

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMSEN



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

Evaluation de la toxicité du Bortézomib chez les patients atteints d'un
myélome multiple au CHU Tlemcen

Présenté par

SIBA Mokhtar Amine

Soutenu le 25 /06 / 2018

Le Jury

Président : Pr MESLI Naima

Professeur en hématologie

Membres : Dr BORSALI Nabil
Dr HASSAINE Sara

Maitre-assistant en pharmacologie
Maitre-assistante en pharmacognosie

Encadreur : Dr BENDAHMANE Ahmed Fouad

Maitre-assistant en hématologie

Année universitaire: 2017/2018

Remerciements

En tout premier lieu, nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir accordé la foi et la force pour pouvoir réaliser ce travail et l'achever à terme.

*Nos remerciements s'adressent tout d'abord à **Dr. BENDAHMANE .F**, maître assistant en hématologie et mon encadreur de mémoire, de m'avoir soutenu et encouragé dans les moments les plus difficiles de ce travail et grâce à son excellent encadrement, pour le temps passé à la relecture attentive jour et nuit et même durant les week-ends et à ses conseils judicieux dans la réalisation de ce travail.*

Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en moi une grande admiration et un profond respect.

Je voudrai être digne de la confiance que vous m'avez accordée et de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

*Nous adressons nos sincères remerciements à **Pr. N. MESLI**, professeur en hématologie, d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire ainsi tous les membres de jury.*

*Que **Dr. N. BORSALI**, maître assistant en pharmacologie, et trouve ici l'expression de nos vifs remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.*

*Que **Dr. S. HASSAINE**, maître assistante en pharmacognosie trouve ici l'expression de nos vifs remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.*

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à ... ✍ :

A Mes Très Chers Parents :

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Maman que j'adore.

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi **Mon père**.*

A Ma Femme :

*A ma source de joie et de bonheur, à ma jolie perle, à ma femme **Bouchra** qui n'a jamais cessé de me soutenir pour que je puisse finir mon mémoire.*

A Mes Très Chers Frères :

(NORJA, RYAD ET FOUZI) Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni ma gratitude et ma reconnaissance envers les innombrables et immenses encouragements durant toutes les années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.

Je suis très fière de vous, Je vous aime énormément.

A mes chers amis et collègues :

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce

travail et je vous souhaite à toute longue vie pleine de santé et de bonheur et de prospérité.

A toute ma famille : SIBA

Veiller percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection et énorme respect. Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A Tous Mes enseignants tous au long de mes études.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. A tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	IV
LISTE DES TABLEAUX	V
LISTE DES ABREVIATIONS	VI
INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	3
CHAPITRE 1 MYELOME MULTIPLE.....	4
I. Rappel physiologique :.....	4
I.1. Définition des Lymphocytes B :	4
I.2. Lymphopoïèse B :	4
I.3. Immunopoïèse : Plasmocyte	7
I.4. Immunoglobuline	7
I.4.1. Définition	7
I.4.2- Structure et fonctions	8
I.4.3. Classes des Immunoglobulines	9
II. MYELOME MULTIPLE	9
II.1. Historique	9
II.2. Définition.....	10
II.3. Epidémiologie.....	10
II.4. Physiopathologie.....	10
II.5. Manifestations clinique.....	11
II.5.1. Formes cliniques	12
II.5.2. Classification	13
II.6. Diagnostic biologique	14
II.7. Traitement et stratégie thérapeutique.....	14
II.7.1 Myélome multiple asymptomatique	15
II.7.2 Myélome multiple symptomatique	15
CHAPITRE 2 BORTEZOMIB	16
I.VOIE UBIQUITAIRE	17
I.1. Le système ubiquitine–protéasome	17
I.2. Effet antitumoral de l’inhibition du protéasome	17
II. BORTEZOMIB	19
II.1. Historique	19
II.2. Définition.....	19
II.3. Nomenclature et classe thérapeutique.....	19
II.3. Caractéristiques chimiques du Bortezomib	19

II.4. Présentation pharmaceutique	20
II.5. Propriétés pharmacocinétiques :	20
II.5.1. Absorption	20
II.5.2. Distribution	21
II.5.3. Elimination	21
II.6. Propriétés pharmacodynamiques :	21
IV.6.1. Pharmacodynamie	21
IV.6.2. Mécanisme d'action	21
II.7. Indications.....	22
II.8. Posologie.....	23
II.8.1. Posologie Monothérapie	23
II.8.2. Posologie en association	23
II.9. Mode d'administration.....	25
II.10. Contre-indications.....	25
II.11. Interactions médicamenteuses	25
II.12. Précautions d'emploi et effets indésirables.....	25
II.13. Données administratives	27
III. L'observance	27
PARTIE 2 : PARTIE PRATIQUE	29
CHAPITRE 1 : PRINCIPES DE REALISATION DE L'ETUDE.....	29
I. PROBLEMATIQUE.....	29
II. Les objectifs de l'étude	30
II. 1. Objectif principal	30
II. 2. Objectifs secondaires	30
III. TYPE D'ETUDE	30
IV.LIEU ET DUREE DE L'ETUDE	30
V.CRITERES DE SELECTION	30
V.1. Les patients interrogés	30
V. 2. Les critères d'inclusion de l'étude.....	30
V. 3. Les critères de non inclusion de l'étude	31
CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODE.....	31
I. Matériel	31
II. Méthode.....	32
II.1 Déroulement de l'étude.....	32
II.1.1 Collecte des données.....	32
II.1.2 Analyse statistique	32
CHAPITRE 3 : RESULTATS.....	33

I. Répartition des patients	33
I.1. Selon le sexe et l'âge	33
I.2. Selon les photologies associées.....	35
I.4. Selon l'ISS	36
I.4. Selon le type d'Ig.....	37
II. Toxicité de Bortezomib	38
II.1. Toxicité hématologique	38
II.1.1 Anémie.....	38
II.1.2 Leucopénie.....	41
II.1.3 Thrombopénie.....	44
II.2. Toxicité neurologique.....	44
II.2.1 Neuropathie périphérique	44
II.3. Toxicité gastrique	47
II.3.1 Nausées et vomissements.....	47
II.3.2 Constipation.....	48
II.3.3 Diarrhée	51
II.4. Toxicité cardiaque de Bortezomib.....	52
II.4.1 Rythme cardiaque	52
II.5. Autre toxicité de Bortezomib.....	53
II.5.1. Fatigue	53
II.5.2. Œdème	55
II.5.3. Insomnie	56
II.5.4. Toxicité cutanée.....	57
III. L'observance	58
DISCUSSION	59
Limites.....	63
Conclusion.....	64
Annexes.....	65
Bibliographie.....	69

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma récapitulatif de la différenciation B et de la synthèse du BCR dans la moelle osseuse.....	5
Figure 2. Schéma récapitulatif de l'activation et maturation des LB suite à la rencontre d'un Ag dans les centres germinati	7
Figure 3. Représentation schématique d'une immunoglobuline et du site de liaison à l'antigène	8
Figure 4. Représentation schématique du système ubiquitine–protéasome.	17
Figure 5. Structure du Bortezomib.	20
Figure 6. Répartition selon le sexe	33
Figure 7. Répartition selon l'âge	33
Figure 8. Répartition selon le sexe et l'âge	34
Figure 9. Répartition selon le type de MM et ISS	37
Figure 10. Répartition selon le type d'Ig.....	37
Figure 11. Répartition des types Igs selon le sexe.....	37
Figure 12. Répartition des grades d'anémie causées par le Bortezomib.	39
Figure 13. Répartition des anémies causées par le Bortezomib selon le sexe.	39
Figure 14. Répartition des anémies causées par le Bortezomib selon l'âge	40
Figure 15. Répartition des anémies causées par le Bortezomib selon le type d'Ig.	41
Figure 16. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib.	42
Figure 17. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon le sexe.....	42
Figure 18. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon l'âge.....	42
Figure 19. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon le type Ig.	43
Figure 20. Répartition des grades des thrombopénies causées par le Bortezomib	44
Figure 21. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib.....	45
Figure 22. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon le sexe.	45
Figure 23. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon la tranche d'âge.	46
Figure 24. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon le type d'ig.....	47
Figure 25. Répartition des nausées et vomissements causée par le Bortezomib.	48
Figure 26. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib.	49
Figure 27. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib selon le sexe.....	50
Figure 28. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib selon l'âge.	50
Figure 29. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib selon le type d'ig.	51
Figure 30. Répartition des diarrhée causée par le Bortezomib.	52
Figure 31. Répartition des anomalies de Rythme cardiaque causée par le Bortezomib.	53
Figure 32. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib.	53
Figure 33. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib selon le sexe.....	54
Figure 34. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib selon l'âge.	54
Figure 35. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib selon type d'Ig.....	55
Figure 36. Répartition de la présence d'œdème causée par le Bortezomib.....	56
Figure 37. Répartition de la présence d'insomnie causée par le Bortezomib.....	57
Figure 38. Répartition des patients selon l'observance.	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Principales translocations observées au cours du myélome multiple.....	11
Tableau 2. Critères CRAB.	12
Tableau 3. Classification par stades du myélome multiple proposée par Durie et Salmon.....	13
Tableau 4. Classification par stades du myélome multiple proposée par ISS.	13
Tableau 5. Schéma posologique recommandé de Bortezomib en association au melphalan et à la prednisone	23
Tableau 6. Schéma posologique recommandé de Bortezomib en association au dexaméthasone et à la thalidomide	24
Tableau 7. Données selon le sexe.....	34
Tableau 8. Données selon l'âge.	35
Tableau 9. Répartition de la population selon les photologies associées.	36
Tableau 10. Données selon les types Igs.	38
Tableau 11. Données des anémies causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.	41
Tableau 12. Données des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.....	43
Tableau 13. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.....	47
Tableau 14. Répartition des nausées et vomissements causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'ig.	48
Tableau 15. Données de la constipation causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'ig...	51
Tableau 16. Répartition des diarrhées causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'ig.	52
Tableau 17. Données de présence de fatigue causée par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'ig	55
Tableau 18. Répartition de présence d'œdème causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'ig.	56
Tableau 19. Données de présence d'insomnie causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'ig.	57
Tableau 20. Comparaison entre notre étude et l'étude de (M Saidi et al).....	59

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac:	Anticorps
AMM:	Autorisation de mise sur le marché
ASCT:	Transplantation autologue de cellules souches
BCR:	Récepteur des cellules B
ClCr:	La clairance de la créatinine
CYP:	Cytochrome
Dx:	Dexaméthasone
EMA :	Agence européenne des médicaments
HTA:	Hypertension artérielle
IC:	Insuffisance cardiaque
IL:	Interleukine
IMiD:	Médicaments immunomodulateurs
IMWG:	International Myeloma Working Group
Ig:	Immunoglobuline
IRM:	L'imagerie par résonance magnétique
ISS:	International staging system
LB:	Lymphocyte B
LCLL:	Centre de lutte contre le cancer
MM:	myélome multiple
NIH:	Institut national de l'état unis de la santé
NP:	Neuropathies périphériques
IR:	Insuffisance rénale
RC :	Rémission complète
SG :	Survie global
T:	Thalidomide ClCr
TNF :	Facteur de nécrose tumorale
Vc:	Velcad
Vd:	Volume de distribution

INTRODUCTION

Le myélome multiple ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne incurable caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse, avec la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale (1).

Le myélome multiple représente environ 10-15 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. Il est responsable de 15 à 20% des décès par cancer hématologique et environ 2% de tous les décès par cancer (2).

Au cours des deux dernières décennies, les progrès de la thérapie du MM ont rapidement évolué, avec une gamme de nouveaux traitements qui ont changé l'approche de la thérapie, ont nettement amélioré les résultats thérapeutiques notamment la survie globale. Les inhibiteurs du protéasome ont révolutionné le scénario des patients rechutés / réfractaires et nouvellement diagnostiqués (3).

Le Bortezomib, premier inhibiteur du protéasome a prouvé son efficacité dans le traitement de MM. En Algérie, son association avec d'autres thérapeutiques anticancéreuses est actuellement le traitement de référence (4).

Selon les statistiques sur le cancer de l'Institut national de l'état unis de la santé (NIH), depuis le début d'utilisation de Bortezomib le taux de mortalité dus au MM a diminué en moyenne de 0,7% chaque année entre 2005 et 2014(3).

Malgré cette amélioration notable, le MM reste incurable avec des taux élevés de rechute, ce qui souligne le besoin de nouvelles stratégies thérapeutiques (4).

**PARTIE 1 : REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

CHAPITRE 1 : MYELOME MULTIPLE

I. Rappel physiologique :

L'immunité est l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme pluricellulaire de maintenir la cohérence de ses cellules et tissus et d'assurer son intégrité en éliminant ses propres constituants altérés et les substances étrangères auxquelles il est exposé. La réponse immunitaire fait intervenir deux types de mécanismes qui sont d'apparitions successives au cours de l'évolution des espèces et sont intimement connectés : l'immunité naturelle non spécifique et l'immunité acquise spécifique adaptative (5).

I.1. Définition des Lymphocytes B :

Le terme « lymphocytes » vient du mot latin *lympha* qui veut dire eau de source et du mot d'origine grec *kytos* qui veut dire cellule. Ce sont un type de leucocytes du système immunitaire adaptatif qui produisent les anticorps. Ils sont le support de la réponse immunitaire humorale spécifique. La stimulation du système immunitaire provoque la maturation et la multiplication des lymphocytes B et leur transformation en plasmocytes, cellules qui sécrètent les anticorps.

I.2. Lymphopoïèse B :

La lymphopoïèse est l'ensemble des étapes par lesquelles la cellule souche hématopoïétique devient un lymphocyte B mature qui exprime en surface le récepteur BCR composé de l'Immunoglobuline et de l'hétéro dimère $Ig\alpha$ et $Ig\beta$ (Figure 1)(5).

Bone marrow

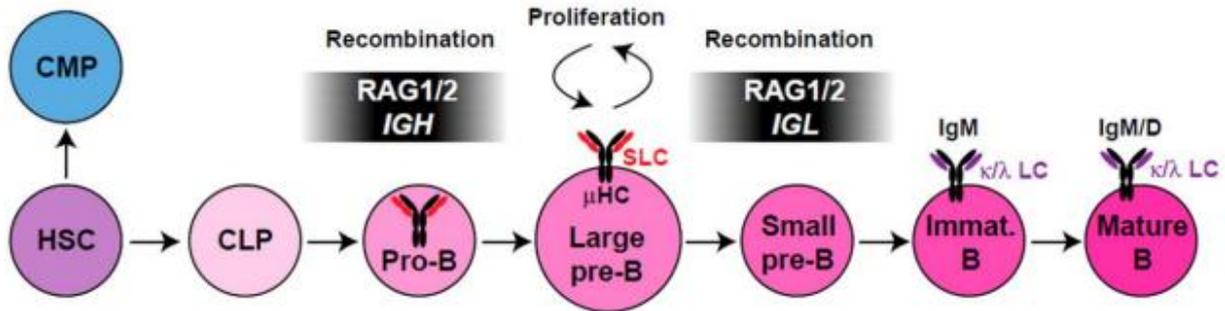


Figure 1. Schéma récapitulatif de la différenciation B et de la synthèse du BCR dans la moelle osseuse.(5)

Tous les lymphocytes B proviennent de la cellule souche hématopoïétique. Les précurseurs hématopoïétiques (dont les cellules souches multipotentes) sont présents au niveau de la moelle osseuse. Ils sont en étroite relation avec les cellules nourricières stromales qui envoient des signaux aux cellules souches par le biais de récepteurs, de cytokines, de facteurs de croissance et de diverses molécules d'adhésion. Ceci va diriger la cellule souche vers chacune de ses voies de différenciation.

Dans la moelle, la lymphopoïèse est un phénomène continu toute la vie (même si elle baisse avec l'âge). La progression de la lymphopoïèse se fait du cortex vers la médullaire (5).

La différenciation des cellules souches donne lieu aux pro-B. Un réarrangement réussi des segments des gènes des chaînes lourdes (H) des immunoglobulines (Ig) permet à ces cellules pro-B de devenir des cellules pré-B. Ces dernières expriment la forme transmembranaire de la chaîne lourde d'immunoglobuline μ (μ M). L'expression de cette protéine constitue le premier point de contrôle pour la sélection des lymphocytes B sains. Les cellules ayant passé ce point subissent une expansion clonale et le réarrangement des chaînes légères des Ig. Elles acquièrent aussi l'expression à leur surface d'un BCR (*B cell receptor*) complet de type IgM (Figure 1).

Les cellules subissent ensuite un second point de contrôle constitué d'une sélection négative des cellules qui auraient à leur surface des IgM reconnaissant des auto-antigènes. À ce stade, les cellules auto-réactives peuvent être éliminées, se retrouver dans un état anergique ou subir une réédition de leur récepteur. Dans ce dernier cas, elles subissent à nouveau des

réarrangements génétiques permettant de modifier leur récepteur afin que celui-ci ne reconnaisse plus d'anticorps du soi. À la suite de cette étape, les lymphocytes B, dits immatures ou transitionnels, quittent la moelle osseuse vers la rate, où ils vont terminer leur maturation (5).

Ces cellules dans la circulation sanguine représentent environ 2 % des lymphocytes B. Une fois arrivées à destination, elles subissent des étapes supplémentaires de maturation en plus d'acquérir l'expression d'IgD. Pendant ces étapes, elles peuvent encore subir des sélections négatives afin d'écartier les cellules autoréactives. Une partie de ces cellules demeure dans la zone marginale de la rate en tant que cellules naïves non circulantes tandis que l'autre se développe en lymphocytes B matures naïfs (folliculaires) circulant dans le sang à travers les ganglions lymphatiques, jusqu'à ce qu'elles rencontrent un antigène spécifique à leur BCR (5).

Les cellules B naïves qui entrent dans un ganglion lymphatique migrent vers la zone des lymphocytes T et y restent environ 24h, avant de retourner dans la circulation sanguine si elles ne rencontrent pas d'antigène pour lequel leur BCR est spécifique. Un lymphocyte B naïf peut ainsi rester en circulation de 80 à 120 jours, après quoi il mourra par apoptose. La rencontre de l'antigène se fait dans les ganglions lymphatiques (figure 2). Les antigènes de petite taille (<70 kDa) sont acheminés vers les follicules des ganglions lymphatiques à travers des canaux folliculaires. Les petites molécules peuvent aussi entrer dans les follicules à travers les espaces au niveau du sinus du ganglion et se lier par la suite aux lymphocytes B réactifs. Un autre modèle de contact implique les molécules plus grosses (>70 kDa). Celles-ci sont présentées aux lymphocytes B par des macrophages de la région subcapsulaire du sinus des ganglions lymphatiques. Il a aussi été suggéré que les cellules dendritiques circulantes peuvent transporter des antigènes dans les organes lymphoïdes secondaires (5).

La réponse immunitaire humorale est la ligne de défense de l'hôte faisant intervenir les anticorps ou immunoglobulines présents dans le plasma et la lymphe. Elle permet une protection contre les agents pathogènes et implique les lymphocytes B qui sont les seules cellules capables de se différencier en cellules sécrétrices d'anticorps (4).

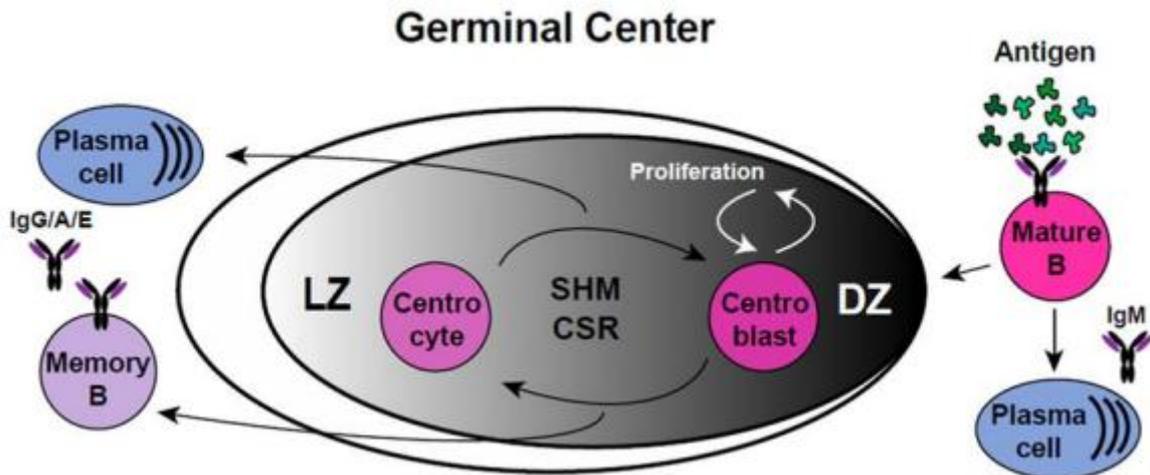


Figure 2. Schéma récapitulatif de l'activation et maturation des LB suite à la rencontre d'un Ag dans les centres germinatifs (4).

