

LE TRAITEMENT DES CANCERS DE L'ENFANT EN AFRIQUE TRAVAUX DU GROUPE FRANCO-AFRICAIN D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE

J. LEMERLE¹, S. BARSAOUI², M. HARIF³, K. HIRECHE⁴, Y. LADJADJ⁵, C. MOREIRA⁶, J. ANDOH⁷, P. DOUMBÉ⁸, B. TOGO⁹, L. KAM¹⁰, F. RAFARAMINO¹¹, C. PATTE¹, M-F. TOURNADE¹, M. RAPHAËL¹², L. BOCCON-GIBOD¹³, B. MALLON¹, M-A. RAQUIN¹, F. MSEFER ALAOU¹⁴

Med Trop 2007 ; 67 : 497-504

Les cancers de l'enfant sont actuellement guéris dans 75 % des cas, dans les pays développés. Dans les pays en développement, les résultats sont beaucoup moins bons. Le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) s'est constitué en 2000 avec pour objectif de redresser cette situation défavorable en Afrique. Les actions du GFAOP comprennent, d'une part la formation des médecins et des infirmières avant tout par des stages en France et au Maroc, d'autre part des essais de traitement par des protocoles adaptés des lymphomes de Burkitt et des néphroblastomes dans douze unités pilotes situées en Afrique du Nord, Afrique de l'Ouest et à Madagascar. Dans une première étude 2001-2005, 61 % des lymphomes de Burkitt ont guéri. Une seconde étude a commencé en 2005 avec un traitement à base d'Endoxan seul. Pour les néphroblastomes, le taux de guérison, 73 %, est très satisfaisant. Plus de 1000 cas de néphroblastome et de lymphome de Burkitt ont déjà été traités dans ces conditions de 2001 à 2007, tous en Afrique, dans les hôpitaux africains, par des médecins et des infirmières africains. Ces résultats encourageants permettent de conclure à la faisabilité du traitement des cancers de l'enfant en Afrique, grâce à des traitements modernes, adaptés de protocoles utilisés dans les pays développés. Le laboratoire Sanofi-Aventis, associé à l'Union Internationale Contre le Cancer, a lancé une grande entreprise d'aide à l'Oncologie Pédiatrique dans les pays en voie de développement. Quatre projets d'unités du GFAOP sont ainsi financés. Le GFAOP a lancé en 2006 deux nouveaux protocoles : le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et celui de la maladie de Hodgkin. Deux autres projets sont en préparation : le traitement des rétinoblastomes et celui de certaines tumeurs cérébrales.

MOTS-CLÉS • Cancer - Enfant - Afrique - Traitement - Burkitt - Néphroblastome (GFAOP).

.....
TREATMENT OF CHILDHOOD CANCER IN AFRICA. ACTION OF THE FRANCO-AFRICAN CHILDHOOD CANCER GROUP

ABSTRACT • The childhood cancer survival rate is currently 75% in industrialized countries. Rates in developing countries are much lower. The Franco-African Childhood Cancer Group (French acronym, GFAOP) was founded in 2000 with aim of reducing this unfavorable situation in Africa. The GFAOP has developed two forms of action. The main form consists of organizing two- to twelve-month training sessions for physicians and nurses in France and Morocco. The other form involves assessing the feasibility of modern treatment protocols for various cancers in Africa. The first feasibility trials were carried out on nephroblastoma and Burkitt's lymphoma in 12 pilot units in North Africa, West Africa, and Madagascar. In the first study from 2001 to 2005 we treated 306 cases of Burkitt's lymphoma using French LMB protocols adapted to the African setting and achieved a survival rate of 61%. A second study started in 2005 using Endoxan alone achieved a highly satisfactory survival rate of 73% for neuroblastoma in all stages except bilateral. Altogether from 2001 to 2007 more than 1000 cases of nephroblastoma and Burkitt's lymphoma were treated in African hospitals by African doctors and nurses. No patients were transferred to Europe. The GFAOP supplied drugs when necessary and took care of most travel expenses. African and French doctors worked together on protocol design, trial management, and data analysis. These promising results show that the latest therapeutic techniques can be used to treat childhood cancer in Africa by adapting the protocol to conditions in developing countries. Sanofi-Aventis Laboratories in association with the International Union against Cancer has launched a major campaign to improve Pediatric Oncology in developing countries. Projects in four GFAOP units are being financed through this campaign. In 2006 the GFAOP began assessment of two new treatment protocols, i.e., one for acute lymphoblastic leukemia and the other for Hodgkin's disease. Two other projects are being planned, i.e., one for treatment of retinoblastoma and the other for treatment of some types of brain tumors.

KEY WORDS • Childhood - Cancer - Africa - Treatment - Burkitt - Nephroblastoma.

1 - GFAOP, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. JL : Président du GFAOP, CP : Médecin du Service de Pédiatrie, MFT : Médecin honoraire du service de Pédiatrie, BM : Assistante de Recherche Clinique, MAR : Attachée de Recherche clinique.

2 - Chef de Service de Pédiatrie, Hôpital d'Enfants de Tunis, Professeur à la Faculté de Médecine, Tunis, Tunisie.

3 - Chef d'Unité d'Oncologie Pédiatrique, Directeur de l'hôpital du 20 août 1953, à Casablanca, Professeur de la Faculté de Médecine, Casablanca, Maroc.

4 - Responsable de l'Unité d'Oncologie Pédiatrique, Service Pédiatrie B, CHU Beni Messous, Alger, Algérie.

5 - Chef du Service de Chirurgie infantile et Professeur de Chirurgie infantile, CHU Mustapha, Alger, Algérie.

