



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة الشهيد حمّة لخضر الوادي

Université Echahid Hamma Lakdhar- EL OUED

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

Etude du Bortézomib (velcade) chez les patients atteints de Myélome Multiple d'El-oued

Présenté Par :

M^{elle} : BEN AOUN Nour Elhouda

M^{elle} : BEN DJIDA Abba

M^{elle} : MESGHOUNI Manal

M^{elle} : RAHAL Riane

Devant le jury composé

Présidente:	GHANIA Ahmed	M.A.A	Université d'El Oued.
Examinatrice:	TOUMI Ikram	M.C.A	Université d'El Oued.
Encadreur:	OTMANI Hadjer	M.C.B	Université d'El Oued.

Année universitaire: 2022/2023



Remerciement

Au début, on remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

*J'adresse mes sincères remerciements à **Mme. Otmani Hadjer**, pour ses précieux conseils, d'avoir accepté d'encadrer ce travail, pour son aide, et ses orientations tout au long de mon travail.*

Nous tenons également à exprimer une reconnaissance aux membres de jury d'avoir bien accepté d'examiner et d'évaluer le contenu du présent travail.

*Nous tenons également à exprimer nos remerciements et notre appréciation au **Dr. Guemari Sabrina** et à tous les techniciens du service d'hématologie du Centre de Lutte contre le cancer d'El Oued.*

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près El oued loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace



Je dédie ce travail à

*A celle que je préfère à moi-même, qui a fait des sacrifices pour moi et qui n'a ménagé aucun effort pour toujours me rendre heureuse (**ma mère adorée**).*

Nous marchons sur les chemins de la vie, et celui qui contrôle nos esprits dans chaque chemin que nous empruntons reste celui qui a un bon visage et de bonnes actions. Il ne m'a pas épargné toute sa vie

*(**Mon cher père**).*

*À la source de l'espoir et du don... **mes frères et sœurs**.*

*A mon soutien dans les études, mes amis (**Manal, Nour Al-Houda et Riane**)*

Et à tous ceux qui ont été satisfaits par mon cœur mais pas par ma plume, je vous présente cet humble effort et j'espère qu'il sera de votre satisfaction.

*✍ **Abla***



Dédicace



Dieu Merci, Dieu merci, Dieu merci ...!

O Allah, non pas pour mes efforts et ma diligence, mais par ton succès et ta faveur envers moi, je dédie ma diplôme et ma joie à tous ceux qui m'ont soutenu ...

À mon ange dans la vie, mon héroïne et mon premier professeur, à qui sa prière était le secret de ma réussite, mon **chère mère**.

À ceux que Dieu a dotés de prestige et de révérence «à celui dont je porte fièrement le nom, mon **cher père**.

À mon âme sœur, mon fan constant, à qui elle a été la meilleure aide pour moi dans mon chagrin et ma joie, ma **chère sœur Marwa**.

À mes frères d'âme, à la source de ma force, à ceux qui m'ont toujours soutenu et encouragé, mes frères: **Oussama, Abbas, Abdel Nour, Amin**.

À ma petite et gâtée, à qui j'espère la voir mieux que moi, **koki**.

À mon fidèle ami et compagnon depuis 5 ans, à qui elle a partagé les plus beaux jours de ma vie, et Dieu m'a honoré de sa compagnie, elle était la meilleure compagnie, ma **chère amie Nour El Houda**.

À mes chère : **Nadjat, Adam, Feras, Chaima et Yasmin**.

À ceux qui ont participé à mon travail: **Abla et Riane, Nour El Houda**.

À tous ceux que j'aime et respecte, à tous ceux qui m'ont aidé de loin ou de près.



 **Manel**

Dédicace



Au nom du dieu le miséricordieux, louange à ALLAH le tout puissant. Par la grâce de qui les bonnes actions sont accomplies, Je dédie ce mémoire.

A **mes parents**, vous avez été à mes côtés tout au long de ces années, avec un amour et une patience sans faille, vous m'avez accompagnée dans mes choix et motivée dans les moments de doute. Vous avez toujours cru en moi, et vous avez su me donner confiance.

De tout mon cœur, je vous dis un immense merci, et je vous dédie ce mémoire.

A mes sœurs et mon frère, **Imane, Oussama, Chaima, Douaa, Nihal**

Mes remerciements les plus sincères et les plus profonds en reconnaissance de leurs
Sacrifices, leur soutien et leur encouragement.

A mes nièces et neveux, **Abdel Rahman, Alaa, Chouaib, Rahaf**, merci pour votre amour
inconditionnel, vos sourires et vos câlins.

A l'ami de ma vie et de mes jours, ma chérie avec qui j'ai partagé tous mes rêves et qui m'a
toujours poussé à les réaliser malgré les difficultés et les Souffrance **Manel**.

À mon amie **Marwa**, je vous souhaite à tous bonheur et réussite.

à mes collègues de travail, **Manel, Abba, Riane**, C'est un plaisir de travailler avec vous.



✍ *Nour Al-Houda*

Dédicace



À l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

Je dédie ce modeste travail :

À mon très **chère père Abdallah**, qui m'a toujours soutenu et qu'a été toujours présent pour moi.

À ma **chère mère Saliha** qui m'a soutenu durant toute ma vie, pour leur amour infatigable, leur encouragement et soutien et sa bienveillance jour et nuit, que dieu te bénisse , te garde en bonne santé pour moi .

À mes chères frères **Hamza, Abdulkarim, Ismail et Fathi** que dieu vous préserve longue vie prospérité.

À mes soeurs bien-aimées **Ahlem et Khadija** qui m'ont soutenu à tout moment.

À mes nièces mes amours **Ines et Wejdane**.

À ma fidèle amie **Taima** qui a toujours été avec moi et me soutient, je lui souhaite le bonheur.

À mes amies de la promotion de Master : **Manel, Nour El-Houda et Abla**.

À tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

✍ *Riane*



Résumé

Résumé

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une maladie maligne caractérisée par la prolifération des plasmocytes, représentant (1%) des tumeurs malignes et est la deuxième maladie du sang la plus fréquente après le lymphome, et touche principalement les personnes âgées, le bortézomib est l'inhibiteur du protéasome le plus utilisé car il a révolutionné le traitement du MM.

Le but de cette étude était de découvrir les effets secondaires les plus courants du bortézomib chez les patients atteints de MM. Nous avons mené une enquête auprès de 21 patients atteints de myélome multiple recevant un traitement au bortézomib au Centre de lutte contre le cancer, Département d'hématologie, El-OUED.

Nos résultats ont montré que les facteurs de risque associés au patient peuvent contribuer au développement du MM. L'âge moyen de nos patients était de 61 ans, avec une nette prédominance chez les hommes 76%, Il existe également plusieurs autres facteurs, notamment les antécédents familiaux de la maladie de 10%, les comorbidités de 38% et l'exposition au risque, chimique ou physique, de 29%. Au travers des résultats, nous avons remarqué plusieurs effets secondaires au cours du traitement avec le bortézomib. La neuropathie périphérique est apparue significativement plus de 50% chez nos patients. Quant à l'anémie, elle est apparue à un taux de 19 %, une leucopénie, c'était à un taux de 9 %, les troubles pulmonaires sont apparus à un taux de 9 %, les maladies cardiaques à un taux de 5 %, et Problèmes digestives à un taux de 5 %. En de comparant nos résultats et à d'autres études, nous avons conclu que la neuropathie périphérique est l'effet secondaire le plus courant qui apparaît pendant le traitement par le bortézomib.

Les mots clé : Bortézomib, Myélome multiple, Neuropathie périphérique, leucopénie, Anémie.

Abstract

Multiple myeloma or Kahler's disease is a malignant disease characterized by the proliferation of plasma cells, representing (1%) of malignant tumors and is the second most common blood disease after lymphoma, and mainly affects the elderly, bortézomib is the most widely used proteasome inhibitor because it has revolutionized the treatment of MM.

The aim of this study was to find out the most common side effects of bortézomib in patients with MM .We conducted a survey of 21 patients with multiple myeloma receiving bortézomib treatment at the Cancer Center, Department of Hematology El-OUED. Our results showed that patient-associated risk factors may contribute to the development of MM. The average age of our patients was 61 years, with a clear predominance in men 76%, There are also several other factors, including family history of the disease by 10%, comorbidities by 38%, and exposure to risk, either chemical or physical, by 29%. Through the results, we noticed several side effects during treatment with bortézomib. Peripheral neuropathy appeared significantly more than 50% in our patients. As for anemia, it appeared at a rate of 19%, leukopenia, it was at a rate of 9%, lung disorders appeared at a rate of 9%, heart diseases at a rate of 5% , and Digestive problems at a rate of 5%. Comparing our results to other studies, we concluded that peripheral neuropathy is the most common side effect that occurs during bortézomib treatment.

Key words: Bortézomib, Multiple myeloma, peripheral neuropathy, leukopenia, Anemia.

ملخص

الميلوما المتعددة او مرض كاهلر هو مرض خبيث يتميز بتكاثر خلايا البلازما، يمثل (1%) من الاورام الخبيثة و هو ثاني اكثر امراض الدم شيوعا بعد سرطان الغدد اللمفاوية، و يؤثر بشكل رئيسي على كبار السن، يعتبر البورتيزوميب اكثر مثبطات البروتيازوم استخداما لانه احدث ثورة في علاج الميلوما المتعددة.

الهدف من هذه الدراسة هو معرفة اكثر الاثار الجانبية شيوعا ل البورتيزوميب في المرضى الذي يعاونون من المايولما المتعددة، اجرينا استبيان ل 21 مريض مصابين بالميلوما المتعددة يتلقون العلاج بالبورتيزوميب في مركز مكافحة السرطان قسم امراض الدم، الوادي

اظهرت نتائجنا ان عوامل الخطر المرتبطة بالمريض من الممكن ان تساعد في تطور الميلوما المتعددة، كان متوسط عمر مرضانا 61 سنة مع غلبة واضحة في نسبة الذكور 76%، يوجد ايضا عدة عوامل اخرى منها التاريخ العائلي للمرض بنسبة 10% و الامراض المصاحبة بنسبة 38% والتعرض للخطر اما كيميائي او فيزيائي بنسبة 29% . من خلال النتائج لاحظنا عدة اثار جانبية اثناء العلاج بالبورتيزوميب ، ظهر اعتلال الاعصاب المحيطية بنسبة كبيرة اكثر من 50% عند مرضانا. اما فقر الدم ظهر بنسبة 19% و نقص كريات الدم البيضاء فكان بنسبة 9%، الاضطرابات الرئوية ظهرت بنسبة 9% ، امراض القلب بنسبة 5% و مشاكل الجهاز الهضمي بنسبة 5% . من خلال مقارنة نتائجنا مع دراسات اخرى توصلنا ان اعتلال الاعصاب المحيطية هو اكثر الاثار الجانبية شيوعا التي تظهر اثناء العلاج بالبورتيزوميب.

الكلمات المفتاحية: البورتيزوميب، الميلوما المتعددة، اعتلال الاعصاب المحيطية، نقص كريات الدم البيضاء فقر الدم.

Liste des Figures

Figure 01 : Représentation schématique d'une immunoglobuline et du site de liaison à l'antigène.	5
Figure 02: Voie ubiquitine-protéasome et schéma de la cellule protéasome.	14
Figure 03: Structure chimique du Bortézomib.	16
Figure 04: Mécanisme d'action du Bortézomib	19
Figure 05: Centre de Lutte contre le Cancer dans El oued. (LCLL)	27
Figure 06 : Répartition selon l'âge.	30
Figure 07 : Répartition selon le sexe.....	30
Figure 08 : Répartition selon le protocole.....	31
Figure 09: Répartition selon Antécédents familiaux de la maladie.	32
Figure 10 : Répartition selon les problèmes psychologique	32
Figure 11: Répartition selon les comorbidités.....	33
Figure 12: Répartition selon régime alimentaire spécifique.....	34
Figure 13: Répartition selon exposition aux risques chimiques et physiques	34
Figure 14: Répartition selon la présence de maladies pendant le traitement	35
Figure 15: Répartition selon les valeurs de GB.....	36
Figure 16: Répartition selon les valeurs de GR.	36
Figure 17: Répartition selon les valeurs des plaquettes.	36
Figure 18: Répartition selon les valeurs de PA	37
Figure 19: Répartition selon les symptômes neurologique.	38
Figure 20: Répartition selon la présence d'autres effets secondaires.....	39

Liste des Tableaux

Tableau 01: Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon.....	9
Tableau 02: Classification du MM selon l'ISS.	9
Tableau 03: Schéma posologique recommandé de VELCADE en association au melphala et à la prednisone.	20
Tableau 04 : Schéma posologique recommandé de Bortezomib en association au dexaméthasone et à la thalidomide.	21

Liste des abréviations

Ac: Anticorps.

ASCT: Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

BCR: Récepteur des lymphocytes B.

CSH: Cellules souches hématopoïétiques.

CYP: Cytochrome P450.

FDA: La Food and Drug Administration.

FISH: Hybridation in situ en fluorescence.

GB: globules blancs.

GR : globules rouges.

HTA: Hypertension artérielle.

HRR: les régions hypervariables.

HVS: Le virus Herpès simplex.

IG: Immunoglobuline.

IGA: immunoglobulines A.

IGE: immunoglobulines E.

IGM: immunoglobulines M.

IGG: immunoglobulines G.

IMiD: Immuno modulatory Drugs.

IMwG: International Myeloma Working Group.

INOS: Inducible nitric oxide synthase.

ISS: International Staging System.

IV: intraveineuse.

LB: Lymphocyte B.

MM: Myélome Multiple.

M/P: Melphalan/Prédnisone.

PA: Pression artérielle.

SC: sous-cutanée.

Vc: Velcad.

Vcd: Velcade , Cyclophosphamide, Dexamethason.

VIH: Le virus de l'immunodéficience humaine.

VS: Vitesse de sédimentation.

Vtd: Velcade , Thalidomide, Dexamethasone.

