

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère De L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DAHLAB – BLIDA 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice de fin d'études

en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Intitulé

**INTERVENTION PHARMACEUTIQUE DANS LA PRISE EN
CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE MYÉLOME
MULTIPLE AU SERVICE D'HÉMATOLOGIE**

Présenté par :

-AZZOUZ Sefoua Acila

-MELEK Nihal

Encadré par :

Dr. BRIKI Amel : Maître assistante en pharmacologie.

Devant le jury :

- Président : Dr. DJELOULI Salim : Maître assistant en pharmacologie.

-Examineur : Dr. BAGHLI NACERA : Maître assistante en pharmacologie.

SESSION JUILLET 2022

REMERCIEMENTS

Tout d'abord on commence par dire Al hamdoulillah et on remercie ALLAH

tout puissant de nous avoir donné santé et volonté

pour entamer et terminer cette thèse.

Nous tenons à remercier notre encadrante Dr. Briki Amel

Maître assistante en pharmacologie pour sa disponibilité à tout moment.

On vous remercie également pour vos précieux conseils, votre patience et votre soutien tout au long de cette période.

Nos remerciements s'adressent au président du jury Dr. DJELOULI Salim : Maître assistant en pharmacologie et à l'examinatrice de cette thèse Dr. BAGHLI NACERA: Maître assistante en pharmacologie, d'avoir accepté d'évaluer et examiner notre travail.

Un grand merci au Pr. RAMAROUN ainsi qu'au Dr. Cherif Louazani Lamia de nous avoir bien accueillis et de nous avoir aidé à réaliser notre étude dans les meilleures conditions malgré la situation sanitaire compliquée ces derniers temps.

Ce travail a pu voir le jour grâce à votre aide.

On ne trouve pas les mots pour exprimer à quel point on est reconnaissant.

Merci infiniment.

Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui me sont chers.

À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, qui a sacrifié tout pour moi à ma héroïne mon adorable mère Bouderra Naima.

À l'homme qui été à mes côtés tout au long de ces années, avec un amour tendresse et une patience sans faille. Toujours présent, toujours disponible, qui me doit ma vie, ma réussite et tout mon respect mon cher papa Melek Messaoud.

À mon grand frère Mahmoud, qui n'a jamais cessé de me conseiller, d'encourager et soutenir tout au long de mes études, que dieu te protège et t'offre la chance et le bonheur.

À ma petite sœur Manel qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

À ma chère et meilleure amie et mon binôme Azzouz Safoua Acila, qui était toujours là pour moi dans le meilleur et dans le pire durant nos 6 ans d'étude tu étais la plus sincère et la plus fidèle, je te souhaite tout le bonheur du monde.

À mes grands-mères, mes oncles et mes tantes en particulier mon oncle Bouderra Fateh et sa femme Taoutaou Nawel, merci pour votre soutien et que dieu vous protège.

À tous les cousins, les amis, Sana, Rima, Yousra, Maroua, Randa, Fadoua, Abir, et ceux que j'ai connus jusqu'à maintenant.

À tous ceux que j'aime.

Melek nihal.

" و ما توفيقى إلا بالله عليه توكلت و إليه أُنيب "

Je dédie ce mémoire

A ma raison d'être, les lanternes qui éclairent mon chemin et illuminent ma vie ..
mes très chers parents Abdelmalek et Lamia ,

Sachez que votre satisfaction et votre fierté ont toujours été mon objectif dans la
vie, et c'est grâce à vos sacrifices, votre soutien, vos conseils et vos profondes
prières que je suis arrivée à ce jour-là et devenue votre petite pharmacienne..Quoi
que je fasse ou que je dise je ne saurais plus vous remercier.

A la mémoire de ma sœur Soumia, tu étais toujours fière de moi et tu attendais ce
jour avec impatience.. mais tu nous a quittés tôt.. Q'allah t'ouvre les portes de son
vaste paradis ..

A Mamano et Mani mes très chères grand-mères, merci pour toutes vos sincères
prières, Q'Allah vous donne santé et vous garde pour nous tous.

A mes frères, Iyad et Abdelmoumen et ma soeur Hanine
En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour
vous.

A ma binôme et ma très chère amie qui m'a accompagnée durant mes six ans
d'études et qui était toujours là pour moi, je t'aime Nihal .

Au Dr A.Aouina,

Qui m'a beaucoup aidée à effectuer ce travail, merci énormément pour votre
support, motivation et tous vos précieux conseils.

Au Dr M.Mahfoud,

En témoignage de mon grand respect et ma gratitude, pour la formation de
qualité que vous nous avez fournie durant notre stage d'internat.

A ma grande famille et à toutes mes Amies,

Noura, Nawel, khouloud, Marwa, Yousra, Nour, Sara, Hasnaa, Nour, Hiba,
Siham ...Merci pour tous les bons moments partagés, j'espère que nos chemins se
croisent à nouveau dans le futur..

Safoua <3

TABLES DES MATIÈRES

Liste des tableaux.....	A
Liste des figures.....	C
Liste des abréviations.....	E
Introduction.....	1

Partie théorique

Chapitre I : Généralités sur la pharmacie clinique

I. Définition de la pharmacie clinique	3
II. Historique de la pharmacie clinique	3
II.1. Naissance en Amérique du nord.....	3
II.2. Développement en Europe	4
II.3. Développement en Algérie	4
III. Objectifs et mission de la pharmacie clinique	5
III.1. Justification du recours à la pharmacie clinique	5
III.2. Objectifs de la pharmacie clinique	5
III.3. Rôle du pharmacien clinicien	6
IV. Rôle du pharmacien clinicien en héματο-oncologie	7

Chapitre II : Myélome multiple

I. Définition	10
II. Epidémiologie	10
III. Etiologie et facteurs de risque	10
IV. Physiopathologie	11
IV.1. Processus physiopathologique	11
IV.2. Anomalies en conséquence	11

V.	Formes cliniques	12
VI.	Signes et circonstances de découverte	12
	VI.1. Signes cliniques.....	13
	VI.2. Signes biologiques.....	13
	VI.3. Signes radiologiques	13
	VI.4. Autres	13
VII.	Diagnostic	14
	VII.1. Diagnostic clinique	14
	VII.2. Diagnostic biologique	14
	VII.3. Diagnostic radiologique.....	15
	VII.4. Confirmation du diagnostic	16
VIII.	Complications	16
IX.	Evolution et classification pronostique	17
	IX.1. Evolution du MM	17
	IX.2. Classification internationale de valeur pronostique (ISS)	17
	IX.3. Classification de Durie et Salmon	18
	IX. 4. Survie moyenne	19

Chapitre III : Prise en charge du myélome multiple

I.	Critères de choix thérapeutiques	20
II.	Objectifs thérapeutiques.....	20
III.	II.1. Traitement adjuvant	20
IV.	II.2. Traitement spécifique (la chimiothérapie).....	21
III.	Prise en charge du myélome asymptomatique (indolent)	21
IV.	Prise en charge du myélome symptomatique (actif)	22
	IV.1.Traitement adjuvant (symptomatique)	23
	IV.2.Traitement spécifique	25
V.	Stratégie thérapeutique	32
	V.1.Traitement du myélome en rechute	33

V.2. Réponse au traitement	34
V.3. Évolution de la maladie et traitement	35

Chapitre IV : Gestion des effets indésirable de la chimiothérapie

I. Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie	36
I.1. Polyneuropathie (PNP)	36
I.2. Tératogénicité	39
I.3. Toxicité hématologique.....	41
I.4. Accidents thromboemboliques.....	42
I.5. Troubles Infectieux.....	43
I.6. Toxicité digestive.....	44
I.7. Troubles cutanés	46
II. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des malades atteints de myélome multiple	47