6 - Chef de l'Unité d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital Aristide Le Dantec, Dakar, et Professeur de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Dakar, Sénégal.

7 - Chef du Service de Pédiatrie, Hôpital de Treichville, Abidjan, et Professeur de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Abidjan, Côte d'Ivoire.

8 - Chef de l'Unité d'Oncologie Pédiatrique, Fondation Chantal Biya, et Professeur de Pédiatrie à la Faculté de Médecine, Yaoundé, Cameroun.

9 - Responsable de l'Unité Pilote d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital Gabriel Touré, Bamako, Mali.

10 - Chef de Service de Pédiatrie, Hôpital Yagaldo Ouedraogo, Responsable de l'Unité d'Oncologie Pédiatrique du CHU Yagaldo Ouedraogo et Professeur de Pédiatrie à la Faculté de Médecine de Ouagadougou, Burkina Faso.

11 - Chef du Service d'Oncologie Médicale, CHU (HJRA) d'Antananarivo, et Professeur à la Faculté de Médecine d'Antananarivo, Madagascar.

12 - Chef du Laboratoire d'Hématologie et Professeur d'Hématologie au CHU du Kremlin Bicêtre, Faculté de Médecine Paris 11, France.

13 - Directeur du Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Trousseau, Professeur de la Faculté de Médecine, Paris VI, France.

14 - Chef Honoraire du Service d'Oncologie Pédiatrique, Hôpital d'Enfants de Rabat, Professeur à la Faculté de Médecine de Rabat, Maroc.

• Correspondance : J. LEMERLE, GFAOP, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94800 Villejuif, France • Fax : + 33 01 42 11 54 76

• Courriel : lemerle@igr.fr

• Article sollicité.

Les années 1965 à 1995 ont connu dans les pays développés la « success story » des cancers de l'enfant. Ces « trente glorieuses » ont correspondu à l'action de quelques pionniers de l'oncologie pédiatrique (1-3) répartis dans le monde, qui ont découvert que les cancers de l'enfant étaient pour beaucoup très sensibles aux chimiothérapies dont l'utilisation s'est multipliée pendant cette période.

Ainsi, en Amérique, en France, dans toute l'Europe et dans d'autres pays, en quelques décennies, les taux de guérison des tumeurs et leucémies de l'enfant ont augmenté de façon spectaculaire. C'était des pays riches, où les efforts ont été considérables et où s'est créée une discipline nouvelle, la cancérologie de l'enfant ou oncologie pédiatrique, avec ses méthodes thérapeutiques, ses spécialistes, ses infirmières et de plus en plus ses unités spécialisées (4).

Dans les pays en développement, il était bien difficile de suivre ces progrès car cette médecine nouvelle était délicate, demandait beaucoup de moyens, et elle était très chère. Enfin, s'adressant à des tumeurs rares, il était difficile d'acquérir rapidement une expérience, surtout dans les pays où le diagnostic était un problème, et où ces tumeurs rares étaient mal connues. Jusqu'à la fin du siècle dernier, dans la plupart des pays sous-développés, l'oncologie pédiatrique prenait, tous les ans, des années supplémentaires de retard par rapport au monde développé. Cet écart est devenu important, et a été vite ressenti comme une injustice majeure : des progrès thérapeutiques considérables profitaient à 20 % seulement des enfants de la planète alors que les autres mouraient en grande majorité. C'est de cette grande frustration qu'est né en octobre 2000, le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique, à la demande de pédiatres oncologues africains qui rencontraient tous les ans à Paris, lors des Journées Parisiennes de Pédiatrie, leurs collègues français.

LES CANCERS DE L'ENFANT, EN OCCIDENT ET EN AFRIQUE

Partout, les cancers de l'enfant sont très différents de ceux des adultes. Avant tout, par leur rareté : 1 à 2 % de l'ensemble des tumeurs humaines. Les localisations, chez l'enfant, sont différentes de celles de l'adulte. L'enfant ne connaît pratiquement pas de cancers du sein, de l'utérus, du tube digestif, du poumon, de la peau. Chez lui, la plupart des cancers sont des leucémies et des tumeurs cérébrales, respectivement 30 % et 20 % des cancers pédiatriques. Surtout ce sont des tumeurs à croissance et dissémination très rapides, mais qui sont pour la plupart très sensibles aux chimiothérapies. D'où les taux de guérison passés en 30 ans, de 25 % environ par la chirurgie et la radiothérapie seules, à 75 % en moyenne par la combinaison de chirurgie, de chimiothérapie et de radiothérapie, dans les pays développés en tout cas.

Dans les pays en développement comme en Afrique et à Madagascar, les informations sont plus rares : il y a peu de grandes statistiques et peu de registres du cancer. On pense néanmoins que l'incidence globale des cancers de l'enfant serait voisine de celle observée dans les pays développés,

avec des différences par tumeur, comme par exemple le rétinoblastome qui serait plus fréquent qu'en Europe et les leucémies moins fréquentes, du moins en Afrique sub-saharienne (5).

On aurait ainsi en 2005, en Afrique, de 35 000 à 45 000 nouveaux cancers par an chez les enfants de moins de 16 ans, et l'on sait que l'incidence annuelle doublera en 2025 car la population elle-même aura doublé. Toujours en Afrique, la répartition des tumeurs est un peu particulière : le lymphome de Burkitt est la plus fréquente des tumeurs de l'enfant, plus fréquente que les leucémies. Il est caractérisé par une atteinte faciale et mandibulaire souvent associées à une atteinte abdominale. Comme son homologue occidental, il est très chimio-sensible et curable. Il y a actuellement, probablement 15 000 à 25 000 nouveaux cas de lymphomes de Burkitt par an en Afrique.