I.3. Immunopoïèse : Plasmocyte

A l'état normal, les plasmocytes sont absents dans le sang présents dans les ganglions, d'aspect ovalaire et de taille variable. Ils sont au cœur de la réaction immunitaire humorale, car il s'agit des cellules sécrétrices d'anticorps. Leurs précurseurs, les plasma-blastes, sécrètent aussi des anticorps tout en gardant la capacité de proliférer. 49 % des plasmocytes et plasma-blastes ont des IgA à leur surface, les cellules à IgM représentent 18 % et seulement 11 % expriment les IgG. Environ 14 % des plasmocytes et plasma-blastes n'ont aucune immunoglobuline à leur surface. La majorité des plasmocytes se retrouvent dans la muqueuse gastro-intestinale, où 80 à 90 % des cellules sécrétrices d'anticorps produisent des IgA tandis que le reste produit des IgM et des IgG. Ce dernier est sécrété par 0 à 2 % des cellules dans cette région. En plus de la sécrétion d'Ig, il a été rapporté que les plasmocytes IgA⁺ des muqueuses intestinales pouvaient sécréter des molécules pro-inflammatoires telles que le TNF- α [*tumor-necrosis factor- α*] et iNOS [*inducible-nitric oxide synthase*], afin d'assurer l'homéostasie au niveau des muqueuses de l'intestin. Le reste des cellules sécrétrices sont localisées dans les organes lymphoïdes et la moelle osseuse (6).

I.4. Immunoglobuline

I.4.1. Définition

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines présentes dans le plasma, les liquides extravasculaires et les sécrétions. Elles ont un pouvoir de liaison spécifique avec le déterminant antigénique qui a provoqué leur formation. Elles sont produites par les lymphocytes B (LB) et leur descendance. Outre leur fonction anticorps spécifique, les Ig sont

caractérisées par leur très grande hétérogénéité. Elles forment une vaste famille dont les membres sont doués de propriétés biologiques diverses en plus de la fonction anticorps. Ils sont formés par l'assemblage de deux chaînes légères de type kappa ou lambda et de deux chaînes lourdes de types γ , α , μ , ou δ reliées par des ponts de disulfure. La différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'une classe ou l'autre d'immunoglobuline dépend des signaux qu'ils reçoivent de leur environnement lors de leur différenciation, que ce soit dans le centre germinatif ou dans la zone extrafolliculaire (7).

I.4.2- Structure et fonctions

Toutes les immunoglobulines ont un modèle de base commun. Elles ont grossièrement une forme en Y et comportent toutes quatre chaînes polypeptidiques groupées en deux paires de taille égale : d'une part deux chaînes lourdes dites H (heavy) et d'autre part deux chaînes légères dites L (light). Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts de disulfure. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de l'extrémité carboxy terminale. Chaque chaîne comporte deux parties, une partie constante C-terminale et une partie variable N-terminale (Figure 3)(7).

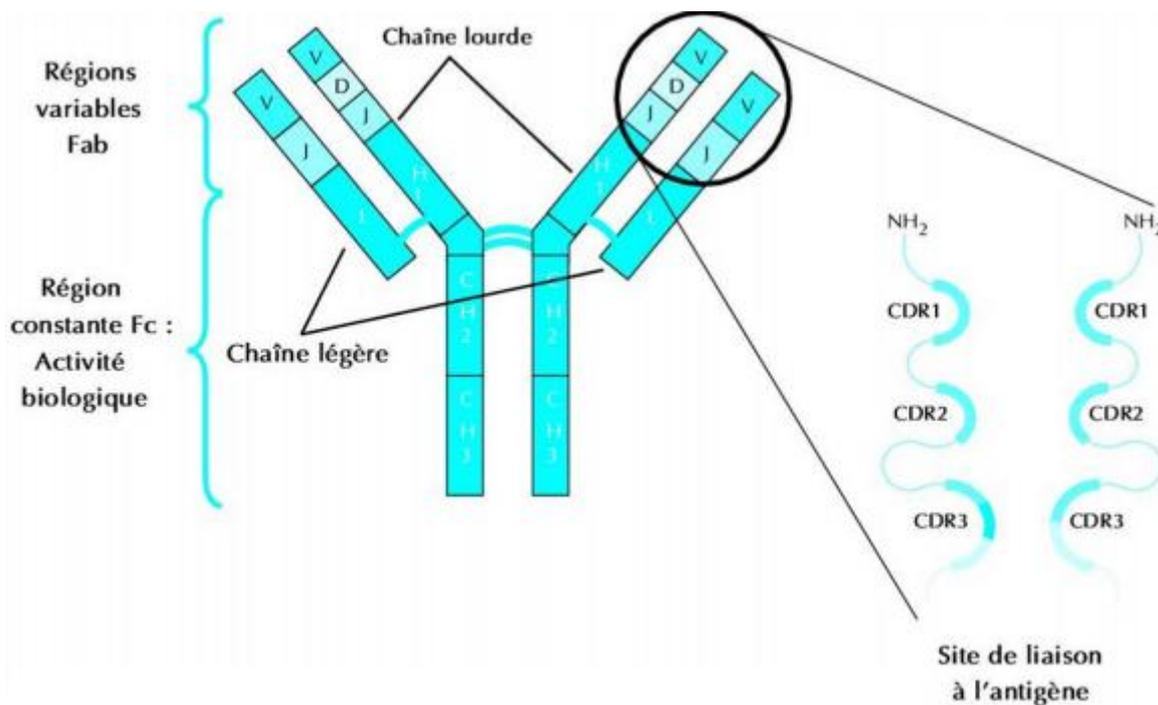


Figure 3. Représentation schématique d'une immunoglobuline et du site de liaison à l'antigène (7).

Une immunoglobuline est capable de se fixer spécifiquement sur l'antigène qui a provoqué sa synthèse, et sur lui seul ; elle prend alors le nom d'anticorps. La liaison à l'antigène est sa première fonction qui, en tant que telle, peut assurer une protection de l'hôte.

La valence de l'anticorps fait référence au nombre de déterminants antigéniques que chaque molécule individuelle d'Ac peut lier. La valence de tous les Ac est d'au moins deux et peut être supérieure dans certains cas. Les immunoglobulines alors neutralisent les antigènes, mais souvent cette liaison ne conduit à aucun effet biologique direct. L'élimination de l'antigène se fait par sa fonction effectrice secondaire donc elles induisent leur destruction par le complément (système enzymatique) ou par des cellules phagocytaires (macrophage, lymphocytes T, PNN, monocytes) qui viennent se fixer à leur tour sur les Ig en formant alors le complexe immun (7).

I.4.3. Classes des Immunoglobulines

La nature des chaînes lourdes détermine la classe et la sous-classe des Ig.

Chez l'homme, on distingue 5 classes d'Ig dite isotopes ayant chacune un type de chaîne lourde différent : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE par ordre de concentration décroissante dans le sérum humain normal. Au sein d'une même classe d'Ig, il peut exister des sous-classes correspondant à des variations structurales de la chaîne lourde à l'intérieur de la classe. Ainsi, il existe 4 sousclasses d'IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) caractérisées, respectivement, par les chaînes lourdes γ_1 , γ_2 , γ_3 et γ_4 et 2 sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2) avec des chaînes lourdes α_1 et α_2 (7).

II. MYELOME MULTIPLE

II.1. Historique

Depuis les temps anciens, les premiers cas de myélome multiple ont probablement été trouvés chez des momies égyptiennes mais aussi des squelettes amérindiens ont montré des signes de la présence de la maladie (8).

Les premiers cas documentés, cependant, ont eu lieu dans le milieu du 19^{ème} siècle à Londres. En 1844, 39 ans Sarah Newbury a succombé après quatre années de graves maux de dos et multiples fractures osseuses. L'autopsie montra une intense vascularisation médullaire et des parties de son sternum avaient été remplacées par une substance rouge. Cette même substance a été constatée lors de l'autopsie de commerçant Thomas McBean quelques années plus tard.

La découverte du myélome multiple été faite par le médecin russe, Von Rustizky. Il avait utilisé le "myélome multiple " pour décrire la maladie en 1873, décrivant huit tumeurs de la moelle osseuse qu'il avait trouvée lors d'une autopsie (8).

La maladie a été également connue comme la maladie de Kahler, après l'un des premiers cas les plus remarquables en juillet 1879. Dr Otto Kahler examiné et traité un médecin de 46 ans

avec la maladie. A la mort du médecin en 1887, l'autopsie a révélé cette même grande masse de cellules rondes rouges dans ses côtes et ses vertèbres. Kahler a également été en mesure d'égaliser les protéines urinaires anormales trouvées dans le médecin avec ceux découverts dans McBean auparavant. Le concept de plasma sanguin a été découvert à cette époque aussi, et le cas de Kahler a suscité un intérêt dans la maladie (8).

II.2. Définition

Le myélome multiple ou la maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale incontrôlée des plasmocytes. Elle est caractérisée par la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale complète (IgG, IgA, IgM et rarement IgD et IgE) ou incomplète (chaîne légère kappa ou lambda) (9).

II.3. Epidémiologie

Le myélome multiple représente près d'1% des pathologies cancéreuses et 13% des cancers hématologiques avec une incidence variable selon les pays et les ethnies. En France, le taux d'incidence en 2012 est de 4,2 chez les hommes et de 2,0 chez les femmes, aux USA il est de 5,6 mais dans la population d'origine africaine il est de 11,1. Au Maghreb, l'incidence est de 1,1 en Algérie et au Maroc et de 1,4 en Tunisie en 2004 (10).

L'âge moyen au diagnostic est, de 70 ans mais 40% des patients ont moins de 65 ans et 2% moins de 40 ans. La fréquence de la maladie augmente avec l'âge. La survie à 10 ans actuellement, lors d'une prise en charge optimale (8).

II.4. Physiopathologie

Le MM est caractérisé par l'existence d'anomalies cytogénétiques nombreuses et complexes, numériques et structurales. Les études de l'oncogenèse, au de cette hémopathie, ont mis en évidence la présence d'une translocation chromosomique dans les plasmocytes qui lui confèrent l'immortalité (11).

Cette translocation se situe au niveau du locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (IgH), localisé sur le chromosome 14 (14q32) (Tableau 1) (12).

Locus	Oncogène	Incidence approximative
11q13	Cycline D1	15%
6p21	cycline D3	4 %
4p16.3	FGFR3	12 %
16q23	MAF5	10 %
8p24	e-mye	< 10 %
20q11	MAFB	< 5 %
11q23	MLL	Rare
12p13	Cycline D2	Rare

Tableau 1. Principales translocations observées au cours du myélome multiple (12).

Le plasmocyte malin est donc une cellule complexe avec une diversité morphologique, phénotypique mais aussi cytogénétique. Alors il existe des marqueurs phénotypiques qui signent la malignité du plasmocyte et que la population tumorale n'est pas homogène. Ainsi, le niveau d'expression du CD45 permet de distinguer, au sein de la population tumorale, deux populations distinctes sous la dépendance de deux facteurs exogènes majeurs dans la physiopathologie de la maladie : l'interleukine-6 (IL-6) et le récepteur de type 1 du facteur de croissance de type insuline (IGF-1R) (12).

L'interleukine-6 (IL-6), synthétisée par les plasmocytes clonaux eux-mêmes et par les cellules de leur microenvironnement, est le facteur de croissance essentiel du myélome multiple.

Il est de plus l'un des facteurs stimulant l'activité des ostéoclastes, résultant en une augmentation de la résorption osseuse responsable des manifestations osseuses du myélome multiple et de l'hypercalcémie (12).

II.5. Manifestations cliniques

Dans les rares cas, les patients sont asymptomatiques, sinon ils présentent une altération de l'état général, des douleurs osseuses diffuses et fractures qui présentent un signe d'appel classique du MM, et des signes d'insuffisance médullaire : anémie (pâleur, fatigue, dyspnée), thrombopénie (épistaxis, hémorragie) et neutropénie (sensibilité aux infections).

Des complications peuvent survenir lors de l'évolution de la maladie telle que des céphalées, vertiges dus à l'hyperviscosité sanguine, manifestations neurologiques par tassement vertébral et compression des nerfs, ou encore polydipsie, polyurie, nausées, vomissements provoqués

par l'hypercalcémie et complications rénales multifactorielles (dépôt des chaînes légères d'immunoglobuline) (9).

II.5.1. Formes cliniques

1-Myélome multiple asymptomatique (« SMOLDERING MYELOMA ») : Il correspond à un MM cliniquement stable pendant des années avant que la chimiothérapie ne soit nécessaire. L'évolution peut être définie par l'augmentation de la masse tumorale (13).

2-Myélome multiple asymptomatique : Le MM est considéré comme symptomatique s'il présente une atteinte d'organe cible abrégé selon l'acronyme «CRAB» (calcium, renal insufficiency, anemia or bone lesions). Les critères d'atteintes des systèmes précités sont précisés dans le (Tableau 2) (14) . D'autres atteintes «d'organe cible», plus rares, constituent également un critère diagnostique de myélome symptomatique:

- des infections bactériennes récurrentes (>2 épisodes en 12 mois)
- un syndrome d'hyperviscosité.

***C – Calcium: taux sérique >0,25 mmol/l de la limite supérieure de l'intervalle de référence ou >2,75 mmol/l**

***R – Insuffisance rénale: créatinine sérique >177 µmol/l**

***A – Anémie: hémoglobine**

***B – (Bone lesions): lésions osseuses lytiques ou ostéoporose avec fractures et compression**

Autre – Infections bactériennes récurrentes (>2 épisodes en 2 mois), amyloïdose, hyperviscosité symptomatique

Tableau 2. Critères CRAB (14).

3- SYNDROME POEMS : C'est une pathogénie encore inconnue, associe une polyneuropathie périphérique sensitivomotrice,organomégalie, endocrinopathie, composant monoclonal, et anomalies cutanées (hyperpigmentation) (15).

4- PLASMOCYTOME SOLITAIRE OSSEUX : Il provoque fréquemment une atteinte vertébrale mais son diagnostic nécessite l'obtention de critères stricts : lésion osseuse unique due à une infiltration par des plasmocytes clonaux ; examen médullaire à distance de la lésion normal sans maladie clonale ; radiographies standards du squelette et IRM du rachis normales

; absence d'anémie, d'hypercalcémie, ou d'atteinte rénale due à un MM ; absence ou faible taux du composant monoclonal dans le sérum et les urines, et absence d'hypogammaglobulinémie (13).

II.5.2. Classification

Dès 1975, la classification de Salmon et Durie été utilisée. Cette classification repose sur l'appréciation de la masse tumorale en fonction de différents paramètres. Le (Tableau 3) montre les différents stades de cette classification (16).

Stade	Critères	Nombre total de cellules myélomateuses
I	Tous les suivants : Hémoglobine > 10 g/100 mL Calcémie normale Cote osseuse 0 ou lésion solitaire Taux du composant monoclonal sérique : IgG < 50 g/L IgA < 30 g/L Taux de composant monoclonal urinaire < 4 g/24 h	$< 0,6 \times 10^{12}/m^2$ (masse tumorale faible)
II	Un critère au moins de stade I manquant et aucun critère de stade III	$> 0,6 \times 10^{12} < 1,2 \times 10^{12}/m^2$ (masse tumorale intermédiaire)
III	Un ou plus des suivants : Hémoglobine < 8,5 g/L Calcémie > 3 mmol/L Cote osseuse 3 Taux de composant monoclonal sérique : IgG > 70 g/L IgA > 50 g/L Taux de composant monoclonal urinaire > 12 g/24 h	$> 1,2 \times 10^{12}/m^2$ (masse tumorale forte)

Tableau 3. Classification par stades du myélome multiple proposée par Durie et Salmon (16).

Depuis 2005, l'International Staging System (ISS) donne une nouvelle classification. Elle se base sur le dosage de la $\beta 2$ microglobuline et de l'albumine. Elle permet de classer le myélome en trois stades selon la médiane de survie (Tableau IV)(16).

Stade	Critères	Survie (médiane)
I	Bêta2-m < 3,5 mg/l + albuminémie > ou = 35 g/l	62 mois
II	Ni stade I, ni stade III	44 mois
III	Bêta2-m > ou = 5,5 mg/l	29 mois

Tableau 4. Classification par stades du myélome multiple proposée par ISS (16)

II.6. Diagnostic biologique

Le bilan recommandé par l'IMWG au diagnostic d'un MM comporte :

- une évaluation de la plasmocytose médullaire (17) :
 - myélogramme
 - biopsie médullaire
- une évaluation du composant monoclonal avec :
 - électrophorèse des protéines sériques : mise en évidence du pic d'allure monoclonale et quantification du pic.
 - immunofixation des protéines sériques : confirmation du caractère monoclonal et caractérisation de l'isotype de l'immunoglobuline.
 - protéinurie avec recherche de chaînes légères libres urinaires : l'électrophorèse et immunofixation des protéines à partir d'un recueil d'urine de 24 heures.
 - dosage des chaînes légères libres sériques (chaîne légère libre clonale et différentiel kappa/lambda) en l'absence de contribution des autres examens immunochimiques dans le sang (17).
- une évaluation des critères CRAB pour confirmation du caractère symptomatique du myélome :
 - hémogramme avec frottis sanguin et évaluation du taux de réticulocytes, anémie normochrome, normocytaire arégénérative ; en complément : recherche d'une neutropénie et/ou d'une thrombopénie (insuffisance médullaire) et d'une plasmocytose sanguine tumorale (leucémie à plasmocyte).
 - calcémie : mesure de la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie.
 - créatininémie : mesure de la clairance de la créatinine.
 - bilan radiologique du squelette, comportant des clichés standard du crâne, du rachis complet, du bassin, du thorax et des grills costaux, des fémurs et des humérus.
 - IRM du rachis et du bassin.
 - scanner si un bilan complémentaire est nécessaire sur une lésion osseuse (17).

II.7. Traitement et stratégie thérapeutique

Bien que le MM reste, de nos jours, une maladie incurable, l'avènement, ces dix dernières années, de nouveaux agents thérapeutiques (inhibiteurs du protéasome et des IMiDs) ont significativement amélioré le pronostic des patients.

II.7.1 Myélome multiple asymptomatique

Le MM asymptomatique représente 10 à 15 % des myélomes. En l'état des connaissances, aucun traitement n'est recommandé pour les myélomes asymptomatiques et seule une surveillance est préconisée (18).

Pour la surveillance des patients, les recommandations en 2010 de l'IMWG préconisent de répéter le bilan deux à trois mois après le diagnostic (électrophorèse des protéines sériques, électrophorèse et immunofixation des protéines dans les urines de 24 heures, NFS, calcémie, créatininémie). Si les résultats sont stables, les examens seront de nouveau répétés tous les quatre à six mois pendant un an, puis tous les six à 12 mois. En cas de progression d'une anomalie à l'un des examens, des radiographies du squelette à la recherche de lésions osseuses doivent être réalisées (19).

II.7.2 Myélome multiple symptomatique

La considération thérapeutique dans le myélome nécessite de distinguer deux groupes de patients, ceux éligibles à un traitement intensif (moins de 65 ans, voire 70 ans pour certains et absence de co-morbidité importante) de ceux non éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) (de façon générale, les patients de plus de 65 ans) (20).

L'avènement de l'ASCT dans les années 1980 et des nouveaux agents dans les années 2000 a permis des progrès importants dans le traitement des myélomes du sujet jeune (21). L'autogreffe reste le traitement standard en première ligne du sujet jeune, associée aux nouveaux agents en induction, en consolidation et en maintenance (21).

De nombreuses études ont montré une corrélation entre la qualité de la réponse au traitement et les taux de survie sans progression et SG dans le myélome. Chez les sujets éligibles à un traitement intensif, d'où l'importance d'obtenir une réponse complète (RC).