Partie pratique

I. Objectifs	51
II. Matériels et méthodes	51
II.1. Description de l'étude et de la population.....	51
II.1.1. Type de l'étude	51
II.1.2. Durée et lieu de l'étude	52
II.1.3. Choix de la population	52
II.2. Elaboration d'un programme d'étude.....	52
II.2.1. Intégration au sein du service.....	52
II.2.2. Identification des besoins	52
II.2.3. Etablissement de la fiche de renseignements	52
II.2.4. Remplissage des fiches de renseignements des patients.....	60
III. Résultats.....	65
III.1. les paramètres sociodémographiques	65
III.2. Répartition selon les comorbidités	69
III.3. Répartition selon la situation des patients.....	70
III.4. les Paramètres cliniques.....	71

III.5. paramètres biologiques	73
III.6. Répartition selon les données radiologiques	81
III.7. Répartition selon les stades du MM.....	82
III.8. Paramètres thérapeutiques.....	83
III.9. Répartition selon les effets indésirables dus aux différents protocoles utilisés	88
III.10. Etude de la neuropathie	95
IV. Discussion	100
IV.1. Paramètres socio-démographiques.....	100
IV.2. Comorbidités.....	100
IV.3. Situation des patients	101
IV.4. Paramètres cliniques.....	101
IV.5. Paramètres biologiques avant la chimiothérapie	101
IV.6. Stade du MM	103
IV.7. Paramètres thérapeutiques	103
IV.8. Effets iatrogènes	104
IV.9. Etude de la neuropathie	105
V. Notre intervention pharmaceutique	106
IV. Limite de l'étude	111
Conclusion	112
Bibliographie.	
Résumé.	
Abstract.	
Annexes.	

Liste des tableaux

Tableau 1: International staging system (ISS)

Tableau 2: Classification de Durie et Salmon

Tableau 3: Echelle des antalgiques selon l'OMS

Tableau 4: Critères de réponse aux traitements selon l'IMWG.

Tableau 5: Polyneuropathie et adaptation des doses

Tableau 6 :Répartition selon les tranches d'âges.

Tableau 7 :Répartition selon le sexe.

Tableau 8 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âges.

Tableau 9 :Répartition selon l'habitat.

Tableau 10 : Répartition selon les comorbidités.

Tableau 11 :Répartition en fonction de la situation.

Tableau 12 :Répartition selon les motifs de consultation.

Tableau 13 :Répartition selon les signes cliniques.

Tableau 14 :Répartition selon les taux d'HB.

Tableau 15 : Répartition selon la calcémie.

Tableau 16 :Répartition selon la Créatinine.

Tableau 17 :Répartition selon la PMO%.

Tableau 18 :Répartition selon les types de pic.

Tableau 19 :Répartition des chaînes légères.

Tableau 20 : Répartition selon la protéine de Bence jones.

Tableau 21 : Répartition selon R K/ λ .

Tableau 22 : Répartition selon les signes radiologiques.

Tableau 23 : Répartition selon les stades de MM.

Tableau 24 : Répartition selon les protocoles utilisés.

Tableau 25 : Répartition selon les phases.

Tableau 26 : Répartition selon les molécules neurotoxiques.

Tableau 27 : Répartition selon l'évolution.

Tableau 28 : Répartition des EI du le protocole VD.

Tableau 29 : Répartition selon les EI due au VTD.

Tableau 30 : Répartitions des EI due au VCD.

Tableau 31 : Répartition des EI due au VRD.

Tableau 32 : Répartition des EI due au MP.

Tableau 33 : Répartition en fonction des grades de la neuropathie du groupe I et II.

Tableau 34 : Répartition selon la réduction de dose pour le groupe I et II.

Tableau 35 : Répartition selon le délai de standardisation et son effet sur l'évolution du MM.

Liste des figures

- Figure 1 : Stade du MM.
- Figure 2 : Médicaments neurotoxiques.
- Figure 3 : Tableau des effets secondaires.
- Figure 4 : Tableau de la neuropathie.
- Figure 5 : Fiche des renseignements page 1.
- Figure 6 : Fiche Des renseignements page 2.
- Figure 7 : Fiche des renseignements page 3.
- Figure 8 :Fiche de renseignements remplie page1.
- Figure 9 :Fiche de renseignements remplie page 2.
- Figure 10 :Fiche de renseignements remplie page 3.
- Figure 11 :Fiche de renseignements remplie page 4.
- Figure 12 : Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âges.
- Figure 13 : Sex-ratio des cas de myélome multiple.
- Figure 14 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âges.
- Figure 15 : Répartition selon l'habitat.
- Figure 16 : Répartition selon les comorbidités.
- Figure 17 : Répartition des patients selon leur situation pendant l'étude.
- Figure 18 : Répartition selon le motif de consultation.
- Figure 19 : Répartition selon les signes cliniques.
- Figure 20 : Répartition selon les taux d'hémoglobine
- Figure 21 : Répartition selon la calcémie.
- Figure 22 : Répartition selon la créatinine.
- Figure 23 : Répartition selon la PMO%.
- Figure 24 : Répartition selon les types de pic.
- Figure 25 : Répartition des chaînes légères.
- Figure 26 : Répartition selon la protéine de bence jones.
- Figure 27 : Répartition selon RK/λ .
- Figure 28 : Répartition selon les signes radiologiques.
- Figure 29 : Répartition selon les stades du MM.
- Figure 30 : Répartition selon les protocoles utilisés.

- Figure 31 : Répartition selon les phases.
- Figure 32 : Répartition selon les molécules neurotoxiques.
- Figure 33 : Répartition selon l'évolution.
- Figure 34 : Répartition des EI du protocole VD
- Figure 35: Répartition selon les EI due au VTD.
- Figures 36 : Répartition des EI due au VCD.
- Figure 37 : Répartition des EI due au VRD.
- Figure 38 : Répartition des EI due au MP.
- Figure 39 : Répartition selon les grades de la neuropathie du groupe I et II.
- Figure 40 : Répartition en fonction des réductions de dose des deux groupe I et II.
- Figure 41: Répartition selon le délai de standardisation et son effet sur l'évolution du MM.
- Figure 42 « Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie anti myélomateuse »page 1,2.
- Figure 43 « Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie anti myélomateuse »page 3,4.
- Figure 44 « Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie anti myélomateuse »page 5,6.
- Figure 45 « Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie anti myélomateuse »page 7,8.

Liste des abréviations

- AINS : anti inflammatoires non stéroïdiens.
- BI-PN : polyneuropathie liée au bortézomib.
- CRP : protéine C réactive.
- CYP3A4 : cytochrome p4503A.
- DHA : acide docosahexaénoïque.
- GCSF: granulocytes colony stimulating factor (neupogène).
- GY: le gray (symbole GY est l'unité dérivée de dose du système international (SI) d'unité.
- HB : hémoglobine.
- HBPM : héparine de bas poids moléculaire.
- HPST : loi hôpital patient santé et territoires.
- Ig : immunoglobuline.
- IL : interleukine.
- IRM : imagerie par résonance magnétique.
- MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée.
- MM : myélome multiple.
- MRI : magnetic resonance imaging.
- NNA : numérotation des neutrophiles absolue.
- nRC : réponse quasi-complète(near complete remission).
- PNP : polyneuropathie.
- Protéine M : protéine monoclonale.
- RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand.
- RC : réponse complète.
- RO : réponse objective.
- RP : réponse partielle (parial remission).
- TH-PN : polyneuropathie liée à la thalidomide.
- VGPR : très bonne réponse partielle(very good partial remission).