Les taux de guérison sont très difficiles à évaluer en Afrique et il est vraisemblable que la grande majorité des cas n'est pas diagnostiquée, donc pas traitée. Des taux favorables sont néanmoins rapportés pour des séries limitées provenant surtout de l'Afrique du Nord et du Sud (6-8).

Le bas niveau de l'oncologie pédiatrique en Afrique et dans la plupart des pays en développement a des explications connues :

- avant tout, la pauvreté des populations et leur culture sanitaire très basse ;
- l'insuffisance du développement de la médecine, le manque de médecins, d'infrastructures et de moyens techniques, le tout conduisant à des diagnostics très tardifs. Mais il y a en Afrique, de grandes variations d'une région à l'autre et à l'intérieur même des pays. Vingt-sept pays africains figurent sur la liste des 40 pays les plus pauvres du monde ;
- il faut ajouter à tout cela l'insuffisance et le plus souvent l'absence complète de toute couverture sociale en Afrique : à l'hôpital, il faut payer, ou rentrer mourir chez soi ;
- l'utilisation non optimale des maigres ressources techniques et des médicaments, faute d'utiliser des protocoles précis ;
- l'insuffisance du travail en équipes multidisciplinaires ;
- souvent, un manque de motivation : « le cancer, surtout celui de l'enfant, n'est pas une priorité de santé publique » ;
- enfin, l'Afrique est le plus grand des continents avec 30 millions de kilomètres carrés. Sa population était évaluée en 1999 à 770 millions d'habitants et en 2004 à plus de 900 millions, répartis dans 57 pays ou territoires, et parlant plus de 2 000 langues. Le taux de croissance annuelle de cette population est 2 fois plus élevé que la moyenne mondiale : 2,7 % par an. Il est ainsi acquis qu'en 2025, l'Afrique comptera 1,3 milliard d'habitants dont 500 à 600 millions d'enfants de moins de 15 ans.

Le cancer, on l'a vu, n'est pas une priorité en Afrique, et l'Organisation Mondiale de la Santé a choisi d'y focaliser son aide internationale sur 3 maladies : la tuberculose, le paludisme et les infections à VIH.

C'est sur ce terrain et dans ce contexte difficile que le Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique est né et s'est développé, avec un objectif : faire bénéficier les enfants africains et malgaches des progrès accomplis dans le traitement des cancers dont ils sont victimes.

**LE GROUPE-FRANCO-AFRICAIN D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE :
LE GFAOP**

L'Afrique francophone, République Démocratique du Congo incluse, comporte essentiellement l'Afrique du Nord, la majeure partie de l'Afrique de l'Ouest et de l'Afrique Centrale, ainsi que Madagascar et d'autres îles. Sa population représentait en 1998 plus de 260 millions d'habitants

dont 110 millions d'enfants de moins de 15 ans. Ces chiffres augmentent rapidement.

C'est en octobre 2000 qu'a été officiellement mis sur pied un groupe de travail international, le GFAOP, composé de médecins africains et français. Ce groupe s'est organisé en « association loi 1901 », et il a adopté un programme de recherche clinique et thérapeutique sur les cancers de l'enfant en Afrique. Ce programme est appliqué dans les « Unités Pilotes » du Groupe qui sont maintenant au nombre de 12 (Tableau I). Ces unités ont été sélectionnées sur le fait qu'elles comportaient une équipe multidisciplinaire avec pédiatres-chimiothérapeutes, chirurgiens d'enfants, radiothérapeutes et pathologistes, et qu'elles avaient déjà un recrutement local de patients.

Le Bureau est élu par l'assemblée générale annuelle, toutes les unités y sont représentées. Il joue tous les rôles :

Tableau I : Les Unités Pilotes du GFAOP en 2007.

Pays	Unités Pilotes du GFAOP Hôpital	Ville	Responsables
Tunisie	Hôpital d'Enfants de Tunis	Tunis	Pr BARSAOUI Siham Dr OUBICH Fayçal
Algérie*	CCI-CHU Mustapha et Centre Pierre et Marie Curie	Alger	Pr LADJADJ Yasmina Pr MERAZI Nassima
	CHU de Beni Messous	Alger	Pr HIRECHE Kheira Dr CHERIF Nacéra
	Centre Anticancéreux Pédiatrique Emir Abdelkader	Oran	Dr OUEDDANE
Maroc *	Hôpital 20 Août 1953 Hôpital d'enfants de Rabat	Casablanca Rabat	Pr HARIF M'Hamed Pr KHATTAB Mohammed
Sénégal	Hôpital Aristide Le Dantec	Dakar-Fann	Pr MOREIRA Claude Dr OUATTARA Aminata
Mali	Hôpital Gabriel Touré	Bamako	Dr TOGO Boubacar Dr TRAORE Fousseyni
Burkina Faso*	Hôpital Yalgado-Ouedraogo Hôpital Pédiatrique Charles de Gaulle	Ouagadougou Ouagadougou	Pr KAM Ludovic Pr YE Diarra
Cameroun	Fondation Chantal Biya - Centre Mères et Enfants	Yaoundé	Pr DOUMBE Pierre Dr PONDY Angele
Côte d'Ivoire	Hôpital de Treichville	Abidjan	Pr ANDOH Joseph Dr COUITCHERE Line Dr YAO Atteby
Madagascar*	CHU Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona (HJRA) d'Ampefiloha	Antananarivo	Pr RAFARAMINO Florine
	Hôpital Joseph Raseta de Befelatanana	Antananarivo	Pr RAOBIJAONA Honoré
	Hôpital des Enfants Tsaralalana	Antananarivo	Pr RAVELOMANANA Noéline

* En Algérie, trois Unités Pilotes différentes, au Maroc deux, au Burkina Faso et à Madagascar plusieurs services forment une unité.

exécutif, législatif, conseil scientifique, comité d'éthique, etc.. Ses réunions sont bi-annuelles et durent 3 à 4 jours. Elles sont l'occasion de faire le point sur les travaux en cours et d'envisager les suivants, de régler les problèmes d'organisation et de faire un enseignement théorique et pratique.

