



## Article Original

# La Morbidité au Cours de la Chimiothérapie Antinéoplasique de l'Adulte à Brazzaville

## *Morbidity During Adult Antineoplastic Chemotherapy in Brazzaville*

Bolenga Liboko Alexis Fortuné<sup>1</sup>, Ndingossoka Roslie Jessica<sup>1</sup>, Rissia Ferdinand<sup>1</sup>, Kaboré DD<sup>1</sup>, Ngolet Lydie Ocini<sup>2</sup>, Ondele Dzeoko Ruth<sup>1</sup>, Nkoua-Mbon JB<sup>1</sup>

### RÉSUMÉ

- (1) Service d'Oncologie médicale du CHU de Brazzaville, Congo;
- (2) Service d'hématologie du CHU de Brazzaville, Congo.

#### Auteur correspondant :

Dr Bolenga Liboko Alexis Fortuné  
 Adresse e-mail : alexisfortuneb@gmail.com  
 Boite postale :  
 Tel : (00242) 05 630 36 97

**Mots-clés :** Morbidité, Chimiothérapie anticancéreuse, Brazzaville.

**Keywords:** Morbidity, anticancer chemotherapy, Brazzaville.

**Introduction.** Les chimiothérapies sont responsables de toxicité dont l'intensité est à l'origine des complications cliniques et ou biologiques entravant la poursuite du traitement ou mettant en jeu le pronostic vital des patients. Le but de cette étude était de déterminer la morbidité au cours de la chimiothérapie anticancéreuse. **Méthodes.** Il s'est agi d'une étude transversale et descriptive. Elle s'est déroulée durant 9 mois dans les services de Carcinologie et d'Hématologie clinique du CHU-B. Cent trente-cinq patients ont été inclus. Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2016 et analysées à l'aide de l'application R (core team) 4.0.3. **Résultats.** L'âge moyen était de 51±14 ans avec des extrêmes de 19 à 75 ans. Il y'avait une prédominance féminine. Le taux de morbidité était de 51,1%. Les morbidités retrouvées étaient infectieuses (34,78%), hématologiques (52,17%), digestives (60,86%) et cutanées (8,69%). Le risque de développer des complications cliniques liées à la chimiothérapie était plus important dans la tranche d'âge de 34 à 41 ans (OR : 0,47 [0,09 ; 2,55]). **Conclusion.** L'agressivité liée à la chimiothérapie est responsable d'une morbidité dont le traitement génère un coût supplémentaire sur le plan financier.

### ABSTRACT

**Introduction.** Chemotherapies are responsible for toxicity, the intensity of which is the cause of clinical and/or biological complications hindering the continuation of treatment or endangering the vital prognosis of patients. The aim of this study was to determine morbidity during cancer chemotherapy. **Methods.** This was a cross-sectional and descriptive study. It took place in 9 months in the Departments of Carcinology and Clinical Hematology of the CHU-B. One hundred and thirty-five patients were enrolled. The data was entered using Microsoft Excel 2016 software and analyzed using the R (core team) 4.0.3 application. **Results.** The mean age was 51±14 years with extremes of 19 to 75 years. There was a female predominance. The frequency of morbidity was 51.1% ; the morbidities found were infectious (34.78%), hematological (52.17%), digestive (60.86%), cutaneous (8.69%). The risk of developing chemotherapy-related clinical complications was greater in the 34 to 41 age group (OR : 0.47 [0.09; 2.55]). **Conclusion.** The aggressiveness associated with chemotherapy is responsible for a morbidity whose treatment generates an additional financial cost.



## INTRODUCTION

La chimiothérapie constitue un mode de traitement des cancers ; son but est de détruire les cellules malignes. Sa pratique consiste à administrer des traitements médicaux utilisant les différentes classes des médicaments anticancéreux et les biothérapies, quel que soit leur voie d'administration : intraveineuse, orale, intrathécale, intrapéritonéale, intra-artérielle et intra-pleurale [1].

Les chimiothérapies sont responsables de toxicité dont l'intensité est à l'origine des complications cliniques et ou biologiques entravant la poursuite du traitement ou mettant en jeu le pronostic vital des patients [2]. Les taux de morbidité et de mortalité enregistrés dans les unités d'administration de la chimiothérapie sont élevés [3].