Sommaire

Remerciement.....	
Dédicace	
Dédicace	
Dédicace	
Dédicace	
Liste des Figures	
Liste des Tableaux	
Liste des abréviations.....	
Sommaire	
Introduction générale	1

Partie 01: Revue Bibliographie

Chapitre 01 : Myélome Multiple

I.Rappel Physiologique :.....	4
I.1. Plasmocyte :	4
I.2.Les immunoglobulines:.....	4
I.2.1. Définition:	4
I.2.2 Structure et fonctions:.....	5
II.Myéloma Multiple:	6
II.1.Historique:.....	6
II.2. Définition :	6
II.3. Epidémiologie:	6
II.4. facteurs étiologiques :	7
II.4.1. Facteurs génétiques:	7
II.4.2.Facteurs environnementaux:	7
II.4.3. Autres facteurs:.....	7
II.5. Physiopathologie:.....	8
II.6. Classification:	8
II.6.1. Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon:.....	8
II.6.2.Classification par stades du myélome multiple proposé par ISS:	9
II.7. Diagnostic:.....	10
II.7. 1.Examen clinique:	10
II.7.2.Examen biologique:	10
II.8. Traitement et stratégie thérapeutique:	11

II.8.1 Myélome multiple asymptomatique:	11
II.8.2 Myélome multiple symptomatique:	11
II.8.3. stratégie thérapeutique:	12

Chapitre 02 : Bortézomib

I. Le système ubiquitine -protéasome:.....	14
II. Bortézomib:	15
II.1. Historique:.....	15
II.2. Définition:.....	15
II.3. Nomenclature et classe thérapeutique:	16
II.4. Caractéristiques chimiques du Bortézomib:	16
II.5. Présentation pharmaceutique:	17
II.6. pharmacocinétiques:.....	17
II.6.1. Absorption:.....	17
II.6.2. Distribution:	17
II.6.3.Biotransformations:	17
II.6.4. Elimination:	18
II.7. pharmacodynamiques:.....	18
II.7.1 Pharmacodynamiques:	18
II.7.2.Mécanisme d'action:.....	18
II.8. Posologie:	19
II.8.1. Posologie Monothérapie:	19
II.8.2. Posologie en association :	20
II.8.3. Adaptation posologique chez les patients éligibles à la greffe:	22
II.9. Administration:	22
II.10. Surdosage:	22
II.11. Contre-indications:.....	23
II.12. Interactions médicamenteuses:	23
II.13. effets indésirables:.....	24

Partie II: Étude expérimentale

Chapitre 01 : Matériels et méthodes

I. Présentation du milieu d'étude:	27
II. Population étudiée:	28
III. Etude statistique:	28

Chapitre 02: Résultat et discussion

I. Répartition des patients :	30
I.1. Prévalence des cas de MM en fonction de l'âge:.....	30
I.2. Prévalence des cas de MM en fonction du sexe:	30
I.3. Selon le protocole:.....	31
I.4. Prévalence des antécédents familiaux de la maladie:.....	32
I.5. Prévalence des problèmes psychologique:	32
I.6. Prévalence les pathologies associées :.....	33
I.7. Prévalence des patients selon régime alimentaire spécifique :	34
I.8. Prévalence des patients selon exposition aux risques chimiques et physiques:	34
II. Effet du bortézomib	35
II.1. Prévalence selon Maladies apparentes pendant le traitement:	35
II.2. Hématologie:	36
II.3. Neuropathie périphérique:	38
II.4. Effets secondaires non mentionnés:	39
III. Discussion:	40
Conclusion générale.....	44
Références	46
Annexes.....	

Introduction générale

Le myélome multiple ou maladie de Kahler est une maladie néoplasique caractérisée par la prolifération de plasmocytes dans la moelle osseuse. Il représente (1%) des tumeurs malignes. Le myélome est la deuxième maladie du sang la plus fréquente (plus de 10 %), après les lymphomes. Elle touche principalement les personnes âgées (**MICHAUX J.L, 2018**).

Au cours des dernières décennies, l'histoire naturelle du MM a radicalement changé, en commençant par l'introduction de la greffe de cellules souches autologues suivie de la disponibilité de nouveaux agents tels que les médicaments immuno modulateurs (IMiD), les inhibiteurs du protéasome et les anticorps monoclonaux (**SCALZULLI, et al, 2018**).

L'inhibition du protéasome représente une approche entièrement nouvelle pour traiter le myélome avec des études démontrant que cette stratégie est efficace pour tuer les cellules myélomateuses résistantes aux lignes thérapeutiques conventionnelles. Le bortézomib est le premier inhibiteur du protéasome approuvé pour le traitement du myélome et représente une percée dans la prise en charge de ces patients. Depuis son approbation par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en 2003, il y a eu un développement clinique rapide et il est maintenant approuvé dans plus de 50 pays à travers le monde (**FIELD-SMITH et al, 2006**).

Notre objectif principal est d'étudier le bortézomib chez les patients atteints de MM en général, et nous soulignons les effets secondaires du bortézomib en particulier.

Notre étude est divisée en deux parties : la première partie de ce travail sera une bibliographie avec deux chapitres : le premier chapitre sur le MM, et le deuxième chapitre sur le bortézomib. La deuxième partie de ce travail est consacrée à l'étude statistique avec une description des résultats et l'analyse statistique et la discussion des résultats obtenus et leur comparaison avec de nombreuses autres études dans le même contexte que notre étude.

Notre question dans cette étude est : quels sont les effets secondaires les plus courants du bortézomib ?

Partie I:
Revue Bibliographie

Chapitre 01: Myélome Multiple

I. Rappel Physiologique :

Le système immunitaire est un complexe de substances solubles, de cellules et des organes qui interagissent ensemble pour assurer une protection étroite face aux germes pathogènes ou même des cellules du soi qui ont subi des anomalies. Il est basé sur trois propriétés principales qui lui confèrent un grand pouvoir de maintenir l'intégrité de l'organisme à savoir de la surveillance qui est basé sur la discrimination et l'élimination des substances et des cellules du soi modifiées. La régulation qui permettant la préservation de l'homéostasie en aboutissant à une réponse immunitaire adaptée et adéquate. La défense est consistée à reconnaître et à détruire les agents infectieux (**Janeway *et al*, 2003**).

I.1. Plasmocyte :

A l'état normal, les plasmocytes sont absents dans le sang présent 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 (**Thai LH *et al*, 2016**).

I.2. Les immunoglobulines:

I.2.1. Définition:

Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes. Les cellules B sont structurées par des immunogènes spécifiques, par exemple des protéines bactériennes, pour se différencier en plasmocytes, qui sont des cellules productrices de protéines qui participent aux réponses immunitaires humorales contre les bactéries, les virus, les champignons, les parasites, les antigènes cellulaires, les produits

chimiques et les substances synthétiques. L'immunogène ou l'antigène interagit avec un récepteur des lymphocytes B (BCR) à la surface cellulaire des lymphocytes B. Un signal est produit qui dirige l'activation des facteurs de transcription pour stimuler la synthèse d'anticorps, qui sont hautement spécifiques de l'immunogène qui a stimulé la cellule B. De plus, un clone d'une cellule B fabrique une immunoglobuline (spécificité) (Jamal, Ramphul, 2018).

I.2.2 Structure et fonctions:

Les anticorps ou immunoglobulines ont deux chaînes légères et deux chaînes lourdes dans un arrangement de structure légère-lourde-lourde-légère. Les chaînes lourdes diffèrent selon les classes. Ils ont une région Fc qui assure la médiation des fonctions biologiques (par exemple, la capacité de liaison aux récepteurs cellulaires) et une région Fab contenant des sites de liaison à l'antigène. Les chaînes sont repliées en régions appelées domaines. Il existe 4 ou 5 domaines dans la chaîne lourde, selon leur classe, et deux domaines dans la chaîne légère. Les régions hypervariables (HRR) contiennent les sites de liaison à l'antigène. Il existe trois HRR dans les domaines V de chaque chaîne légère et lourde. Ceux-ci se replient en régions qui produisent deux sites de liaison à l'antigène à l'extrémité de chaque monomère. Tous les anticorps présentent une ou plusieurs fonctions (bifonctionnelles), notamment l'activation du système du complément, l'optimisation des microbes pour qu'ils soient facilement phagocytés, la prévention de la fixation des microbes aux surfaces muqueuses et la neutralisation des toxines et des virus (Jamal, Ramphul 2018).

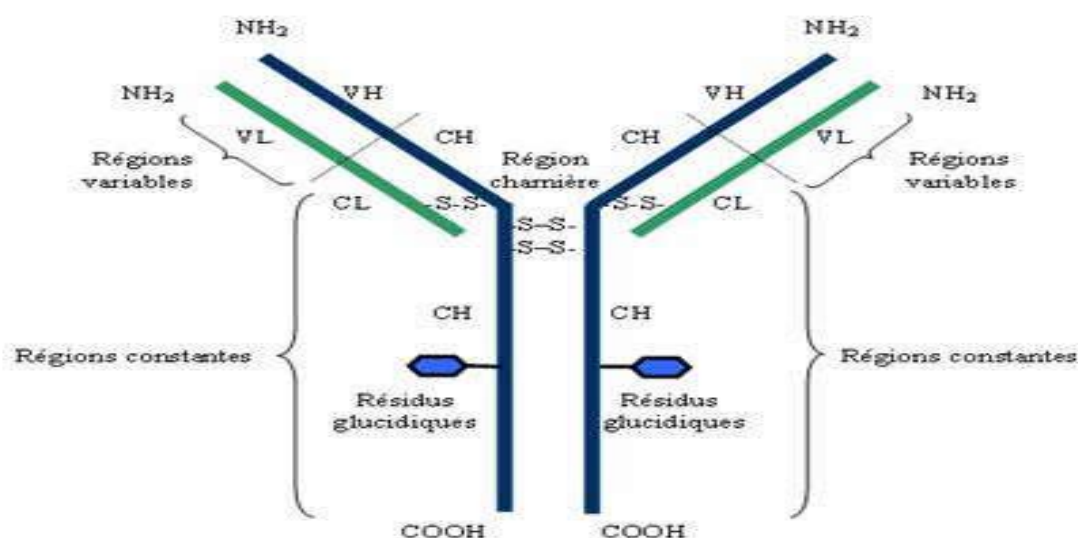


Figure 01 : Représentation schématique d'une immunoglobuline et du site de liaison à l'antigène (Boumendjel, 2007).

II. Myélome Multiple:

II.1.Historique:

Myélome multiple est probablement présent depuis des siècles. Morse et al (1974) ont rapporté quatre cas possibles de MM dans des squelettes amérindiens de 200 ± 1300 après JC. Les premiers cas documentés, cependant, ont eu lieu dans le milieu du 19ème 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 (**Kyle RA, 2000**).

La découverte du MM été faite par le médecin russe, Von Rustizky. Il avait utilisé le "myélome multiple " pour décrire la maladie en 1873.

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 (**Kyle RA, 2000**).

II.2. Définition :

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler, est une maladie néoplasique caractérisée par une prolifération plasmocytaire siégeant classiquement dans la moelle osseuse et induisant une surproduction d'immunoglobulines monoclonales .C'est la deuxième hémopathie maligne la plus fréquente après lymphome (**Kumar, 2010**).

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 (**Saidi et al, 2017**).

En Algérie, 665 nouveaux cas pour 42 millions d'habitants en 2018. Avec un âge médian au diagnostic de 60 âges (**Guilal et al, 2020**).

II.4. facteurs étiologiques :

En fait, MM n'est pas attribuable à une cause unique ; mais certains facteurs augmentent le risque de développer cette maladie (**Vlossak et Fitch, 2008**).

II.4.1. Facteurs génétiques:

Beaucoup d'anomalies chromosomiques ont été identifiées dans la pathogénie du MM : translocations, délétions et anomalies de nombre (**Avet-Loiseau, 1999**).

- Les translocations sont de loin les plus fréquentes, en particulier celles impliquant la région chromosomique 14q32. Pour la plupart des auteurs, elle est retrouvée chez 73% des patients atteints de MM (**Avet-Loiseau et al, 1999**).
- Les délétions concernent surtout les chromosomes 13 et 17. Ces mutations ont longtemps été considérées comme importantes dans la pathogénie du MM (**Owen et al, 1997**).

II.4.2. Facteurs environnementaux:

- Chimiques : les facteurs de risque se sont avérés associés au MM comme une exposition aux pesticides, aux herbicides, au benzène (**George E D, Sadovsky, 1999**).
- Physique : les radiations ionisantes, liées à des expositions accidentelles, sont reconnues comme facteur de risque avéré (**Vlossak et Fitch, 2008**).
- Infectieux : Une étude a montré que les sujets VIH positif ont un risque de développer l'affection 4 à 5 fois plus élevé que les sujets VIH négatif. Des études récentes lient le développement du MM à une infection par virus humain 8 (HVS) (**Hjalgrim et al, 1998**).

II.4.3. Autres facteurs:

- Age : plus de 60 ans, le MM est, avec la leucémie lymphoïde chronique, les cancers non épithéliaux dont l'incidence augmente avec l'âge (**MOUSSAOUI, KHELLAF, 2016**).
- Antécédents familiaux de MM : rares. Les facteurs de prédisposition génétique sont en cours d'évaluation (**MOUSSAOUI, KHELLAF, 2016**).

- Race : Certaines études ont démontré que l'incidence du MM chez les noirs présente le double en comparant avec les blancs (**Benjamin et al, 2003**).

II.5. Physiopathologie:

Les molécules d'immunoglobuline (Ig) contiennent deux chaînes lourdes liées, avec une chaîne légère attachée à chacune (**Figure 01**). Normalement, les plasmocytes produisent des immunoglobulines pour combattre l'infection. Cependant, les cellules plasmatiques du myélome monoclonal prolifèrent et surproduisent la protéine M (IgG, IgM ou IgA anormales, ou rarement IgE ou IgD). Les cellules de myélome multiple produisent également des protéines de chaîne légère anormales (κ ou λ), des cytokines qui stimulent les ostéoclastes et suppriment les ostéoblastes, et des facteurs d'angiogenèse qui favorisent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Par conséquent, le processus du myélome multiple conduit à un niveau excessif de protéine M, ce qui provoque une hyperviscosité ; les protéines à chaîne légère qui causent des dommages aux organes cibles, en particulier dans les reins ; et des lésions osseuses invasives qui provoquent des douleurs osseuses, de l'ostéoporose et de l'hypercalcémie. L'invasion de la moelle osseuse conduit à l'anémie et les altérations immunologiques contribuent aux infections récurrentes(**Nau et Lewis, 2008**).