Le traitement d'induction a longtemps été l'association VAD (vincristine, adriamycine et dexaméthasone). L'utilisation des nouveaux agents Bortezomib, thalidomide et lénalidomide, a permis d'améliorer les réponses et notamment le taux de RC avant la procédure d'intensification (22). De nombreux schémas ont été étudiés. Actuellement, en Algérie, le traitement d'induction de référence est l'association de triplet (Bortezomib, thalidomide et dexaméthasone) (23). Ce traitement permet le meilleur rapport efficacité/tolérance à ce jour. Le schéma thérapeutique est constitué de Bortezomib (1,0 mg/m² aux jours 1, 4, 8, 11), thalidomide 100 mg par jour et dexaméthasone (40 mg par jour de j1 à j4 et de j8 à j11). Trois cycles sont réalisés avant le recueil de cellules souches

hématopoïétiques et l'intensification thérapeutique. Le taux de réponse global s'élève à 93 % avec 51 % de RC et très bonne réponse partielle. La principale toxicité rencontrée est la neuropathie périphérique liée au Bortezomib et au thalidomide chez 56 % des patients dont 14 % de grade supérieur ou égal à 3. Le risque thrombotique lié au thalidomide nécessite une prophylaxie, selon les facteurs de risques individuels. Une prophylaxie des infections à *Herpes viridae* par valaciclovir est nécessaire avec le Bortezomib (23).

CHAPITRE 2 : BORTEZOMIB

I. VOIE UBIQUITAIRE

I.1. Le système ubiquitine–protéasome

Le système ubiquitine–protéasome est responsable de la dégradation de la majorité des protéines intracellulaires (24). Il participe ainsi à la régulation du niveau d'expression de protéines impliquées dans le cycle cellulaire et la mort programmée (apoptose). Le système ubiquitine–protéasome joue donc un rôle central dans la régulation de ces deux processus.

Une dérégulation du protéasome est ainsi susceptible de participer à l'oncogénèse

. Le protéasome est un complexe multimérique composé de plusieurs enzymes protéolytiques (Figure 4). Les molécules d'ubiquitines vont se fixer de façon covalente aux protéines destinées à être dégradées : c'est le processus « d'ubiquitination », catalysé par l'action séquentielle de plusieurs enzymes, E1, E2 et E3 (Figure 4). La fixation de l'ubiquitine sur les protéines permet leur captation par le protéasome, et on fine. Leur dégradation (24).

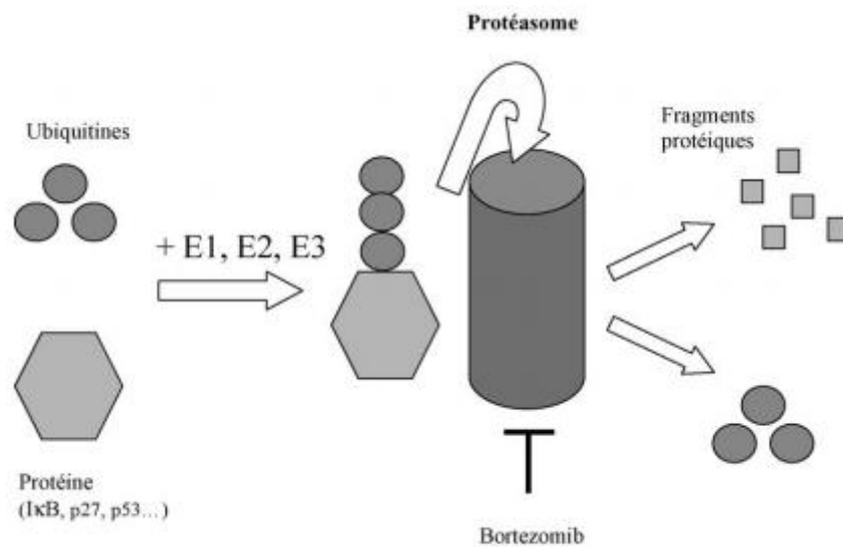


Figure 4. Représentation schématique du système ubiquitine–protéasome (24).

I.2. Effet antitumoral de l'inhibition du protéasome

L'inhibition pharmacologique du protéasome induit in vitro la mort de cellules tumorales. Le protéasome est nécessaire à la survie de toute cellule mais les cellules tumorales apparaissent

beaucoup plus sensibles que les cellules saines à son inhibition. Cela suggère qu'un fonctionnement dérégulé du protéasome procure un avantage aux cellules tumorales. L'activité accrue du protéasome dans les cellules tumorales semble en particulier participer à la résistance à l'apoptose qui est une caractéristique commune à la plupart des tumeurs malignes (24).

Les mécanismes de l'hyperactivité du protéasome dans les tumeurs malignes ne sont pas parfaitement élucidés mais pourraient impliquer la surexpression de certaines de ses sousunités enzymatiques et d'enzymes responsables de l'ubiquitination. Il n'a cependant pas été mis en évidence de mutations spécifiques au niveau des gènes du protéasome. Le protéasome est capable de dégrader un très grand nombre de protéines. Une augmentation de son activité peut ainsi conduire à une diminution de la concentration de protéines nécessaires à l'apoptose et à l'arrêt du cycle cellulaire. Il a ainsi été montré dans des lignées tumorales une dégradation accrue par le protéasome de :

- I κ B : inhibiteur du facteur de transcription NF κ B lui-même impliqué dans la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'invasion tumorale, et l'angiogénèse ;
- p53 qui joue un rôle central dans la réponse cellulaire au stress génotoxique en régulant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose ;
- Inhibiteurs de kinases dépendantes des cyclines : p21 et p27 qui bloquent la progression du cycle cellulaire ;
- Bax qui possède des propriétés pro-apoptotiques. Le Bortezomib ou PS-341 est un inhibiteur synthétique du protéasome. In vitro, le Bortezomib est capable d'induire l'apoptose ou l'arrêt du cycle cellulaire de certaines lignées tumorales. Dans certains modèles, cet effet semble surtout lié à une restauration des fonctions d'I κ B et de p27.

L'inhibition du protéasome est également susceptible, du fait de son action pro-apoptotique d'accroître la sensibilité des cellules tumorales aux cytotoxiques. En empêchant la dégradation des topo-isomérases I et II, il pourrait restaurer la sensibilité des cellules tumorales aux inhibiteurs de topo-isomérases I (irinotecan, topotecan) et II (anthracyclines, étoposide). Un catabolisme accru des topo-isomérases est en effet un mécanisme de résistance des cellules tumorales aux anthracyclines, à l'étoposide et aux camptothécines (24).

II. BORTEZOMIB

II.1. Historique

Le maintien de l'homéostasie au sein de la cellule et sa capacité à répondre aux signaux environnementaux dépend essentiellement de la dégradation de ses protéines de régulation et des inhibiteurs de celle-ci. Le protéasome, qui est responsable de l'élimination de plus de 80% des protéines cellulaires, est apparu comme une excellente cible dans la thérapeutique anticancéreuse, d'autant plus que les cellules tumorales se sont montrées plus sensibles à l'effet pro-apoptotique produit par l'inhibition du protéasome que les cellules saines dans les études précliniques.

II.2. Définition

Le Bortezomib est un médicament anti-cancéreux, on l'utilise en combinaison avec d'autres médicaments pour traiter le myélome multiple chez les personnes qui n'ont pas reçu de traitement auparavant et pour traiter la récurrence du myélome multiple. On utilise également le Bortezomib pour traiter le lymphome du manteau chez les personnes qui n'ont pas reçu de traitement auparavant, celles qui ne peuvent recevoir une greffe de cellules souches et chez celles qui sont devenues résistantes aux autres médicaments ou qui ont subi une récurrence de cette maladie (25).

II.3. Nomenclature et classe thérapeutique

Classe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques

Code ATC : Antinéoplasiques et immunomodulateurs : L

Antinéoplasiques : L01

Autres antinéoplasiques : L01X

Autres antinéoplasiques : L01XX

Bortezomib : L01312 (26).

II.3. Caractéristiques chimiques du Bortezomib

Nom chimique : acide [(1R)-3-méthyl-1-[[[(2S)-3-phényl-2-(pyrazine-2-carbonylamino)propanoyl]amino]butyl]boronique .

Formule chimique brute : C₁₉H₂₅BN₄O₄.

Formule chimique développée :

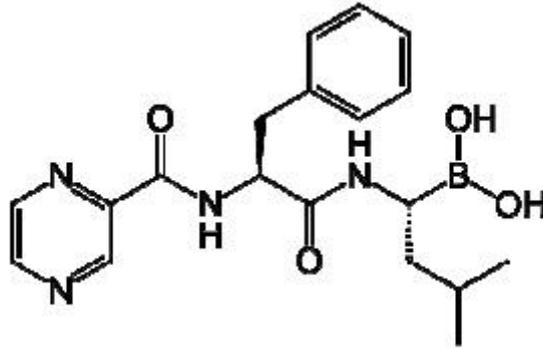


Figure 5. Structure du Bortezomib (26).

Masse molaire : $384,237 \pm 0,026 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

N° CAS : 179324-69-7

Excipient de la spécialité : mannitol

Toxicité pour le manipulateur : oui

pKa : 13,82

Spectre UV-visible : pic d'absorption à 270 nm

Produits de dégradation : deux référencés (26).

II.4. Présentation pharmaceutique

Le Bortezomib est commercialisé sous le nom de Velcade®. Il est disponible sous forme de poudre blanche à blanc cassé, dans des flacons dosés à 1 mg ou 3,5 mg sous forme d'ester boronique, avec le mannitol pour excipient. Il nécessite une reconstitution avec une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9% (27).

II.5. Propriétés pharmacocinétiques :

II.5.1. Absorption

Après administration en bolus intraveineux d'une dose de 1,0 mg/m² et 1,3 mg/m² à 11 patients ayant un myélome multiple et une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min, les pics plasmatiques moyens après la première injection de Bortezomib étaient de 57 et 112 ng/ml respectivement. Après les injections suivantes, les pics plasmatiques moyens observés variaient de 67 à 106 ng/ml à la dose de 1,0 mg/m² et de 89 à 120 ng/ml à la dose de 1,3 mg/m². 80,18%-122,80% (27).

II.5.2. Distribution

Le volume de distribution moyen (Vd) du Bortezomib variait de 1659 l à 3294 l après une injection unique ou des injections répétées par voie intraveineuse de 1,0 mg/m² ou 1,3 mg/m² chez des patients ayant un myélome multiple. Ceci suggère que le Bortezomib se distribue largement dans les tissus périphériques. Sur un intervalle de concentrations de Bortezomib compris entre 0,01 et 1,0 µg/ml, la liaison aux protéines in vitro atteignait en moyenne 82,9 % dans le plasma humain. Le pourcentage de Bortezomib lié aux protéines plasmatiques n'était pas concentration-dépendant (27).

II.5.3. Elimination

La demi-vie d'élimination (t_{1/2}) moyenne du Bortezomib après administrations multiples variait de 40 à 193 heures. Le Bortezomib est éliminé plus rapidement après la première injection par rapport aux injections suivantes. Les moyennes de clairance corporelle totale étaient de 102 et 112 l/h après la première injection pour des doses de 1,0 mg/m² et 1,3 mg/m² respectivement et variaient de 15 à 32 l/h et de 18 à 32 l/h après les injections suivantes pour des doses de 1,0 mg/m² et 1,3 mg/m² respectivement (27).

II.6. Propriétés pharmacodynamiques :

IV.6.1. Pharmacodynamie

Le Bortezomib inhibe de façon très sélective le protéasome à partir d'une concentration de 10 µmol/L, il n'exerce aucune inhibition sur une large variété de récepteurs et de protéases sélectionnés, et il est 1 500 fois plus sélectif pour le protéasome que pour l'enzyme présentant l'affinité la plus proche. Le Bortezomib se dissocie du protéasome avec un t_{1/2} de 20 minutes, démontrant ainsi que l'inhibition du protéasome par le Bortezomib est réversible (27).

IV.6.2. Mécanisme d'action

Le Bortezomib est un inhibiteur du protéasome. Il est spécifiquement conçu pour inhiber l'activité chymotrypsine-like du protéasome 26S des cellules des mammifères. Le protéasome 26S est un large complexe protéique qui dégrade les protéines sur lesquelles est fixée l'ubiquitine. La voie ubiquitine - protéasome joue un rôle essentiel dans la régulation du renouvellement des protéines spécifiques, maintenant ainsi l'homéostasie à l'intérieur des cellules. L'inhibition du protéasome 26S empêche cette protéolyse ciblée et affecte de multiples cascades de signaux à l'intérieur de la cellule, entraînant finalement la mort de la cellule cancéreuse.

L'inhibition du protéasome par le Bortezomib affecte les cellules cancéreuses de nombreuses façons, incluant, mais de manière non limitative, l'altération des protéines régulatrices, qui contrôlent la progression du cycle cellulaire et l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kB).

L'inhibition du protéasome entraîne un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose. Le NF-kB est un facteur de transcription dont l'activation est nécessaire dans de nombreux aspects de la genèse tumorale, notamment la croissance et la survie cellulaires, l'angiogenèse, les interactions entre les cellules et les métastases. Dans le myélome, le Bortezomib affecte la capacité des cellules myélomateuses à interagir avec le micro-environnement de la moelle osseuse.

Des expérimentations ont démontré que le Bortezomib est cytotoxique sur divers types de cellules cancéreuses, et que les cellules cancéreuses étaient plus sensibles aux effets pro-apoptotiques de l'inhibition du protéasome que les cellules normales. Le Bortezomib entraîne une réduction de la croissance tumorale in vivo dans de nombreux modèles précliniques de tumeurs, dont le myélome multiple.

Les données d'études in vitro, ex vivo et sur modèles animaux avec le Bortezomib suggèrent une augmentation de la différenciation et de l'activité ostéoblastique et une inhibition de la fonction ostéoclastique. Ces effets ont été observés chez des patients atteints de myélome multiple avec ostéolyse avancée et traités par le Bortezomib (27).

II.7. Indications

Le Bortezomib est utilisé pour traiter le myélome multiple et son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée pour deux indications :

- Associé au melphalan et à la prednisone chez les patients naïfs de traitement et non éligibles à une chimiothérapie intensive suivie de greffe de moelle osseuse.
- En monothérapie chez les patients en progression ayant reçu un traitement antérieur et qui ont déjà eu ou ne peuvent pas avoir de greffe de moelle osseuse. Il faut savoir que la découverte du Bortezomib a engendré de nombreuses études cliniques sur le myélome, mais aussi sur d'autres cancers hématologiques, de type lymphome ou leucémie aigüe, et sur des tumeurs solides (pancréas, sein, poumon...) (27).

II.8. Posologie

II.8.1. Posologie en monothérapie

Bortezomib 1 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse ou sous cutané à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 21 jours. Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Il est recommandé que les patients reçoivent 2 cycles de Bortezomib après confirmation de la réponse complète. Il est également recommandé que les patients répondeurs mais n'obtenant pas une rémission complète reçoivent un total de 8 cycles de traitement par Bortezomib. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib (27).

II.8.2. Posologie en association

Le Bortezomib est administré, en association au melphalan par voie orale et à la prednisone par voie orale sur 9 cycles thérapeutiques de 6 semaines dans le protocole MPV. Au cours des cycles 1 à 4, Bortezomib est administré deux fois par semaine (aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32). Au cours des cycles 5 à 9, Bortezomib est administré une fois par semaine à J1, 8, 22 et 29 et le melphalan et la prednisone doivent être administrés par voie orale à J1, 2, 3 et 4 de la première semaine de chaque cycle.

VELCADE deux fois par semaine (Cycles 1-4)												
Semaine	1				2		3	4		5		6
Vc (1,3 mg/m ²)	J1	--	--	J4	J8	J11	Période sans traitement	J22	J25	J29	J32	Période sans traitement
M(9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	J1	J2	J3	J4	--	--	Période sans traitement	--	--	--	--	Période sans traitement
VELCADE une fois par semaine (Cycles 5-9)												
Semaine	1				2	3	4	5	6			
Vc (1,3 mg/m ²)	J1	--	--	--	J8	période sans traitement	J22	J29	période sans traitement			
M(9 mg/m ²) P(60 mg/m ²)	J1	J2	J3	J4	--	période sans traitement	--	--	période sans traitement			

Vc = VELCADE; M = melphalan, P = prednisone

Tableau 5. Schéma posologique recommandé de Bortezomib en association au melphalan et à la prednisone (27).

Le Bortezomib est administré, en association à la dexaméthasone et au thalidomide selon le schéma thérapeutique suivant :

- Bortezomib 1 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse ou sous cutané à la posologie recommandée de 1,3 mg/m² de surface corporelle deux fois par semaine pendant deux semaines les jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de traitement de 28 jours. Cette période de 4 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib.
- La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg les jours 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par Bortezomib.
- Le thalidomide est administré par voie orale à la dose quotidienne de 50 mg les jours 1 à 14 et s'il est bien toléré la dose est augmentée à 100 mg les jours 15 à 28, puis elle peut être ensuite de nouveau augmentée à 200 mg par jour à partir du cycle 2 (voir Tableau 4).

Quatre cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés. Il est recommandé que les patients ayant au moins une réponse partielle reçoivent 2 cycles supplémentaires (27).

Vc+ Dx	Cycles 1 à 4			
	Semaine	1	2	3
	Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement
Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-	
Vc+Dx+ T	Cycle 1			
	Semaine	1	2	3
	Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement
	T 50 mg	Quotidiennement	Quotidiennement	-
	T 100 mg ^a	-	-	Quotidiennement
	Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-
	Cycles 2 à 4 ^b			
	Vc (1,3 mg/m ²)	Jour 1, 4	Jour 8, 11	Période sans traitement
	T 200 mg ^a	Quotidiennement	Quotidiennement	Quotidiennement
	Dx 40 mg	Jour 1, 2, 3, 4	Jour 8, 9, 10, 11	-

Vc=VELCADE; Dx=dexaméthasone; T=thalidomide

^a La dose de thalidomide est augmentée à 100 mg à partir de la semaine 3 du cycle 1 seulement si la dose de 50 mg est tolérée, puis à 200 mg à partir du cycle 2 si la dose de 100 mg est tolérée.

^b Jusqu'à 6 cycles peuvent être administrés aux patients ayant obtenus au moins une réponse partielle après 4 cycles.

Tableau 6. Schéma posologique recommandé de Bortezomib en association au dexaméthasone et à la thalidomide (27).

II.9. Mode d'administration

Les flacons de 1 mg et 3,5 mg sont reconstitués respectivement avec 1 mL et 3,5 mL d'une solution de NaCl 0,9%. La dissolution complète demande moins de deux minutes. La solution obtenue a une concentration de 1 mg/mL et un pH compris entre 4 et 7. Elle doit être claire, incolore et exempte de particule.

L'administration se fait sous contrôle d'un médecin spécialiste, en bolus intraveineux de 3 à 5 secondes dans un cathéter périphérique ou central, suivi d'un rinçage avec une solution de NaCl 0,9% ou bien par voie sous cutané (27).

II.10. Contre-indications

Elles sont peu nombreuses : l'hypersensibilité au Bortezomib, ou l'un de ses excipients, l'insuffisance hépatique sévère, la pneumopathie infiltrative diffuse aiguë et l'atteinte péricardique (27).

II.11. Interactions médicamenteuses

Des études in vitro indiquent que le Bortezomib est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP). Par contre, les patients qui reçoivent du Bortezomib en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (exemple : kétoconazole, ritonavir) doivent être étroitement surveillés, de même qu'en association avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (exemple : rifampicine) car aucune donnée d'étude n'a été établie. Les patients sous antidiabétiques oraux peuvent nécessiter une surveillance étroite de leur glycémie et une adaptation de la dose de leurs antidiabétiques (27).

II.12. Précautions d'emploi et effets indésirables

Il existe des précautions d'emploi et des mises en garde pour trois populations particulières.

- En cas d'insuffisance hépatique : Le Bortezomib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Si elle est significative, elle peut avoir un impact sur l'élimination du Bortezomib et peut augmenter ainsi le risque d'interactions avec d'autres substances actives. Les patients dont la fonction hépatique est altérée doivent donc être traités avec prudence et une réduction de la dose doit être envisagée.

- En cas d'insuffisance rénale :

Il faut noter que l'une des complications fréquentes du myélome multiple est l'insuffisance rénale, notamment par précipitation des chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales.

- chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (ClCr > 20 ml/min) la pharmacocinétique du Bortezomib n'est pas influencée, le Bortezomib est prescrit à posologie usuelle.
- chez les patients insuffisants rénaux sévères (ClCr < 20 ml/min) la cinétique n'est pas connue.
- chez le patient dialysé le Bortezomib doit être administré après la dialyse.

- Dans la population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Plusieurs toxicités ont été identifiées lors de l'utilisation du Bortezomib, certaines très fréquentes, comme la toxicité gastro-intestinale, avec nausées, diarrhées, vomissements et constipation, ou des toxicités hématologiques qui touchent les trois lignées, avec thrombocytopenie, neutropénie et anémie. La thrombopénie est la plus fréquente, avec un nadir plaquettaire au jour 11 de chaque cycle de traitement, et une moyenne de 40% du taux plaquettaire initial. Avant chaque administration de Bortezomib, le taux de plaquettes devra être surveillé et le traitement sera adapté, reporté ou suspendu.

