au Méthotrexate et les résultats se sont avérés excellents avec une négativation complète sans récurrence dans un délai moyen de six semaines.

La même efficacité s'est retrouvée dans MTPM et les choriocarcinomes ; ici, malgré un taux de suivi thérapeutique moyen (trois cures), les résultats obtenus sont pleinement satisfaisants.

Hormis un décès pour des complications infectieuses, les 5 autres patientes ont répondu favorablement avec négativation des β HCG après deux à trois cures. La poursuite du traitement -environ trois cures après la négativation comme le préconisent tous les auteurs- n'a pu être réalisé du fait du coût excessif de la chimiothérapie (CHAMOCA). En effet, chaque protocole CHAMOCA coûte 350.000 FCFA, soit plus de deux millions de FCFA pour un traitement complet.

Toutefois, malgré ces interruptions prématurées du traitement, nous n'avons pas encore noté de récurrence avec les différents reculs de 3 ans, 2 ans, 18 mois et 8 mois.

CHIMIOThERAPIE - CANCER DE L'OVAIRE

Dans notre service, les tumeurs de l'ovaire sont les plus difficiles à évaluer dans la mesure où une seule patiente a pu bénéficier d'une chimiothérapie complète du protocole CAP. Elle a présenté une récurrence pelvienne après un recul de 4 ans. Il faut noter qu'elle a bénéficié au préalable d'une hystérectomie totale extrafasciale.

Une autre patiente ayant bénéficié d'une hystérectomie également, a observé trois cures. On ne note pas de récurrence après un recul de 24 mois.

Trois patientes présentant une carcinose péritonéale avec deux cures chacune, ont une survie de 8 mois, 10 mois et 14 mois, tandis qu'une patiente a été perdue de vue après une cure.

Il est à noter que ici également, le facteur coût du traitement a été déterminant dans le pronostic final.

En effet, avec une moyenne de trois cures sans radiothérapie complémentaire, les résultats sont nettement mauvais par rapport à la littérature dans la mesure où la survie moyenne est de 18 mois avec seulement une seule survie sans récurrence de 4 ans.

COMMENTAIRES SYNTHETIQUES

L'évaluation après 6 ans de pratique de la chimiothérapie dans notre service permet de noter un certain nombre d'observations :

- Au plan des réponses thérapeutiques, les cancers du sein et les tumeurs trophoblastiques ont donné les meilleurs résultats avec des survies sans récives dans la plupart des cas.
- Concernant les cancers du col, on note une survie plus importante dans les cas où il y a une association chirurgie-chimiothérapie. Le stade initial joue un rôle important dans la mesure où les patientes opérées avait initialement un stade Ia ou 2b. Dans les autres cas on a noté une légère réponse clinique sans incidence sur la survie, ce qui est en rapport avec les données de la littérature.
- Les cancers de l'ovaire ont dans l'ensemble donnée de mauvais résultats.
- Au plan des facteurs généraux, il faut souligner et insister sur le coût du traitement qui dans l'ensemble est apparu comme le facteur pronostic déterminant.

En effet, sur 40 patientes colligées, seul un cancer du col , 5 cancers du sein et 1 choriocarcinome ont pu observer une chimiothérapie complète soit 14 % seulement des patientes.

Cette étude permet donc de relever la difficulté de prise en charge des patientes atteintes d'affection maligne. Ces difficultés se résument ainsi :

- coût élevé de la chimiothérapie
- difficulté d'approvisionnement de cytotoxique
- absence de politique planifiée prenant en compte ces malades
- absence de couverture sociale

Au regard de toutes ces difficultés, cette étude préliminaire permet une vue d'ensemble des problèmes que pose la prise en charge des cancers en général.

CONCLUSION

En guise de conclusion, il faut remarquer la nécessité de

- la mise en place d'une politique de prévention de certains cancers comme celui du col, du sein, ce qui amoindrirait le coût du traitement de ces patientes ;
- la disponibilité des antimitotiques dans les Formations Sanitaires ;
- la création et l'équipement d'un centre de carcinologie pour la prise en charge de ces patientes.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - Guide de chimiothérapie
ECHIMAN K., KOFFI-KONAN B., KPLE-FAGET P., ANONGBA S.,
Comité ivoirien d'Oncologie, 1989.

- 2 - VENNIN Ph., QUERLEU D.
Chimiothérapie en Gynécologie
Mise à jour en Gnécologie-Obstétrique, 1992

- 3 - ALBERT D.S., GARCIA S., MASSON-LIDDIL N.
Cisplatin in advanced cancer of the cervix : and up date
Semin. oncol., 1991, 18, suppl : 11-24

- 4 - BONOMI P., BLESSING A., STEHMAN F.B., DISAIA P.J.,
WALLON L., MAJOR F.J.
Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous cell
carcinoma of the cervix :
A Gynecologic Oncology Group study J. Clin. Oncol.
1985 ; 3 : 1079-1085

- 5 - BUXTON J., MEANWELL C.A., HILTON C., MOULD J.J.,
SPOONER D., CHETIYAWARDANA A., LATIEF T., PATERSON M.,
REDMAN C.W., LUESLEY D.M., BLACKLEDGE G.R.
Combination Bleomycin Ifosfamide, and Cysplatin chemotherapy in
cervical cancer.
Nat. cancer inst., 1989, 81 : 359-361
- 6 - WERMORKEN J.B., MANGIONI C., VANDERBURG M.E.,
PECORELLI S., NAMER M., GEORGE M.
Mitomycin C/Cisplatin based combination chemotherapy in recurrent and
for metastatic squamous cell carcinoma of the uterus cervix (SCCUC) :
the EORTC gynecological cancer cooperative group experience.
First meeting of international gynecologic cancer society
October 4-8 1987 Amsterdam p 31.
- 7 - DOTTINO PR, PLAXE S.C., BEDDOE A.M., JOHNSON C., COHEN
C.J.
Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer :
Departement of obstetrics, gynecology and reproductive science, Mount
Sinai Medical center New York (USA)
Gynecologic oncology 1991 Jan. : 40 (1) : 7-11
- 8 - RENAUD R. GAIRARD B., SCHAFFER P. & coll.
Definition et principes généraux du dépistage du cancer du sein In :
Dépistage du cancer du sein et conséquences thérapeutiques
11ème journées de la société française de sénologie et de pathologie
mammaire, 1989, 2-14.

9 - DE VITA V.T.

The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy.
Cancer, 1983, 51, 1209-1220.

10 - GARCIA Th. LEHRER S., BLOOMER W.D. & coll.

A variant estrogen receptor messenger ribonucleic acid is associated with reduced levels of oestrogen binding in human mammary tumors.
Departement of obstetrics gynecology and reproductive science,
Mol. Endo. 1988, 2, 785-791.

11 - SKIPPER H.E., SCHABEL F.M., WILCOY W.S. Experimental evaluation of potential anticancer agents on the criteria and kinetics associated with experimental leukemia.

Cancer chemotherapy rep: 1964 35 1-111

12 - ROSE PG, PIVER M.S.

Alternating methotrexate and activomycin D in non metastatic gestational trophoblastic disease

J. surg. oncol. 1989 ; 41 : 148-152.

13 - AZAB M., DROZ J.P., THEODORE C.

Cisplatin, Vinblastin and Bleomycin combinaison in the traitement of resistant high-risk gestational trophoblastic tumors

Cancer, 1989 ; 64 : 1829 - 1832.