II.6. Classification:

II.6.1. Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon:

La classification Salmon et Durie a été adoptée en 1975. La classification basée sur les paramètres liés à la masse tumorale est encore utilisée aujourd'hui. (**Tableau 01**). à présente les trois étapes de cette classification (**ROSSELET et al, 2007**).

Tableau 01: Classification du myélome multiple selon Durie et Salmon (**ROSSELET et al,2007**).

Stade I : myélome multiple de faible masse tumorale	
Tous les critères suivants sont présents	1. Hémoglobine > 100 g/l 2. Calcémie ≤ 3 mmol/l 3. Absence de lésion osseuse, ou lésion unique 4. IgG < 50 g/l; IgA < 30 g/l; excrétion de chaînes légères urinaires < 4 g/24 heures
Stade II : myélome multiple de masse tumorale intermédiaire	
Ne répond à la définition ni du stade I ni du stade III	
Stade III : myélome multiple de forte masse tumorale	
Présence d'au moins un des critères suivants	1. Hémoglobine < 85 g/l 2. Calcémie > 3 mmol/l 3. Lésions osseuses multiples 4. IgG > 70 g/l; IgA > 50 g/l; excrétion de chaînes légères urinaires > 12 g/24 heures
Sous-classification	
Stade A : fonction rénale préservée: créatinine ≤ 180 μmol/l Stade B : insuffisance rénale: créatinine > 180 μmol/l	

II.6.2.Classification par stades du myélome multiple proposé par ISS:

Le Système International de stadification a été développé récemment à partir des données cliniques et biologiques. Cette classification permet de séparer les patients en trois groupes pronostiques distincts sur la base de deux facteurs sériques simples, la β 2-microglobuline et l'albumine (**Tableau 02**). Elle peut s'appliquer à tous les patients, quels que soient leur âge et le type de traitement administré (**ROSSELET et al,2007**).

Tableau 02: Classification du MM selon l'ISS (**ROSSELET et al, 2007**).

Stade	Paramètres	Survie médiane (mois)
1	β 2m < 3,5 mg/l et albumine > 35 g/l	62
2	β 2m < 3,5 mg/l et albumine < 35 g/l ou β 2m de 3,5 mg/l à 5,5 mg/l	44
3	β 2m > 5,5 mg/l	29

II.7. Diagnostic:

II.7. 1.Examen clinique:

La présentation clinique est variée, Les fonctionnalités de présentation incluent :

- Symptômes de maladie osseuse : généralement persistants, inexpliqués mal au dos.
- Fonction rénale altérée.
- Anémie : typiquement normochrome, normocytaire et moins Fréquemment leucopénie et/ou thrombocytopenie.
- Hypercalcémie.
- Infection bactérienne récurrente ou persistante.
- Hyperviscosité.
- Symptômes suggérant une compression de la moelle épinière/racine nerveuse.
- Caractéristiques évocatrices d'amylose, telles que néphrose Syndrome et insuffisance cardiaque.
- Vitesse de sédimentation érythrocytaire (ESR) constamment élevée ou viscosité plasmatique comme découverte fortuite (**Smith et al, 2006**).

II.7.2.Examen biologique:

- Formule sanguine complète.
- Analyses biochimiques sanguines :

Protéines ; créatinine ; albumine ; calcium ; acide urique ; bêta 2-microglobuline ; Vitesse de sédimentation globulaire (VS).

- Dosage des immunoglobulines (Ig).
- Électrophorèse des protéines :
 - ✓ Électrophorèse des protéines sériques.
 - ✓ Électrophorèse des protéines urinaires.
 - ✓ Immunofixation.
 - ✓ Dosage des chaînes légères libres sériques.
- Analyse d'urine.

- Biopsie :
 - ✓ Ponction et biopsie de la moelle osseuse.
 - ✓ Biopsie pour vérifier la présence de substance amyloïde.
- Tests cytogénétiques :
 - ✓ Caryotypage.
 - ✓ Hybridation in situ en fluorescence (FISH).
- Radiographie.
- Imagerie par résonance magnétique :
 - ✓ Biopsie à l'aiguille fine guidée par IRM.
 - ✓ Tomodensitométrie (**Rajkumar et Kumar, 2016**).

II.8. 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 (**Manier et Leleu, 2011**).

II.8.1 Myélome multiple asymptomatique:

En l'état des connaissances, aucun traitement n'est recommandé pour les myélomes asymptomatiques et seule une surveillance est préconisée. Le MM asymptomatique représente 10 à 15 % des myélomes. 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. Les principaux facteurs de progression du MM asymptomatique vers le MM symptomatique sont la concentration du composant monoclonal sérique (> 30 g/L), l'importance de la plasmocytose médullaire (> 10 %) et le rapport kappa/lambda anormal ($\leq 0,125$ ou ≥ 8) lors du dosage des chaînes légères libres sériques (**Manier et Leleu, 2011**).

II.8.2 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) **(Manier et Leleu, 2011)**.

II.8.3. stratégie thérapeutique:

Le MM est une hémopathie hétérogène à plus d'un titre. Il peut faire suite à un état de MGUS et a des présentations cliniques variables, d'une maladie asymptomatique à des formes graves d'emblée. Récemment, l'accent a été mis sur la distinction entre MM à « risque standard » et à « haut risque », en particulier sur des critères génétiques, avec le projet de développer des traitements différents dans ces deux populations, en même temps que guidés la MRD. Le traitement initial prend en compte l'âge et les comorbidités, chez des patients volontiers âgés, fragiles et poly-médicamentés. Des scores de fragilité existent, même s'ils sont peu utilisés en pratique quotidienne. Les médicaments essentiels sont prescrits aux patients jeunes et âgés, en variant les associations et posologies. La différence principale entre le traitement des patients de moins et plus de 70 ans est en fait le recours, chez les patients plus jeunes et en bon état général, au traitement intensif avec ACSP, intégré dans une première ligne de traitement cohérente à plusieurs phases ; les patients recevront ainsi consécutivement un traitement dit « d'induction », combinant un immuno-modulateur, un inhibiteur du protéasome, un glucocorticoïde (souvent l'association lénalidomide-bortezomib-dexaméthasone) et bientôt un anticorps anti CD38 pendant quelques semaines, suivi du traitement intensif puis d'un traitement dit de « consolidation » par les mêmes médicaments, pour quelques cycles supplémentaires, et enfin d'un traitement d'entretien. Le traitement d'entretien actuel est le lénalidomide mais il pourrait connaître des évolutions avec la possibilité dans le futur de prescrire ixazomib, avant le recours probable dans les années à venir à des traitements combinés. Les patients de plus de 65-70 ans, considérés non éligibles au traitement intensif avec autogreffe, reçoivent par exemple des associations melphalan prednisone bortezomib ou lénalidomide et dexaméthasone, auquel s'est adjoint récemment, avec un bénéfice majeur, le daratumumab **(Manier et al, 2019)**.

Chapitre 02 : Bortézomib

I. Le système ubiquitine-protéasome:

Le protéasome est la principale enzyme endoprotéase non lysosomale complexe présent dans le cytoplasme et le noyau de toutes les eucaryotes cellules. Il joue un rôle critique dans la dégradation de la plupart des protéines intracellulaires qui contrôlent les événements cellulaires tels que le cycle cellulaire, transcription, réparation de l'ADN, mort cellulaire, transduction du signal, métabolisme, morphogenèse, différenciation, présentation antigénique et neuronal fonction. Le protéasome est également responsable du contrôle de la qualité des protéines en éliminant les protéines endommagées et anormales (**Pellom et Shanker, 2012**).

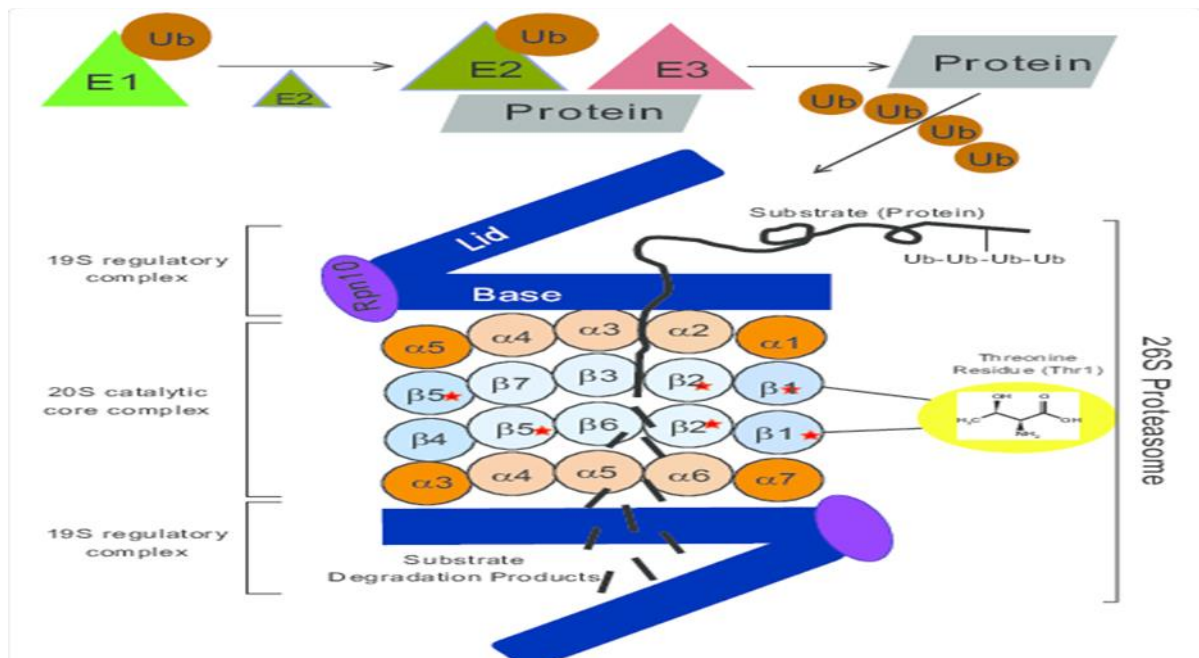


Figure 02: Voie ubiquitine-protéasome et schéma de la cellule protéasome (**Pellom et Shanker, 2012**).

II. Bortézomib:

II.1. Historique:

L'inhibition du protéasome est une nouvelle approche ciblée dans le traitement du cancer. Les inhibiteurs naturels et synthétiques du protéasome pénètrent sélectivement dans les cellules cancéreuses, perturbant la destruction ordonnée des principales protéines régulatrices impliquées dans la tumorigenèse et les métastases (**Jung et al, 2004**).

Le bortézomib (PS-341, Velcade), le premier inhibiteur du protéasome évalué dans des essais cliniques humains, a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis pour une utilisation chez les patients atteints de myélome multiple réfractaire ou en rechute (**Jung et al, 2004**).

Les résultats de l'étude de phase I ont établi l'activité anti tumorale du bortézomib, administré seul ou en association avec des agents de chimiothérapie standard, chez des patients atteints d'hémopathies malignes avancées ou de tumeurs solides, généralement sans toxicités additives. Les résultats des études de phase II ont confirmé l'activité anti tumorale du bortézomib chez les patients atteints de MM réfractaire ou en rechute et de lymphome non hodgkinien ; Des études évaluant le bortézomib dans les premiers stades du myélome multiple, y compris le traitement de première intention, sont en cours. Les preuves suggèrent que certains facteurs pronostiques, tels que l'âge avancé et une moelle osseuse contenant plus de 50 % de plasmocytes, peuvent être utiles pour prédire la réponse et le temps de survie chez les patients atteints de myélome multiple recevant du bortézomib (**Jung et al, 2004**).

II.2. Définition:

Le bortézomib est un médicament anti-cancéreux, La fonction principale du bortézomib est d'inhiber le protéasome. Utilise en combinaison avec d'autres médicaments pour traiter MM chez les personnes qui n'ont pas reçu de traitement auparavant et pour traiter la récurrence du myélome multiple. On utilise également le Bortézomib 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 (**SIBA, 2018**).

II.3. Nomenclature et classe thérapeutique:

L : Antinéoplasiques et immun modulateurs

L01 : Antinéoplasiques

L01X : Autres antinéoplasiques

L01XX : Autres antinéoplasiques

L01XX32 : Bortézomib (PERISSUTTI, 2011).

II.4. Caractéristiques chimiques du Bortézomib:

Bortézomib (Velcade) est un dipeptide d'acide boronique.

- Le nom chimique est l'acide [(1R)-3-méthyl-1-[[[(2S)-1-oxo-3-phényl-2-[(pyrazinylcarbonyl) amino]propyl]amino]butyl].
- Le poids moléculaire est de 384,24.
- La solubilité du bortézomib, sous forme d'acide boronique monomère, dans l'eau est de 3,3 à 3,8 mg/mL dans une plage de pH de 2 à 6,5.
- Formule chimique : C₁₉H₂₅BN₄O₄ (TAN *et al*, 2019).

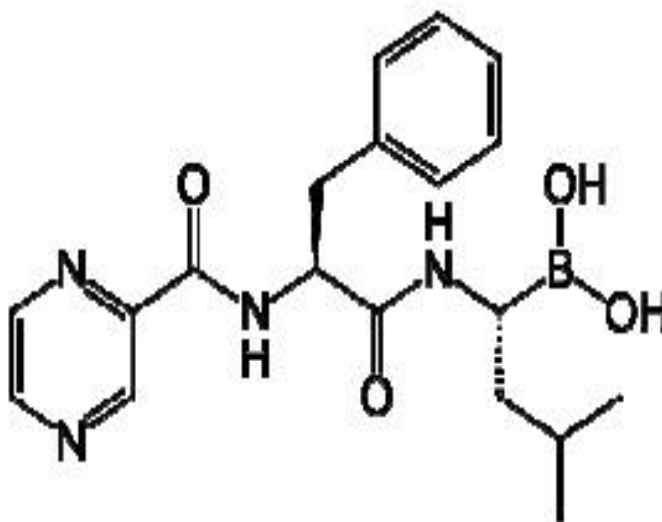


Figure 03: Structure chimique du Bortézomib (Robak, P., & Robak, T, 2019).