Le pharmacien, premier spécialiste et expert du médicament, constitue une partie incontournable du système de soins médicaux pour les patients atteints des maladies chroniques notamment les patients cancéreux qui sont généralement sous un traitement long, lourd et poly-médicamenteux, cela va augmenter le risque de l'iatrogénie médicamenteuse, de mal tolérance aux traitements, et d'ignorance parfois totale des patients.

En hématologie, les malades atteints du myélome multiple, deuxième hémopathie en fréquence dans le monde, combattent en plus de leur maladie difficile, des traitements qui malgré leur efficacité approuvée, donnent des effets indésirables très durs et difficilement acceptés par ces patients.

La prise en charge thérapeutique de ce type de cancer se fait par une chimiothérapie continue de plusieurs phases qui peut durer plusieurs années, des corticoïdes et d'autres traitements adjuvants qui servent tous à limiter la propagation de la maladie et à améliorer l'état clinique et la qualité de vie du patient.

Cependant, ces traitements peuvent engendrer des effets secondaires hématologiques, digestifs, cutanés, infectieux mais surtout des neuropathies qui nécessitent souvent des adaptations posologiques et une prise en charge bien adaptée et personnalisée pour chaque patient dont l'obligation de l'intervention d'un pharmacien clinicien.

Alors quels sont les effets secondaires les plus observés chez les patients atteints de myélome multiple ? Comment les gérer ? Et comment les prévenir ?

L'objectif principal de notre mémoire de fin d'étude consiste donc à répondre à ces questions en réalisant une recherche théorique générale sur le myélome multiple et les effets secondaires de la chimiothérapie anti-myéломateuse répartie en quatre chapitres :

Le premier chapitre comporte des généralités sur la pharmacie clinique et le rôle du pharmacien en hémato-oncologie.

Le deuxième chapitre a été consacré à l'étude du myélome multiple.

Dans le troisième chapitre, nous avons abordé la prise en charge thérapeutique de cette maladie.

Le dernier chapitre est réservé à l'étude des différents effets iatrogènes liés aux traitements médicamenteux.

Notre recherche bibliographique est étayée par une étude pratique rétrospective réalisée au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon sur 30 patients atteints de cette maladie, diagnostiqués en 2020.

On s'est focalisé sur les patients de l'année 2020 en raison de leur démarche thérapeutique avancée, ce qui nous a permis de trouver plus d'effets indésirables par rapport à l'année actuelle.

I. Définition de la pharmacie clinique

L'American College of Clinical Pharmacy définit la pharmacie clinique comme suit "une discipline des sciences de la santé dans laquelle les pharmaciens fournissent des soins aux patients en optimisant la pharmacothérapie et favorisent le bien-être et la prévention des maladies.

En tant que discipline, la pharmacie clinique a également l'obligation de contribuer à la production de nouvelles connaissances qui font progresser la santé et la qualité de vie". (1)

Selon la Société Française de Pharmacie Clinique « La pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins.

Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé.

Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants. » SFPC, 2016.

II. Historique de la pharmacie clinique

II.1. Naissance en Amérique du nord

Née dans les années 60 en *Californie*, la pharmacie clinique s'est largement développée dans les hôpitaux d'Amérique du Nord, suite à des procès faits aux médecins par les patients du fait d'erreurs thérapeutiques et/ou iatrogènes.

Les pharmaciens sont très bien implantés dans des pharmacies satellites dans les zones de soins des *Etats Unis*. Leur présence, au cours des visites des malades, a été bien acceptée par les autres membres de l'équipe médicale. Elle est apparue ultérieurement au *Québec* à partir de 1975.

Au *Canada*, les études pharmaceutiques préparent à l'exercice de la pharmacie clinique soit en officine soit en milieu hospitalier. L'école américaine est le modèle de formation des praticiens (2).

II.2. Développement en Europe

Bien que les activités de la pharmacie clinique soient bien développées et bien intégrées dans le système de soins sur le continent nord-américain, l'arrivée de la pharmacie clinique en Europe fut plus tardive.

En *Europe*, la Société Européenne de Pharmacie Clinique (ESCP) organise depuis une trentaine d'années des congrès permettant aux pharmaciens hospitaliers des pays européens d'échanger entre eux sur l'état d'avancement des travaux de la pharmacie clinique dans leurs pays. L'implantation est variable selon les pays, mais peu de pays ont une forte implantation.

En *France*, le modèle québécois a particulièrement séduit certains pharmaciens hospitaliers et universitaires français, qui ont commencé à l'appliquer en 1983.
(3, 4)

II.3. Développement en Algérie

La pharmacie clinique s'est renforcée dernièrement par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique, suite à une réunion organisée le : 26/06/2017 par les Conseils Pédagogiques Nationaux des spécialités (de la chimie-thérapeutique, la pharmacologie – pharmaceutique et la toxicologie – pharmaceutique), après les contestations de l'année d'avant des étudiants pharmaciens et la plateforme de revendications pédagogiques d'où l'attribution de la nouvelle spécialité « La pharmacie clinique » dans le résidanat 2017.(2)

L'exercice et l'enseignement de la pharmacie clinique sont très faibles. Les étudiants en 6ème année pharmacie, une année récemment introduite, reçoivent quelques cours théoriques de pharmacie clinique. (5,6)

III. Objectifs et mission de la pharmacie clinique

III.1. Justification du recours à la pharmacie clinique (8)

Un certain nombre d'études montre que 5 à 7% des hospitalisations sont dus à des pathologies iatrogènes et peuvent être responsables de décès ou d'incapacité parfois majeure. (7, 8, 9, 10)

L'analyse de l'origine de ces accidents montre que certains sont évitables comme :

- Sur- ou sous-dosage,
- Non-respect des contre-indications,
- Antagonisme thérapeutique,
- Voie d'administration inappropriée,
- Erreur de malade,
- Interactions médicamenteuses dangereuses.

L'application d'une démarche qualité à la prescription et à la dispensation des médicaments permettrait de diminuer le nombre de ces accidents. (11)

III.2. Objectifs de la pharmacie clinique

Les objectifs institutionnels du pharmacien clinicien définis par la Société Européenne de pharmacie clinique, conformément aux recommandations de l'OMS, sont les suivants :

- S'assurer que chaque patient reçoit la thérapeutique en produit de santé conforme à ses besoins individuels.
- Contribuer à la détermination du rapport bénéfices/risques des produits de santé aussi bien pour les patients que pour les communautés.
- Collaborer avec tout professionnel de santé.
- Former les professionnels de santé et éduquer les patients pour promouvoir l'utilisation efficiente sûre et appropriée des produits de santé.
- Promouvoir l'utilisation coût/efficacité des produits de santé.

- Participer ou diriger des recherches permettant d'améliorer les thérapeutiques à base de produits de santé.
- Améliorer sa pratique professionnelle en participant à des actions de développement professionnel continu.
- Évaluer ses propres performances dans le but d'identifier et corriger toute insuffisance. (12)

III.3. Rôle du pharmacien clinicien

III.3.1. A l'hôpital

La pharmacie clinique est un thème relativement intégré à l'hôpital.