L'objectif de ce groupe était bien défini : améliorer, en Afrique francophone, les conditions et les résultats du traitement des enfants atteints de cancer et de leucémies. Il s'agissait de rattraper le retard pris sur la France et le reste du monde développé.

Pour cela, il fallait former les soignants, médecins et infirmières, procéder à des essais prudents de traitements adaptés aux populations africaines, et enfin trouver les moyens nécessaires à ces entreprises. Ces objectifs sont poursuivis depuis 2001.

ACTIONS DE FORMATION

D'abord, les infirmières et les infirmiers

En Afrique comme partout, ce sont eux qui assurent la bonne qualité et la continuité des soins. Il fallait leur apprendre à connaître les tumeurs de l'enfant, les principes et les techniques de leur traitement. Nous avons commencé par deux types de formation.

Le plus courant consiste en des stages individuels de 6 semaines à 2 mois dans des unités d'oncologie pédiatrique en France. Il s'agit de stages «intensifs», en «immersion complète», pour pouvoir bien suivre ce qui se fait au jour le jour. Malheureusement, il n'est pas possible de donner des fonctions cliniques à des infirmières africaines stagiaires à cause des règlements européens sur les diplômes.... C'était frustrant mais pas trop grave, car pour la plupart des infirmières et infirmiers africains, la maîtrise des gestes était acquise depuis longtemps, et ce n'était pas cela qu'ils venaient apprendre en France. Ce qui leur manquait le plus, c'était une méthode, une démarche intellectuelle qui puissent sous tendre leur action et les aider à l'organiser. Cela se traduisait entre autres par un usage insuffisant de la langue écrite, au bénéfice de la langue orale. Notre programme de formation des infirmières et infirmiers pourrait presque se résumer en un seul mot : écrire !

Tout le long de ces séjours, on insiste sur la rigueur des observations et du recueil écrit des données, sur la précision de l'exécution des traitements. Nos stagiaires ont tous été très frappés par le fait que, dans ces unités, tout était écrit : les prescriptions, les observations, tout ce qui se passait dans le service, avec des horaires précis pour tout, auxquels on se tenait. Pour beaucoup, tout cela était bien nouveau.

En 5 ans maintenant, 25 infirmières ont accompli de tels stages, qui ont été en général considérés par elles ... et pour nous aussi, comme positifs voire très positifs.

Une formule particulièrement intéressante a été une mission de 15 jours, effectuée par deux infirmières d'oncologie pédiatrique de Rennes, venues à Yaoundé (Cameroun)

travailler durant deux semaines avec des infirmières, observer, participer au travail, et peu à peu s'intégrer à l'équipe et donner des avis. Cette formule a séduit tout le monde et il nous a paru clair qu'il s'agissait d'un très bon moyen d'analyser ce qui se faisait dans un service, de voir où étaient les problèmes et de proposer les solutions adaptées. Le succès de cette mission a été tel que le service en question a demandé à nos deux ambassadrices de faire deux fois, en fin d'après-midi, après le travail, des exposés : l'un sur la douleur, sa reconnaissance et son traitement, et l'autre, sur la traçabilité des médicaments et des prescriptions. Satisfaction générale : « On se reverra... ». Même expérience par la suite à Dakar, à l'occasion d'une restructuration de l'unité, toujours avec des infirmières bretonnes, et avec le même succès.

En ce qui concerne les Médecins, les formations sont de divers types.

Très efficace et très prisé, le Diplôme Inter-Universitaire d'Oncologie Pédiatrique (DIUOP) est organisé en France autour des principaux centres d'oncologie pédiatrique. Il comporte d'une part, un enseignement théorique et interactif fait de 10 séances de 2 jours à raison d'une séance par mois, et d'autre part, un stage pratique d'un an, dans une ou deux unités, et enfin la rédaction d'un mémoire, comprenant d'un travail de recherche clinique ou biologique fait à cette occasion. Cet enseignement est organisé chaque année pour un groupe de 20 à 25 « étudiants » et il rencontre un intérêt certain. Onze médecins du GFAOP ont obtenu le DIUOP, et gagné ainsi une compétence et une assurance de niveau international.

Autre occasion de faire de l'enseignement : les réunions du Bureau elles-mêmes, qui comportent naturellement des discussions de protocoles, des discussions d'observations et plus récemment des séminaires d'un jour et demi faits de sessions de 2h30 à 3h, chacune portant sur telle ou telle tumeur ou problème biologique. Là, sont présentés les résultats et les problèmes des Unités Pilotes, et les modérateurs-orateurs, spécialistes chevronnés des sujets traités, font le point au début ou à la fin des séances.

Il faut ajouter à cela des stages de différentes longueurs faits par des chirurgiens et des pathologistes dans des services ou des laboratoires français ou francophones.

C'est par ces différents enseignements que se constitue au fil des années, la relève des « pères fondateurs » du GFAOP, et que déjà, une aide peut leur être apportée par de jeunes médecins formés aux modalités modernes de l'oncologie pédiatrique.