II.5. Présentation pharmaceutique:

Le bortézomib 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% (**PERISSUTTI, 2011**).

II.6. pharmacocinétiques:

II.6.1. Absorption:

Après administration en bolus intraveineux d'une dose de 1,0 mg/m² et 1,3 mg/m² à 11 patients ayant un MM et une clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min, les pics plasmatiques moyens après la première injection de bortézomib 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 (**EMEA, 2016**).

II.6.2. Distribution:

Le volume de distribution moyen (Vd) du bortézomib 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 MM. Ceci suggère que le bortézomib se distribue largement dans les tissus périphériques. Sur un intervalle de concentrations de bortézomib 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 bortézomib lié aux protéines plasmatiques n'était pas concentration-dépendant (**EMEA, 2016**).

II.6.3. Biotransformations:

Des études in vitro sur des microsomes hépatiques humains et sur des iso-enzymes du cytochrome P450 issus de l'ADNc humain indiquent que le bortézomib est métabolisé principalement par les voies oxydatives via les enzymes du cytochrome P450, 3A4, 2C19 et 1A2. La voie métabolique principale est la déboronisation pour former deux métabolites déboronisés qui subissent ensuite une hydroxylation en plusieurs métabolites. Les métabolites déboronisés du bortézomib sont inactifs en tant qu'inhibiteur du protéasome 26S (**EMEA, 2016**).

II.6.4. Elimination:

La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) moyenne du bortézomib après administrations multiples variait de 40 à 193 heures. Le bortézomib 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 **(EMA, 2016)**.

II.7. pharmacodynamiques:

II.7.1 Pharmacodynamiques:

Le bortézomib est un inhibiteur sélectif et réversible du protéasome, et des expériences ont démontré qu'il est cytotoxique pour divers types de cellules cancéreuses. Le bortézomib entraîne une réduction de la croissance tumorale in vivo dans de nombreux modèles précliniques de tumeurs, dont le myélome multiple **(EMA, 2016)**.

II.7.2.Mécanisme d'action:

Le bortézomib a un degré élevé de sélectivité pour le protéasome et n'inhibe pas plusieurs autres protéases. Il réalise son activité antiproliférative et antitumorale en inhibant la dégradation protéasomique de plusieurs régulateurs protéiques ubiquitinés. Cette inhibition est atteinte par la liaison du bortézomib au site catalytique du protéasome 26S, qu'il atteint avec une affinité et une spécificité élevées. Le traitement par le bortézomib a été associé à une induction de la dépoléarisation mitochondriale et de l'apoptose. Bortézomib l'inhibition du protéasome entraîne une augmentation des niveaux intracellulaires de p27 et p53; en plus, le bortézomib induit également la mort cellulaire par l'inhibition de la activité du facteur- κ B, accumulation de protéines mal repliées, activation de la kinase c-Jun N-terminale et stabilisation de inhibiteurs du cycle cellulaire **(Robak, P., & Robak, T, 2019)**.

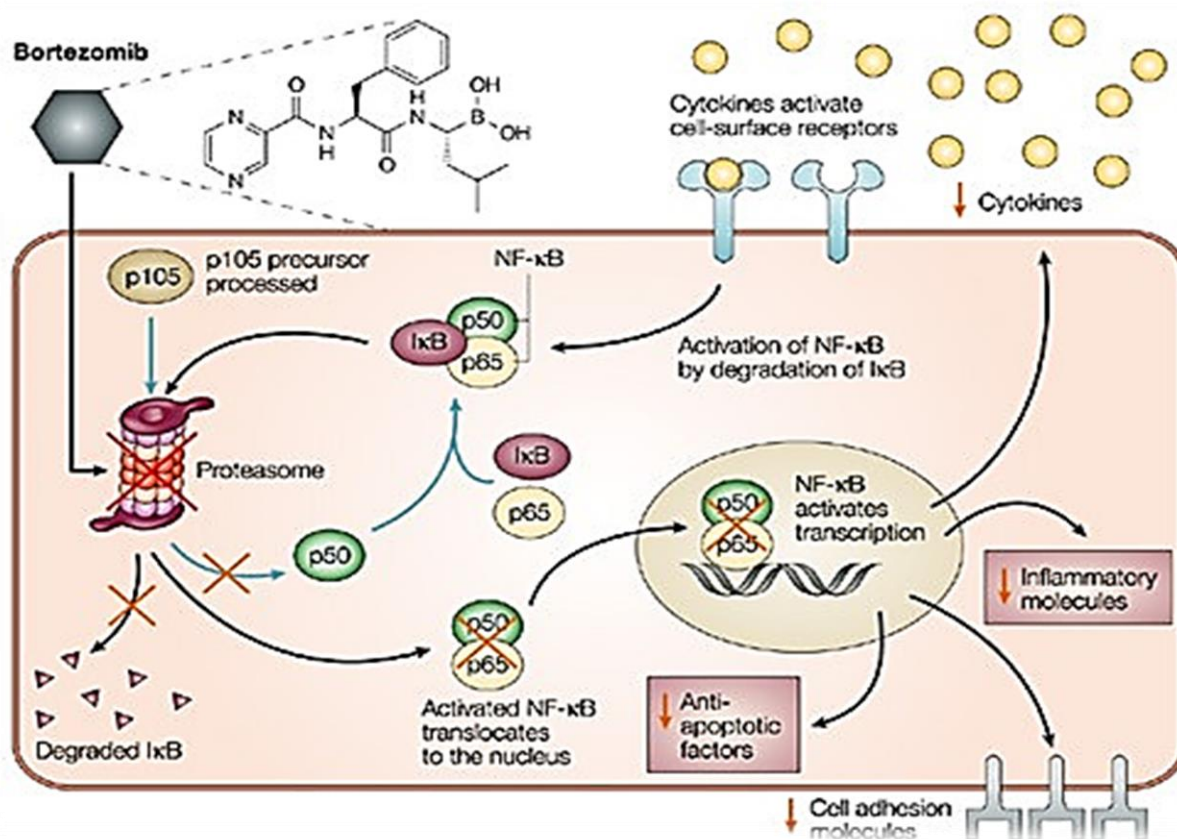


Figure 04: Mécanisme d'action du Bortézomib (Paramore, Frantz, 2003).

II.8. Posologie:

II.8.1. Posologie Monothérapie:

VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse 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 Bortézomib 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 Bortézomib. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortézomib (EMA, 2016).

II.8.2. Posologie en association :

- **Traitement en association à la dexaméthasone:**

VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse 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. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortézomib. La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 20 mg par jours 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 et 12 du cycle de traitement par Bortézomib (EMA, 2016).

- **Traitement en association au melphalan et à la prednisone:**

VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse en association au melphalan par voie orale et à la prednisone par voie orale, tel que décrit dans le (Tableau 03). Une période de 6 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au cours des cycles 1 à 4, VELCADE est administré deux fois par semaine par jour 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32. Au cours des cycles 5 à 9, VELCADE est administré une fois par semaine par jour 1, 8, 22 et 29. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de VELCADE. Le melphalan et la prednisone doivent être administrés par voie orale par jour 1, 2, 3 et 4 de la première semaine de chaque cycle de traitement par VELCADE. Neuf cycles de traitement par cette association médicamenteuse sont administrés (EMA, 2016).

Tableau 03: Schéma posologique recommandé de VELCADE en association au melphalan et à la prednisone (EMA, 2016).

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

- **Traitement en association à la dexaméthasone et à la thalidomide:**

VELCADE 1 mg poudre pour solution injectable est administré par injection intraveineuse 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 VELCADE (EMA, 2016).

La dexaméthasone est administrée par voie orale à la dose de 40 mg par jour 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 et 11 du cycle de traitement par VELCADE. La thalidomide est administrée 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 (Tableau 04). 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 (EMA, 2016).

Tableau 04 : Schéma posologique recommandé de Bortezomib en association au dexaméthasone et à la thalidomide (EMA, 2016).

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.

II.8.3. Adaptation posologique chez les patients éligibles à la greffe:

Pour les adaptations posologiques de VELCADE, les recommandations de modification de dose décrites pour le traitement en monothérapie doivent être suivies. En outre, lorsque VELCADE est administré en association à d'autres médicaments chimiothérapeutiques, des diminutions posologiques appropriées pour ces produits doivent être envisagées en cas de toxicités (EMEA, 2016).

II.9. Administration:

Le bortézomib est disponible sous forme intraveineuse (IV) et sous-cutanée (SC). Il n'y a pas de différence dans les taux de réponse entre les formulaires disponibles ; cependant, la forme SC est corrélée à une diminution de la fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus. L'administration de la forme IV se fait par poussée rapide (3 à 5 secondes). (Sharma, Preuss, 2022).

Pour le myélome multiple non traité auparavant, la posologie du bortézomib est de $1,3 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ IV}$ aux jours 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 et 32 d'un cycle de 42 jours pour les 4 premiers cycles ; les doses doivent être espacées d'au moins 72 heures. La posologie suivante est de $1,3 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ IV}$ aux jours 1, 8, 22 et 29 d'un cycle de 42 jours. Le bortézomib est administré dans le cadre d'un régime multimédicamenteux (Sharma, Preuss, 2022).

Pour le myélome multiple précédemment récidivant, la posologie du bortézomib est de $1,3 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ IV}$ aux jours 1, 4, 8 et 11 d'un cycle de 21 jours. Si le patient a déjà reçu un traitement par le bortézomib, donnez jusqu'à 8 cycles, puis en commençant par le cycle 9, la posologie peut être de $1,3 \text{ mg/m}^2 \times 1 \text{ IV}$ les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de 35 jours ; les doses doivent être espacées d'au moins 72 heures. Dans ce régime, le bortézomib peut être administré avec de la dexaméthasone ou en monothérapie (Sharma, Preuss, 2022).

II.10. Surdosage:

Le bortézomib a une fenêtre thérapeutique étroite ; un surdosage peut survenir en doublant la dose. Le patient présentera généralement une thrombocytopénie et une hypotension marquée, qui sont très difficiles à inverser. Plusieurs décès ont été rapportés suite à une surdose de bortézomib. Si le patient présente un surdosage, une surveillance étroite en

unité de soins intensifs est recommandée. Une hydratation agressive et le maintien d'une température corporelle normale sont vitaux **(Sharma, Preuss, 2022)**.

II.11. Contre-indications:

Une réaction d'hypersensibilité au bortézomib ou à tout autre composant de la formulation comme le bore, le mannitol, etc., est une contre-indication. L'administration du bortézomib ne doit jamais se faire par voie intrathécale. Le médicament n'est pas recommandé pour une utilisation chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Il existe un risque certain de nuire au fœtus s'il est utilisé pendant la grossesse. Si la femme est enceinte et que sa vie est en danger, l'utilisation du bortézomib nécessite une discussion approfondie avec la patiente, les oncologues et les membres du comité d'éthique **(Sharma, Preuss, 2022)**.

II.12. Interactions médicamenteuses:

Des études in vitro indiquent que le bortézomib est un faible inhibiteur des isoenzymes 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 (CYP) **(EMA, 2016)**.

- Une étude d'interaction évaluant l'effet du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse) Par conséquent, les patients qui reçoivent du bortézomib en association avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex: kétoconazole, ritonavir) doivent être étroitement surveillés.
- Dans une étude d'interaction évaluant l'effet de l'oméprazole, un puissant inhibiteur du CYP2C19, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), il n'y a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du bortézomib.
- Le bortézomib n'est pas utilisé avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital et millepertuis) n'est, son efficacité pouvant être réduite.
- Au cours de la même étude d'interaction évaluant l'effet de la dexaméthasone, un inducteur plus faible du CYP3A4, sur la pharmacocinétique du bortézomib (injecté par voie intraveineuse), il n'y a pas eu d'effet significatif sur la pharmacocinétique du bortézomib. A Les patients sous antidiabétiques oraux recevant VELCADE peuvent nécessiter une surveillance étroite de leur glycémie, et une adaptation de la dose de leurs antidiabétiques **(EMA, 2016)**.

II.13. effets indésirables:

Les effets indésirables observés avec le bortézomib incluent :

- Système nerveux central : neuropathie périphérique, névralgie de fatigue, maux de tête, paresthésie, étourdissements.
- Appareil digestif : Diarrhée, nausées, constipation, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diminution de l'appétit.
- Hématologique et oncologique : Thrombocytopénie, anémie, leucopénie, hémorragie. Cardiovasculaire : hypotension, maladie cardiaque, œdème pulmonaire aigu, insuffisance cardiaque, choc cardiogénique, œdème pulmonaire.
- Respiratoire : Dyspnée, pneumonie.
- Infection : zona, infection à herpès simplex, zona.
- Dermatologique : éruption cutanée.
- Local : réaction au site d'injection, irritation au site d'injection, infection du cathéter.
- Neuromusculaire et Squelettique : Faiblesse.
- Hépatique : Ascite, insuffisance hépatique, hémorragie hépatique, hépatite, hyperbilirubinémie.
- Divers : Fièvre (**Sharma, Preuss, 2022**).

Partie II:
Étude expérimentale

Chapitre 01 : Matériels et méthodes

I. Présentation du milieu d'étude:

Ce travail a été étudié au Centre de Lutte contre le Cancer dans El oued. Département d'hématologie, selon les dernières statistiques disponibles, il y a :

317 nouveaux cas en hématologie bénéfique 2070 courent de chimiothérapie.

Malades provenant: 48 wilayas : d'eloued, tébessa, ouargla, illizi, Tamanrasset, djelfa, laghouat, tipaza ...