- Renforcer la sécurité des thérapeutiques médicamenteuses pour le patient en introduisant un professionnel pharmacien collaborant avec le médecin.
- Participer à la prévention de l'iatrogénie médicamenteuse.
- Développer la réflexion sur l'efficacité des prescriptions par des études pharmaco-économiques (comparaison du coût et des résultats des stratégies thérapeutiques). (13)

III.3.2. A l'officine

En officine, le pharmacien est de plus en plus informé de la situation clinique du patient.

À ce titre, le pharmacien peut à la demande du médecin ou avec son accord :

- Renouveler périodiquement des traitements chroniques.
- Ajuster, au besoin, leur posologie.
- Effectuer des bilans de médication destinés à en optimiser les effets.
- L'éducation thérapeutique à la santé.
- La prévention et le dépistage de certaines affections.
- La lutte contre les addictions, des actions de suivi et d'accompagnement pharmaceutique.

- La prévention de la iatrogénie médicamenteuse ou encore la participation à des actions d'évaluation en vie réelle des produits de santé. (14)

IV. Rôle du pharmacien clinicien en hématologie-oncologie

Les pharmaciens en hématologie/oncologie (pharmaciens en oncologie) jouent un rôle important dans la prestation de soins aux personnes atteintes de cancer. En tant que partie intégrante de l'équipe de soins, les pharmaciens en oncologie représentent un large éventail d'expertise au niveau de la pratique, des compétences et de responsabilités.

- Soins directs aux patients et activités cliniques associées

Les pharmaciens en oncologie sont impliqués dans les soins aux patients atteints de cancer à toutes les phases de leur traitement.

- De l'évaluation et le diagnostic.
- Les décisions thérapeutiques.
- La gestion des médicaments.
- La gestion des symptômes.
- Les soins de soutien.
- Les programmes de survie à la fin du traitement.
- Ils travaillent avec d'autres prestataires de soins pour s'assurer que la liste des médicaments est à jour et précise.
- Choisir la thérapie la plus appropriée.
- Surveiller les effets des médicaments prescrits et gérer les effets indésirables qui accompagnent souvent le traitement du cancer.

Alors que les soins aux patients atteints de cancer continuent d'être mis au défi par le coût élevé des thérapies, les pénuries de médicaments, les exigences réglementaires et la

diminution des remboursements, on compte beaucoup sur le pharmacien en oncologie pour soutenir l'équipe clinique dans ses efforts de prévention.

Les pharmaciens en oncologie :

- Sont chargés d'assurer la sécurité de la préparation et de la distribution des chimiothérapies, de maintenir un approvisionnement adéquat en médicaments.
- De minimiser le gaspillage des médicaments et de gérer le coût et le remboursement des médicaments anticancéreux.
- Participent à des comités visant à améliorer la sécurité, l'efficacité et la qualité des soins aux personnes atteintes de cancer.
- Pour élaborer des politiques et mettre en œuvre des programmes visant à assurer la sécurité du personnel et des patients pendant la réception, la préparation, l'administration et le suivi des agents anticancéreux.
- Ont une formation et une expertise qui les placent dans une position optimale pour fournir des services de gestion des médicaments dans le continuum des soins pour la plupart des patients.
- Des services de gestion des médicaments dans le cadre du continuum de soins pour les complications les plus courantes chez les patients : gestion de la douleur, nausées/vomissements, diarrhée, anémie, dépression, fatigue, etc.
- Contribuer à la recherche sur le cancer en dirigeant des études cliniques, en rapportant les observations importantes de la pratique et en soutenant les programmes de services de médicaments expérimentaux.

▪ Éducation des patients et des prestataires de soins

En raison de leur connaissance approfondie des médicaments utilisés pour traiter le cancer et de leurs effets secondaires, les pharmaciens en oncologie jouent souvent un rôle clé dans la formation d'autres prestataires de soins de santé (pharmaciens non oncologues),

Ce rôle comprend l'élaboration de :

- De matériel et de programmes éducatifs destinés aux prestataires de soins, détaillant les médicaments utilisés pour traiter le cancer et ses complications, les interactions médicamenteuses potentielles, les effets indésirables et la gestion efficace des symptômes.
- Du matériel éducatif pour les patients et les soignants dans un format qui permet de surveiller et de signaler facilement les problèmes liés au traitement, de comprendre comment manipuler et éliminer correctement la chimiothérapie à leur domicile. (15)

I. Définition

Le myélome multiple (MM), anciennement appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération tumorale d'un clone de plasmocytes, localisée dans la moelle osseuse et à caractère multifocal (dissémination médullaire). (16)

II. Épidémiologie

Selon l'institut national du cancer, le MM est la deuxième hémopathie en fréquence dans le monde, représentant 10% des hémopathies malignes et environ 2% de tous les cancers, après le lymphome non hodgkinien. (17)

L'incidence annuelle du MM est comprise entre 4 et 7 pour 100 000 habitants dans la plupart des pays occidentaux industrialisés. (18)

La fréquence du myélome augmente avec l'âge, l'âge moyen du diagnostic se situe autour de 70 ans, seuls 3% des patients ont moins de 40 ans. Cette maladie ne concerne pas l'enfant et touche souvent l'homme que la femme avec un sexe ratio ~1,5. (17)

La prévalence chez les Afro-Américains est 2 fois supérieure à celle des Blancs. (19)

En Algérie, 665 nouveaux cas pour 42 millions d'habitants en 2018, l'incidence est estimée à 1,1 pour 100.000 habitants avec un âge médian du diagnostic de 60 ans et plus de la moitié des patients ont moins de 65 ans. (20, 21, 22)

III. Étiologie et facteurs de risque

Il n'y a pas de facteurs de risque prouvés pour le myélome multiple. Mais, comme d'autres types de cancer, il existe certaines causes suspectes, telles que : l'exposition aux rayonnements ionisants et l'exposition professionnelle à des agents chimiques tels que les pesticides. Les facteurs de prédisposition génétiques sont en cours d'évaluation. Il existe de très rares formes familiales. (23, 24)

IV. Physiopathologie

IV.1. Processus physiopathologique

Dans le cas normal, et en fonction des besoins immunitaires de l'organisme, les plasmocytes sécrètent différents types d'immunoglobulines qui circulent dans le sang en jouant leur rôle dans l'immunité.

A la suite des mutations inconnues, l'un de ces plasmocytes devient insensible aux signaux qui contrôlent son développement et son fonctionnement et commence donc à se multiplier d'une façon incontrôlée, constituant un clone de plasmocytes malins qui sécrètent tous le même type d'immunoglobuline non fonctionnel appelée Ig monoclonale ou la protéine M, ou un fragment de ce dernier en quantité très élevée. (25)

IV.2. Anomalies en conséquence

- Le nombre important des cellules myélomateuses envahissant la moelle osseuse conduit à la suppression de l'érythropoïèse et par la suite une aplasie médullaire.
- l'envahissement osseux par les plasmocytes tumoraux et les cytokines sécrétées par les plasmocytes notamment les interleukines 1 et 6 (IL 2 et IL 6) vont stimuler le RANK ligand, qui a son tour active des ostéoclastes, cela conduit à une ostéoporose diffuse ou lésions osseuses discrètes. La perte osseuse excessive provoque généralement une hypercalcémie.
- Le dépôt des chaînes légères au niveau des tubules distaux entraîne une insuffisance rénale ce qui conduit à une perturbation du bilan rénal.
- La déficience en anticorps normaux et la perturbation d'autres paramètres immunitaires entraînent un affaiblissement immunitaire et une sensibilité accrue aux infections bactériennes et virales notamment à l'herpès zoster : zona.
- Le dépôt endoneuronal des Ig monoclonales, l'activité des cytokines pro inflammatoires, l'activité anticorps dirigée contre une composante myélinique ou

axonale du nerf et le dépôt amyloïde sont impliqués dans les complications neuropathiques secondaires au myélome. (26,27)