ACCLIMATATION DES TRAITEMENTS EUROPEENS A L'AFRIQUE

La grande entreprise du GFAOP, avec la formation des intervenants africains, a été et reste la recherche thérapeutique. Avec d'abord une inconnue de taille : les schémas thérapeutiques qui avaient si bien réussi dans les pays riches pourraient-ils être transposés, même adaptés, en Afrique où

dénutrition, infections, et parasitoses joints à la pauvreté semblaient des obstacles majeurs : «est-ce bien raisonnable... ?».

Pour cela, nous avons commencé par essayer de traiter les deux tumeurs qui représentent environ la moitié des cas observés en Afrique et qui, en Europe, avaient été les premiers succès et les plus nets des chimiothérapies, avec 90 % de guérison : les lymphomes de Burkitt, et les néphroblastomes, tumeurs du rein de l'enfant.

Pour faire fonctionner ces études thérapeutiques et recueillir toutes les informations, nous avons créé à Villejuif, une petite structure de recueil des informations, la «base de données». Les questionnaires remplis par les unités pilotes y parviennent, par internet pour la plupart, et sont pris en charge par deux assistantes de recherche clinique à temps partiel. C'est aussi à l'Institut Gustave Roussy que se trouve le siège social de notre association et son secrétariat.

LE TRAITEMENT DES LYMPHOMES DE BURKITT

Protocole français « LMB 89 »

Les deux premiers protocoles essayés depuis 2001 dérivent du protocole français «LMB 89» (9). Ils comportent, tous les deux, une poly-chimiothérapie intensive, avec cyclophosphamide, vincristine et prednisone, complétés de méthotrexate à haute dose (3 g par m²), cytarabine, doxorubicine pour l'un des deux protocoles ; sans chirurgie autre qu'une biopsie quand une ponction cytologique ne suffisait pas au diagnostic ; et sans radiothérapie.

L'un, le schéma MAT 2001 (Maroc-Casablanca, Algérie, Tunisie) presque identique au protocole original, a réuni 119 patients en trois ans. L'autre, le GFA-LB 2001, nettement allégé, a réuni 187 patients (Rabat, Dakar, Yaoundé, Tananarive) (10).

Chaque unité a choisi le protocole qui lui convenait a priori le mieux, sur des critères de durée et de toxicité, et y a inclus ses cas, d'avril 2001 à avril 2004. Il n'y avait pas de tirage au sort. 37 patients ont été exclus au départ pour des raisons diverses et valables.

Les deux groupes avaient des compositions semblables avec une forte majorité de stade III et très peu de stade I et IV. Mais les taux de guérison observés sont nettement différents : 74 % pour le groupe MAT, et 53 % pour le groupe GFA. En l'absence de tirage au sort, il est toutefois difficile d'affirmer la «supériorité» du MAT sur le GFA, car il pourrait s'agir de la plus grande expérience d'un groupe d'unités par rapport à l'autre. On remarque des rechutes plus tardives dans le groupe GFA. Dans les deux groupes, la mortalité précoce, liée surtout au très mauvais état des malades à l'arrivée, a été en diminuant passant en 18 mois de 33 à 10 %. D'autre part, année par année, les taux de guérison de l'ensemble de la population, tous protocoles confondus, ont augmenté de 53 à 73 %. Sur l'ensemble des 306 cas, et pour la durée de l'étude, le taux de guérison est de 61 %.

On peut conclure d'après ces résultats à la maîtrise croissante du maniement de ces chimiothérapies agressives appliquées à des enfants fragiles. On peut ainsi répondre à la question posée dans cette étude sur la faisabilité de ce type de traitement en Afrique. La réponse est sans équivoque positive, tant pour l'Afrique sub-saharienne que pour l'Afrique du Nord.

Traitement des lymphomes de Burkitt par cyclophosphamide seul

Depuis les débuts du GFAOP, Hesselting, au Malawi, poursuit des traitements de lymphomes de Burkitt par Endoxan® (1,20 g intraveineux par semaine, 3 ou 6 semaines de suite, en fonction du stade et de la réponse) associé au seul Méthotrexate® intrathécal. Il cherchait à reproduire des résultats obtenus il y a 30 ans en Afrique de l'Est et qui avaient été un peu oubliés. Année après année, il a retrouvé et confirmé des taux de guérisons de 50 % qui, le temps passant, s'avéraient ne pas être de simples rémissions prolongées (11-13).

Le GFAOP a alors en 2005 estimé qu'il était de son rôle de tenter à son tour de reproduire ces résultats, s'agissant d'un traitement de quelques semaines et non de quelques mois, au moins 10 fois moins onéreux que le GFA-LB 2001, peu astreignant pour les patients et le personnel, et très bien toléré. Surtout que 50 % de guérisons, c'était le résultat que nous avons obtenu au Sud du Sahara avec le protocole GFA, LB 2001.

Le GFAOP a traité depuis 2005, 125 patients (Dakar, Abidjan, Yaoundé, Bamako, Tananarive) avec le protocole de Hesselting, complété toutefois par un traitement de «sauvetage» en cas de résultats incomplets avec l'Endoxan® seul. Le travail est en cours et le recul insuffisant. Nous commençons cependant à voir se dessiner un plateau proche de 50 % sur une courbe de survie sans récurrence, qui est encore trop courte pour conclure.

LE TRAITEMENT DES NEPHROBLASTOMES

Là encore, la barre était placée très haut : guérison de 90 % des cas avec les derniers-nés des protocoles de la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique), après 35 ans de travail à l'échelle planétaire... (14).