Le Bortezomib est aussi très fréquemment associé à des neuropathies périphériques, principalement sensitives dont les symptômes sont sensations de brûlures, hypo ou hyperesthésie, gêne, faiblesse musculaire. L'incidence de ces neuropathies périphériques augmente dès le début du traitement et atteint un pic au cours du cycle 5. Le traitement nécessite une évaluation neurologique qui peut amener à des modifications de la posologie et du schéma thérapeutique. Les informations disponibles sur les atteintes du système nerveux autonome et leur rôle dans les effets indésirables de type hypotension orthostatique ou constipation sévère avec iléus sont limitées.

La prophylaxie antivirale doit être envisagée chez les patients traités par Bortezomib puisque des études ont montré une fréquence globale supérieure de réactivation chez les patients traités avec le Bortezomib par rapport à ceux traités par melphalan/ prednisone seulement.

De nombreuses autres mises en garde ont été émises, dont la liste comprend, entre autres, le risque d'hypotension, de crise convulsive, d'insuffisance cardiaque, de désordre pulmonaire ou encore de syndrome de lyse tumorale chez les patients à forte masse tumorale initiale (27).

II.13. Données administratives

Bortezomib a obtenu une AMM européenne centralisée le 26 avril 2004, avec pour seule indication le traitement des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins deux traitements antérieurs et ayant présenté une progression de la maladie lors du dernier traitement. Cette indication s'appuie sur le rapport d'évaluation et sur l'avis favorable adopté par le comité des spécialités pharmaceutiques le 21 janvier 2004. En avril 2005, la Commission Européenne autorise l'utilisation de Bortezomib en première rechute chez les patients atteints de myélome multiple. Il est désormais indiqué pour le traitement du myélome multiple en progression chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur et qui ont bénéficié ou qui sont inéligibles pour une greffe de moelle osseuse. Une nouvelle extension d'AMM autorisée par l'EMA en juillet 2008 permet aujourd'hui son utilisation en association au melphalan et à la prednisone pour le traitement des patients atteints de myélome multiple non traité au préalable, non éligibles à la chimiothérapie intensive accompagnée d'une greffe de moelle osseuse.

C'est un médicament de liste I soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie. Il est inscrit sur la liste de rétrocession et est pris en charge en sus des GHS (28).

III. L'observance

On désigne par observance, adhésion au traitement, ou compliance (qui est un anglicisme), l'adéquation existant entre le comportement du patient et les recommandations de son médecin concernant un programme thérapeutique, qu'il s'agisse d'un traitement médicamenteux, d'une psychothérapie, de règles d'hygiène de vie, d'examen complémentaires à réaliser, ou bien encore de présence à des rendez-vous (29).

PARTIE 2 : PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE 1 : PRINCIPES DE REALISATION DE L'ETUDE

I. PROBLEMATIQUE

L'inhibiteur du protéasome Bortezomib a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis pour le traitement du myélome multiple en 2003. Malgré son efficacité notable, des problèmes d'effets secondaires tels que la neuropathie périphérique et la toxicité hématologique ont été rapportés chez 30% des patients traités par Bortezomib. Les effets secondaires associés au Bortezomib ont été atténués par l'administration sous-cutanée et une fois par semaine mais sa toxicité est toujours présente (30).

L'étude italienne Gimema MM-03-05 qui a utilisé le Bortezomib avec un schéma hebdomadaire montre une efficacité comparable avec le schéma bihebdomadaire utilisé dans l'étude Vista, mais avec une toxicité moindre.

Notre but est :

- Evaluer la toxicité de Bortezomib dans le traitement de MM symptomatique au niveau du service d'hématologie CHU Tlemcen
- Connaitre la fréquence d'apparition de ses effets secondaires.

II. Les objectifs de l'étude

II. 1. Objectif principal

- L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la toxicité de Bortezomib chez les patients atteints de MM symptomatique selon des critères différents (Age, sexe, voie d'administration, ...).

II. 2. Objectifs secondaires

- Comparer la fréquence d'apparition des signes des toxicités de Bortezomib avec des nouvelles molécules de la même famille telle que le Carfizomib.
- Evaluer l'observance thérapeutique des patients.

III. TYPE D'ETUDE

C'est une étude descriptive transversale dont on va :

- Décrire les fréquences d'apparition de tous les signes de toxicité liées au Bortezomib.
- Comparer les données obtenues dans notre étude avec d'autres études similaires.

IV. LIEU ET DUREE DE L'ETUDE

L'étude a été faite au niveau du service d'hématologie, CLCC Tlemcen. La durée de notre étude a été de 3 mois et s'est étalée du premier Janvier 2018 à la fin Mars 2018.

V. CRITERES DE SELECTION

V.1. Les patients interrogés

Nous avons inclus tous les patients atteints de MM symptomatique qui reçoivent un traitement à base de Bortezomib au niveau du service d'hématologie CLCC Tlemcen.

V. 2. Les critères d'inclusion de l'étude

- Patients âgés de plus de 18 ans.
- Patients atteints de MM symptomatique qui reçoivent un traitement à base de Bortezomib.

V. 3. Les critères de non inclusion de l'étude

- Patient ayant des troubles mnésiques ou refusant de répondre.

CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODE

I. Matériel

Le matériel utilisé pour notre étude est constitué de :

- Dossier médical du patient : Il représente la première source fournissant les renseignements de base sur le patient, notamment les pathologies associées, ses antécédents médico-chirurgicaux, individuels ou familiaux ;
- Résultats d'analyse biologique ;
- Score de MORISKY (Annexe 2) ;
- Questionnaire destiné au patient (Annexe 1) ;
- Logiciel Microsoft Office Word v.2013 ;
- Logiciel Microsoft Office Excel v.2013 ;

II. Méthode

L'étude consiste à analyser les effets secondaires apparue chez les patients atteints de MM et traité par le Bortezomib avec les informations relatives et leurs profils et les résultats d'analyses biologiques. Ces données sont obtenues à partir de son dossier médical et du questionnaire élaboré auquel le patient est invité à répondre.

Enfin, l'exploitation des données recueillies et des résultats obtenus permet d'évaluer la toxicité de Bortezomib qui va nous permettre de bien maitriser ce médicament.

II.1 Déroulement de l'étude

II.1.1 Collecte des données

Le dossier médical du patient est la première source du données consulté afin de définir son profil sanitaire, notamment les pathologies associées, ses antécédents chirurgicaux et familiaux et les résultats d'analyses biologique.

Ensuite, le patient ou son partenaire (si l'état de ce dernier ne le permet pas de répondre) est invité à répondre à un questionnaire dans la salle de soin après l'administration de son traitement. Ce questionnaire dure en moyenne 10 minutes. Il est très important d'utilisé des mots simples et des questions claire pour que le patient comprenne et donne des réponses correctes.

II.1.2 Analyse statistique

Les données statistiques collectées ont été rapportés dans le logiciel Microsoft Office Excel v.2013 afin de les organiser et de les analyser.

L'analyse descriptive se fait par le calcul des pourcentages pour la détermination des fréquences d'apparition des signes de toxicité.

CHAPITRE 3 : RESULTATS

I. Répartition des patients

I.1. Selon le sexe et l'âge

Notre étude a inclus 22 patients : 15 hommes et 7 femmes (Sex-ratio H/F = 2.14)

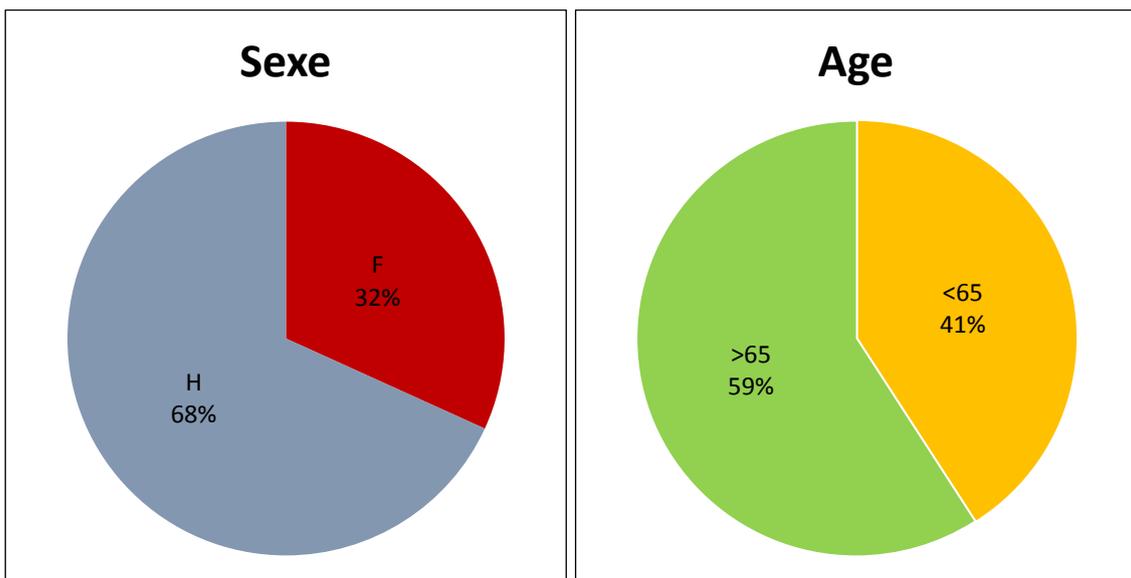


Figure 6. Répartition selon le sexe

Figure 7. Répartition selon l'âge

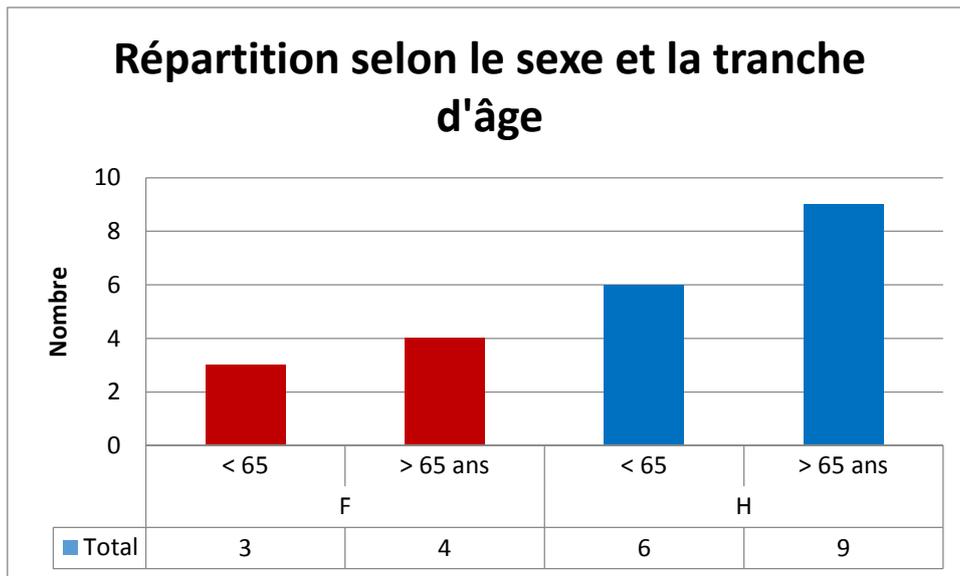


Figure 8. Répartition selon le sexe et l'âge

L'Age moyen de la population est de 65 ans \pm 11,29. Il y a 13 patients qui ont plus de 65 ans (59%) et 9 patients qui ont moins de 65 ans (41%); L'âge minimal étant de 41 ans et l'âge maximal de 81 ans.

	SEXE		Total
Sexe	H	F	-
Effectif	15	7	22
%	68%	32%	100%
Age minimal	41	46	41
Age maximal	81	76	81
Age moyen	64.53	66	65
Ecart type	11.54	11.56	11.26
Sex-ratio	2.14		

Tableau 7. Données selon le sexe.

Age	< 65 ans		> 65 ans		Total
Sexe	H	F	H	F	-

Effectif	6	3	9	4	
	9		13		22
%	41%		59%		100%
Age minimal	41		66		41
Age maximal	63		81		81
Age moyen	53.66		72.84		65
Ecart type	7.10		5.15		11.29
Sex-ratio	2.14				-

Tableau 8. Données selon d'âge.

I.2. Selon les photologies associées

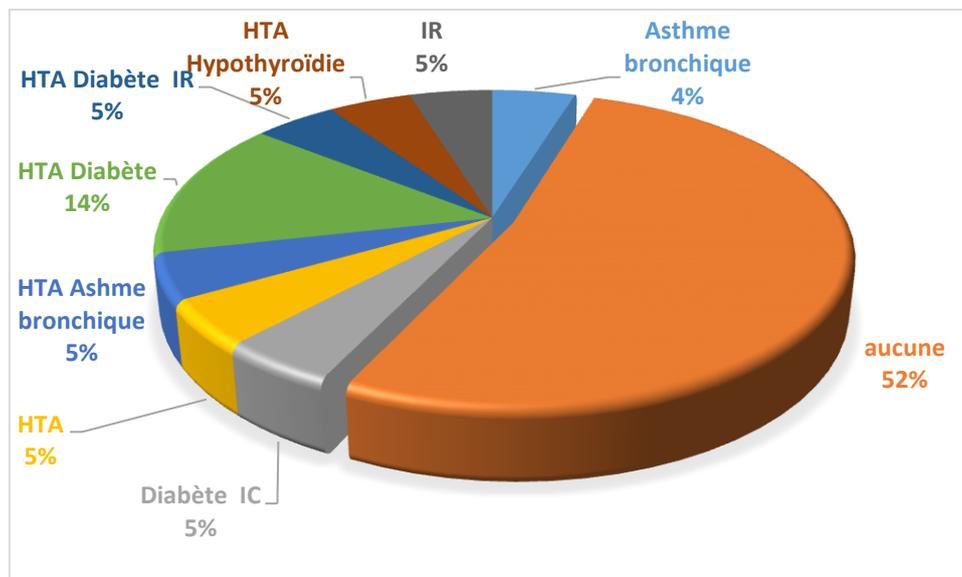


Figure 8. Répartition selon les comorbidités.

Au total, on a 7 pathologies associées dans notre échantillon dont l'hypertension artérielle est la plus répandue observée chez 7 patients (36%) suivie par le diabète observée chez 5 patients (23%), l'asthme observée chez 2 patients (9%), l'insuffisance rénale observée chez 2 patients (9%), l'insuffisance cardiaque observée chez un seul patient et l'hypothyroïdie observée chez un seul patient.

	HTA	Diabète	Asthme	IR	IC	Hypothyroïdie	Aucune
Effectif	8	5	2	2	1	1	12
%	36%	23%	9%	9%	4.5%	4.5%	50%
H	5	4	2	1	1	0	7
F	3	1	0	1	0	1	5
< 65	2	0	1	0	0	1	7
> 65	6	5	1	1	1	0	5

Tableau 9. Répartition de la population selon les pathologies associées.

I.4. Selon l'ISS

Selon la classification d'ISS 45% des patients sont au stade 3, 32% sont au stade 2 et seulement 23% sont au stade 1.

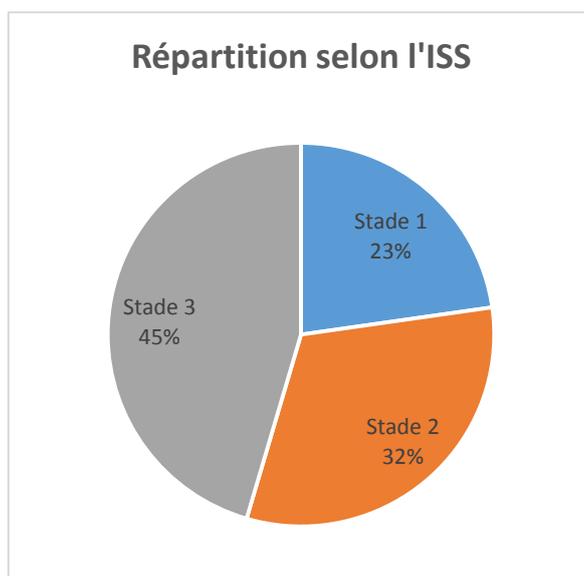


Figure 9. Répartition selon la classification ISS

I.4. Selon le type d'Ig

Le MM à IgG observé chez 13 patients (59%) de notre échantillon, le MM à IgA observé chez 8 patients et Le MM à Ig non définie observée chez 1 patient (5%).

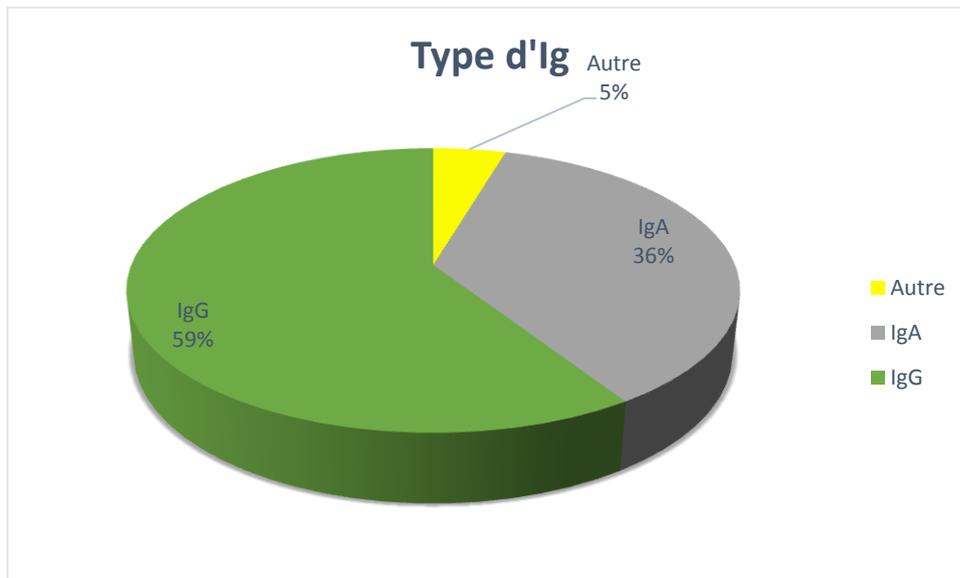


Figure 10. Répartition selon le type d'Ig

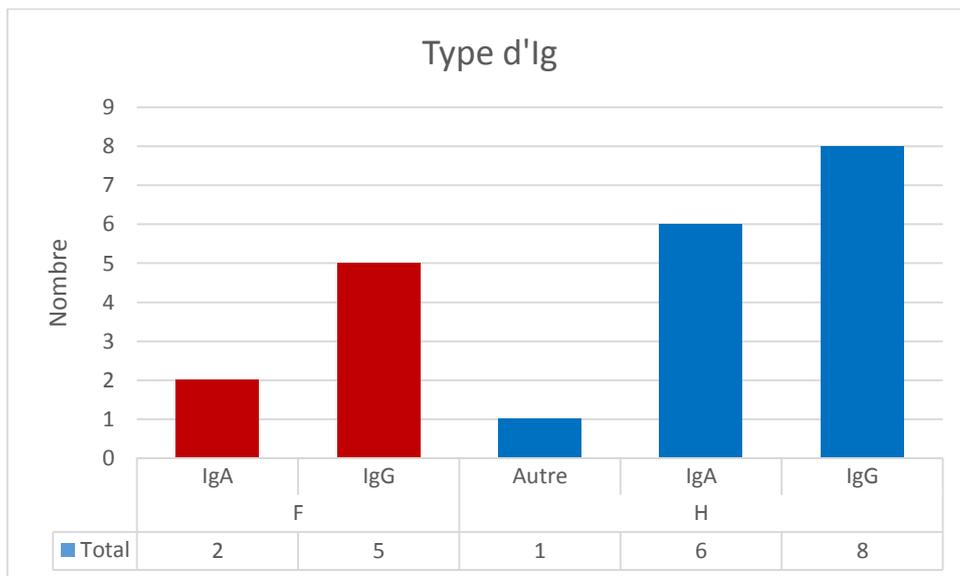


Figure 11. Répartition des types Igs selon le sexe.

Parmi les 15 hommes dans notre échantillon 8 (36%) d'entre eux présentent un MM à IgG, 6 (27%) présentent un MM à IgA et un cas présente un MM à Ig indéterminé. Pour les femmes 5 (23%) parmi eux présentent un MM à IgG et 2 (9%) présentent un MM à IgA.