L'identification des déterminants de morbidité et de mortalité au cours de la chimiothérapie est une approche essentielle dans la prise en charge du cancer. C'est dans cette perspective que nous nous sommes proposés de réaliser cette étude dont le but était de déterminer la morbidité au cours de la chimiothérapie anticancéreuse.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'est agi d'une étude transversale et descriptive réalisée du 1<sup>er</sup> janvier au 30 septembre 2020, soit 9 mois. Cette étude a été menée au Centre Hospitalier Universitaire de Brazzaville, dans les services d'hématologie clinique et de carcinologie.

Elle a inclus tous patients âgés d'au moins 18 ans, recevant leur première cure de chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie moléculaire ciblée pour une tumeur maligne documentée quel que soit le stade, avec un performans status de l'OMS  $\leq 2$  et ayant donné leur consentement éclairé.

Les variables étudiées étaient : l'âge, le sexe, l'état nutritionnel (albuminémie et protéine C réactive), la nature du cancer, le stade de la maladie, la nature de la chimiothérapie, le protocole de chimiothérapie, en rapport avec la morbidité (le délai de survenue, la nature et le grade de la toxicité liée à la chimiothérapie, le délai de l'instauration du traitement supportif, l'évolution), et la mortalité (le délai de survenue et la cause de décès).

L'état nutritionnel était considéré :

- normal lorsque l'albuminémie  $\geq 40$  g/l
- dénutrition légère albuminémie entre 35-40 g/l
- dénutrition modérée albuminémie entre 30-35 g/l
- dénutrition sévère albuminémie  $< 30$  g/l

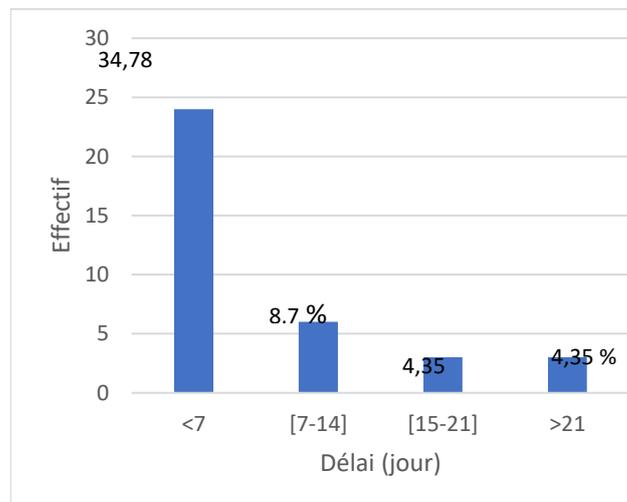
Le logiciel R (core team) version 4.0.3 a été utilisé pour l'analyse statistique. La comparaison des variables qualitatives a été faite avec le test d'indépendance de chi 2 ou le test de Fischer lorsque les effectifs attendus étaient inférieurs à 5. L'ensemble de ces tests a été fait au seuil de risque  $\alpha=5\%$ .

## RÉSULTATS

Nos résultats ont concerné 135 patients dont la moyenne d'âge était de 51 ans  $\pm 14$  avec des extrêmes de 19 et 75 ans. Il y'avait 27 hommes et 108 femmes soit un sex ratio de 0,25.

L'état nutritionnel était normal chez 111 (82,2%) patients et une dénutrition modérée a été retrouvé chez 24 (17,8%) patients.

La fréquence de la morbidité était de 51,1% (n=69). La toxicité aiguë liée à chimiothérapie survenait dans un délai moyen de 6,3  $\pm$  3,5 jours. Le délai de survenue de la toxicité aiguë est illustré par la figure 1.



**Figure 1 :** Répartition des patients selon le délai de survenue de la toxicité aiguë

Les toxicités de grade 3 et 4 concernaient 36 patients soit 52, 17%. La toxicité hématologique de grade 3 et 4 était responsable d'une infection sévère chez 24 patients (34,78%) dont le point de départ était cutané en regard du point d'injection du cathéter, vasculaire et urinaire pour les patients suivis en hématologie. La répartition des patients selon la gravité de la toxicité aiguë à la chimiothérapie est décrite dans le tableau I.