Figure 05: Centre de Lutte contre le Cancer dans El oued. (Originale, 2023)

II. Population étudiée:

Il s'agit d'une étude non expérimentale, descriptive sous forme d'enquête sur les effets secondaires les plus courants des patients atteints de MM traités par bortézomib, s'est déroulée à Oued souf. Les informations du questionnaire ont été collectées au cours d'un entretien en mode face à face et à partir des dossiers médicaux sur une période de 2 mois (du 31 janvier au 22 mars 2023).

Notre échantillon était composé de 21 patients qui ont répondu à notre questionnaire composé de plusieurs questions divisées en deux parties.

1. Questions relatives aux patients :

- Informations personnelles, âge et sexe
- Les protocoles utilisés
- Antécédents familiaux de la maladie
- Problèmes psychologiques
- Maladies associées

2. Effets du bortézomib :

Maladies pouvant apparaître pendant le traitement(problèmes digestifs , maladie cardiaque et troubles pulmonaires ,Hématologie ,Neuropathie périphérique).

Notre étude a été réalisée au sein du Centre de Lutte contre le Cancer dans El oued, au niveau du Service Hématologie.

III. Etude statistique:

L'analyse des données a été faite par Excel, elle a consisté à calculer les pourcentages des variables qualitatives pour l'analyse descriptive.

Chapitre 02:

Résultat et discussion

I. Répartition des patients :

I.1. Prévalence des cas de MM en fonction de l'âge:

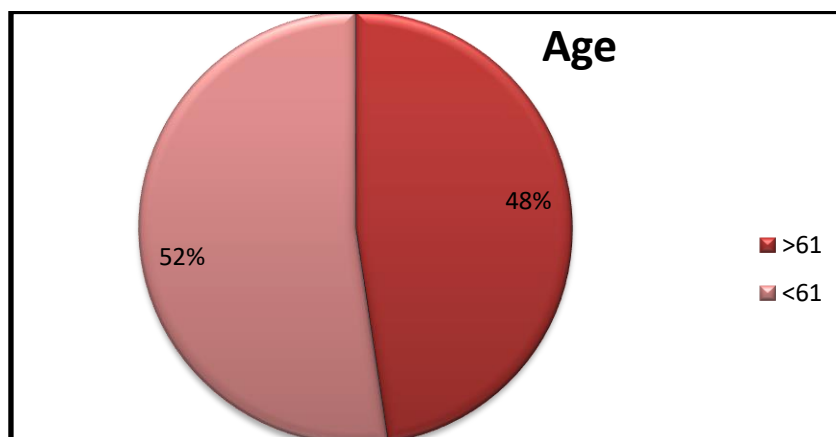


Figure 06 : Répartition selon l'âge.

Notre étude a été menée sur 21 patients atteints de MM et l'âge moyen des patients était 61 ans. D'après nos résultats **Figure** (06), Il y a 11 patients qui ont moins de 61 ans (52%) et 10 patients qui ont plus de 61 ans (48%). L'âge minimal étant de 33 ans et l'âge maximal de 82 ans.

I.2. Prévalence des cas de MM en fonction du sexe:

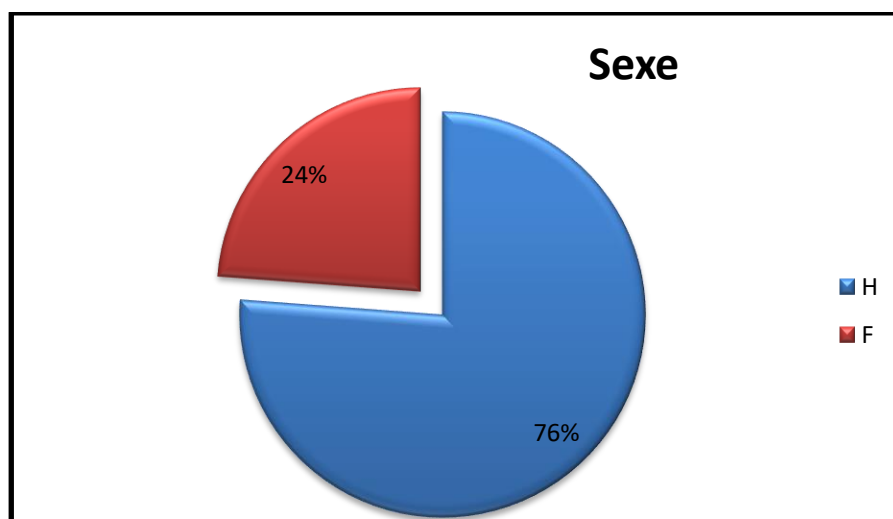


Figure 07 : Répartition selon le sexe.

La **Figure** (07) montre la répartition des cas de MM de notre série selon le sexe. Notre étude comprend 16 patients de sexe masculin et 5 de sexe féminin, soit respectivement 76% et 24 %. Le sex-ratio est de 3.2 H/F.

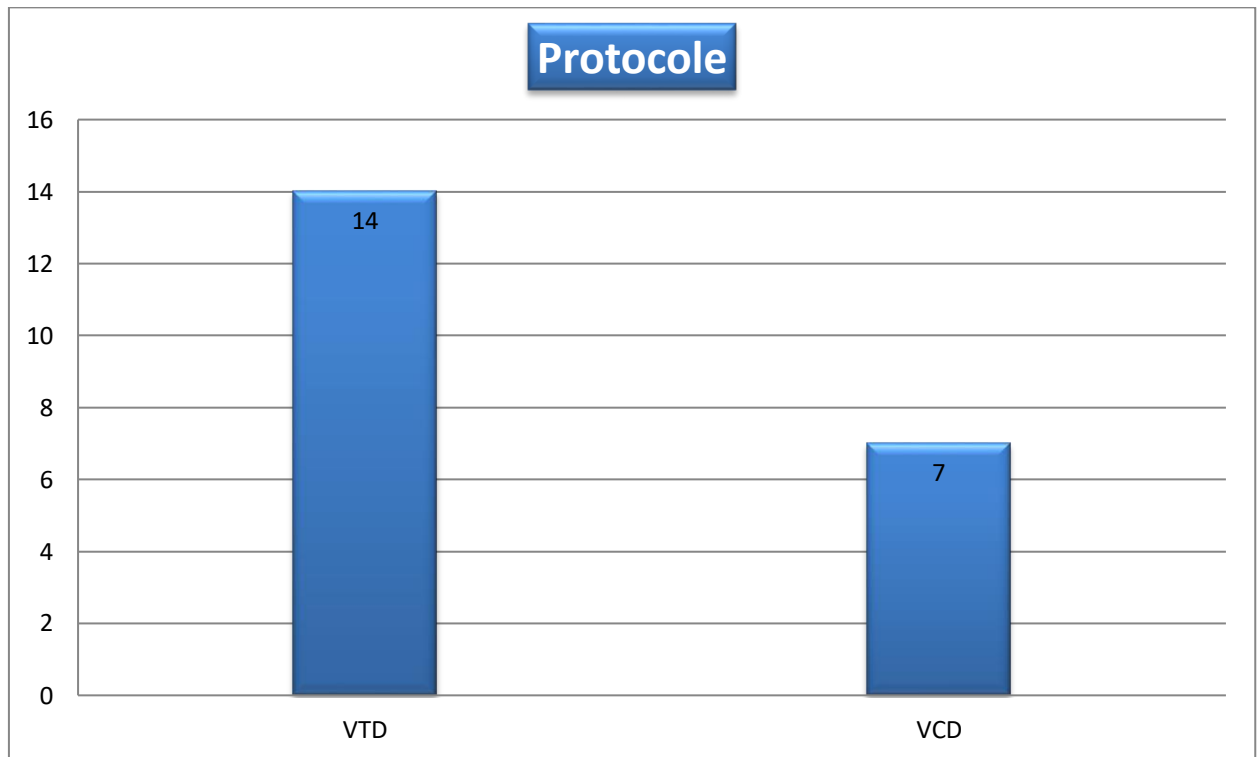
I.3. Selon le protocole:

Figure 08 : Répartition selon le protocole.

D'après nos résultats sur la **Figure (08)**, nous avons deux types de protocoles utilisés pour traiter les patients cibles Velcade , Thalidomide, Dexamethasone (VTD) et Velcade, Cyclophosphamide, Dexamethasone (VCD), 14 patients dépendant du protocole (VTD) 67% contre 7 patients dépendant du protocole (VCD) 33%.

I.4. Prévalence des antécédents familiaux de la maladie:

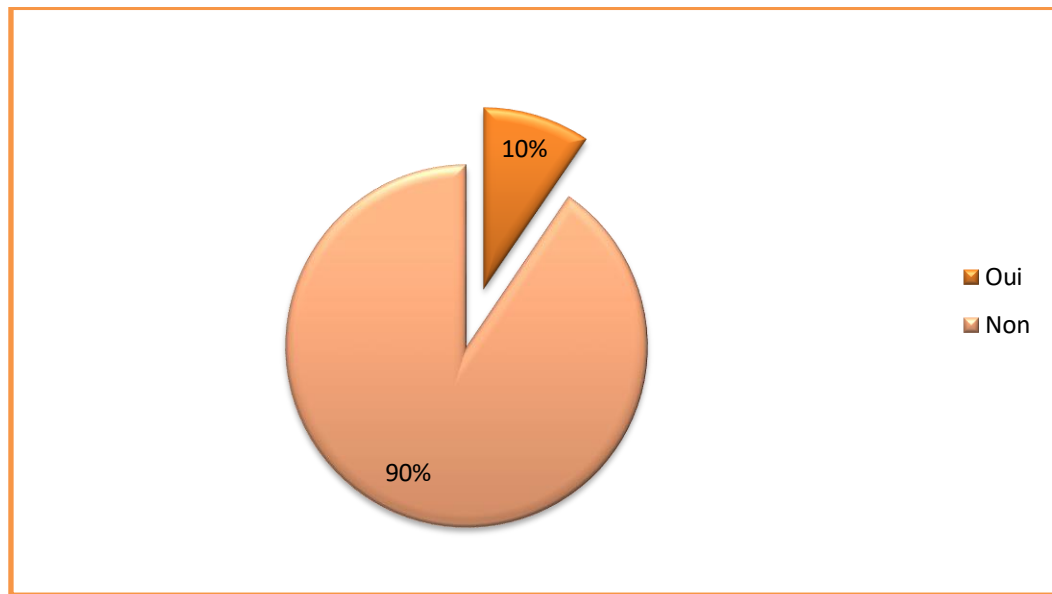


Figure 09: Répartition selon Antécédents familiaux de la maladie.

D'après, selon nos résultats de la **Figure** (09), sur 21 patients, 2 patients ont des antécédents familiaux de 10% et 19 patients n'ont pas d'antécédents familiaux de 90%.

I.5. Prévalence des problèmes psychologique:

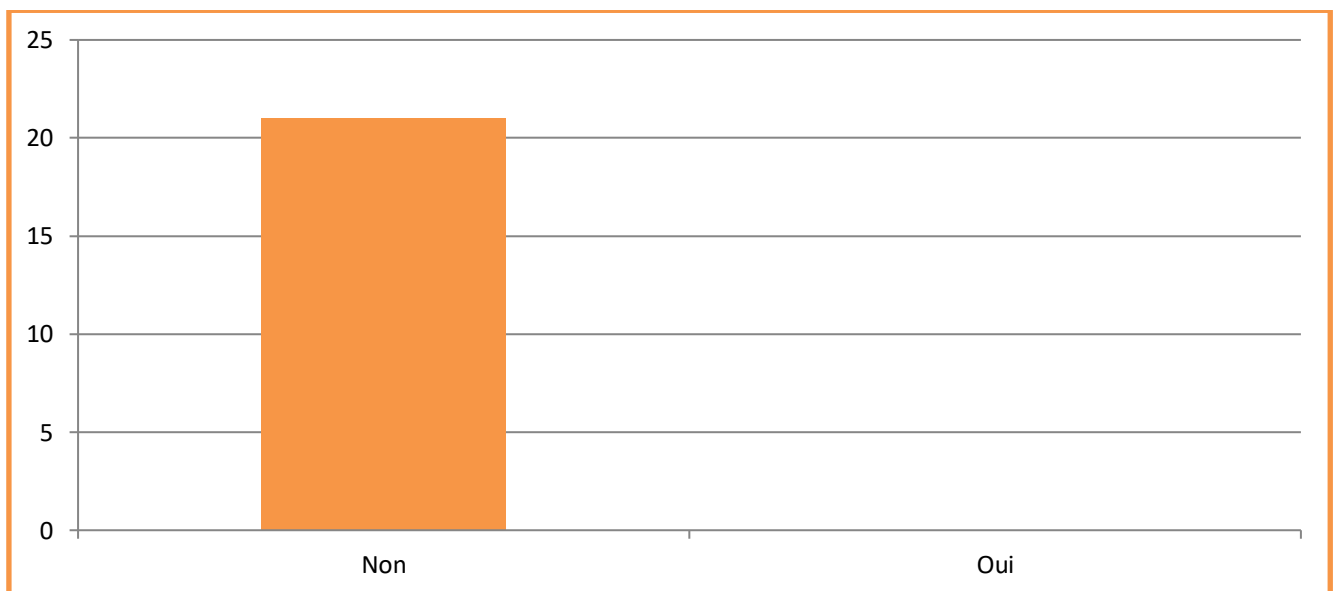


Figure 10 : Répartition selon les problèmes psychologique

Comme le montre la **Figure** (10), nous avons remarqué qu'il n'y avait pas de patients souffrant de problèmes psychologiques.