V. Formes cliniques

Il existe plusieurs types de MM dépendants du type d'Ig produite par les plasmocytes myélomateux et le site d'apparition de la tumeur. (28)

-Gammopathie monoclonale de signification indéterminée(MGUS) : est un état bénin précancéreux dont des plasmocytes sont présents dans la moelle osseuse, mais en quantité normale. La découverte d'une MGUS est le plus souvent fortuite. Aucun symptôme n'est présent et la MGUS ne nécessite pas de traitement mais elle nécessite une surveillance régulière et prolongée car elle peut évoluer au cours des années vers un myélome.(29)

-Myélome indolent : une forme précoce de la maladie appelée aussi myélome asymptomatique puisqu'il n'engendre aucun symptôme et se situe entre la MGUS et le MM actif qui présente des signes de la maladie.

-Myélome non sécrétant : les cellules myélomateuses ne produisent pas ou très peu d'Ig.

-Plasmocytome solitaire : est une tumeur plasmocytaire localisée qui peut évoluer vers un myélome multiple, le plus souvent dans un délai de 3 à 5 ans.

-Plasmocytome extra médullaire : la tumeur apparaît dans les tissus mous en dehors des os.

VI. Signes et circonstances de découverte

Le myélome multiple est une maladie très polymorphe, et ses circonstances de découvertes sont liées à son degré d'évolution. (30)

VI.1. Signes cliniques

- Douleurs osseuses ou rachidiennes persistantes non calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III.

VI.2. Signes biologiques

- Une accélération de la vitesse de sédimentation avec une CRP normale.
- Une augmentation de la protidémie qui impose une électrophorèse de protéines sériques pour déceler la présence d'un pic d'immunoglobuline qui est identifié dans 85 % des cas.
- Signes d'insuffisance rénale aiguë.
- Signes d'hypercalcémie.

VI.3. Signes radiologiques

- Une imagerie qui montre une ou plusieurs lésions au niveau des os.

VI.4. Autres

- Infections bactériennes répétées et persistantes.
 - Manifestations viscérales d'une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, etc...)
 - Signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires.
- la suspicion du MM ne nécessite pas l'observation de tous ces signes et symptômes, les plus fréquents sont désignés par l'acronyme «CRAB » : (30)
- C→Un taux de calcium élevé dans le sang (high levels of calcium) .
 - R→Des troubles rénaux (renal failure).
 - A→Une anémie (Anemia).
 - B →lésions osseuses (Bone lesions).

- The International Myeloma Working Group (IMWG) a mis à jour et étendu les critères CRAB en 2014. Les nouveaux ajouts concernent les critères SLiM, parfois également qualifiés de «biomarqueurs»: (31)
 - S (sixty = 60): plasmocytose médullaire supérieure à Soixante pourcent ($\geq 60\%$).
 - Li (light chain): dans le sang, le ratio entre chaînes légères libres Kappa et Lambda ≥ 100 .
 - M (MRI): en tomographie par résonance magnétique du corps dans son ensemble, on décèle plus qu'une lésion osseuse de dimension égale ou supérieure à 5 mm.

VII. Diagnostic

VII.1. Diagnostic clinique

En cas de myélome symptomatique on peut trouver : douleurs osseuses, pâleur, fatigue, essoufflement.

VII.2. Diagnostic biologique

- Dosage des protéines sériques totales.
- Myélogramme : appelé aussi la ponction médullaire ou la ponction de la moelle osseuse, réalisé sous anesthésie en effectuant une ponction au niveau du sternum ou au niveau de crête iliaques. Un frottis est ensuite réalisé et les cellules prélevées dans la moelle osseuse sont observées attentivement afin de détecter des plasmocytes qualitativement anormaux et/ou présents en quantité trop importante. C'est un examen indispensable pour confirmer le diagnostic de myélome. Parfois, une recherche d'anomalies chromosomiques est également effectuée.
- Electrophorèse des protéines sériques: afin d'analyser le mélange des immunoglobulines dans le sang, en cherchant un pic monoclonal ou une hypogammaglobulinémie sans protéine monoclonale.

- La découverte d'un pic monoclonale à l'électrophorèse implique la réalisation des examens suivants pour préciser le diagnostic :
 - Une immunofixation des protéines sériques qui permet de typer la protéine monoclonale.
 - Un hémogramme à la recherche d'une anémie typiquement normochrome, normocytaire et plus rarement leucopénie et/ou thrombopénie
 - Dosage de la créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale.
 - Dosage de la calcémie à la recherche d'une hypercalcémie résultant de l'ostéolyse.
- Dosage des chaînes légères sériques en cas de myélome à chaînes légères ou non sécrétant.
- Une recherche d'une protéinurie des 24 heures : dans ce cas, la protéinurie est mal détectée par des bandelettes réactives ; elle est complétée, en cas d'anomalie, par une électrophorèse des protéines urinaires et immunofixation (recherche de la protéine de Bence-Jones) qui peut être, dans certains cas, le seul signe pathologique. (32)

VII.3. Diagnostic radiologique

- Le bilan radiographique du squelette :

Il comprend des clichés détaillés du squelette dans son ensemble et il permet de révéler d'éventuelles lésions osseuses.

- Tomodensitomètre (Scanner) :

Scanner permet la détection de petites lésions osseuses dans le myélome, qui ne sont pas visibles sur les radiographies standard. Il peut aussi montrer l'étendue de lésions extra-osseuses de type plasmocytomes extra médullaires.

- Imagerie par résonance magnétique IRM :

L'IRM permet une discrimination entre une moelle normale et une moelle envahie, un diagnostic très précis en cas de suspicion de compression médullaire ou de

compression neurologique avec une très bonne visualisation des masses extra-médullaires. (32)

VII.4. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de myélome multiple est posé en fonction de deux critères : (33)

- la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration.
- la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %.

VIII. Complications

- Risque accru de fractures osseuses : même avec des activités quotidiennes.
- Altération graves de la fonction rénale : chez 60 à 70 % des patients pouvant nécessiter une dialyse dans des rares cas.
- Douleurs névralgiques : souvent causées par des fractures et par compression.
- Neuropathie périphérique : généralement ressentie dans les pieds, les jambes, les mains et les bras. Elle peut être ressentie comme :
 - une sensibilité douloureuse au toucher.
 - une sensation de « secousses électriques ».
 - une sensation de brûlure, de compression ou d'étirement.
 - une sensation d'engourdissement ou des picotements.
- Épaississement du sang (hyperviscosité) résultant d'un taux élevé de protéines M : peut affecter le flux sanguin vers la peau, les doigts, les orteils, le nez, les reins et le cerveau.
- De plus, l'existence d'un myélome multiple augmente légèrement le risque de développer certains cancers : cancer du gros intestin et cancer de sein. Les patients atteints de myélome multiple âgés de 50 à 74 ans doivent effectuer un dépistage des cancers du côlon et du sein tous les deux ans. (34)

IX. Evolution et classification pronostique

IX.1. Evolution du MM

Sans traitement, le MM met la vie du patient en danger par ses conséquences sur le rein, le sang et les os.