La difficulté, ici, n'était *a priori* pas l'agressivité des traitements, mais leur minutie et une nécessaire collaboration entre radiologues, chimiothérapeutes, chirurgiens, pathologistes et radiothérapeutes. En effet, nous avons repris le dernier grand protocole alors disponible (SIOP 9) en le simplifiant. Basé sur les précédents, il comprenait : diagnostic radiologique (échographie), chimiothérapies de réduction de 4 ou 6 semaines par vincristine et actinomycine, néphrectomie et stadage chirurgico-pathologique. Le traitement post-opératoire était fonction du stade retenu et de la variété histologique constatée. Ce traitement, le plus souvent, sans

radiothérapie (15), comprenait une chimiothérapie de plusieurs mois. La question posée était ici : une pluridisciplinarité aussi poussée, avec complète interdépendance des membres de l'équipe, serait-elle réalisable ? L'adoption de ce protocole était pour le GFAOP un test précieux.

Pour les tumeurs du rein, le recrutement des patients provient surtout d'Afrique du Nord (la moitié de tous les patients inclus dans nos études provient des deux unités pilotes marocaines). Pendant les 3 ans d'inclusion, 230 enfants ont été vus pour tumeurs du rein, et 162 ont été inclus dans l'étude (10). Le protocole prévu a été bien suivi. Le taux de guérison était de 73 % pour l'ensemble, dont 80 % pour les formes localisées et 48 % pour les formes métastatiques. Ces résultats sont excellents, notamment pour les formes métastatiques au diagnostic. Là encore, la réponse à la question posée est affirmative, avec toutefois une réserve tenant au faible recrutement en Afrique sub-saharienne, qui n'est pas encore entièrement expliqué.

Il faut préciser que tous les cas de lymphome de Burkitt ou de néphroblastome rapportés ici ont été traités dans leur pays, en Afrique, par des médecins et des infirmières africains. Le rôle des Français a été de conseiller, d'indiquer les façons de faire tirées de leur expérience, surtout d'aider à rédiger les protocoles et aussi à les suivre, mais aussi d'approvisionner les unités pilotes en médicaments.

LE TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES ET DE LA MALADIE DE HODGKIN

Ces deux protocoles ont été lancés à la fin de 2006.

• Le protocole LAL 2006 s'adresse aux leucémies aiguës lymphoblastiques de risque « standard ». Il est relativement court, avec 2 ans de traitement. D'abord, en 6 mois, induction de 6 semaines, consolidation de 12 semaines, intensification de 8 semaines. Suivent 18 mois d'un traitement d'entretien classique. A nouveau, il s'agit ici d'une étude de faisabilité d'un traitement qui, s'agissant de leucémies, comporte de longues périodes d'aplasie notamment au moment de l'induction. Le recrutement est pour le moment lent, et il est probable que dans les unités pilotes habituées avant tout aux tumeurs, des problèmes de diagnostic et d'orientation du recrutement se posent.

• Pour les maladies de Hodgkin, il s'agit comme pour les leucémies, d'un recrutement exclusivement en Afrique sub-saharienne. Comme pour les LAL en effet, les pays du Maghreb suivent, pour la maladie de Hodgkin, des protocoles européens.

Le protocole « Maladie de Hodgkin 2006 » du GFAOP s'adresse a priori à un nombre assez limité de cas, beaucoup moins que pour les Burkitt, les LAL et les tumeurs du rein. En France, les cas de maladie de Hodgkin sont plus nombreux et la radiothérapie de précision des aires ganglionnaires du petit enfant est disponible. On y suit des protocoles mixtes avec des petites doses de chimiothérapie et de

radiothérapie, les résultats sont excellents et on n'observe pratiquement aucune séquelle.

Pour l'Afrique sub-saharienne, nous avons été amenés à choisir un protocole unique, relativement simple et faisable partout, à base de chimiothérapie seule, comme il en a été fait avec succès, en Inde notamment (16).

La combinaison retenue a été « l'hybride COPP-ABV » (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicine, bléomycine, vinblastine). Les modalités du traitement dépendent des facteurs de pronostic de chaque cas, notamment de la réponse aux premières cures. La durée du traitement est de 4 à 8 mois, à raison d'une cure par mois. Ce protocole a été construit et sera suivi et géré à Rennes.

PROJETS A COURT TERME

D'autres protocoles thérapeutiques sont en cours de discussion pour répondre à des besoins urgents.

Rétinoblastomes

Il s'agit de tumeurs fréquentes en Afrique, où le diagnostic se pose encore couramment devant une forme orbitaire ayant dépassé le globe oculaire du fait de trop longs parcours pré-thérapeutiques. Une polychimiothérapie première sera suivie d'un traitement local aussi conservateur que possible.

Parallèlement à un effort international pour que le diagnostic du rétinoblastome soit fait plus précocement en Afrique, des protocoles de traitement des formes intraoculaires adaptés aux différentes régions sont mis au point.

Tumeurs cérébrales de l'enfant

Le GFAOP en commence l'étude par celles des tumeurs de la fosse postérieure et des gliomes de bas grade. Des cas où une chimiothérapie peut permettre de différer ou de remplacer une irradiation seront d'abord définis et recensés (17). Une collaboration avec les neuro-radiologues et neurochirurgiens africains est recherchée.

LES FINANCES DU GFAOP ET LE PRIX DE LA GUÉRISON

De 2001 à 2006, le budget total des dépenses annuelles du GFAOP est passé de 44 000 à 335 000 euros. Cela reflète l'activité thérapeutique, et aussi d'enseignement du GFAOP.

Les trois principaux postes de dépenses sont :

- la formation des médecins et des infirmières ;
- l'achat et la distribution de médicaments : presque uniquement chimiothérapies, antibiotiques et antalgiques ;
- l'organisation et le déroulement des études et des réunions nécessaires pour les gérer.