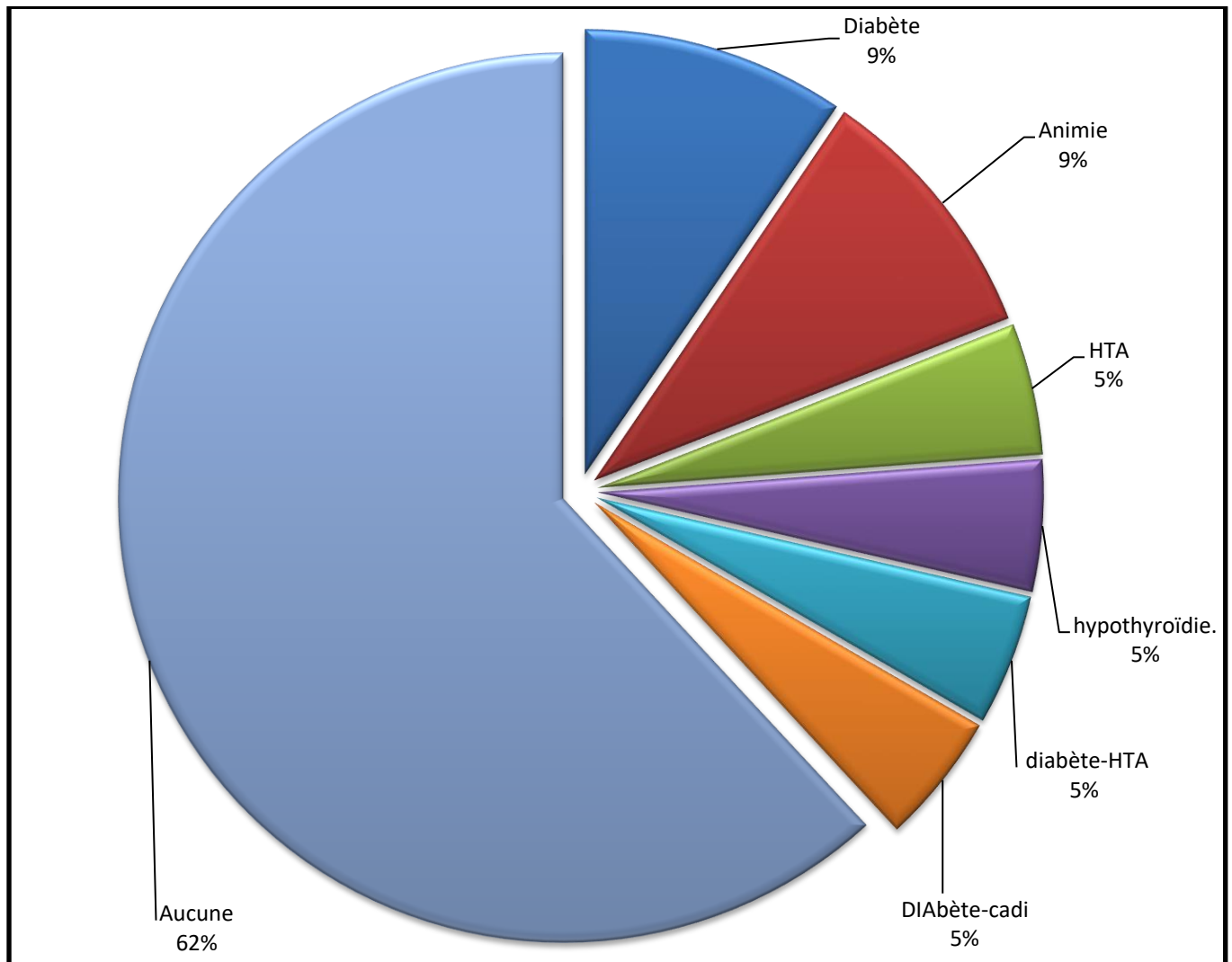
I.6. Prévalence les pathologies associées:

Figure 11: Répartition selon la comorbidité.

D'après les données collectées, Il y a 5 maladies différentes chez les patients atteints de MM. Dont le diabète le plus courant est de 4 patients. Suivie par l'hypertension, qui a été observée chez 2 patients. Une anémie a également été observée chez 2 patients. Un patient a une maladie cardiaque et un patient souffre d'hypothyroïdie.

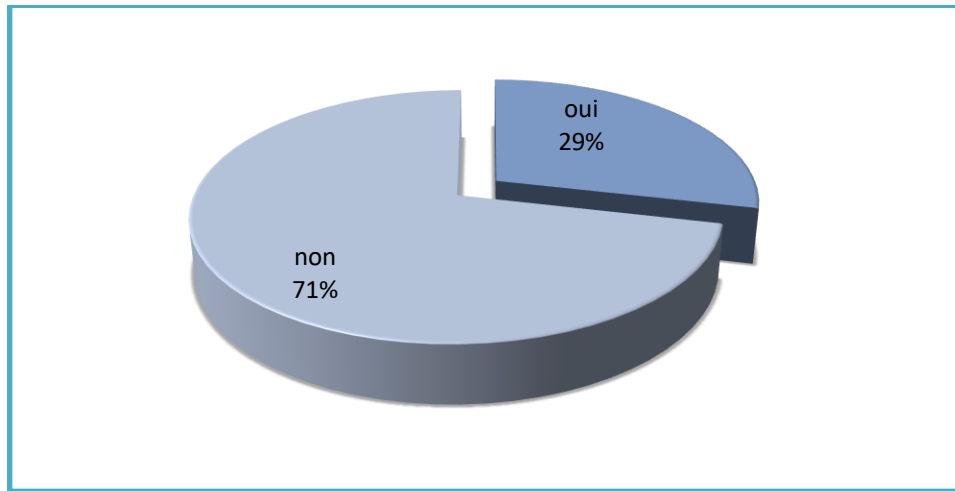
I.7. Prévalence des patients selon régime alimentaire spécifique:

Figure 12: Répartition selon régime alimentaire spécifique.

D'après les résultats obtenus dans la **Figure** (12), Sur les 21 patients, 6 patients sont au régime (29%), tandis que 15 patients ne sont pas au régime (71%).

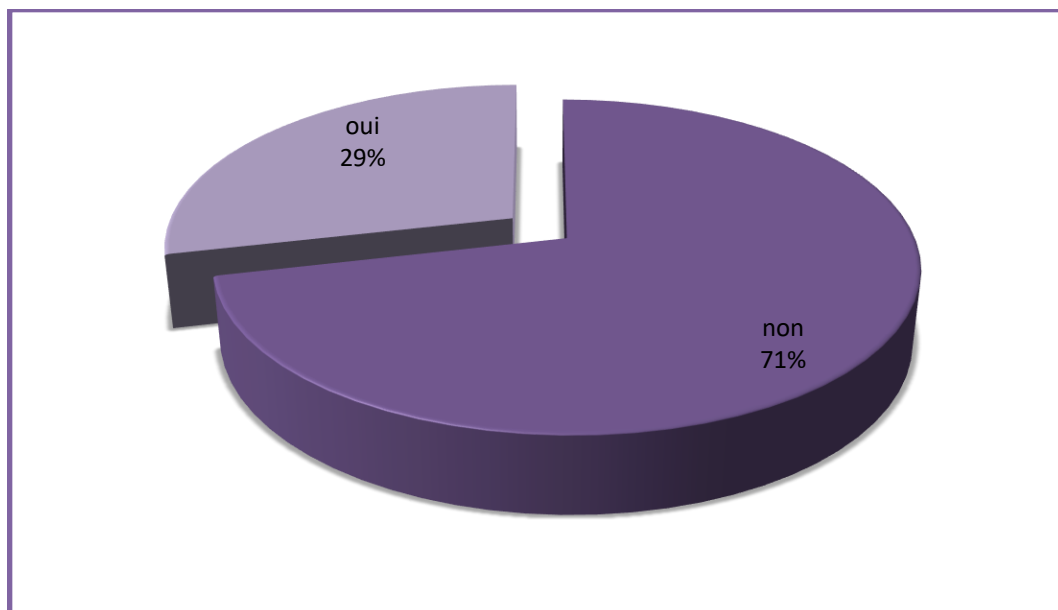
I.8. Prévalence des patients selon exposition aux risques chimiques ou physiques:

Figure 13: Répartition selon exposition aux risques chimiques ou physiques

Dans la **Figure** (13), il y a 6 patients sur 21 qui ont été exposition aux risques chimiques ou physiques (29%), tandis que 15 patients n'ont pas été exposition aux risques (71%).

II. Effet du bortézomib

II.1. Prévalence selon Maladies apparentes pendant le traitement:

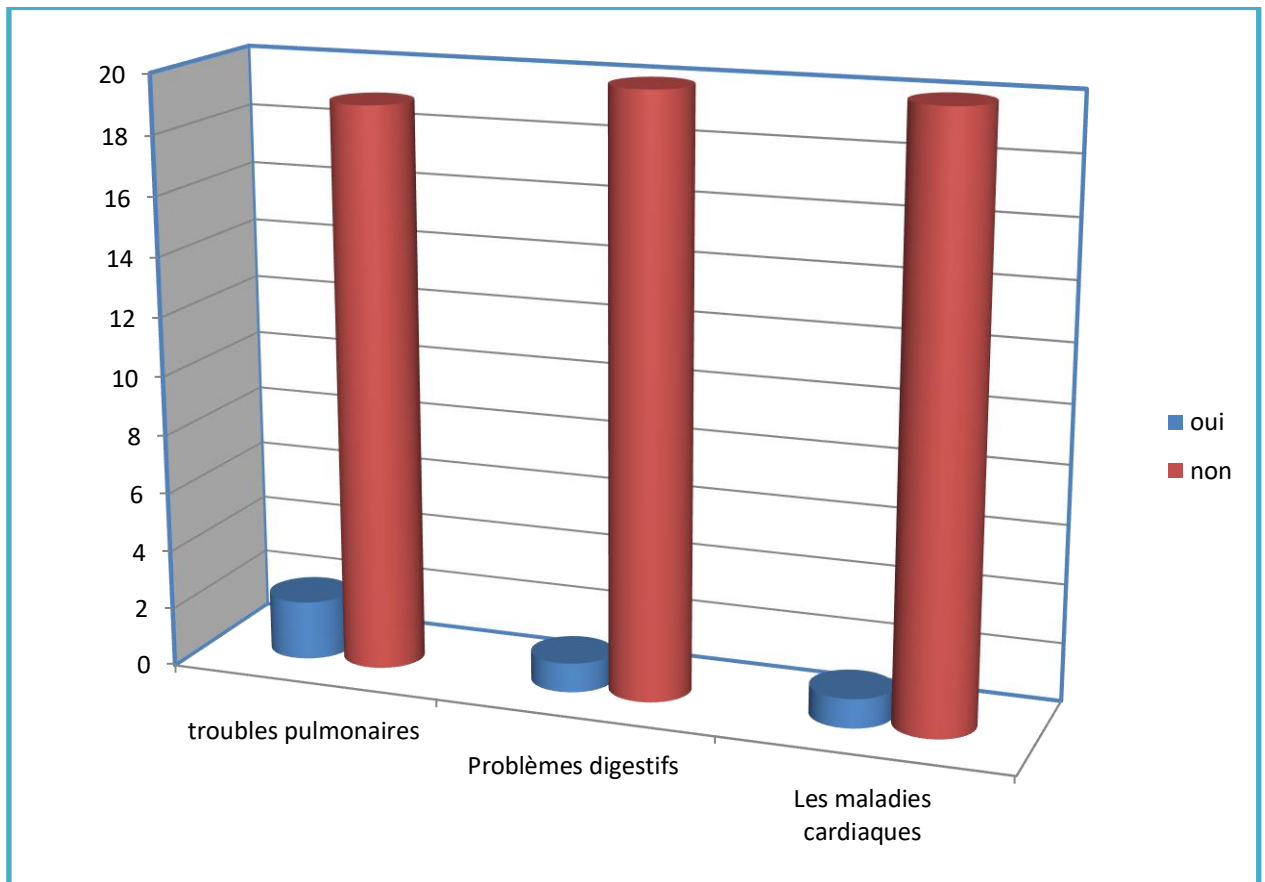
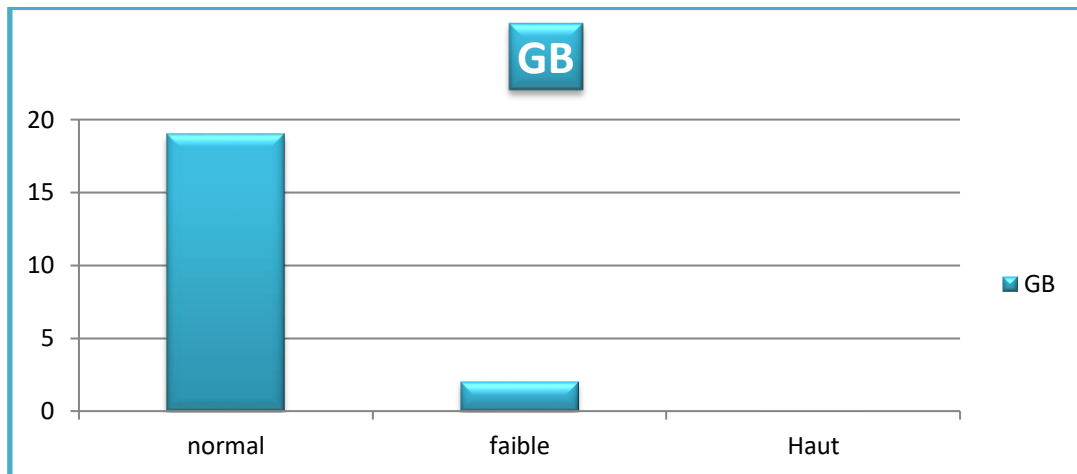
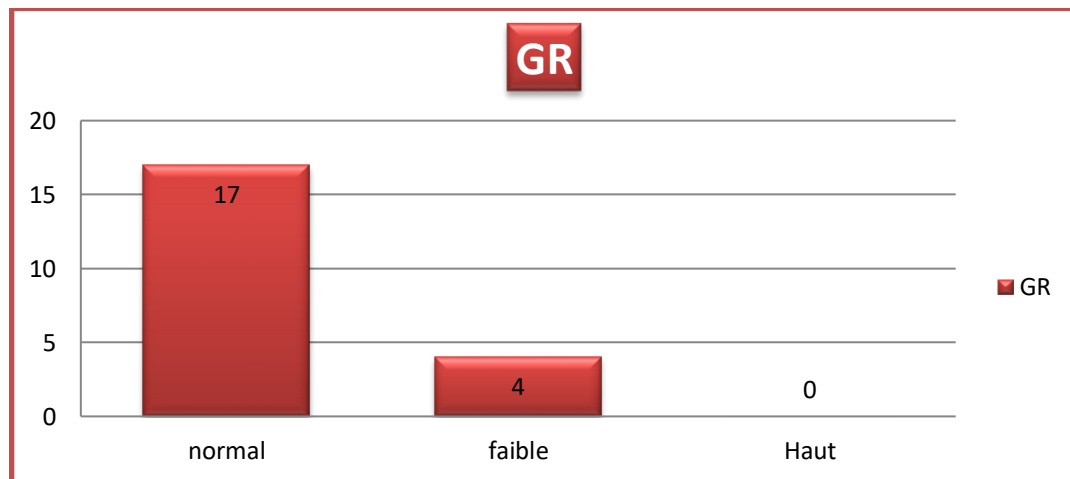
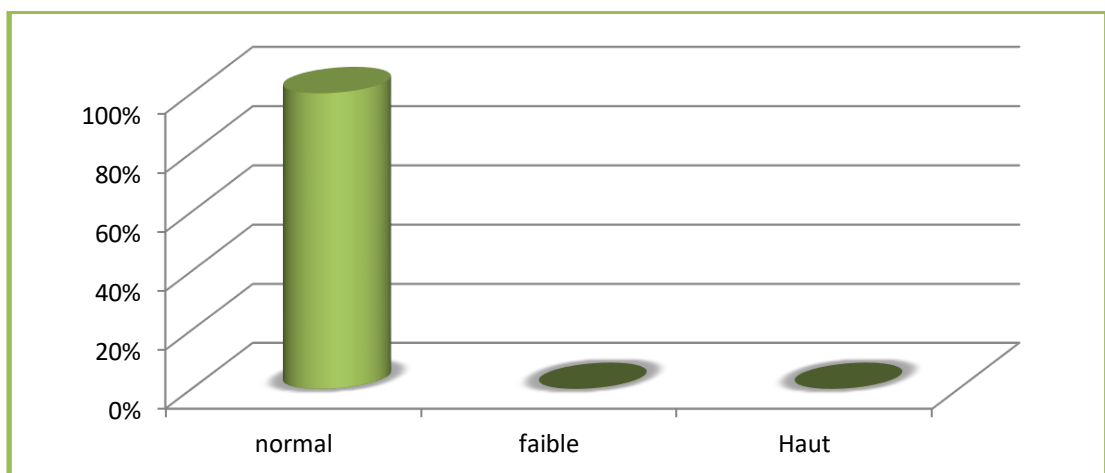