	IgG	IgA	Autre	Total
Effectif	13	8	1	22
%	59%	36%	5%	100%
H	8	6	1	15
F	5	2	0	7
< 65	6	3	0	9
> 65	6	5	1	13

Tableau 10. Données selon les types Igs.

II. Toxicité de Bortezomib

II.1. Toxicité hématologique

II.1.1 Anémie

Nous avons constaté que 4 (18.18%) patients présentent une anémie de grade 1 et le même nombre (18.18%) présentent une anémie de grade 2. On a remarqué que les anémies de grade 3 et 4 sont absentes dans notre échantillon.

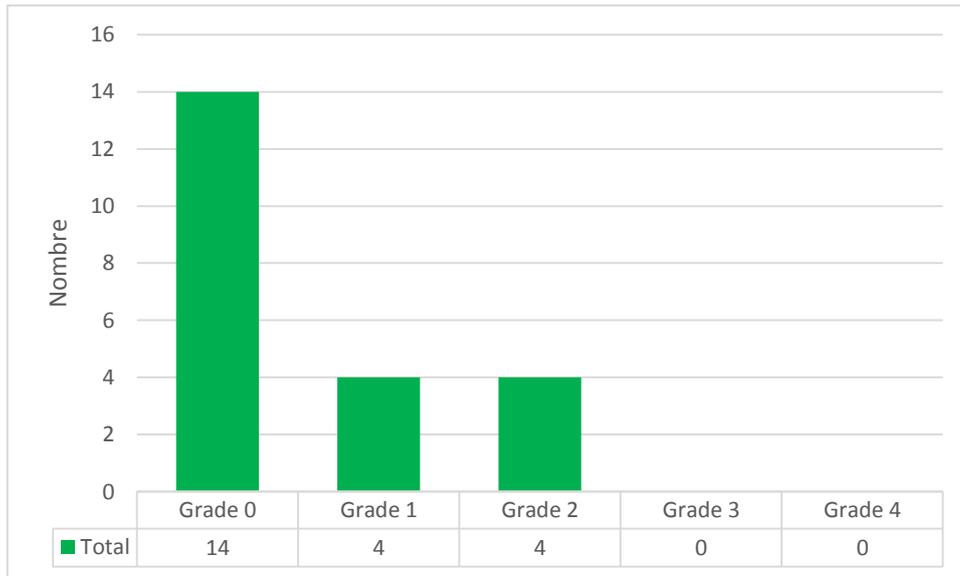


Figure 12. Répartition des grades d’anémie causée par le Bortezomib.

En terme de sexe nous avons constaté 2 hommes présentent une anémie de grade 1 et 2 présentent une anémie de grade 2. Pour les femmes 2 parmi eux présentent une anémie de grade 1 et une seule femme qui présente une anémie de grade 2.

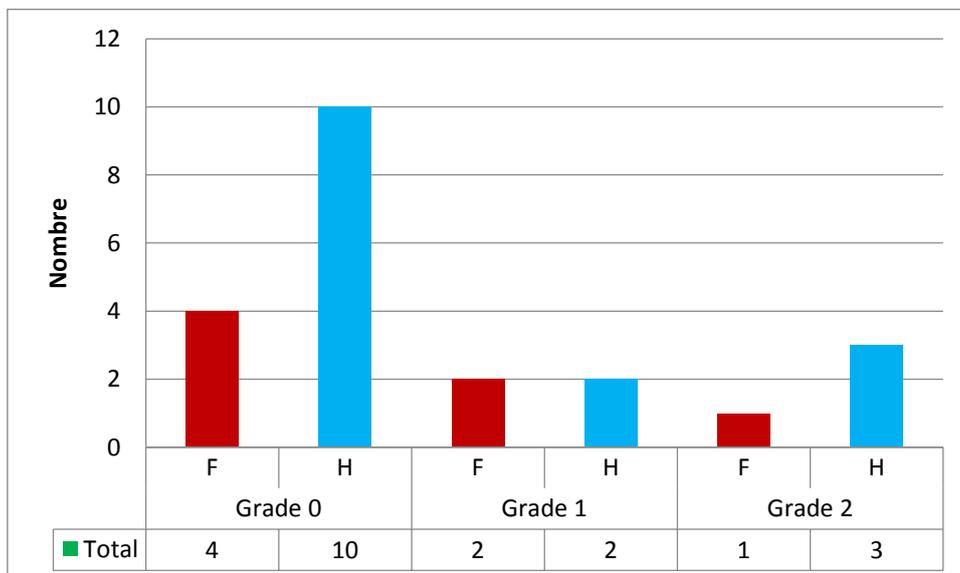


Figure 13. Répartition des anémies causées par le Bortezomib selon le sexe.

En terme d'âge 3 patients qui ont plus de 65 ans présentent une anémie de grade 1, 3 présentent une anémie de grade 3. Pour les patients qui ont moins de 65 ans un seul patient présente une toxicité de grade 1, un seul patient une toxicité de grade 2.

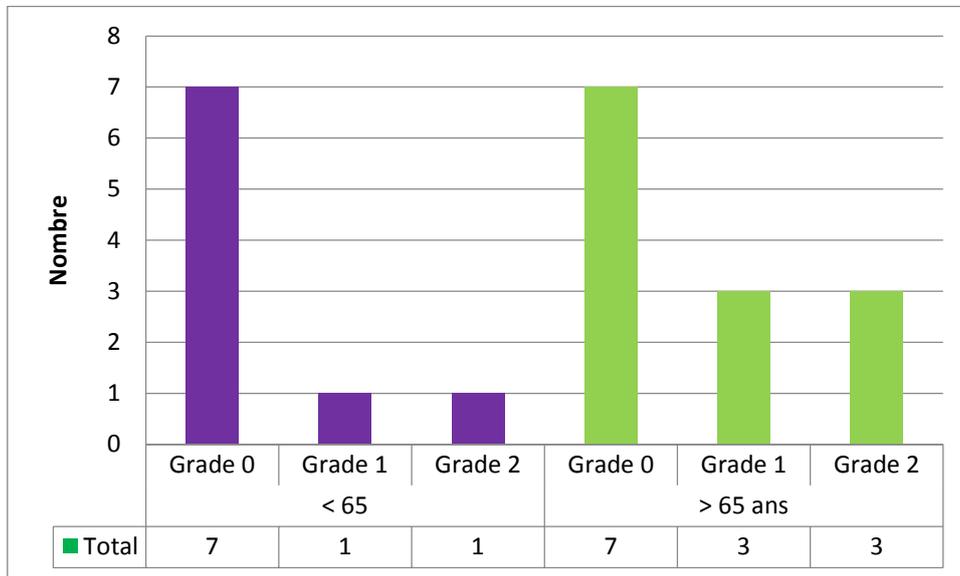


Figure 14. Répartition des anémies causées par le Bortezomib selon l'âge.

En terme de type d'Ig, pour les patients qui présentent un MM à IgG, 3 ont une anémie de grade 1 et un cas présente une anémie de grade 2. Pour les patients qui présentent un MM à IgA un seul patient présente une anémie de grade 1, 2 ont une anémie de grade 2.

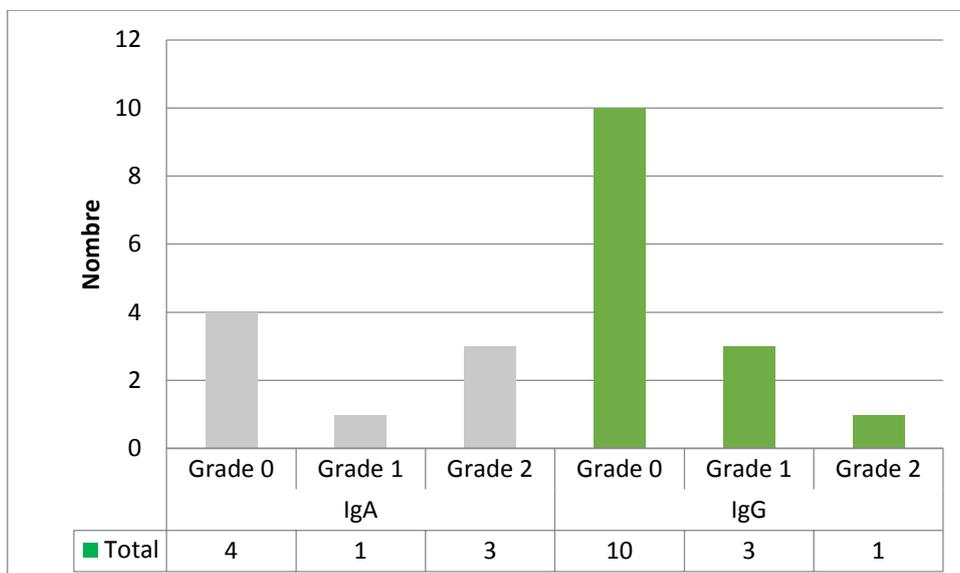


Figure 15. Répartition des anémies causées par le Bortezomib selon le type d'Ig.

Toxicité	Aucun signe	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Effectif	14	4	4	0	0	22
%	63.64%	18.18%	18.18%	0%	0%	100%
F	4	2	1	0	0	7
H	10	2	3	0	0	15
< 65	7	1	1	0	0	9
> 65	7	3	3	0	0	13
IgG	10	3	1	0	0	14
IgA	4	1	3	0	0	8

Tableau 11. Données des anémies causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.

II.1.2 Leucopénie

Dans notre échantillon étudié 2 (9.1%) présentent une leucopénie de grade 1 et 1 (4.54%) seulement qui présentent une leucopénie de grade 2, avec absence de leucopénie de grade 3 et 4.

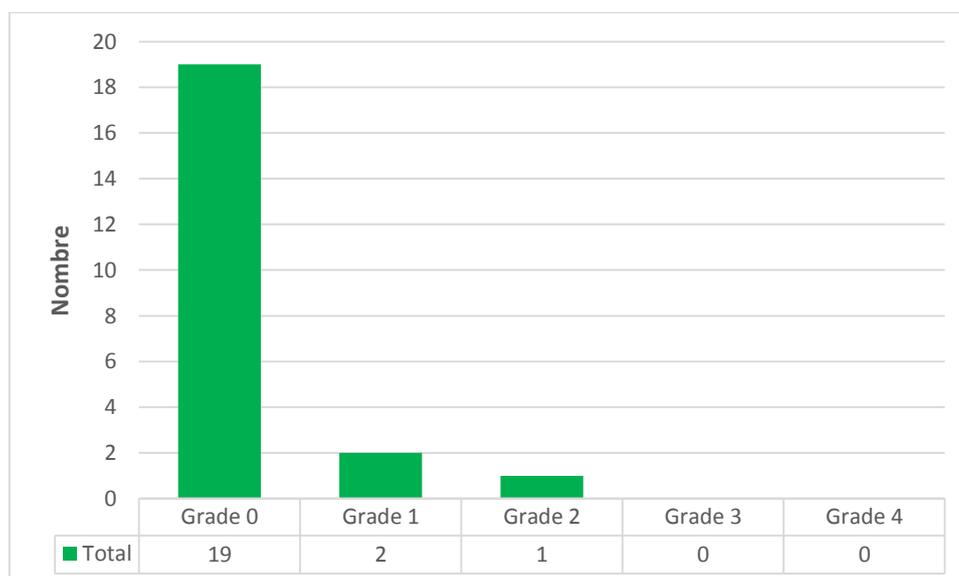


Figure 16. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib.

Selon le sexe un homme présente une leucopénie de grade 1 et un autre une leucopénie de grade 2. Pour les femmes une seule présente une leucopénie de grade 1.

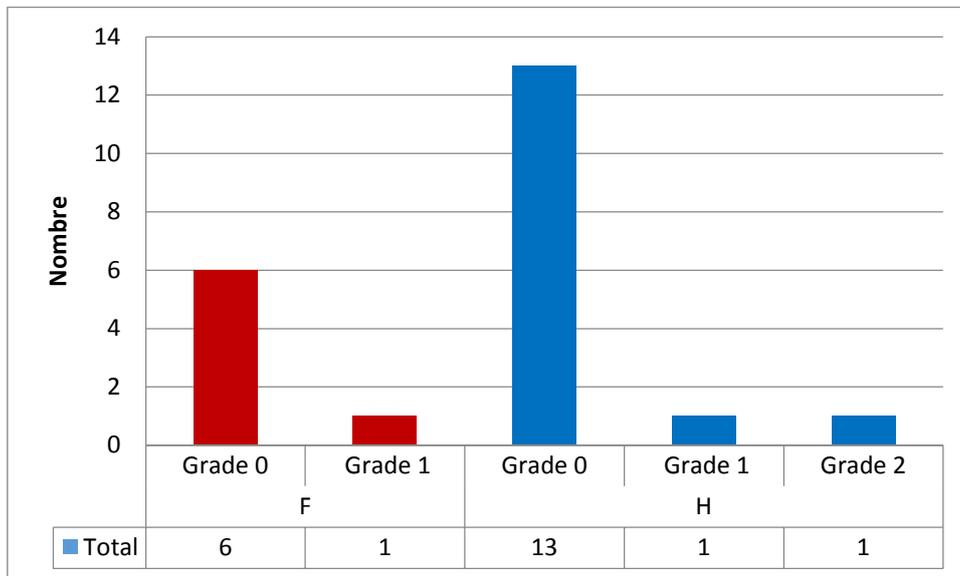


Figure 17. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon le sexe.

Selon l'âge 8 patients ont <65 un seul patient présente une leucopénie de grade 1. Pour qui ont > 65 ans, 1 patient présente une leucopénie de grade 1 et un patient présente une leucopénie de grade 2.

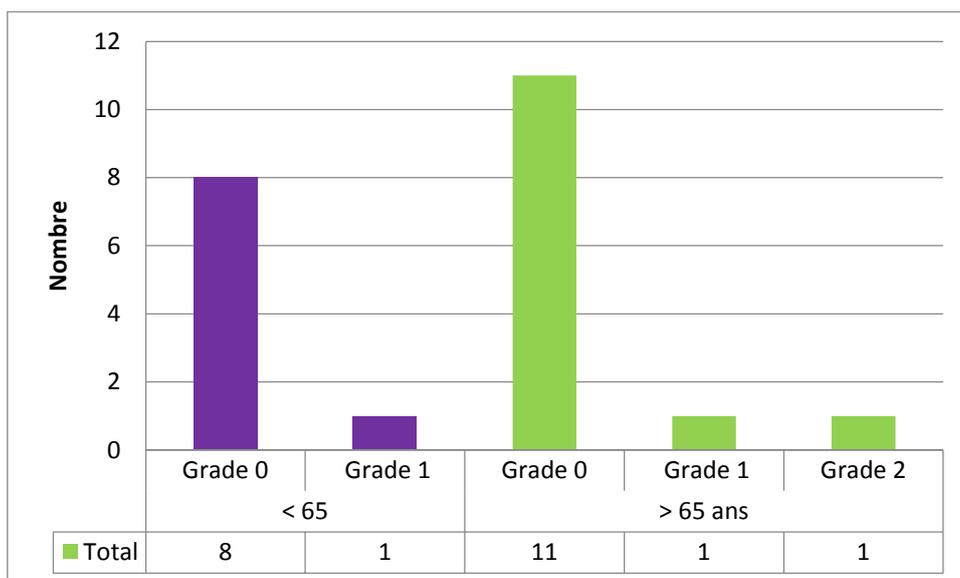


Figure 18. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon l'âge.

Selon le type Ig, un seul patient à MM à IgG présente une leucopénie de grade 2. Pour les patients à MM à IgA, 2 d'entre eux présentent une leucopénie de grade 1.

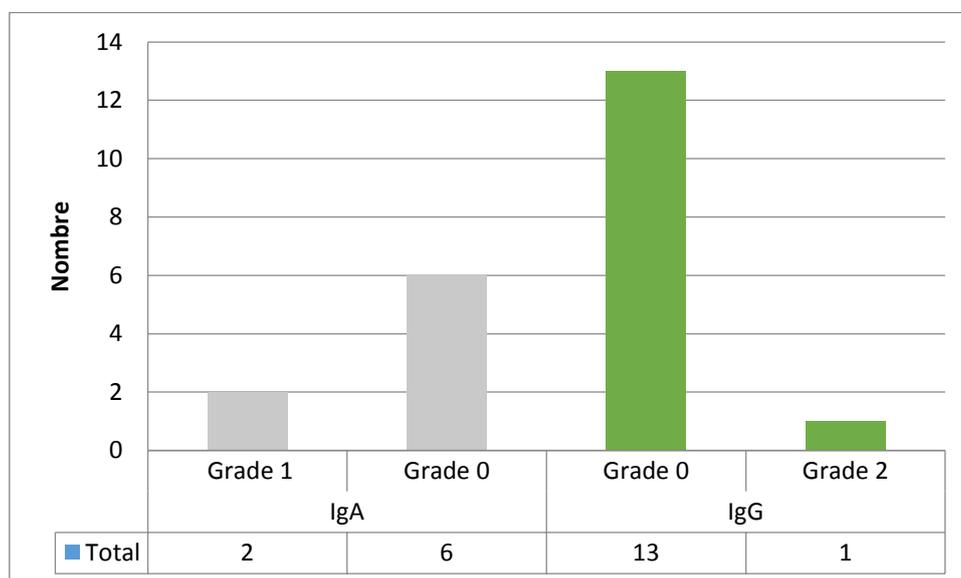


Figure 19. Répartition des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon le type Ig.

Toxicité	Aucun signe	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Effectif	19	2	1	0	0	22
%	86.36%	9.1%	4.54%	0%	0%	100%
F	6	1	0	0	0	7
H	13	1	1	0	0	15
< 65	8	1	0	0	0	9
> 65	7	3	3	0	0	13
IgG	13	0	1	0	0	14
IgA	6	2	0	0	0	8

Tableau 12. Données des grades des leucopénies causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.

II.1.3 Thrombopénie

Dans notre échantillon étudié 3 (14%) patients présentent une thrombopénie de grade 1 et 2 (9%) patients présentent une thrombopénie de grade 2, avec absence de leucopénie de grade 3 et 4.

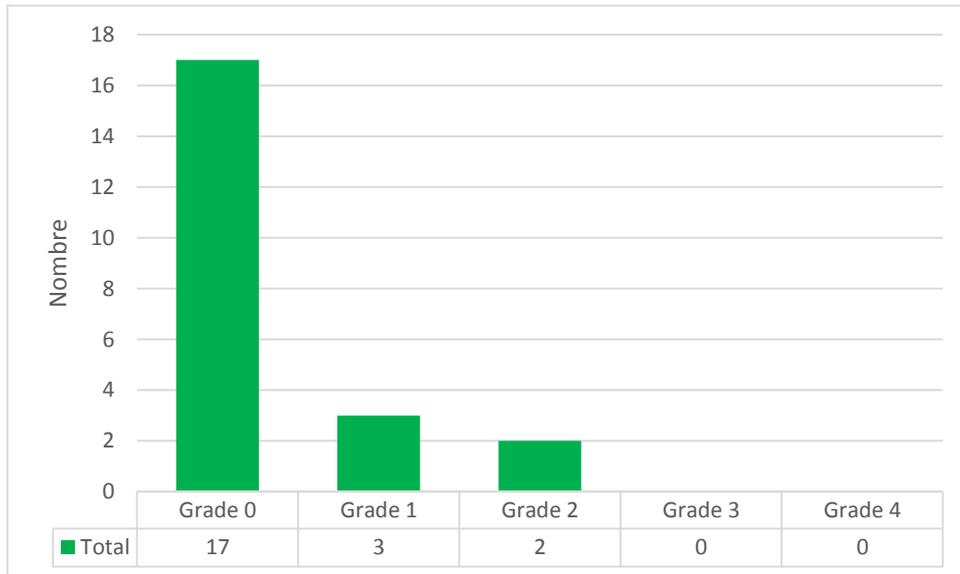


Figure 20. Répartition des grades des thrombopénies causées par le Bortezomib

II.2. Toxicité neurologique

II.2.1 neuropathie périphérique

Les signes de toxicité neurologique de Bortezomib sont les plus fréquents dans notre population avec sa présence chez 11 (50%) patients dont 7 (31.82%) ont une toxicité de grade 1 et 4 (18.18%) patients ont une toxicité de grade 2. Les toxicités de grade 3 et 4 sont absentes dans notre échantillon étudié.