**Tableau I: Répartition des patients selon le grade de la toxicité**

Toxicité	Grade				P-Value
	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	
Hématologique	6 (8,7)	3 (4,3)	18 (26,1)	12 (17,39)	0,023
Digestive	24 (34,8)	18 (26,1)	0 (0)	0 (0)	6,01e-05
ORL	0 (0)	3 (4,4)	0 (0)	0 (0)	1
Cutanée/ Phanère	6 (8,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,489
Métabolique	0 (0)	3 (4,3)	6 (8,7)	0 (0)	1

Le délai moyen d'instauration du traitement supportif était de 2 jours  $\pm$  1. Vingt-quatre patients (34,78%) ont bénéficié d'une antibiothérapie, 15 (21,73%) ont reçu des produits sanguins labiles et 9 (13,04%) une insulinothérapie. Le délai d'instauration du traitement supportif est représenté par le tableau II

**Tableau II: Répartition du délai du traitement supportif**

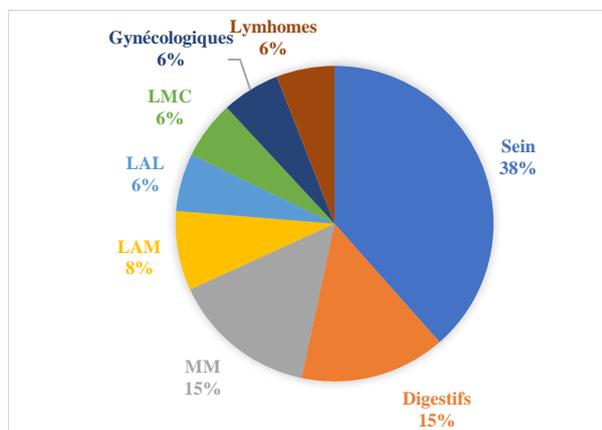
	Antibiotique	TCE*	TCP**	Insuline
Délai (jour)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
[0-1]	12(17,39)	6 (8,7)	3 (4,35)	9 (13,04)
[2-3]	12(17,39)	0 (0)	3 (4,35)	0 (0)
[≥4]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

\*Transfusion de concentré érythrocytaire  
\*\*Transfusion de concentré plaquettaire

L'évolution était favorable pour 57 patients (83 %), on notait 12 (17%) cas de décès. Il s'agissait de 3 hommes et de 9 femmes. Neuf des patients décédés (75%) avaient un myélome multiple et 3 (25%) avait une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

Les causes de décès étaient une défaillance multiviscérale dans 75% (n=9) et l'insuffisance respiratoire dans 25% (n=3) des cas.

Le délai moyen de survenu du décès était de 14 +/- 5 jours avec des extrêmes de 7 et 18 jours.



**Figure 2 :** Type nosologique des cancers  
LMC: Leucémie Myéloïde Chronique  
LAL: Leucémie Aiguë Lymphoblastique  
LAM: Leucémie Myéloïde Aiguë  
MM: Myélome Multiple

Les protocoles de chimiothérapie administrée sont représentés dans le tableau III.

## DISCUSSION

Le rapport de morbi-mortalité est un outil sanitaire qui permet d'identifier et d'analyser à posteriori la survenue d'événements indésirables graves ou décès chez des patients. Il permet d'identifier et d'anticiper les problèmes, de prévenir et d'améliorer la qualité des soins. La complexité des soins dans les services à activité oncologique nécessite leur évaluation permanente ; ce, pour une amélioration et une sécurisation de ceux-ci. L'évaluation de la morbi-mortalité au cours de la chimiothérapie nous a paru indispensable pour assurer une meilleure qualité de vie aux patients pris en charge.

La fréquence de la morbidité liée à la chimiothérapie constitue une préoccupation constante dans la pratique hospitalière et des soins tant dans les pays en

développement que ceux industrialisés. Elle est élevée, de l'ordre de 51,1% (n=69). Des fréquences plus importantes ont été observées au Mali, de l'ordre de 90 et 100% [4, 5]. Bien que ces patients eussent développé des signes cliniques et paracliniques liés à la première cure de chimiothérapie, ces fréquences très importantes rapportées résultaient des toxicités cumulatives alors que nous avons étudié la toxicité aiguë.

La fréquence de la morbidité dans la population adulte n'est pas liée à l'âge. Néanmoins, le risque de développer des complications cliniques ou morbidité liées à la chimiothérapie était plus important dans la tranche d'âge de 34 à 41 ans (OR : 0,47 [0,09 ; 2,55]).