Figure 14: Répartition selon la présence de maladies pendant le traitement

D'après les données collectées, 3 maladies courantes peuvent apparaître au cours du traitement : des problèmes digestifs sont apparus chez un patient sur 21 patients recevant un traitement par bortézomib, une maladie cardiaque est apparue chez un patient et des troubles pulmonaires sont apparus chez deux patients.

II.2. Hématologie:**Figure 15:** Répartition selon les valeurs de GB.**Figure 16:** Répartition selon les valeurs de GR.**Figure 17:** Répartition selon les valeurs des plaquettes.

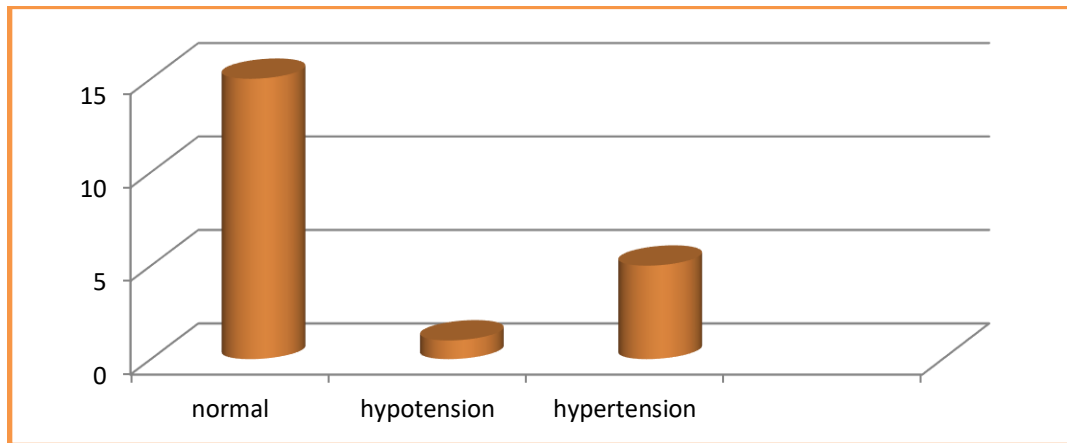


Figure 18: Répartition selon les valeurs de PA

Dans l'échantillon étudié, on note :

La figure (15): les valeurs de GB.

La figure (16): les valeurs de GR.

La figure (17): les valeurs des plaquettes.

La figure (18): les valeurs de PA.

II.3. Neuropathie périphérique:

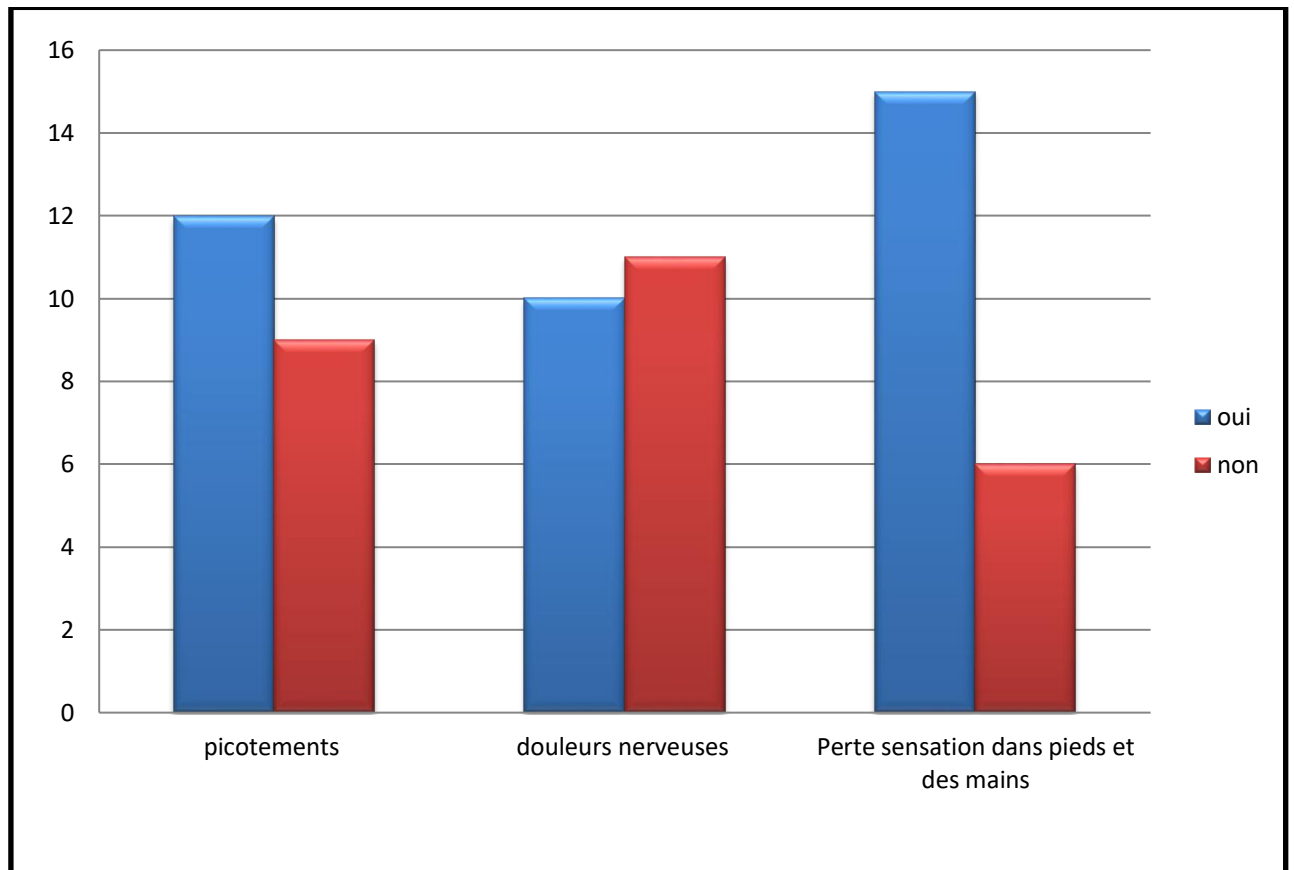


Figure 19: Répartition selon les symptômes neurologique.

Dans notre étude sur les symptômes les plus courants de la neuropathie périphérique causée par le bortézomib, où des picotements sont apparus chez 12 patients sur 21, douleurs nerveuses sont apparues chez 10 patients et une perte de sensation dans les pieds et les mains étaient les plus fréquents parmi eux, comme il est apparu chez 15 patients sur de 21patients.

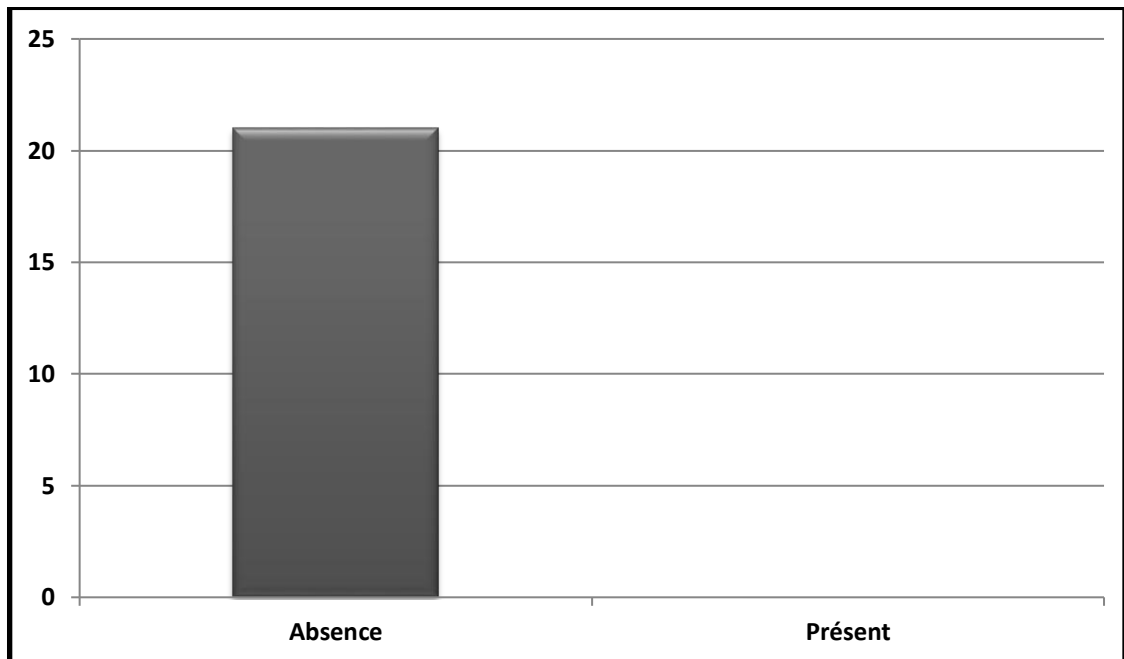
II.4. Effets secondaires non mentionnés:

Figure 20: Répartition selon la présence d'autres effets secondaires.

Aucun autre effet secondaire n'a été mentionné.

III. Discussion:

Le bortézomib est considéré comme le traitement du myélome le plus largement utilisé en raison de son efficacité notable. Malgré cela, il y a beaucoup d'effets secondaires qui accompagnent son utilisation.

Ce travail vise à étudier le bortézomib chez les patients atteints de MM. Nous avons recueilli 21 échantillons de patients qui remplissaient les critères pour remplir un questionnaire en répondant à des questions liées au myélome multiple et aux effets secondaires du bortézomib.

Les personnes âgées sont les plus à risque de développer un myélome multiple, l'âge moyen dans notre étude était de 61 ans dont (52%) avaient moins de 61 ans. Ce qui est différent par rapport à l'étude (**Brahem, 2015**) dont les patients avaient un âge moyen de 66 ans.

Nous nous sommes intéressés à l'étude de la Prévalence des cas de MM en fonction du sexe. Nos résultats montrent Une nette prédominance de la proportion d'hommes, où la proportion d'hommes est de (76%) et (24%) de femmes avec un sex-ratio H/F = 3,2, nos résultats sont cohérents avec les résultats obtenus dans l'étude (**SIBA, 2018**), où la proportion d'hommes est de (68%) et les femmes sont de (32%), avec le sex-ratio H/F = 2,14, mais nos résultats diffèrent avec les résultats de l'étude (**Saidi et al, 2017**) où le ratio des hommes et des femmes est égal.

Les patients de notre série d'études ont bénéficié de deux types de traitement: le protocole le plus couramment utilisé est la VTD de (67%), tandis que la VCD était de (33%) ce qui correspond aux résultats de l'étude (**BENSACI et SOMAA, 2017-2021**), dans laquelle le pourcentage d'utilisation de la VTD était beaucoup plus que la VCD.

Pour les antécédents familiaux de la maladie, le risque est plus élevé lorsqu'un membre de la famille est touché. Dans notre échantillon, seuls (10%) avaient des antécédents familiaux de la maladie. Ceci est cohérent avec l'étude de (**Alexander et al, 2007**), où il existe un risque de myélome multiple chez les personnes qui ont des antécédents familiaux de la maladie.

Un bon état psychologique aide dans le parcours de traitement. Selon nos résultats, tous les patients ne souffrent pas de problèmes psychologiques, ce qui est cohérent avec les

résultats obtenus dans l'étude de **(Maher, et De Vries, 2011)**, où tous leurs échantillons étudiés ont un bon état psychologique.