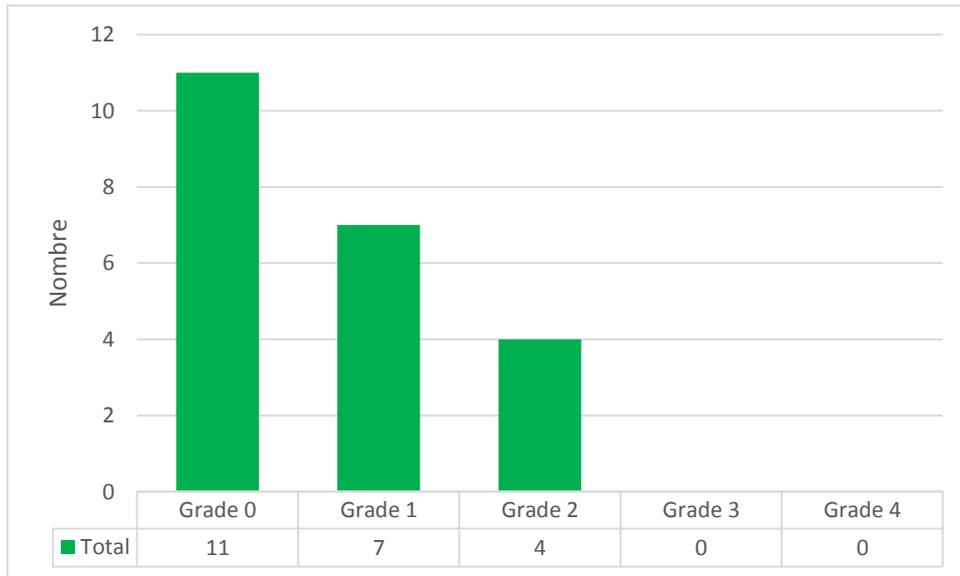


Figure 21. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib.

Selon le sexe 4 (18%) hommes ont une toxicité de grade 1 et 3 (13%) ont une toxicité de grade 3. Pour les femmes 3 (13%) ont une toxicité de grade 1 (4.5%) et une à une toxicité de grade 3.

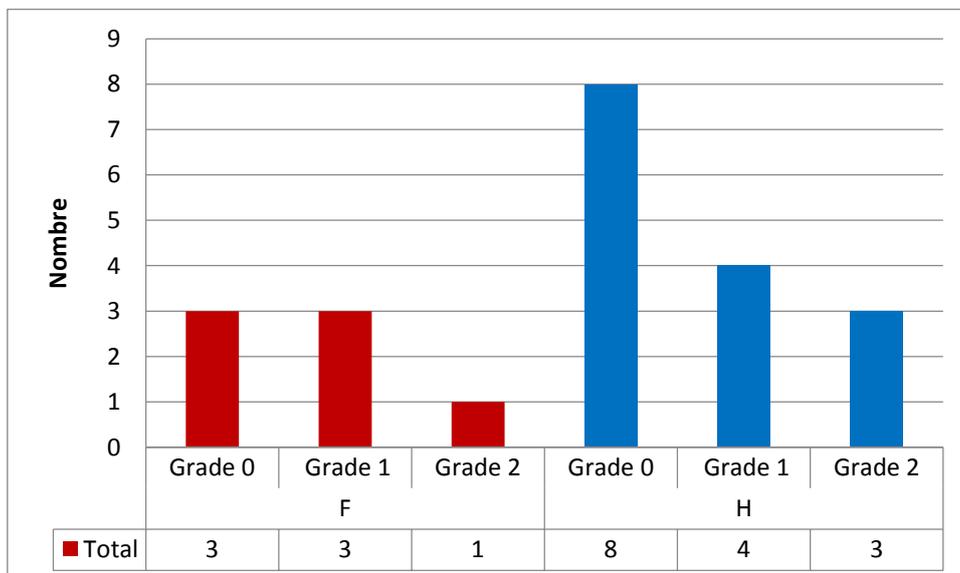


Figure 22. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon le sexe.

En termes d'âge 5 patient qui ont > 65 ans, 5 (23%) présentent une toxicité de grade1 et 2 (9%) présentent une toxicité de grade 2.

Pour les patients qui ont < 65, 2 (9%) présentent une toxicité de grade1 et 2 (9%) présentent une toxicité de grade 2,

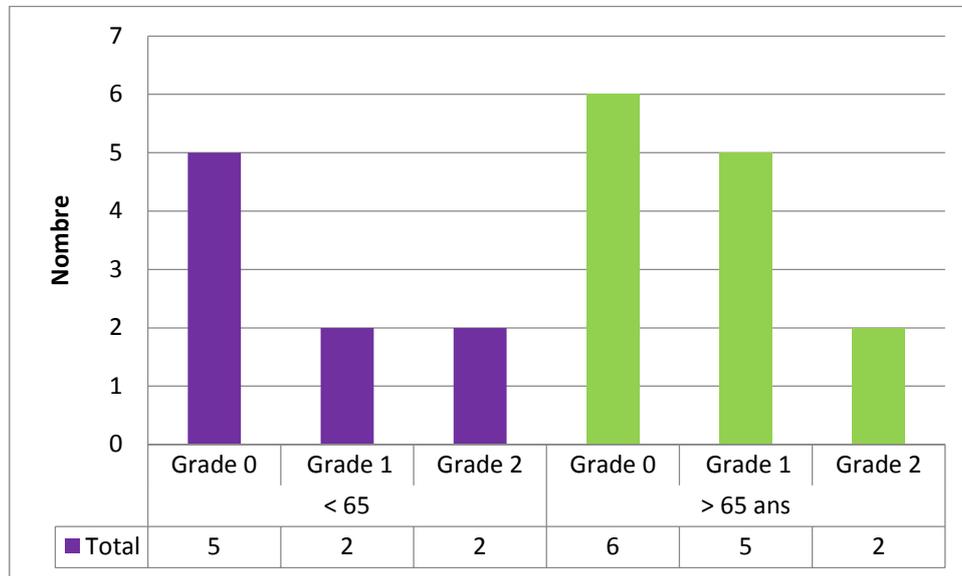


Figure 23. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon la tranche d'âge.

Selon le type d'Ig, les patients qui ont un MM à IgG, 4 présentent une toxicité de grade1 et 2 présentent toxicité de grade2.

Les patients qui ont un MM à IgA, 3 présentent une toxicité de grade1 et 2 présentent toxicité de grade2.

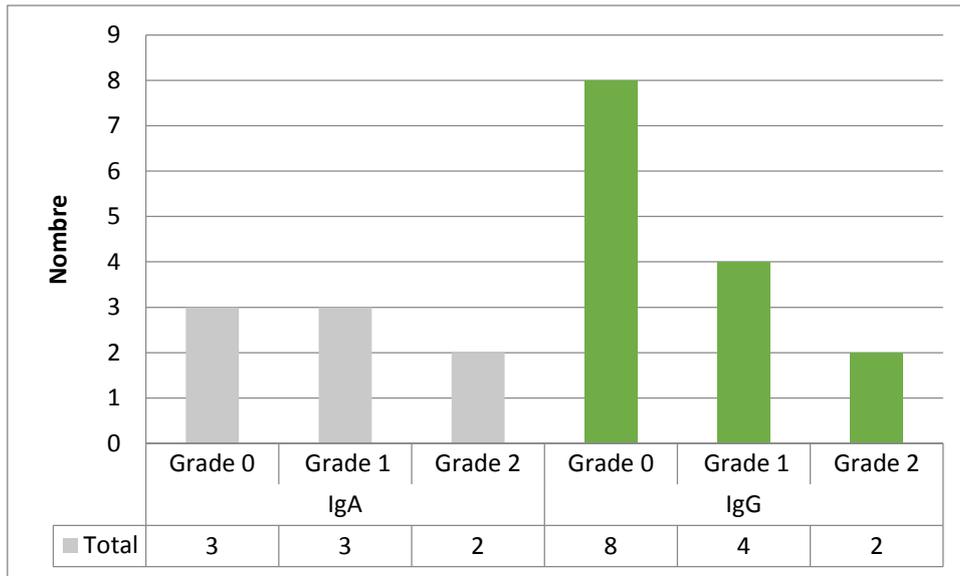


Figure 24. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon le type d'Ig.

Toxicité	Aucun signe	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Effectif	11	7	4	0	0	22
%	50%	31.82%	18.18%	0%	0%	100%
F	3	3	1	0	0	7
H	8	4	3	0	0	15
< 65	5	2	2	0	0	9
> 65	6	5	2	0	0	13
IgG	7	4	2	0	0	13
IgA	3	3	2	0	0	8
Autre	1	0	0	0	0	1

Tableau 13. Répartition des grades de toxicité neurologique de Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.

II.3. Toxicité gastrique

II.3.1 Nausées et vomissements

Dans notre échantillon nous avons constaté que 2 (9.1%) patients présentent des nausées (grade 1), et un seul patient (4.54%) présente des vomissements transitoires (grade 2).

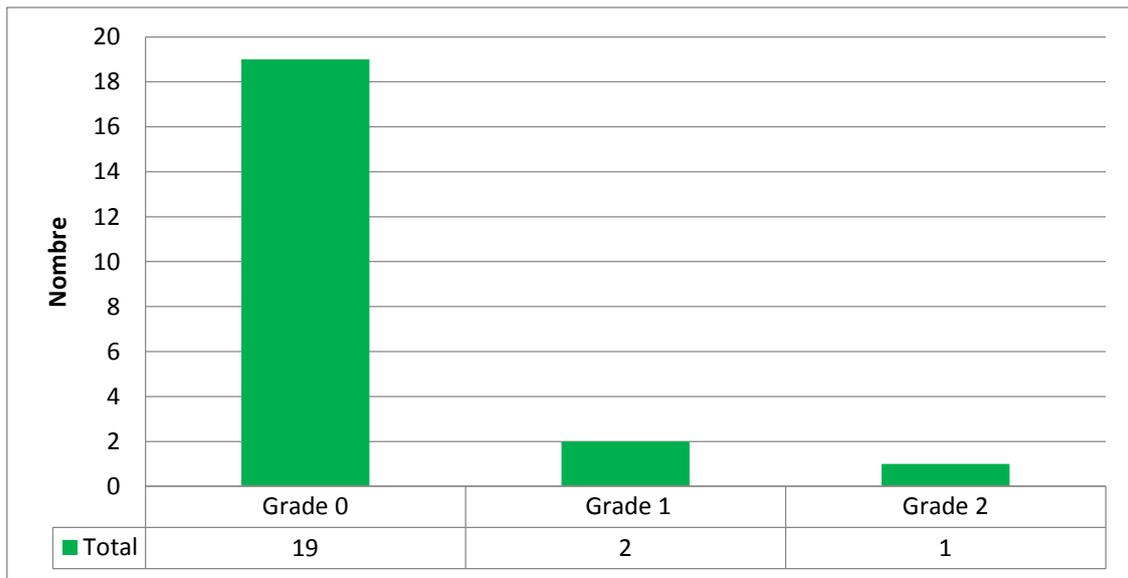


Figure 25. Répartition des nausées et vomissements causées par le Bortezomib.

Toxicité	Aucun signe	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Effectif	19	2	1	0	0	22
%	86.36%	9.1%	4.54%	0%	0%	100%
F	5	1	1	0	0	7
H	14	1	0	0	0	15
< 65	8	1	0	0	0	9
> 65	11	1	1	0	0	13
IgG	11	2	0	0	0	13
IgA	7	0	1	0	0	8
Autre	1	0	0	0	0	1

Tableau 14. Répartition des nausées et vomissements causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'ig.

II.3.2 Constipation

Dans notre échantillon 6 (27.27%) patients ont une constipation minime de grade1, le même nombre présente une constipation modérée de grade 2et un cas (4.54%) présente une sub occlusion (grade 3).

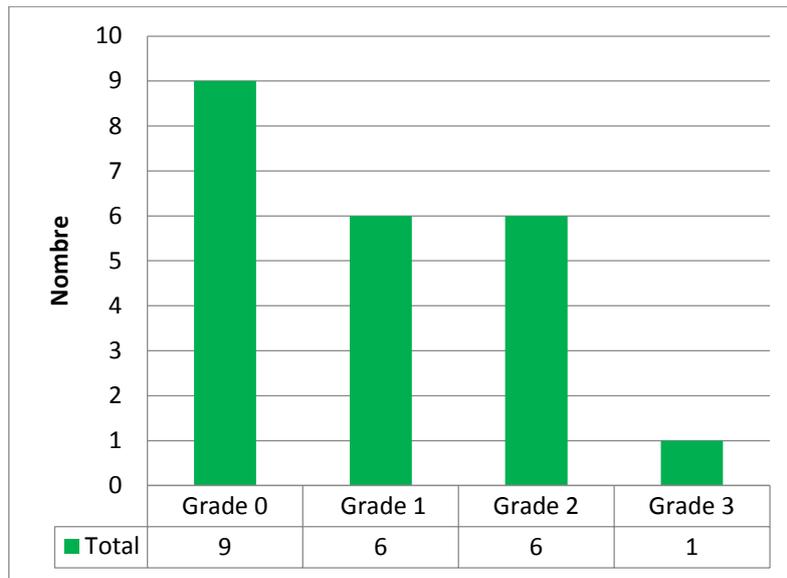


Figure 26. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib.

En terme de sexe 3 femmes n'ont pas une constipation, 2 femmes ont une constipation minimale (grade1) et 2 ont une constipation modérée (grade 2). Pour les hommes 6 n'ont pas une constipation, 4 ont une constipation minimale (grade1), 4 ont une constipation modérée (grade 2) et un présente un sub occlusion (grade 3).

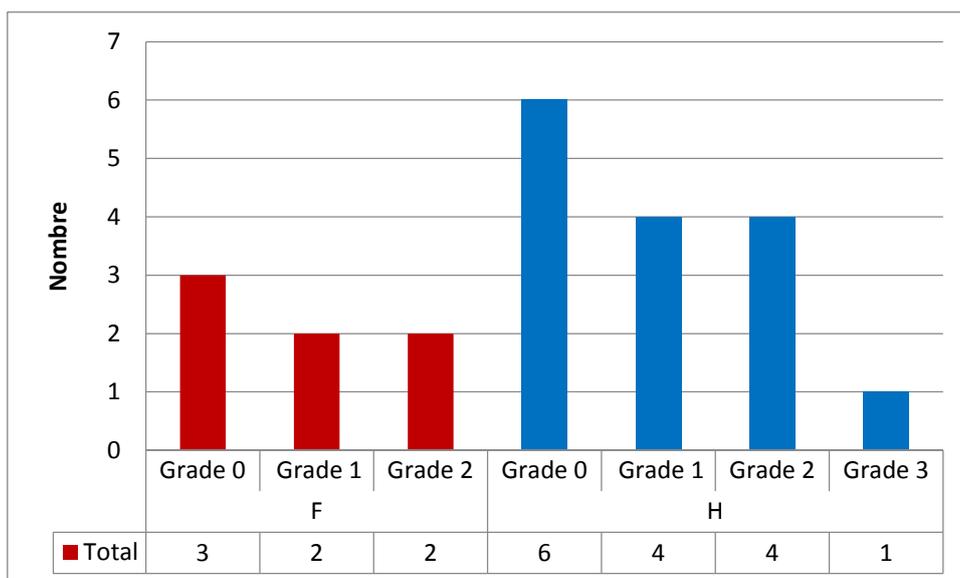


Figure 27. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib selon le sexe.

Selon l'âge, les patients qui ont < 65 ans 3 parmi eux n'ont aucune constipation, 2 ont une constipation minimale (grade1), 3 ont une constipation modérée (grade 2) et un présente une sub-occlusion (grade 3). Pour les patients qui ont > 65 ans 6 parmi eux n'ont aucun constipation, 4 ont une constipation minimale (grade1) et 3 ont une constipation modérée (grade 2).

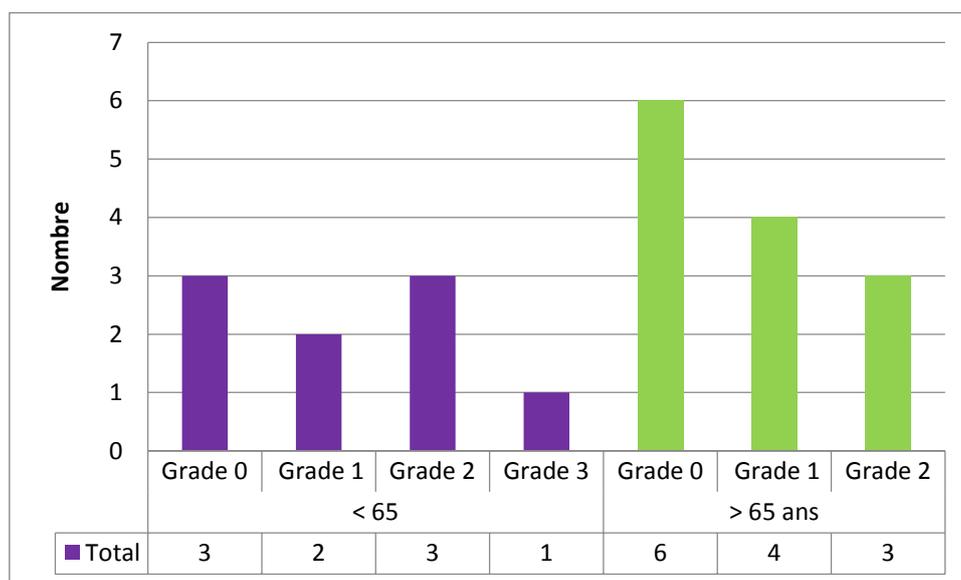


Figure 28. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib selon l'âge.

Selon le type d'Ig commençons pour les patients à MM à IgA 2 entre eux n'ont aucun constipation, 4 ont une constipation minimale (grade1) et 2 ont une constipation modérée (grade 2). Les patients à MM à IgG 7 entre eux n'ont aucune constipation, 2 ont une constipation minimale (grade1), 4 ont une constipation modérée (grade 2) et un présente une sub-occlusion (grade 3).

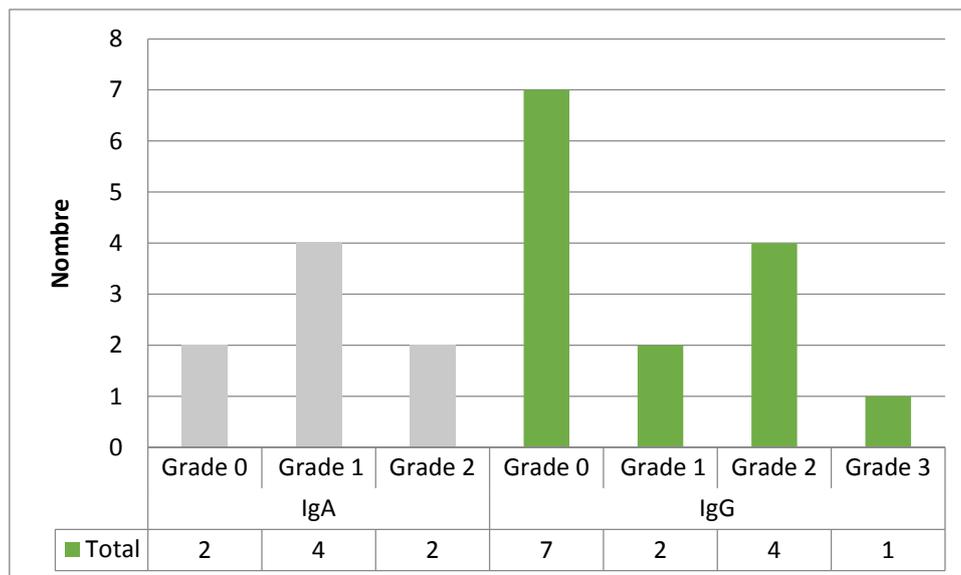


Figure 29. Répartition de la constipation causée par le Bortezomib selon le type d'Ig.

Toxicité	Aucun signe	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Effectif	9	6	6	1	0	22
%	41%	27.27%	27.27%	4.54%	0%	100%
F	3	2	2	0	0	7
H	6	4	4	1	0	15
< 65	3	2	3	1	0	9
> 65	6	4	3	0	0	13
IgG	7	2	4	1	0	14
IgA	2	4	2	0	0	8

Tableau 15. Données de la constipation causée par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.

II.3.3 Diarrhée

Pour la diarrhée il y a que 3 (13.64%) patients qui présentent une diarrhée passagère (< 2 jours) (Grade1), et les autre 19 (86.36%) patients n'ont aucun diarrhée. Le tableau 13 fournisse plus de détails à ce sujet.