Le pronostic de la maladie qui était sombre s'est significativement amélioré avec l'apparition des nouvelles thérapies ciblées. En conséquence, la médiane de survie a doublé en 20 ans, passant de 3 ans à plus de 6 ans. L'obtention d'une réponse complète ou presque complète conditionne la durée de vie. Des bonnes réponses sont maintenant obtenues dans deux tiers des cas contre un tiers dans les années 90, en particulier avec l'introduction de la thalidomide ou du revlimide et du bortezomib ainsi que du fait du perfectionnement des greffes de moelle osseuse. (35)

Les professionnels de santé ont recours à 2 systèmes pour établir le stade du myélome multiple et planifier ensuite le traitement :

- International Staging System (ISS) : « classification internationale de valeur pronostique ».
- Classification de Durie et Salmon .

IX.2. Classification internationale de valeur pronostique (ISS)

Permet de déterminer le degré d'agressivité de la maladie et ainsi d'en évaluer le pronostic. Elle est basée sur la mesure de la bêta-2 microglobuline et de l'albumine dans le sang. (36)

Tableau 1: International staging system (ISS)

Stade I	Stade II	Stade III
<p>β2-microglobuline < 3,5 mg/L</p> <p>Albumine > 3,5 g/dL</p>	<p>β2-microglobuline < 3,5 mg/L albumine < 3,5 g/dL</p> <p>ou</p> <p>β2-microglobuline > 3,5 mg/L mais < 5,5 mg/L et le taux d'albumine peut être n'importe lequel.</p>	<p>β2-microglobuline > 5,5 mg/L</p> <p>et le taux d'albumine peut être n'importe lequel.</p>

IX.3. Classification de Durie et Salmon

Permet de guider le choix des options thérapeutiques et repose sur les facteurs suivants : (36)

- Taux d'hémoglobine dans le sang.
- Taux de calcium dans le sang.
- Nombre de lésions osseuses observées à la radiographie.
- Taux de protéines M dans le sang ou l'urine (sous forme d'IgG, d'IgA et de chaînes légères libres).

Tableau 2 : Classification de Durie et Salmon

Stade I	Stade II	Stade III
-Hémoglobine > 10 g/dl -Calcémie < 100 mg/l ou 2,5 mmol/l -Os normal ou une lésion osseuse. - Dosage du pic IgG < 50 g/l ou IgA < 30 g/l -Protéinurie de Bence-Jones < 4 g/24h	-Absence de critères de stade I ou III.	-Hémoglobine < 8,5 g/dl -Calcémie > 120 mg/l ou 3 mmol/l -Lésions osseuses multiples. Dosage du pic IgG > 70 g/l ou IgA > 50 g/l -Protéinurie de Bence-Jones > 12 g/24h.

Le stade est complété d'une sous-classification basée sur la qualité du fonctionnement des reins, évaluée par le dosage de la créatinine dans le sang:

- stade A: créatinine sérique < 2 mg/dL (< 177 μ mol/L) : pas d'atteinte de la fonction rénale
- stade B: créatinine sérique \geq 2 mg/dL (\geq 177 μ mol/L) : atteinte de la fonction rénale.

IX. 4. Survie moyenne

- Au stade I > 6 ans.
- Au stade II : moins de 5 ans.
- Au stade III : moins de 3 ans. (35)

La prise en charge du myélome peut se faire de différentes manières selon l'âge et l'état de santé :

- Myélome asymptomatique : par une surveillance régulière et attentive, le traitement est repoussé jusqu'à apparition de signes d'évolution.
- Myélome symptomatique : par des traitements médicamenteux appelés traitement spécifique éventuellement associés à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Des traitements, appelés traitements symptomatiques, peuvent également être prescrits. Ils visent à prendre en charge les éventuels signes de la maladie.

I. Critères de choix thérapeutiques

Le traitement dépend de différents facteurs :

- Les critères CRAB et les trois critères définis par l'IMWG.
- L'âge et l'état général du patient.
- Stade d'évolution du myélome.
- Les facteurs pronostiques de la maladie, qui évalue l'agressivité du myélome, sont également pris en compte.
- La présence ou non de symptômes et d'éventuelles complications de la maladie.
- Les résultats des examens cliniques, biologiques et radiologiques.

II. Objectifs thérapeutiques

II.1. Traitement adjuvant

- Éliminer les complications liées au myélome et à son traitement médicamenteux.
- Améliorer la qualité de vie et assurer une sécurité aux patients.

II.2. Traitement spécifique (la chimiothérapie)

Il comporte différentes phases (induction, consolidation, entretien) ; vise à :

- Lutter efficacement contre la maladie en faisant disparaître les signes.
- Détruire les cellules myélomateuses.
- Réduire le risque de réapparition de la maladie.
- Diminuer le risque de décès précoce. (37)

III. Prise en charge du myélome asymptomatique (indolent)

On parle de myélome indolent ou asymptomatique, quand le myélome n'a pas encore produit de signes cliniques ou biologiques, généralement on procède à une stratégie de surveillance sans traitement.

▪ Objectif de la surveillance

Le but de La surveillance est :

- Détecter le plutôt possible les signes de progression de la maladie pour justifier un traitement.
- Retarder le traitement et les effets indésirables qui en résultent jusqu'à ce que cela soit nécessaire.

Certains myélomes se développent lentement, sans générer de signes au début, et durent parfois longtemps.

▪ Principe de la surveillance

Basé sur des consultations de suivi et des examens réguliers.

En cas de progression détectée de la maladie, un traitement médicamenteux (chimiothérapie et/ou thérapies ciblées) et des traitements symptomatiques peuvent être programmés.

▪ Déroulement de la surveillance

La surveillance est basée principalement sur :

- Examens biologiques, programmés régulièrement, généralement tous les 3 à 6 mois. Incluant le pic monoclonal, qui permet de détecter des anomalies générées par le myélome, finalisées par une évaluation de l'état de santé général du patient.
- Des examens d'imagerie médicale peuvent être effectués, afin de rechercher d'éventuelles lésions osseuses lytiques. (38)

IV. Prise en charge du myélome symptomatique (actif)

Seuls les myélomes symptomatiques (qui engendrent des signes biologiques et cliniques), font l'objet d'un traitement médicamenteux.

DES CRITÈRES POUR ORIENTER LA PRISE EN CHARGE :

Depuis 2016, l'International Myeloma Working Group IMWG (le Groupe international de travail sur le myélome) qui rassemble chercheurs et médecins spécialistes du myélome du monde entier, a fixé de nouveaux critères en faveur d'un début de traitement (qui viennent en suppléments des critères CRAB) :

- la présence de plus de 60 % de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse ;
- l'identification à l'IRM d'au moins deux lésions osseuses de plus d'un centimètre ;
- la proportion de certains composés des anticorps par rapport à d'autres (ratio sanguin chaînes légères « kappa » et « lambda » >100). La présence d'un de ces trois critères, même sans signe CRAB, peut conduire à débiter un traitement. (39)

Le traitement du myélome symptomatique est basé sur l'association d'un traitement spécifique (initial) ainsi qu'un traitement adjuvant (symptomatique).

IV.1.Traitement adjuvant (symptomatique)

Les traitements symptomatiques désignent l'ensemble des techniques médicales et traitements thérapeutiques utilisés pour contrôler les symptômes causés par la maladie et induits par la chimiothérapie anti-myéломateuse.