**Tableau III: protocoles de traitement instauré**

Protocole	n	%
AC60	33	24,5
GLIVEC	15	11,1
BMVAD	12	8,9
FAC60	12	8,9
CVAD	9	6,7
DA	9	6,7
BLAD	6	4,5
TAXOTERE	6	4,5
CARBO-PACLI	3	2,2
CDDP+DTIC+VDS	3	2,2
CIS-PACL-AVAS	3	2,2
CISPLATINE	3	2,2
FOLFOX4	3	2,2
FOLFOX4 SIMPLIFIE + BEVACIZUMAB	3	2,2
FOLFOX6	3	2,2
DOCETAXEL+OXALIPLATINE+ACIDE FOLINIQUE+5FU	3	2,2
R CVAD	3	2,2
RCHOP BLEO	3	2,2
TAXO-AVASTIN	3	2,2

Les signes cliniques liés à la toxicité aiguë de la chimiothérapie sont survenus dans un délai moyen de 6,3 +/- 6,5 jours (34,78 %) ce qui est comparable aux données de certains auteurs.

La durée moyenne de survenu la toxicité rapportée dans beaucoup d'études est de l'ordre de 7 jours [2, 4].

La morbidité est digestive (60,86%), hématologique (47,82%) et cutané-phanérienne (8,69%). L'appréciation de la répartition de la nature de la morbidité est diversement appréciée en Afrique subsaharienne. Si les manifestations digestives sont consensuellement acceptées comme étant les complications les plus fréquentes ; les places attribuées aux manifestations hématologiques et cutané-phanériennes varient selon les auteurs [2, 4-7]. A l'inverse, dans les pays occidentaux et au Maghreb où les cures de chimiothérapies sont plus agressives, la morbidité est d'abord hématologique [8, 9] avec des fréquences variant de 50 à 53%.

En termes de gravité, les toxicités de grade 3 et 4 étaient responsables d'événements indésirables graves, une morbidité sévère était observée dans 52,2%. Elle était de nature hématologique et observée chez 30/36 patients. Elle était plus importante pour Sidibé et al de l'ordre de 78% et était digestive dans 86% des cas [4].

La toxicité hématologique de grade 3 et 4 était responsable d'une pancytopenie dans 43,47%. La neutropénie de grade 3 s'est compliquée d'un sepsis dans 34,78% des cas. Le point de départ de l'infection était cutané, en regard du site d'injection du cathéter, vasculaire et urinaire.

Nous avons noté 3 cas de diabète cortico-révélateur soit 13,04%. Tout tableau d'intolérance glucidique devrait être exploré avant l'initiation de la corticothérapie.

La présence d'une comorbidité, d'une altération de l'état général et de la dénutrition augmente le risque de morbidité. L'impact de la dénutrition est majeur dans l'exacerbation de la toxicité liée à la chimiothérapie [10].

La fréquence de la morbidité est légèrement plus élevée chez les patients dénutris et ceux développant une morbidité maligne ( $p=0,0151$ ). Un dosage de l'albuminémie et de la protéine C réactive associé au calcul de l'IMC avait permis de mieux apprécier l'état nutritionnel des patients. L'effet systémique des composés produits par le cancer, le stress psychologique et les effets secondaires des traitements sont autant de facteurs qui peuvent entraîner une diminution des apports alimentaires, une augmentation du métabolisme et avoir un impact net sur la dénutrition [10]. Les patients ayant un performans status de l'OMS de grade 2 avaient une morbidité significativement plus importante que ceux de grade 0 et 1 ( $p=0,03$ ). Enfin la morbidité était plus importante chez les patients ayant une hémopathie maligne que ceux ayant une tumeur solide. L'état d'immunodépression plus majorée au cours des hémopathies malignes et exacerbé par une chimiothérapie plus toxique pourrait expliquer ce résultat [11]. Mais aussi le fait que l'évaluation de l'état nutritionnel n'était pas systématiquement faite dans le service d'hématologie, pour des patients qui recevaient des chimiothérapies intenses. Comme l'a dit Bolenga et al, chez le malade atteint de cancer, indépendamment du processus tumoral, la dénutrition constitue elle-même un facteur de mauvais pronostic [10].

Nous avons enregistré 12 décès (17,39%), tous avaient une hémopathie maligne. Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que l'évaluation nutritionnelle ne faisait pas partie du bilan pré-chimiothérapie en hématologie, selon Bolenga et al, la dénutrition serait responsable de la majoration des effets secondaires liés à la chimiothérapie et de la survenue de décès dans 5 à 25 % des cas [10]. Ces résultats sont similaires à ceux des équipes de Diallo et Zémour qui ont rapporté des fréquences de mortalité respectives de 10,4%, et 14,4% [12-13].