Nous avons essayé de rapporter le montant de notre aide financière au nombre de malades traités, et plus particulièrement à celui de malades guéris : le prix d'une guérison... Il s'agit de données encore très approximatives mais qui paraissent vraisemblables. Le « calcul » est le suivant :

- le total des sommes dépensées par le GFAOP de 2000 à 2004 est de : 201 598 euros ;

- le nombre de patients traités pendant cette période avec l'aide et les protocoles du GFAOP est de 578 enfants. Sur ces 578, 391 sont considérés guéris soit 68 % des cas ;

- si l'on admet (évaluation basse) que le nombre de ceux qui n'auraient pas été guéris ni même soignés bien souvent, sans l'action du GFAOP, dépasse 50 % des guéris actuels, on arrive à 195 enfants (au minimum) qui « doivent leur guérison à l'action du GFAOP » ;

- dans ce cas, le coût moyen par enfant de 195 guérisons supplémentaires a été de 201 598 : 195 soit 1 033 euros.

Si une guérison « de plus » coûte en moyenne 1 000 euros, que le GFAOP apporte, il ne faut pas oublier que cette somme vient s'ajouter aux frais pris en charge par la communauté africaine : les hôpitaux, leur fonctionnement, les salaires des médecins et infirmières, etc..

Il faut noter également que cette somme de 1 000 euros correspond à peu près au prix d'un vélomoteur, ou bien à celui d'un beau mariage africain moyen, ou encore d'une journée d'hospitalisation dans un grand hôpital parisien...

Est-ce cher ? Est-ce bon marché ? Les pays africains pourront-ils payer cela un jour ? Il ne nous appartient pas de répondre à ces questions essentielles. Nous ne pouvons que travailler à améliorer ces taux de guérison et à affiner l'étude de leur coût.

Il faut noter aussi que ce « prix » comporte beaucoup de frais qui ne seront pas à supporter par les communautés africaines : les frais de voyage, de transports de médicaments, ceux des réunions et du fonctionnement du GFAOP. Tous ceux-là ne peuvent que diminuer ou disparaître.

ANALYSE DES PROGRÈS : TOUT DANS LA TÊTE

En quatre ans, il a été possible de multiplier par 2 à 5 les pourcentages de guérison des néphroblastomes et des lymphomes de Burkitt en Afrique, en nous astreignant à une plus grande rigueur de travail dans les unités pilotes et en apportant des médicaments sous forme de dons. Nous avons constaté que les médecins et les infirmières africains ont été capables de s'adapter rapidement à des protocoles nouveaux, jugés difficiles même en Europe. La qualité du travail a été améliorée de façon vérifiable pendant ces trois ans. D'année en année, les taux de guérison ont augmenté.

Nous avons analysé en détail nos échecs, et nous avons mis en évidence un certain nombre de lacunes et de dysfonctionnements dans les unités pilotes, dans les liaisons entre ces unités et les autres services de l'hôpital, dans la rigueur et la précision du travail, en particulier l'insuffisance de l'écrit. Dans tous les cas, il ne s'agissait pas tellement d'in-

suffisance de moyens que d'organisation insuffisante, et peut être aussi parfois de manque de conviction. Mais les années passant, les résultats s'améliorent, et nous nous sommes rendu compte que nous faisons un travail de développement dans les mentalités, les points de vue, et aussi dans les connaissances bien entendu. Ce développement devrait être durable étant donné sa nature qui est intellectuelle. Nous faisons du développement sans le savoir, et maintenant nous le savons et nous continuons.

Il faut noter aussi que les problèmes médicaux rencontrés en traitant les enfants atteints de cancer, sont des problèmes de pédiatrie générale hospitalière grave : insuffisances rénales aiguës, infections sévères au cours des aplasies, dénutrition et problèmes métaboliques aigus, douleurs, etc.. Or nos unités pilotes en Afrique sont pratiquement toutes situées au sein de grands services de pédiatrie générale, dont les cadres sont les mêmes que ceux de l'unité de cancérologie. Il est donc loisible de penser que les progrès réalisés par les personnels soignant les enfants cancéreux restent valables pour le traitement des autres malades et que tous les enfants en profitent. Même les tuberculeux, les paludéens et les malades atteints d'infection VIH. Donc développement durable et également développement général par diffusion du savoir et des bonnes pratiques.

QUESTIONS D'ETHIQUE ; NOS AMIS

« Derrière les protocoles et les statistiques, il y a de vrais enfants ». Cette citation célèbre rappelle que l'on ne fait pas de recherche clinique comme celle que nous faisons sans avoir à se poser des questions d'éthique.

Cette prise de conscience est en cours, elle comporte de nombreux aspects comme ceux de l'information, qu'il s'agisse des patients et de leur famille, des personnels médicaux et infirmiers des hôpitaux et des instances administratives de la santé des pays concernés.

Autre point d'éthique : le nécessaire respect des cultures des différents pays, des attitudes des uns et des autres vis-à-vis de la maladie, du cancer, de la mort. C'est ainsi que nous avons été amenés à constater que vis-à-vis de la douleur, par exemple, de grandes différences culturelles peuvent exister entre l'Afrique et l'Europe. Tout cela grâce à des discussions fréquentes impliquant le respect de la culture des autres : c'est un des aspects des échanges « culturels » qui sont à la base d'une coopération réussie entre Nord et Sud.

Si nous voulons faire un travail durable, il faut que ces bases soient appropriées par tous ses acteurs qui vont ainsi en assurer la pérennité.