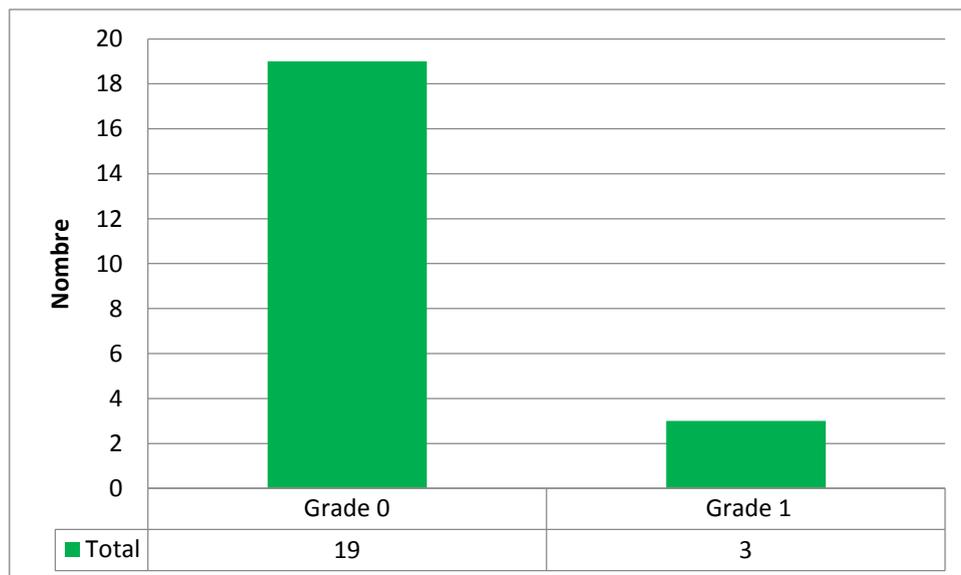


Figure 30. Répartition des diarrhée causée par le Bortezomib.

Toxicité	Aucun signe	Grade1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Effectif	19	3	0	0	0	22
%	86.36%	13.64%	0%	0%	0%	100%
F	6	1	0	0	0	7
H	13	2	0	0	0	15
< 65	8	1	0	0	0	9
> 65	11	2	0	0	0	13
IgG	13	1	0	0	0	14
IgA	6	2	0	0	0	8

Tableau 16. Répartition des diarrhées causées par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.

II.4. Toxicité cardiaque de Bortezomib

II.4.1 Rythme cardiaque

La toxicité cardiaque de Bortezomib est très rare on a constaté seulement un patients avec une toxicité de grade 1, c'est un home a MM a IgA qui a < 65 ans.

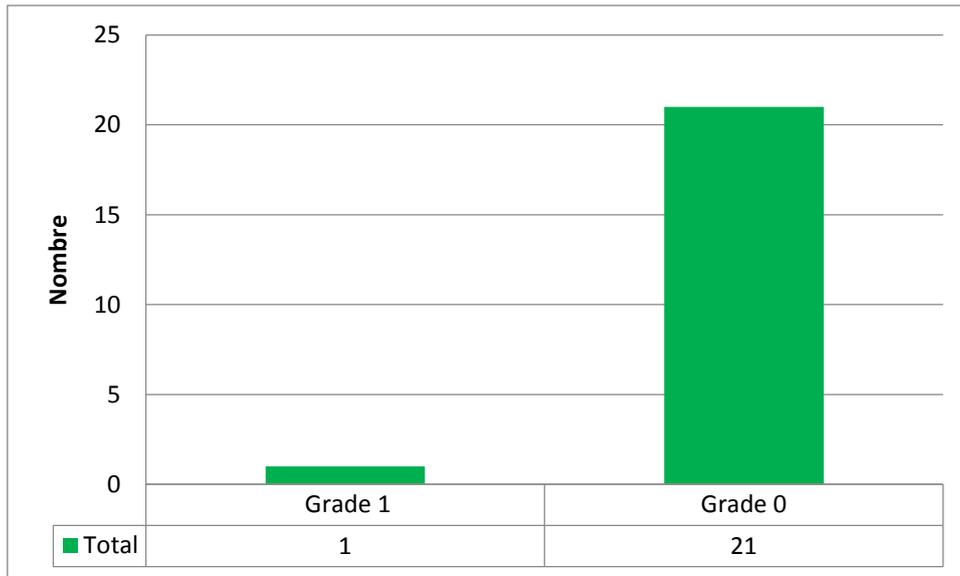


Figure 31. Répartition des anomalies de Rythme cardiaque causées par le Bortezomib.

II.5. Autre toxicité de Bortezomib

II.5.1. Fatigue

9 (41%) patients parmi notre population présentent une fatigue après la prise de traitement à base de Bortezomib.

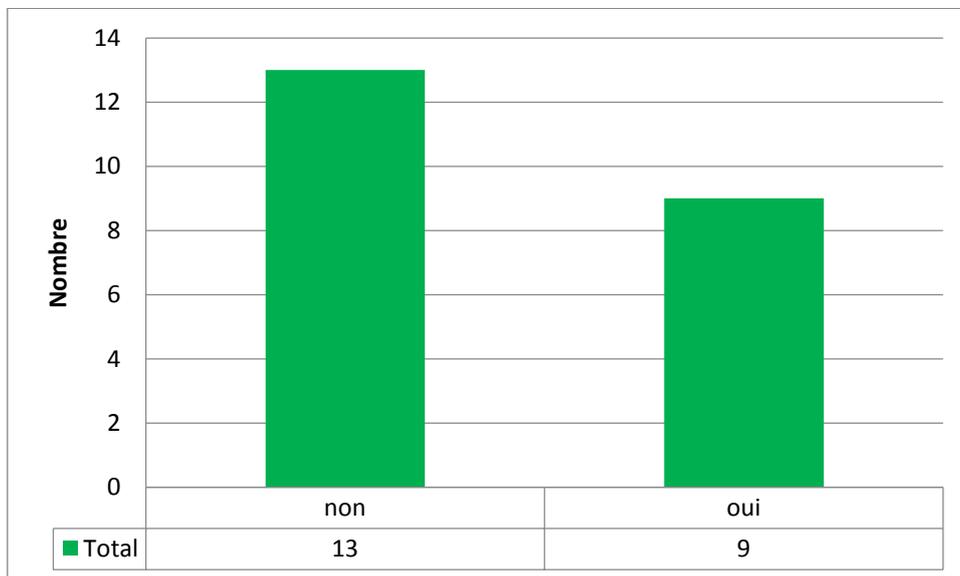


Figure 32. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib.

Cette fatigue est présente chez 4 femmes et absente chez 3 parmi eux, cependant elle est présente chez 5 hommes et absente chez 10.

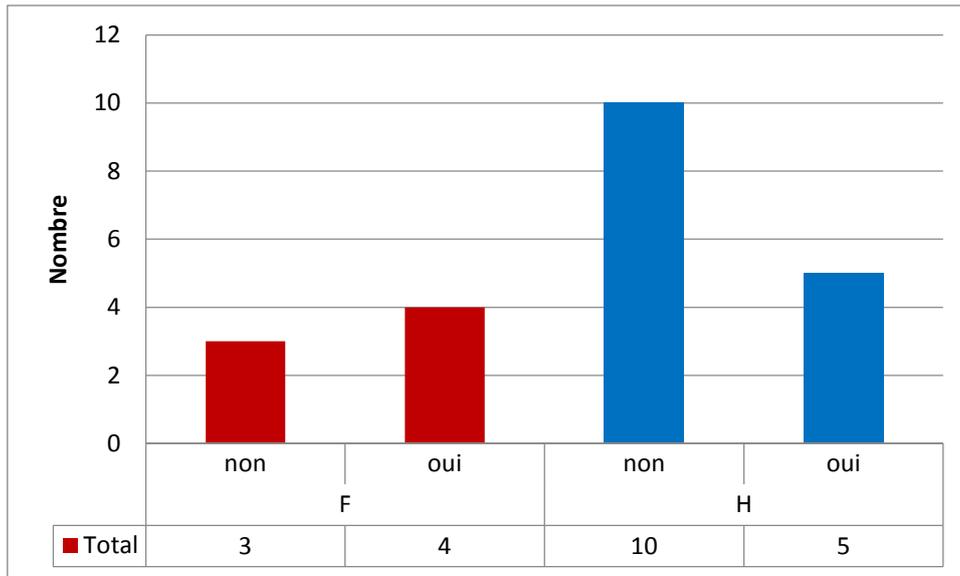


Figure 33. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib selon le sexe.

En termes d'âge la fatigue est présente chez 6 patients qui ont > 65 ans et absente chez 7. Cependant elle est présente chez 3 patients qui ont < 65 ans et absente chez 6.

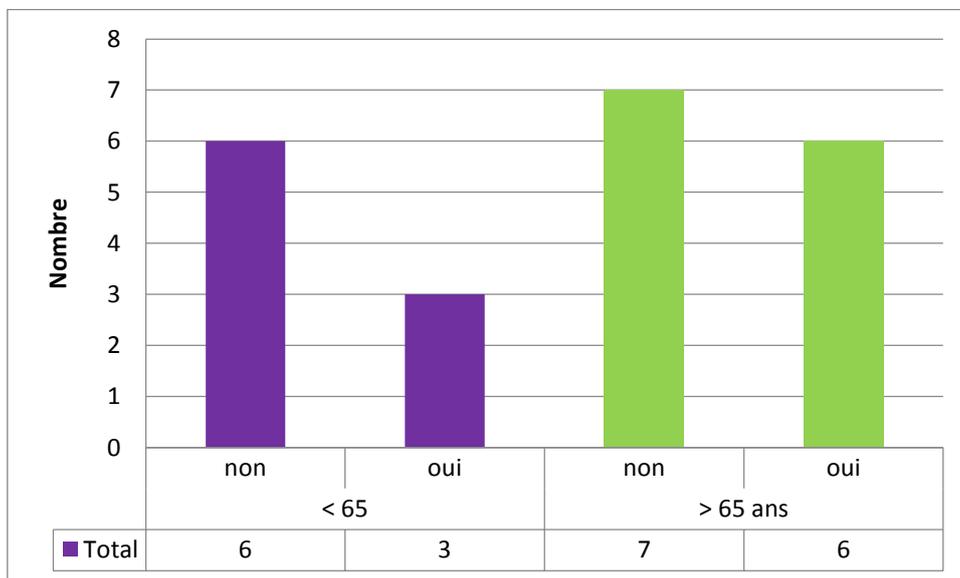


Figure 34. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib selon l'âge.

Selon le type d'Ig la fatigue est présente chez 5 patients à MM à IgA et absente chez 3 parmi eux. Pour les patients à MM à IgG elle présente chez 4 parmi eux et absente chez 10 patients

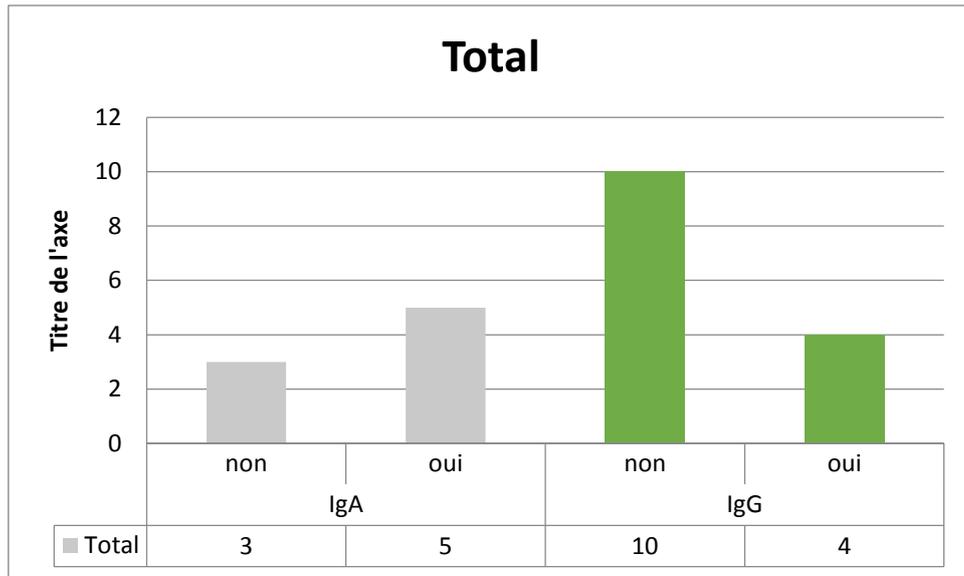


Figure 35. Répartition de la présence de fatigue causée par le Bortezomib selon type d'Ig

	Fatigue		Total
	oui	non	
Effectif	9	13	22
%	41%	59%	100%
F	4	3	7
H	5	10	15
< 65	3	6	9
> 65	6	7	13
IgG	10	3	13
IgA	5	3	8
Autre	0	1	1

Tableau 17. Données de présence de fatigue causée par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig

II.5.2. Œdème

L'œdème est présente chez 3 (13.64%) patients dans notre population et absent chez 19 (86.36%) parmi eux. Le tableau 15 fournisse plus de détails à ce sujet.

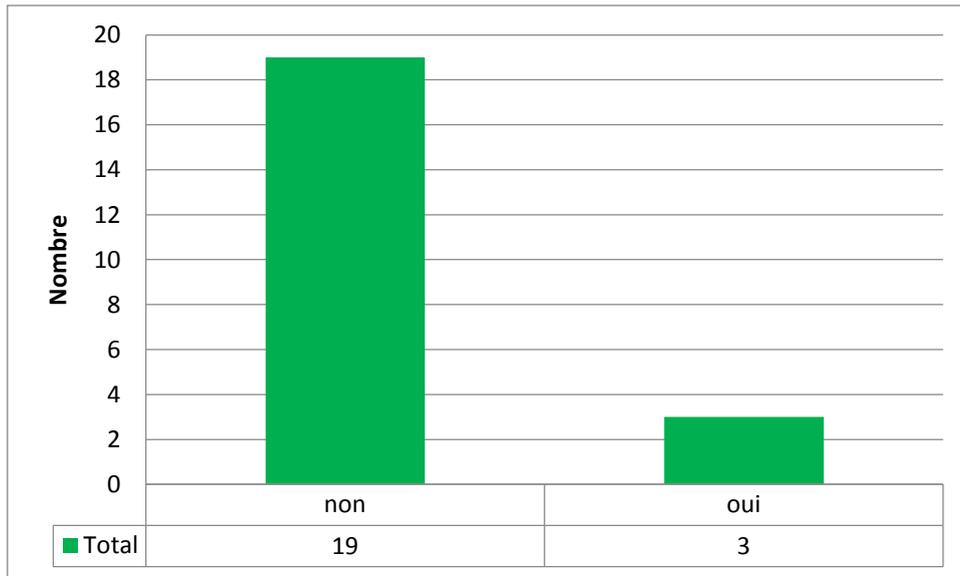


Figure 36. Répartition de la présence d'œdème causée par le Bortezomib.

	Œdème		Total
	oui	non	
Effectif	3	19	22
%	13.64%	86.36%	100%
F	2	5	7
H	1	14	15
< 65	1	8	9
> 65	2	11	13
IgG	2	11	13
IgA	1	7	8
Autre	0	1	1

Tableau 18. Répartition de la présence d'œdème causée par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.

II.5.3. Insomnie

L'insomnie est présente chez 5 (22,73%) patients dans notre population et absente chez 17 (77,27%) entre eux. Le tableau 16 fournit plus de détails à ce sujet.

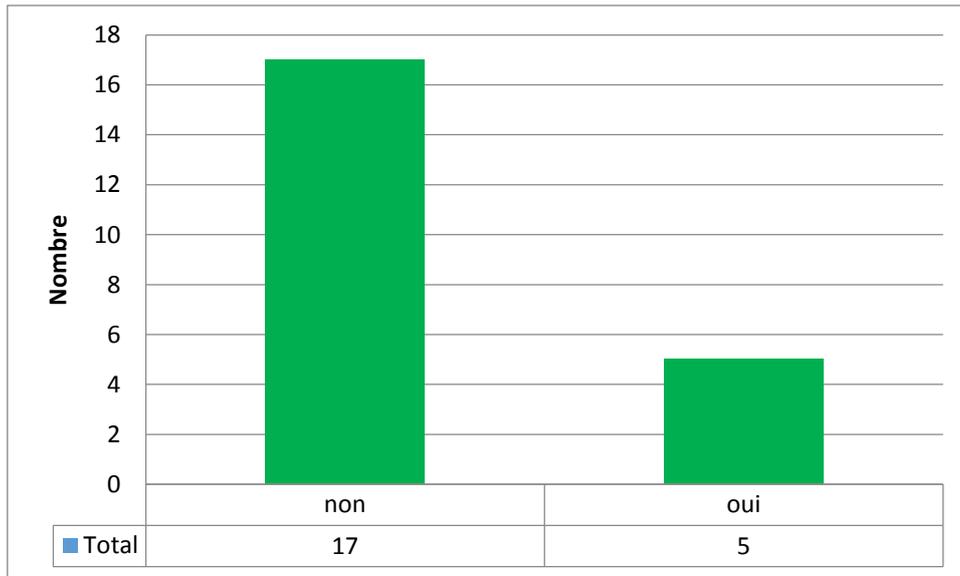


Figure 37. Répartition de la présence d'insomnie causée par le Bortezomib.

	Insomnie		Total
	oui	non	
Effectif	5	17	22
%	22,73%	77,27%	100%
F	0	7	7
H	5	10	15
< 65	2	7	9
> 65	3	10	13
IgG	3	10	13
IgA	2	6	8
Autre	0	1	1

Tableau 19. Données de la présence d'insomnie causée par le Bortezomib selon le sexe, l'âge et type d'Ig.

II.5.4. Toxicité cutanée

La toxicité cutanée est remarquée chez 2 patients (une femme et un homme) qui ont tous les deux < 65 ans et ils ont un MM a IgG

III. L'observance

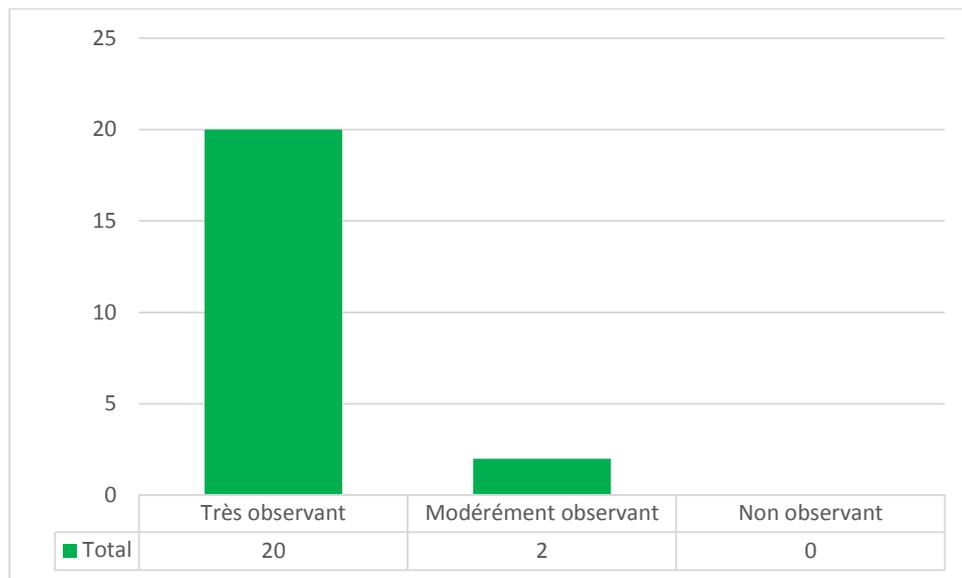


Figure 38. Répartition des patients selon l'observance.

Nous avons constaté que 91% des patients sont très observant et que 9 % seulement sont modérément observant avec absence des patients non observant.

DISCUSSION

La découverte de Bortezomib a révolutionné la prise en charge de myélome multiple mais cette molécule n'est pas dépourvue d'effets secondaires d'où elle vient l'importance d'évaluer sa toxicité.

Notre étude est transversale et colligeant 22 patients sur une période de 3 mois allant du mois de 1 janvier au 27 mars 2018. Pendant cette période, tous les patients qui répondent aux critères d'inclusion ont été invités à remplir un questionnaire ce dernier a été complété par les dossiers médicaux de ses patients.

Parmi les 22 patients 68% sont des hommes et 32% femmes avec un Sex-ratio H/F = 2.14, en termes d'âge 59% patients ont plus de 65 ans et 41% ont moins de 65 ans. Passant aux données relatives à la maladie, le MM à IgG est présent chez 59% des patients, le MM à IgA est présent chez 36% des patients et un seul patient présent un MM A Ig indéterminé. La chaîne légère Lambda (λ) est présente chez 36% des patients et kappa (κ) chez 64% des patients. Nos résultats sont légèrement différents des données de l'étude (M Saidi et al) (10).