Souvent réalisés en même temps que le traitement spécifique, dans certains cas, il est instauré plus rapidement avant le début du traitement du myélome. (40)

- **Antalgiques**

Un traitement antalgique doit être prescrit en cas de douleurs osseuses. Utilisé par palier, selon l'échelle antalgique de l'OMS ci-dessous. (41)

Tableau 1 : Echelle des antalgiques selon l'OMS.

Palier 1	Paracétamol, AINS, aspirine
Palier 2 (opioïdes faibles)	Codeine, dihydrocodeine, tramadol
Palier 3 (opioïdes forts)	Morphine, chlorhydrate de morphine

- **Bisphosphonates** (Pamidronate, acide zolédronique)

Les bisphosphonates sont des molécules qui se fixent à la surface des os endommagés, en inhibant la destruction osseuse et cicatrisant l'os de sorte qu'il retrouve sa densité et sa force

Ils sont utilisés par voie intraveineuse (Pamidronate = perfusion de 2 heures/ acide zolédronique 0,4 = perfusion de 15 min).

But :

- Diminuer le risque de fractures ou d'autres complications osseuses, et améliorer la qualité de vie des patients.
- Traiter l'hypercalcémie pendant la phase active du traitement du myélome. (42)

- Antibiotiques

Chez les patients atteints de myélome, les infections sont un problème fréquent et récurrent.

Un traitement par antibiotique doit être instauré immédiatement en cas de suspicion d'une infection active.

L'administration de fortes doses de gammaglobulines est nécessaire chez les patients souffrant d'infections récurrentes aiguës et graves.

On utilise le G-CSF pour augmenter la numération leucocytaire afin d'éliminer les complications liées à l'infection. (43)

- Antiviraux

La prise d'antiviraux à des fins prophylactiques aux patients recevant un inhibiteur du protéasome de deuxième génération s'avère nécessaire. (44)

- Agents stimulants l'érythropoïèse

Doivent être instaurés chez les patients recevant de la chimiothérapie avec un taux d'Hb < 10 g/dl.

L'efficacité du traitement à l'érythropoïétine (EPO) est estimée à 50-60 % (45)

Les principales molécules utilisées sont l'érythropoïétine alpha (Eprex®) la darbépoétine alfa (Aranesp®).

- Transfusions sanguines

Le seuil d'indication de la transfusion est d'une Hémoglobiline de 8 g/dl.

- Radiothérapie à visé antalgique

La radiothérapie est indiquée devant une localisation douloureuse rebelle aux antalgiques.

La prescription sera faite à doses fractionnées, 15 Gy sur 2 semaines ou une dose de 8 Gy en une seule fraction.

- **Antiémétiques et laxatifs**

Les médicaments à base de :

dompéridone (Motilium®), métoclopramide (Primperan®) Ondansétron et leurs génériques sont indiqués pour soulager les nausées et les vomissements.

loperamide , Nifuroxazide (Ercefuryl®) indiqués pour les diarrhées.

Les laxatifs comme :PICOSULFATE DE SODIUM (ponctuel®), lactulose (Ezilax®), Macrogol(Forlax®) dans les cas de constipation.

- **Antihistaminiques et antifongiques**

fexofénadine(Telfast®) ,dans la prise des troubles cutanés.

Fluconazole(Diflucan®), dans le cas des mucites.

Métronidazole (flagyl®), dans les cas d'infection urinaire.

IV.2.Traitement spécifique

Les principaux médicaments utilisés sont des molécules de chimiothérapie classique, des thérapies ciblées et des corticoïdes.

Les médicaments utilisés pour la prise en charge du myélome multiple appartiennent à différentes classes thérapeutiques : les inhibiteurs du protéasome (IP), les immunomodulateurs (IMiDs®), les agents alkylants, les corticostéroïdes et les anticorps monoclonaux (AcM).

Dans cette section, les médicaments sont classés en fonction de leur classe thérapeutique. Toutes approuvées par la FDA.

IV.2.1. Etudes des molécules thérapeutiques

IV.2.1.1. Inhibiteurs du protéasome (IP)

Les inhibiteurs du protéasome entraînent le blocage des cellules tumorales dans le cycle cellulaire, ce qui réduit la prolifération cellulaire en provoquant une accumulation des protéines « anormales » induisant ainsi l'apoptose des cellules. (46)

Parmi ces molécules on cite le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib.

- **Bortézomib (velcade®)**

Inhibiteur sélectif et réversible du protéasome. (47)

Le bortézomib est administré par injection intraveineuse rapide ou sous-cutanée, soit 2 fois par semaine 2 semaines sur 3, soit une fois par semaine. (48)

Indication et contre-indication : (48)

Tableau 2 : indication et contre indication du bortezomib.

Indication	Contre indication
Utilisé dans la prise en charge de : myélomes multiples, lymphomes	hypersensibilité au principe actif ou aux excipients.

Effets indésirables : (49)

- Toxicité gastro-intestinale : Nausées, diarrhées, vomissements et constipations.
- Toxicité hématologique : Thrombopénies, neutropénies et anémies.
- Toxicité neurologique : Neuropathies périphériques, crises convulsives, syndrome d'encéphalopathie.
- Toxicité cardio-vasculaire : hypotension et insuffisance cardiaque.

- Réactivation de la zona ainsi qu'aux infections par le virus de l'hépatite B.

- Carfilzomib (kyprolis®) (50)

Inhibiteur irréversible du protéasome .

Effets indésirables : toxicité cardiaque, syndrome de lyse tumorale, thrombopénies et hémorragies, hépatotoxicité .

- Ixazomib (NINLARO®)(51)

Inhibiteur réversible du protéasome , administré par voie orale.

Effets indésirables : Toxicité gastro-intestinale , thrombopénie, neutropénie, éruption cutané et neuropathie périphérique.

IV.2.1.2.Les immunomodulateurs (IMiDs)

La thalidomide et ses dérivés (lénalidomide et pomalidomide),possèdent des effets anti angiogéniques, un effet antitumoral direct, interaction avec le microenvironnement médullaire et une action immunomodulatrice, agit en inhibant la prolifération des lymphocytes. (52)

- Thalidomide

Indications et contre-indications (53)

Tableau 3 : indication et contre indication du thalidomide

Indications	Contre-indications
-Traitement de première ligne des patients âgés de plus de 65 ans présentant un myélome multiple.	-Hypersensibilité -Femmes enceintes -Femme en âge de procréer.

Effets indésirables (53)

- Toxicité gastro-intestinale : constipations, vomissements, sécheresse buccale.
- Toxicité hématologique : Neutropénie, thrombocytopénie, anémie.
- Toxicité neurologique : neutropénie périphérique, coordination anormale, somnolence, vertige.
- Toxicité cardiovasculaire : insuffisance cardiaque, bradycardie, thrombose veineuse.
- Asthénie, état dépressif, embolie pulmonaire .
- **Lenalidomide (Revlimid®) :**
 - Aide le système immunitaire à reconnaître et à détruire les cellules myélomateuses.
 - Cible et tue les cellules myélomateuses.
 - Aide à prévenir la croissance de nouvelles cellules myélomateuses en privant les cellules myélomateuses de sang. (54)

Les patients atteints de maladie rénale peuvent prendre lénalidomide, avec ajustement de la dose selon la clairance de la créatinine du patient. (54)

Indication et contre-indication : (56)

Tableau 4 : indication et contre indication du lenalidomide.

Indications	Contre-indications
-Myélome multiple :en monothérapie pour le traitement d'entretien du myélome multiple. -Syndromes myélodysplasiques	-Hypersensibilité. -Femmes enceintes. -Femmes en âge de procréer.