Nous avons besoin de bénévoles. Nous en avons en France et pour commencer le « Comité de Soutien » du GFAOP. Il est fait de personnalités non médicales, retraitées ou non, qui consacrent beaucoup de temps à nous aider dans des domaines que nous ne maîtrisons pas, comme la comptabilité ou la confection d'un budget. Les bénévoles, nous nous efforçons d'en susciter le recrutement en Afrique et avec

des premiers résultats encourageants. Il en faut dans chaque unité pilote, pour s'occuper de tous les aspects matériels de la vie quotidienne des enfants et de leurs parents, pour aider à financer les traitements, pour faire connaître auprès de la population et des pouvoirs publics les besoins des unités, dans tous les domaines, à commencer par les aspects financiers.

Nos aides financières proviennent actuellement de dons faits par d'autres associations et par nos nombreux amis. Notre collaboration avec les grands laboratoires pharmaceutiques qui s'intéressent à l'Afrique se développe et nous nous en réjouissons. Il faut citer enfin la grande entreprise commencée depuis un an par le laboratoire Sanofi-Aventis associé à l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et qui porte sur l'aide au développement de l'oncologie pédiatrique dans les pays en développement. Le GFAOP en profite pour quatre de ses unités. C'est la première fois que l'oncologie pédiatrique dans les pays pauvres reçoit une telle aide à l'échelle mondiale.

C'est ainsi que quatre de nos unités pilotes ont présenté des projets qui ont été acceptés et substantiellement financés pour deux ans, peut-être plus. Il s'agit des unités de Rabat (recherches sur le développement de diagnostics plus précoces des cancers) et celle de Casablanca (traitement de la douleur) de Dakar (rénovation complète des locaux, formation des personnels soignants, réorganisation des soins médicaux). Enfin, pour l'unité pilote de Bamako, c'est la réorganisation des locaux et le démarrage des différents protocoles thérapeutiques qui sont pris en charge, ainsi que la formation de tout le personnel à l'oncologie pédiatrique.

Le GFAOP travaille, les unités se développent et de plus en plus de petits malades bénéficient de traitements modernes. Le moment est venu, pour nos unités pilotes de justifier leur nom d'unités «pilotes». Il s'agit pour elles de développer activement l'expansion de la cancérologie de l'enfant dans leurs pays respectifs et démultiplier ainsi leur propre action. Le travail est largement commencé au Maroc, et cet exemple sera suivi.

Remerciements • Le GFAOP remercie particulièrement pour leur aide généreuse : l'Association « Un cœur pour les enfants atteints de cancer » au Luxembourg, les Laboratoires Sanofi-Aventis et Roche, l'Ordre de Malte France, Total SA et Total Algérie, et l'Académie Nationale de Médecine.

RÉFÉRENCES

- 1 - EVANS AE, D'ANGIO GJ, KOOP E - Symposium on Paediatric Oncology. *Pediatr Clin N Am* 1973, **23** : 8.
- 2 - BLOOM HJG, LEMERLE J, NEIDHARDT MK, VOUTE PA - Cancer in children. Clinical management. Springer Verlag ed, Berlin, 1975, 317 p.
- 3 - SCHWEISGUTH O - Tumeurs solides de l'enfant. Flammarion Médecine -Sciences ed, Paris, 1979.
- 4 - LEMERLE J - Les Cancers de l'enfant. Flammarion, Médecine-Sciences ed. Paris, 1989, 676 p.
- 5 - PARKIN DM, FERLAY J, HAMDI-CHERIF M *et Coll* - Cancer in Africa, Epidemiology and Prevention. IARC press ed, Lyon, 2003, 414 p.
- 6 - MADANI A, ZAFAD S, HARIF M *et Coll* - Treatment of Wilms tumor according to SIOP 9 protocol in Casablanca, Morocco. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; **46** : 472-5.
- 7 - KA, AS, IMBERT P, MOREIRA C *et Coll* - Epidémiologie et pronostic des affections malignes de l'enfant à Dakar, Sénégal. *Med Trop* 2003 ; **63** : 521-6.
- 8 - VAN HASSELT EJ, BROADHEAD R - Burkitt's lymphoma : a case file study of 160 patients treated in Queen Elizabeth Central Hospital from 1988 to 1992. *Pediatr Hematol Oncol* 1995 ; **12** : 277-281.
- 9 - PATTE C, AUPERIN A, MICHON J *et Coll* - The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 2001 ; **97** : 3370-9.
- 10 - HARIF M, BARSAOUI S, BENCHEKROUN S *et Coll* - Traitement des cancers de l'enfant en Afrique. Résultats préliminaires du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique. *Arch Pediatr* 2005 ; **12** : 851-853.
- 11 - KAZEMBE P, HESSELING PB, GRIFFIN BE *et Coll* - Long term survival of children with Burkitt lymphoma in Malawi after cyclophosphamide monotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2003 ; **40** : 23-25.
- 12 - TCHINTSEME F, MC-CORMICK P, HESSELING P *et Coll* - The development of a Burkitt lymphoma treatment program in a rural mission hospital in Cameroon. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; **47** : 389 (abstract).
- 13 - HESSELING P, MOLYNEUX E, TCHINTSEME F *et Coll* - Oral Cyclophosphamide and intrathecal methotrexate 140 children with Burkitt lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; **47** : 381 (abstract).
- 14 - TOURNADE MF, COM-NOUGUE C, DE KRAKER I *et Coll* - Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and non metastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the 9th International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumors Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001 ; **19** : 488-500.
- 15 - BAEZ F, FOSSATI BELLANI F, OCAMPO E *et Coll* - Treatment of childhood Wilms tumor without radiotherapy in Nicaragua. *Ann Oncol* 2002 ; **13** : 944-8.
- 16 - ARYA LS, DINAND V, THAVARAJ V *et Coll* - Hodgkin's disease in Indian children : outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer* 2006 ; **46** : 26-34.