	Notre étude	M Saidi et al
Hommes	68%	50%
Femmes	32%	50%
plus de 65 ans	59%	47%
moins de 65 ans	41%	53%
MM à IgG	59%	51%
MM à IgA	36%	27%
MM A Ig indéterminé	5%	22%
ISS 1	23%	22%
ISS 2	32%	27%
ISS 3	45%	51%

Tableau 20. Comparaison entre notre étude et l'étude de (M Saidi et al).

L'anémie qui est présente chez 36% des patients de notre échantillon avec 18 % de grade 1 et 18 % de grade 2, nous avons constaté aussi qu'elle est présente surtout chez les patients qui ont plus de 65 ans avec pourcentage de 27 % de tout l'échantillon et 75 % de total des patients qui présente une anémie. Comparant notre résultat avec les résultats de l'étude de (Philippe Moreau, et al) (31) qui a étudié 147 patients traité par le Bortezomib par voie SC, ils ont trouvé une anémie chez 36% des patients avec 29 % d'anémie de grade 1 et 2 et 7 % des anémies de grade 3 ou plus. Le taux total des anémies présente dans notre étude et l'étude de (Philippe Moreau, et al) sont les mêmes mais on remarque l'absence des anémies de grade 3 ou plus qui peut être justifié par l'administration de l'érythropoïétine (40 000 UI/ml) qui va augmenter le taux d'HB et par conséquent va diminuer le grade d'anémie. Et Comparant notre résultats avec les résultats de même étude mais chez les patients traité par le Bortezomib par voie IV, on a remarqué que les résultats sont presque les mêmes avec la présence d'anémie chez 35% patients 8% parmi eux ont une anémie de grade 3 ou plus donc on peut conclure que la voie d'administration n'a pas une influence apparitions des anémies.

La leucopénie est présente chez 13.6 % des patients dans notre échantillon étudié avec 9 % des leucopénies de grade 1 et 5% des leucopénies de grade 2. Comparant notre résultat avec les résultats de l'étude de (Philippe Moreau, et al) (31) qui ont trouvé un taux de leucopénie de 22 % chez patients traité par le Bortezomib par voie IV avec 15 % des leucopénies de grade 1 et 2 et 7 % des leucopénies de grade 3 ou plus, on remarque que taux des leucopénies dans notre échantillons est inférieur à celle d'article et par conséquent on peut dire que le changement de la voie d'administration de IV à la voie SC a minimisé le taux d'apparition des leucopénies.

La thrombopénie est présente chez 23 % des patients dans notre échantillon étudié avec 14 % des thrombopénies de grade 1 et 9% des thrombopénies de grade 2. Comparant notre résultat avec les résultats de l'étude de (Philippe Moreau, et al) (31) qui ont trouvé un taux de thrombopénie de 36 % chez patients traité par le Bortezomib par voie IV avec 17 % des thrombopénies de grade 1 et 2 et 19 % des thrombopénies de grade 3 ou plus, cela montre que l'utilisation de la voie SC a très minimisé le taux l'apparitions des thrombopénie chez les patients traité par le Bortezomib.

Les neuropathies périphériques sont présentes chez la moitié des patients dont 32 % parmi eux ont une toxicité de grade 1 et 18% des patients ont une toxicité de grade 2. Comparant notre résultat avec les résultats de l'étude de (Philippe Moreau, et al) (31) qui ont trouvé un taux de NP de 51% avec 20% des NP de grade 1, 16% des NP de grade 2 et 15%

des NP de grade 3 ou plus, à partir de ses résultats on peut déduire que le remplacement de la voie IV par la voie SC n'a pas changé la fréquence l'apparitions des NP mais il a significativement diminué la sévérité de ses dernier par ce que la plupart des NP sont de grade 1 (64%) avec absence de grade 3 ou plus.

Les nausées et vomissements sont présentes dans notre échantillon avec des taux 9.1% et 4.5% respectivement, par contre ses taux sont plus élevé l'étude fait par (Philippe Moreau, et al)(31) avec un taux de 19 % pour les nausées et 20 % pour les vomissements chez les patients traité par le Bortezomib par voie IV, à partir de ses résultats on peut dire que la tolérance de Bortezomib par les patients est plus élevé par voie SC. Il est très important de noté que les nausées et vomissements peut être masqué par l'administration de l'ondansétron et par conséquence faussée nos résultats.

La constipation est un problème fréquence dans notre échantillon pas sa présence chez 13 (59%) avec un taux de 27% de constipation de grade 1, 27% aussi pour le grade 2 et 4.5 % pour le grade 3. Ses résultats sont très élevé par a port aux résultats de l'étude de (Philippe Moreau, et al) (31) dont le taux de constipation est de 15% seulement avec seulement 1 % des constipations de grade 3 ou plus, alors on peut déduire que ce taux élevé n'est pas causée par le Bortezomib mais il est causé par d'autre facteur comme l'âge (diminution de transit intestinal par le vieillissement vu que 60 patients de notre échantillon ont > 65 ans), leur alimentation, leur style de vie, leur traitement pour les pathologies associées vu que plus que la moitié ont d'autre pathologies chronique ou bien d'autre facteur.

La diarrhée est présente avec un taux de 14% et sont tous de grade 1 est faible par a port au taux trouvé dans l'étude de (Philippe Moreau, et al) (31) qui est de 36% chez les patients traité par patients traité par le Bortezomib par voie IV est de 24 % qui reçoivent le Bortezomib par voie SC. On constat clairement que la voie SC diminue la fréquence d'apparitions des diarrhées.

La fatigue est présente chez 41 % de notre échantillon est-elle touche les femmes plus que les hommes et les patients âgés plus que les patients jeunes, ce taux est élevé par rapport aux taux trouvé dans l'étude de (Philippe Moreau, et al) (31) qui est de 20% chez les patients qui reçoivent le Bortezomib par voie IV et de 12 % qui reçoivent le Bortezomib par voie SC. Cette fatigue peut être juste psychique car les patients pensent que tous les chimiothérapies brisent le corps ou bien liée à d'autre médicament comme les IMiD.

Les œdèmes et l'insomnie sont présents dans notre échantillon avec un taux de 14% et 23 % respectivement. Ces résultats concordent avec les données de l'étude de (Meletios A Dimopoulos et Al) (31) avec des taux de 16% et 24 % respectivement.

L'évolution faite par la nouvelle génération des inhibiteurs de protéasome (Carfilzomib) dans la prise en charge de MM nous oblige à comparer ses résultats avec nos résultats sur le bortezomib. L'étude de (Meletios A Dimopoulos et Al) (32) qui a été faite sur la toxicité de Carfilzomib montre que le taux d'anémie causé par cette nouvelle molécule est de 39% et le taux de thrombopénie est de 21 %. Ces résultats sont similaires aux résultats de Bortezomib alors on peut dire que le Carfilzomib ne présente aucun avantage par rapport au Bortezomib dans le côté de toxicité hématologique. La même étude précédente montre un taux de 9% des NP. Ce taux est largement faible que le taux causé par le Bortezomib et par conséquent il présente un grand avantage par rapport au Bortezomib dans le côté de toxicité neurologique. Le Carfilzomib en terme général présente légèrement un taux plus faible de toxicité gastrique sauf dans le vomissement qui présente un taux légèrement plus élevé par rapport au Bortezomib. Contrairement au Bortezomib qui cause rarement une toxicité cardiaque l'étude de (Meletios A Dimopoulos et Al) (32) montre que le Carfilzomib cause des HTA avec un taux de 25% qui donne un avantage au Bortezomib sur le côté de toxicité cardiaque. Le taux d'apparitions de fatigue, insomnie et œdèmes causé par le Carfilzomib est presque similaire à celui causé par le Bortezomib.

Le taux des patients observant est très élevé avec un pourcentage de 91% et cela est dû à la sévérité de la maladie. Les 9% des patients restant sont modérément observant, bien que ce taux semble faible mais vu la sévérité de la maladie, il doit être diminué.

Limites

- Echantillon limité de 22 patients d'où l'impossibilité d'extrapoler nos résultats.
- Durée d'étude limitée d'où l'impossibilité d'évaluer la toxicité à long terme, nous avons étudié la toxicité à court terme
- Impossibilité de réaliser un examen cardio-vasculaire au sein du service et par conséquent manque des informations sur la toxicité cardiaque.

Conclusion

Notre étude montre bien que la toxicité neurologique est la plus fréquente avec sa présence chez 50% des patients, mais ils sont tout de grades 1 et 2 qui ne nécessitent pas un changement ou arrêt de traitement. L'hémato-toxicité vient en deuxième position avec une dominance de l'anémie chez le tiers de l'échantillon, suivie par la toxicité digestive avec des taux bas par rapport aux d'autres toxicités sauf la constipation qui est très fréquente dans notre échantillon.

Notre étude a confirmé que les signes de toxicité ont beaucoup diminué avec le changement de la voie d'administration de IV au sous-cutané.

La comparaison avec la nouvelle génération des inhibiteurs protéasome ouvre des perspectives à l'avenir, que l'utilisation de Carlfizomib va donner de meilleurs résultat thérapeutiques avec moins de toxicité que le Bortezomib.

Annexes

Annexe 1

QUESTIONNAIRE PATIENT

N° de la fiche :

Info socioprofessionnelle

NOM :

PRENOM :

DATE NE NAISSANCE :

AGE :

SEXE :

PROFESSION :

ETHNIE :

Date d'admission :

ATCD : - médicaux :

- chirurgicaux :

- familiaux :

PATHOLOGIES ASSOCIEES :

SIGNES DE TOXICITES :

HEMATOLOGIQUES

Hb (g/l)	> 100	<input type="checkbox"/> 95 - 109	<input type="checkbox"/> 90 - 94	<input type="checkbox"/> 85 - 89	< 80	<input type="checkbox"/>
GB (10⁹/L)	> 4	<input type="checkbox"/> 3 - 3.9	<input type="checkbox"/> 2.5 - 2.9	<input type="checkbox"/> 2 - 2.4	< 1.9	<input type="checkbox"/>
Granulocyte (10⁹/L)	> 2	<input type="checkbox"/> 1.5 - 1.9	<input type="checkbox"/> 1.1 - 1.4	<input type="checkbox"/> 0.7 - 1.0	< 0.6	<input type="checkbox"/>
Plaquette (10⁹/L)	> 100	<input type="checkbox"/> 75 - 99	<input type="checkbox"/> 50 - 74	<input type="checkbox"/> 25 - 49	< 20	<input type="checkbox"/>
Hémorragie	Aucune	<input type="checkbox"/> Modérées	<input type="checkbox"/> Légères	<input type="checkbox"/> Importantes	PDS	<input type="checkbox"/> Réversibles <input type="checkbox"/>

NEUROLOGIQUES

Neuropathie périphérique

Grade 0 : Aucun signe

Grade 1 : Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux

Grade 2 : Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère

Grade 3 : Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée

Grade 4 : Paralysie

GASTROLOGIQUES

Nausées/vomissements

Grade 0 : Aucun signe

Grade 1 : Nausées

Grade 2 : Vomissements transitoires

Grade 3 : Vomissements requérant un traitement

Grade 4 : Vomissements incoercibles

Constipation

Grade 0 : Aucun signe

Grade 1 : Minimale

Grade 2 : Modérée

Grade 3 : Sub occlusion

Grade 4 : Occlusion

Diarrhée

Grade 0 : Aucun signe

Grade 1 : Passagère < 2 jrs

Grade 2 : Tolérable > 2 jrs

Grade 3 : Intolérable requérant un traitement

Grade 4 : Déshydratation / diarrhée hémorragique

CARDIOLOGIQUES

Rythme cardiaque

Grade 0 : Pas de changement

Grade 1 : Tachycardie sinusale > 110 au repos

Grade 2 : Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale

Grade 3 : Extrasystoles multifocales nécessitant traitement

Grade 4 : Tachycardie ventriculaire

Fonction cardiaque

Grade 0 : Pas de modification

Grade 1 : Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux

Grade 2 : Dysfonctionnement symptomatique transitoire

Grade 3 : Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement

Grade 4 : Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement

AUTRES

Fatigue

Œdèmes

Fièvre

Insomnie

Type de chimiothérapie

Nombre des cures

Date de première cure

Nombres des lignes

Date de la première ligne

Autre lignes

Réponse au traitement : VG G L VL Null

Observance

Nombre des séance raté par mois :

La Cause :

Annexe 2

Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)

MMAS	Oui	Non
Vous arrive-t-il d'oublier de prendre votre traitement ?		
Vous arrive-t-il de ne pas faire attention aux jours auxquels vous prenez votre traitement ?		
Si vous vous sentez parfois moins bien lorsque vous prenez votre traitement, cessez-vous de le prendre ?		
Lorsque vous vous sentez mieux, arrêtez-vous parfois de prendre votre traitement ?		

Points attribués à chaque item
Oui = 1 Non = 0

Patient très observant = 0

Patient modérément observant = 1 ou 2

Patient non observant = 3 ou 4

Bibliographie

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;23:3.
2. Smith CD, Piasecki CC, Weera M, Olszewicz J, Lonstein JS. Correction to Smith et al. (2013). *Behavioral neuroscience*. 2015;129(4):411.
3. Scalzulli E, Grammatico S, Vozella F, Petrucci MT. Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(4):375-86.
4. Scalzulli E, Grammatico S, Vozella F, Petrucci MT. Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018;19(4):375-86.
5. Plonquet A. Différenciation lymphocytaire B normale. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(452):27-35.
6. Thai LH, Robbins A, Legallou S, Cagnard N, Mégret J, Weill JC, et al. Différenciation des plasmocytes dans la rate en plasmocytes de longue durée de vie dans le contexte de déplétion B chez le modèle murin AID-Cre-EYFP. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37:A76-A7.
7. Caquet R. *Immunoglobulines. 250 examens de laboratoire (11e édition)*. Paris: Elsevier Masson; 2010. p. 200-2.
8. Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *British journal of haematology*. 2000;111(4):1035-44.
9. Manier S, Leleu X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspective de traitement. Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2011;26(3):125-36.
10. Saidi M, Abad M, Taoussi S, Ghezlane C, Hamladji R, Ahmed Nacer R, et al. Epidemiological Data from the Algerian Multiple Myeloma Registry (AMMR) over 2 Years (June 2014-June 2016): Report of the Algerian Multiple Myeloma Study Group (GETMA). *Blood*. 2017;130(Suppl 1):5385-.
11. Roux S. L'os du myélome multiple : physiopathologie. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2017;84(2):181-6.
12. Avet-Loiseau H, Facon T, Grosbois B, Magrangeas F, Rapp MJ, Harousseau JL, et al. Oncogenesis of multiple myeloma: 14q32 and 13q chromosomal abnormalities are not randomly distributed, but correlate with natural history, immunological features, and clinical presentation. *Blood*. 2002;99(6):2185-91.
13. Dimopoulos MA, Moulopoulos A, Smith T, Delasalle KB, Alexanian R. Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma. *The American journal of medicine*. 1993;94(1):57-61.
14. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British journal of haematology*. 2003;121(5):749-57.
15. Solomons RE, Gibbs DD. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes: the POEMS syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1982;75(7):553-5.

16. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975;36(3):842-54.
17. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(11):1046-60.
18. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, Demarquette H, Leleu X. Myélome multiple indolent. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35(4):243-9.
19. Clerc D, Ferman J-P, Mariette X. Traitement du myélome multiple. *Revue du Rhumatisme*. 2003;70(5):379-91.
20. Façon T. Traitement conventionnel du myélome multiple. *La Revue de Médecine Interne*. 1999;20(7):611-21.
21. Pasquier F, Moreau AS, Bignon A, Yakoub-Agha I, Façon T, Leleu X. Modalités thérapeutiques du myélome multiple. *Réanimation*. 2006;15(4):290-6.
22. Azais I, Brault R, Debiais F. Nouvelles thérapies du myélome. *Revue du Rhumatisme*. 2010;77(1):21-7.
23. Hulin C. Les nouveaux médicaments du myélome. *La Revue de Médecine Interne*. 2007;28(10):682-8.
24. Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(3):630-9.
25. Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Bortezomib (PS-341): a novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2003;10(5):361-9.
26. Wisner D. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2012;100(1):75-6.
27. médicaments Aed. Résumé des Caractéristiques du Produit Velcade® <http://www.ema.europa.eu> [Internet]. 23/04/2015.
28. SANTE HAD. Commission de transparence, avis du 10 juin 2009 10/06/2009.
29. Halioua B. Observance: Définitions et méthodes de mesure: spécificités de l'observance des traitements topiques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2012;139:S1-S6.
30. Siegel DS. From clinical trials to clinical practice: single-agent carfilzomib adverse events and their management in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2013;4(6):354-65.
31. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(5):431-40.
32. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):27-38.

RESUME

Le myélome multiple ou Maladie de Kahler est une hémopathie maligne incurable caractérisée par la prolifération clonale de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle osseuse, avec la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale, représente environ 10-15 % des cancers hématologiques, ce qui le situe au deuxième rang par ordre de fréquence après les lymphomes. Il est responsable de 15 à 20% des décès par cancer hématologique et environ 2% de tous les décès par cancer.

Les inhibiteurs du protéasome (Bortezomib) ont révolutionné la prise en charge de cette maladie. Malgré son efficacité notable, de graves problèmes d'effets secondaires tels que la neuropathie périphérique et la toxicité hématologique ont été rapportés chez plusieurs patients d'où vient notre objectif d'évaluer cette toxicité.

Notre étude a montré que les NP (chez 50%) sont les plus fréquents dès ses toxicités suivie par la toxicité hématologique (chez 36%) et la toxicité gastrique. Nos résultats ont confirmé aussi que l'administration de Bortezomib par voie SC réduit sa toxicité.

Notre comparaison avec le Carfilzomib a montré que ce dernier a moins d'effets secondaires que le Bortezomib surtout dans les NP mais il présente une toxicité cardiaque cette dernière est très rarement causé par le Bortezomib.

ABSTRACT

Multiple myeloma or Kahler's disease is an incurable malignant hemopathy characterized by the clonal proliferation of tumor plasmocytes invading the bone marrow, with the secretion of a monoclonal immunoglobulin, accounts for about 10-15% of hematologic cancers, which places it at the second rank in order of frequency after lymphoma. It is responsible for 15 to 20% of hematological cancer deaths and about 2% of all cancer deaths.

Proteasome inhibitors (Bortezomib) have revolutionized the management of this disease. Despite its notable efficacy, serious problems of side effects such as peripheral neuropathy and hematologic toxicity have been reported in several patients from where it comes our objective to evaluate this toxicity.

Our study showed that NP (in 50%) are the most frequent toxicities of Bortezomib, followed by haematological toxicity (in 36%) and gastric toxicity. Our results also confirmed that administration of Bortezomib in subcutaneous reduces its toxicity.

Our comparison with Carfilzomib showed that this new has lower side effects than Bortezomib, especially in NP, but it cause cardiac toxicity, which is very rarely caused by Bortezomib

ملخص

الورم نقيي متعدد او مرض كالمير هو مرض عضال خبيث يصيب الدم يتميز بافراز عدد كبير من الخلايا البلازمية الخبيثة التي تغزو النخاع العظمي مع افراز عدد كبير من الاجسام المضادة يمثل هذا المرض 10-15 بالمئة من مجموع سرطانات الدم و هو ثاني اكثر سرطان يصيب الدم بعد الليمفوما كما يعتبر المسؤول عن 15 الى 20 بالمئة من الوفيات بسبب سرطان الدم و 2 بالمئة من الوفيات من مجموع كل السرطانات.

مثبطات البوتيازوم مثل البورتيزوميب احدثوا ثورة في تحسين حال المصابين بهذا المرض على الرغم من فعاليته البارزة هناك الكثير من آثار جانبية التي تصاحب استعمال هذا الدواء لعل اهمها اعتلال الأعصاب المحيطية و فقر الدم التي لوحضت عند الكثير من مستعملي هذا الدواء.

دراستنا اوضحت ظهور اعتلال الأعصاب المحيطية عند نصف مرضانا و فقر الدم عند الثلث مشبوعة بالآثار الجانبية للجهاز الهضمي كما اكدت ان تغيير طريقة استعمال هذا الدواء من الحقن الوريدي الى الحقن تحت الجلد ساهمت بشكل كبير في تقليل اثاره الجانبية

مقارنتنا مع كارفيلزوميبي اوضحت ان هذا الاخير يتميز باثار جانبية اقل خاصة اعتلال الاعصاب المحيطية لكنه يتميز ب اثار جانبية
تصيب القلب و هي نادرة الحدوث بسبب البورتيزوميبي