Le délai moyen de survenue du décès est de 14 jours +/- 5 avec des extrêmes de 7 à 18 jours. Notre délai est plus long que celui de Dutronc et al qui rapportaient un délai de 4 à 7 jours [14].

La cause de décès est la défaillance multi-viscérale liée à un choc septique chez 9 patients et une détresse respiratoire dans 3 cas. Dans l'institut Bergonié, la mortalité était de 10,7%, soit 6 décès survenus par suite d'un choc septique en post chimiothérapie [15].

## CONCLUSION

La morbi-mortalité au cours de la chimiothérapie constitue un problème de santé publique par sa fréquence et le coût engendré. La survenue d'événements indésirables graves

perturbe le projet thérapeutique en retardant la cure de chimiothérapie, diminuant l'efficacité de celle-ci. La place prédominante de la toxicité digestive nécessite de la part du personnel soignant la mise en place des mesures préventives. La leucopénie chimio-induite peut être prévenue par l'administration des facteurs de croissance hématopoïétiques, pour des protocoles qui ont un taux élevé de toxicité de la moelle osseuse. Il faut de façon systématique faire l'évaluation nutritionnelle à tous les malades éligibles à une chimiothérapie, pour dépister une éventuelle dénutrition, la prendre en charge efficacement afin de réduire la gravité des toxicités et limiter les décès après chimiothérapie.

## RÉFÉRENCES

1. Chast F., Brandely ML., Bardin C. Apport de l'informatique à la prescription, à l'évaluation et à la sécurité du circuit des médicaments anticancéreux. *Bull Acad Nat Med* 2005 ; 189 (8) : 1721-33
2. M. Koura, R. Some, D. Napon-Zongo et al. Coulibaly. Le cancer de l'estomac dans un pays d'Afrique sub-saharienne : aspects épidémiologiques, anatomocliniques à Bobo-Dioulasso (Burkina Faso) ; *African journals online* 2019 ; 2 (1) : 42-2
3. Institut national du cancer [page Internet] Dictionnaire : Cancer [accès le 12/12/2019]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/c/cancer>.
4. Samake A. chimiothérapie antinéoplasique à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Toure [thèse]. Université de Bamako :2012 ; 50
5. Traoré Sylvestre. Les effets secondaires de la chimiothérapie anticancéreuse à l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de juin 2006- juin 2007. [Thèse : pharmacie]. Bamako : Université de Bamako ; 2007 ; 78.
6. Mustapha A, Soulaymani A, Khadmaoui A et al. Les effets indésirables digestifs de la chimiothérapie, cas des patients de l'institut national d'oncologie de Rabat (Maroc). *Euro Scient J* 2016, 12 (33): 454-67
7. Malk S. A., Kili A., El Kababri et al. Neutropénie fébrile chimio-induite: expérience d'un centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique. *J Afr Cancer* 2013 ; 5 (2) : 68-72.
8. Errihani H, kanouni K, el gueddari BK. La chimiothérapie dans le Carcinome bronchique à Petites cellules. *Maroc Médical* 2003 ; 25 (1) : 33-6.
9. Salako O, Okediji PT, Habeebu MY, et al. Le schéma des comorbidités chez les patients cancéreux à Lagos, dans le sud-ouest du Nigeria. *E cancer medical science* 2018 ; 12 : 843.
10. Bolenga Liboko AF, Ngatali CF, Ndounga E et al. Evaluation de l'état nutritionnel des patients cancéreux. *Carcinol Clin Afr* 2019 ; 18 (1) : 19-23
11. Kaikani W, Bachmann P. Conséquences d'une comorbidité trop souvent négligée en cancérologie : la dénutrition. *Bull Cancer* 2009; 96 (6): 659-64.
12. Diallo D A, Cissoko L S, Cissoko Y et al. Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali 2005 20(4): 1-4
13. Zémour L, Belghitri A, Dali Ali A et al. La mortalité hospitalière par cancer enregistrée à l'EHUO de 2008 à 2016, Oran, Algérie. *Rev Épidémiol Sant Publ* 2017 1(65) : 104.
14. Dutronc H, Billhot M, Dupon M et al. Prise en charge de 315 épisodes neutropéniques fébriles dans un centre anticancéreux. *Médecine Mal Infect* 2009 ; 39 (6) : 388-93
15. Gharbi O, Ben Hadj Hassen S, Kaabia N et al. Les neutropénies fébriles chimio-induites : à propos de 200 épisodes. *Pathol Biol* 2008 ; 56 (3) :154-7.