Selon les pathologies associées des patients atteints de myélome, dans notre série d'études, la plupart des patients n'avaient pas d'antécédents de maladie de (62%), contrairement à ce qui était dans l'étude **(BENSACI et SOMAA, 2017-2021)**, seulement (29%) de leur échantillon n'avaient aucun antécédent de maladie. La maladie la plus répandue dans notre échantillon est le diabète, suivi de l'hypertension artérielle. L'étude **(BENSACI et SOMAA, 2017-2021)** et l'étude **(Pospíšilová et al, 2007)** confirment que le diabète et l'hypertension artérielle sont liés au myélome multiple car ils sont retrouvés chez la plupart des patients.

Un régime alimentaire spécial était associé à une réduction de la progression du MM. Selon nos résultats, (29%) des patients avaient un régime alimentaire spécial, Cela concorde avec ce qui a été dit dans l'étude de **(Alexander et al, 2007)**, où le régime alimentaire est considéré comme important pendant la période de traitement du MM.

Nous nous sommes intéressés à l'examen de la prévalence des cas de MM par exposition aux risques chimiques ou physiques dans notre étude, (29%) des patients ont été exposés à des facteurs de risque dans leur environnement, et nos résultats confirment une étude **(Bouatay et al, 2013)** qui considère que certains facteurs de risque dans l'environnement humain sont susceptibles de l'exposer au risque de développer un myélome multiple.

Le bortézomib peut provoquer de nombreux effets secondaires de gravité variable, selon les résultats de notre étude que nous avons notés :

Maladies apparentes pendant le traitement :

- La toxicité cardiaque potentielle est un sujet de débat, et cela explique notre résultat, car les symptômes de maladie cardiaque sont apparus chez un seul patient sur 21 patients (5%) et cela est confirmé par l'étude **(Pancheri et al, 2020)**, car il existe encore une ambiguïté et des données contradictoires sur l'effet du bortézomib sur la fonction cardiaque.

- Dans notre étude, des troubles pulmonaires sont apparus chez 2 patients sur 21, soit (9%), ce qui est cohérent avec l'étude menée **(Miyakoshi et al, 2006)**, Il est probable que les patients recevant un traitement par le bortézomib souffrent de troubles pulmonaires.

- Dans notre échantillon, il y a un patient avec des problèmes digestifs, Nos résultats sont faibles par rapport à la moyenne constatée dans l'étude **(Sharma, Preuss, 2022)**.

Hématologie:

- La leucopénie était présente chez (9%) de notre échantillon. En comparant nos résultats avec ceux d'une étude de **(Sharma, Preuss, 2022)** .qui a trouvé un taux de leucopénie réduit (18% à 20%) chez les patients traités par bortézomib, nous remarquons que le taux de leucopénie dans nos échantillons est inférieur à celui de l'article.

- L'anémie dans notre échantillon a été trouvée à (19%), par rapport à l'étude **(Sharma, Preuss, 2022)**, Nous remarquons que nos résultats sont dans le domaine des résultats qu'ils ont obtenus (12 % à 23 %).

- Parmi les 21 patients sans thrombocytopénie, contrairement à ce qui était dans l'étude **(Sharma, Preuss, 2022)**, qui ont eu une thrombocytopénie dans plusieurs cas.

- Dans notre étude, l'un des patients avait une hypotension, ce qui est cohérent avec l'étude **(Sharma, Preuss, 2022)**, selon laquelle le bortézomib peut provoquer une hypotension.

Neuropathie périphérique:

Des symptômes de neuropathie périphérique sont apparus chez la plupart des patients, où des picotements sont apparus chez (57%), des douleurs nerveuses sont apparues chez (47%) et une perte de sensation dans les mains et les pieds est apparue chez (71%). L'étude **(Pancheri et al, 2020)**, confirme que la neuropathie périphérique est l'effet secondaire le plus courant du bortézomib.

Selon la présence ou l'absence d'autres effets secondaires, dans notre échantillon, les patients n'ont pas remarqué d'autres effets secondaires que ceux mentionnés ci-dessus, contrairement à ce qui était dans l'étude **(Sharma, Preuss, 2022)**, où plusieurs autres effets secondaires du bortézomib sont apparus.

Conclusion générale

Bien que le bortézomib soit considéré comme l'inhibiteur du protéasome le plus efficace et le plus largement utilisé dans le traitement du MM, il n'est pas sans inconvénients, et cela a été prouvé dans notre étude, après avoir discuté des résultats obtenus, nous avons pu identifier les effets secondaires les plus courants du bortézomib chez les patients atteints de MM.

En premier lieu, les neuropathies périphériques sont les plus fréquentes chez les patients, viennent ensuite hématologie avec un pourcentage plus faible, car l'anémie était répandue parmi elles. En dernier lieu, les maladies cardiaques, les troubles pulmonaires et les problèmes digestifs se combinent, dans lesquels l'incidence la plus faible était chez les patients.

En conclusion, la plupart des effets indésirables associés au bortézomib peuvent généralement être contrôlés en modifiant le protocole en ajoutant des médicaments pour atténuer les effets secondaires ou en le remplaçant par un autre protocole, ou en ajustant la posologie.

Références

Références bibliographiques:

1. **AA, J. V., Jamal, Z., & Ramphul, K.** (2018). Immunoglobulin.
2. **Alexander, D. D., Mink, P. J., Adami, H. O., Cole, P., Mandel, J. S., Oken, M. M., & Trichopoulos, D.** (2007). Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *International journal of cancer*, 120 (S12), 40-61.
3. **Avet-Loiseau, H., Facon, T., Daviet, A., Godon, C., Rapp, M. J., Harousseau, J. L., ... & Intergroupe Francophone du Myélome.** (1999). 14q32 translocations and monosomy 13 observed in monoclonal gammopathy of undetermined significance delineate a multistep process for the oncogenesis of multiple myeloma. *Cancer research*, 59(18), 4546-4550.
4. **Benjamin, M., Reddy, S., & Brawley, O. W.** (2003). Myeloma and race: a review of the literature. *Cancer and Metastasis Reviews*, 22, 87-93
5. **BENSACI, A., & SOMAA, M. E. A.** (2017-2021). Profil Epidemiologique, Clinique Et Paraclinique Des Patients Atteints Du Myelome Multiple (Mm) Et Leur Prise En Charge A L'eph D'ouargla Durant La Periode (Doctoral dissertation, Université Kasdi Merbah Ouargla).
6. **Bouatay, A., Hizem, S., Youssef, Y. B., Sayari, F., Braham, N., Khélif, A., & Kortas, M.** (2013). Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 28(1), 30-35
7. **Boumendjel, A.** (2007). Biochimie appliquée. Annaba, P, 159.
8. **Brahem, M., Jguirim, M., Klii, R., Mhenni, A., Laataoui, S., Younes, M., ... & Bergaoui, N.** (2015). Myélome multiple: étude descriptive de 94 cas. *La Revue de Médecine Interne*, 36, A139-A140
9. **George E D, Sadovsky, R.)** (1999 Multiple myeloma : Recognition and management *Am Family Physician*: 59: 1-9) .
10. **Guilal, R., Settouti, N., & Chikh, M. A.** (2020). Myélome Multiple: étude descriptive des données en pratique clinique (Doctoral dissertation, Biomedical Engineering Laboratory, Tlemcen University Algeria).
11. **Hjalgrim, H., Frisch, M., & Melbye, M.** (1998). Incidence rates of classical Kaposi's sarcoma and multiple myeloma do not correlate. *British journal of cancer*, 78(3), 419-420
12. **Janeway CA. Travers P., Wolport M., Shlomchik MJ.** (2003): Immunobiologie : concepts de base en immunologie. Paris, Bruxelles. Edition De Boeck. P (782)
13. **Jung, L., Holle, L., & Dalton, W. S.** (2004). Discovery, Development, and clinical applications of bortézomib. *Oncology (Williston Park, NY)*, 18(14 Suppl 11), 4-13.

14. **Kumar, S.** (2010). Multiple myeloma – current issues and controversies. *Cancer Treatment Reviews*; 36S2: S3 – S11
15. **Kyle RA.** (2000). Multiple myeloma: an odyssey of discovery. *British journal of haematology*.;111(4):1035-44
16. **Maher, K., & De Vries, K.** (2011). An exploration of the lived experiences of individuals with relapsed multiple myeloma. *European journal of cancer care*, 20(2), 267-275
17. **Manier, S., & Leleu, X.** (2011). Myélome multiple: diagnostic clinique et perspective de traitement. *Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(3), 125-136
18. **Manier, S., de la Contrie, M. D. C., Hieulle, J., Daniel, A., & Facon, T.** (2019). Myélome multiple: des critères diagnostiques et pronostiques renouvelés et de forts espoirs thérapeutiques. *La Presse Médicale*, 48(7-8), 825-831
19. **Michaux, J. L.** (2018). Myélome multiple: introduction. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(5-6), 919-922.
20. **Miyakoshi, S., Kami, M., Yuji, K., Matsumura, T., Takatoku, M., Sasaki, M., ... & Oshimi, K.** (2006). Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood*, 107(9), 3492-3494
21. **MOUSSAOUI, T., & KHELLAF, O.** (2016). Myélome multiple: Aspects immunologiques, biochimiques et anatomo-pathologiques d'une cohorte de 91 patients.
22. **Nau, K. C., & Lewis, W. D.** (2008). Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *American family physician*, 78(7), 853-859.
23. **Owen, R. G., Davis, S. A., Randerson, J., Rawstron, A. C., Davies, F., Child, J. A., ... & Morgan, G. J.** (1997). P53 gene mutations in multiple myeloma . *Molecular pathology*, 50(1), 18.
24. **Pancheri, E., Guglielmi, V., Wilczynski, G. M., Malatesta, M., Tonin, P., Tomelleri, G., ... & Vattei, G.** (2020). Non-hematologic toxicity of bortezomib in multiple myeloma: The neuromuscular and cardiovascular adverse effects. *Cancers*, 12(9), 2540
25. **Pellom Jr, S. T., & Shanker, A.** (2012). Development of proteasome inhibitors as therapeutic drugs. *J Clin Cell Immunol*, 5, 5
26. **Perissutti, M.** (2011). Etude de la stabilité d'une solution de Bortézomib à 1mg/ml conditionnée en seringue de polypropylène. Application à la production quotidienne d'une unité centralisée de préparation de cytotoxiques pour le service d'hospitalisation de jour d'hématologie (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré)

27. **Pospíšilová, Y., & Adam, Z.** (2007). Disorder of glucose metabolism regulation in patients with multiple myeloma treated with high doses of corticosteroids at our clinic in 2004. *Vnitřní Lekarství*, 53(1), 18-23
28. **Rajkumar, S. V., & Kumar, S.** (2016, January). Multiple myeloma: diagnosis and treatment. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 91, No. 1, pp. 101-119) .Elsevier.
29. **Robak, P., & Robak, T.** (2019). Bortezomib for the treatment of hematologic malignancies: 15 years later. *Drugs in R&D*, 19, 73-92.
30. **Rosselet, A., Ketterer, N. AAPRO, M., & PLAN, P. A.** (2007). Myélome multiple. *Revue médicale suisse*, 3(102), 695-700.
31. **Saidi, M., Abad, M. T., Taoussi, S., Ghezlane, C., Hamladji, R. M., Nacer, R. A., ... & Benakli, M.** (2017). 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*, 130, 5385.
32. **Scalzulli, E., Grammatico, S., Vozella, F., & Petrucci, M. T.** (2018). Proteasome inhibitors for the treatment of multiple myeloma. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(4), 375-386.
33. **Sharma, A., & Preuss, C. V.** (2022). Bortézomib. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing
34. **Siba, M. A.** (2018). Evaluation de la toxicité du Bortézomib chez les patients atteints d'un myélome multiple au CHU Tlemcen (Doctoral dissertation).
35. **Smith, A, Wisloff, F., Samson, D.,** (2006). & UK Myeloma Forum, Nordic Myeloma Study Group and British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British journal of haematology*, 132(4), 410-451
36. **Tan, C. R. C. Abdul-Majeed, S., Cael, B., & Barta, S. K.** (2019). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib. *Clinical pharmacokinetics*, 58, 157-168.
37. **Thai LH, Robbins A, Legallou S, Cagnard N, Mégret J, Weill JC, et al.** (2016) 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*;37:A76-A7
38. **Vlossak, D., & Fitch, M. I.** (2008). Le myélome multiple: la perspective des patients. *Canadian Oncology Nursing Journal/Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie*, 18(3), 146-151.

Références webgraphiques

1. EMEA. (2016). Résumé des Caractéristiques du Produit Velcade®
<http://www.ema.europa.eu> 29/03/2023.

Annexes

Annexes

1. Info socioprofessionnel:

• Code:	
• L'âge:	
• Sexe:	
• Protocole:	

2. La date du début du traitement :

3. La maladie est-elle maladie génétique?

Oui

non

4. Souffrez-vous de problèmes psychologiques?

Oui

non

5. Antécédents médicaux :

6. Suivez-vous un régime alimentaire spécifique?

Oui

non

7. Avez-vous été exposé à des dangers chimiques ou physiques ?

Oui

non

8. Avez-vous des symptômes des maladies suivantes?

- Troubles pulmonaires

Oui

non

- Problèmes digestifs

Oui ☐

non

- **Les maladies cardiaques**

Oui ☐

non ☐

9. Hématologie :

- **GB :**

Faible ☐

haut ☐

normal ☐

- **GR :**

Faible ☐

haut ☐

normal ☐

- **Plaquettes :**

Faible ☐

haut ☐

normal ☐

- **Pression artérielle :**

Faible ☐

haut ☐

normal ☐

10. Avez-vous eu ces symptômes :

- **picotements**

Oui ☐

non ☐

- **la douleur**

Oui ☐

non ☐

- **Perte de sensation dans les mains ou les pieds**

Oui ☐

non ☐

11. effets secondaires non mentionnés : ☐