Effets indésirables : (56)

- Diarrhées, rétention hydrique, nausées, vomissements, constipations.
- Fatigue, essoufflement, insomnie, maux de tête.

- Neuropathie périphérique, tremblements, douleur articulaire.
- Réaction allergique : éruption cutanée.

- **Pomalidomide**

Indiqué dans le traitement du myélome multiple, plus puissant que les deux autres molécules citées précédemment.

Effets indésirables : même profile toxique que le lénalidomide en ajoutant : toxicité hématologique (myélosuppression) associer ou non a un risque augmenté d'infection, risque thromboembolique.(57)

IV.2.1.3. Agents alkylants

Les agents alkylants agissent en formant des liaisons covalentes directes avec l'ADN. Ces derniers empêchent l'accès des polymérase à l'ADN, ce qui conduit à des coupures simple ou double brin de l'ADN. La multiplication de ces cassures conduit à l'accumulation des facteurs pro apoptotiques ainsi l'apoptose cellulaire. (58)

- **Melphalan (Alkeran®) :**

Indiqué dans le traitement du MM comme: (59)

- Agent de conditionnement dans la greffe autologue de cellules souches.
- Agent oral pour traiter le myélome en l'associant avec d'autres médicaments cités en haut.

Contre indiqué en cas de : grossesse, allaitement, hypersensibilité au melphalan ou à l'un de ces excipients. (60)

Effets indésirables : Nausées, vomissements, thrombocytopénie, neutropénie, éruption cutanée. (61)

- **Cyclophosphamide (Endoxan®)**

Agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine. (62)

Indiqué dans le traitement du MM, en tant que :

Traitement de première intention, de la première rechute ou des rechutes ultérieures par voie orale.

Contre indiqué en cas de : hypersensibilité au cyclophosphamide ou à l'un de ces excipients, aplasie médullaire, infection des voies urinaires, grossesse, allaitement. (63)

Effets indésirables : Nausées, vomissements, diarrhées, diminution de la formule numération sanguine. (64)

IV.2.1.4. Anticorps monoclonaux

Ce sont des médicaments biologiques exerçant des effets anti tumoraux directs qui aboutissent à la mort des cellules tumorales, ceux-ci mettent en jeu un grand nombre de mécanismes, allant de l'induction d'une apoptose au recrutement de cellules effectrices de l'immunité innée. (65)

- **Daratumumab**

Daratumumab(DARZALEX®) est le premier AC anti CD38 .

Utilisé en monothérapie dans le MM en rechute.

Sa toxicité est essentiellement représentée par des réactions liées à la perfusion.

(66, 67)

- **Elotuzumab**

Empliciti® (elotuzumab) est le premier anticorps monoclonal approuvé pour traiter le myélome Multiple.

Son efficacité est moindre en monothérapie mais en association avec le lénalidomide s'avère plus levée. (68)

IV.2.1.5.Cortisone – cortico-stéroïdes

Agissant en s'introduisant dans les cellules, pénètrent dans le noyau et se lient directement à l'ADN., leur comportement est très diversifié. Globalement, ils réduisent la production de facteurs inflammatoires et immunitaires. (69)

Les molécules les plus utilisées sont ; Dexaméthasone, prédnisolone.

IV.2.2. La greffe de cellules souches

On procède à une greffe de cellules souches en se basant sur : (70)

- L'âge et l'état de santé général du patient.
- Les résultats de tests de la fonction des organes (foie, rein, cœur et poumon).

La première étape de la greffe de cellules souches consiste à : (71)

- Administrer de fortes doses de chimiothérapie pour détruire toutes les cellules de la moelle osseuse, y compris les cellules myélomateuses.
- Redonner des cellules souches saines pour remplacer les cellules de la moelle osseuse qui ont été détruites par la chimiothérapie.

On peut avoir une greffe de cellules souches pour traiter le myélome multiple : (72)

- Après le traitement d'induction.
- Si la maladie réapparaît après le premier traitement (rechute) ou si le traitement n'est plus efficace (traitement réfractaire).

IV.2.2.1. Types de greffe pour le myélome multiples

Autogreffe :

Consiste à prélever des cellules souches du patient pour constituer une source de cellules souches saines après la chimiothérapie. (73)

Allogreffe :

Dans ce cas, on prélève les cellules souches d'un donneur pour les administrer au patient (receveur).

N'est pas pratiquée dans le myélome en dehors du contexte d'un essai clinique. (73)

Isogreffe :

Pour ce type de greffe, on prélève les cellules souches d'un donneur qui est le vrai jumeau du receveur. (74)

IV.2.2.2. Effets indésirables de la greffe de cellules souches : (75)

- Douleur, infection, saignements.
- Anémie et réaction du greffon contre l'hot.
- Troubles digestifs et cutanés.
- Maladie veino-occlusive.

V. Stratégie thérapeutique

Le traitement du myélome multiple dépend de l'âge du patient ainsi que de son état général, par là on cite deux types de prise en charge : (76) (77)

- Traitement du myélome du sujet jeune (≤ 65 ans) éligible à la greffe.
- Traitement du patient non éligible pour une autogreffe.
- Traitement du myélome du sujet jeune (≤ 65 ans) éligible à la greffe

Il existe 3 principales phases de traitement du myélome multiple actif.

▪ Traitement d'induction

Le but du traitement d'induction :

- Contrôler efficacement la maladie.
- Supprimer les complications liées au myélome.
- Diminuer le risque de mortalité précoce.
- Être bien toléré avec une toxicité minimale ou gérable, et ne pas interférer avec la nécessité d'un prélèvement de cellules souches.

Le traitement d'induction comporte souvent des agents ciblés et d'autres médicaments comme des agents chimio thérapeutiques ou des corticostéroïdes, ou les deux.

On procède à des cycles jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale, en général c'est 4 cures.

- **Traitement de consolidation**

Le traitement de consolidation est une chimiothérapie de court terme, parfois administrée en association avec un traitement ciblé ou des corticostéroïdes, ce qui aide à améliorer les résultats d'une greffe de cellules souches.

- **Traitement d'entretien**

Le traitement d'entretien est administré pour maintenir le myélome multiple en rémission, et après une greffe de cellules souches.

Les médicaments utilisés comme traitement d'entretien sont habituellement des agents ciblés.

- **Traitement du patient non éligible pour une autogreffe**

Le standard de traitement pour le patient non éligible pour un traitement intensif suivi d'une autogreffe (65 ans) est l'association de melphalan-prednisone per os avec du bortezomib, les protocoles des patients âgée de plus de 65 ans selon le référentiel régional du traitement du myélome multiples : (78) (Annexe 1).

V.1.Traitement du myélome en rechute

Le myélome étant une maladie incurable à l'heure actuelle, la majorité des patients rechute.

Le pronostic des patients en rechute reste mauvais malgré les nouveaux traitements disponibles.

Pour les patients ayant subi une autogreffe de CSH:

- Si la rechute survient dans un délai de 2 ans, il sera possible d'envisager une seconde autogreffe.

- Si la rechute intervient en moins de 6 mois après la fin de la première ligne de traitement, il est possible de ré-administrer les mêmes molécules.

L'un des traitements standards est l'association Lenalidomide Dexaméthasone à faible dose (Rd).

Il est aussi possible d'utiliser le Bortézomib associé à la dexaméthasone (VD) ou au Lénalidomide (VR).(79)

V.2. Réponse au traitement (80,81)

Les critères de réponse au traitement dépendent de deux paramètres : l'évolution du taux sérique ou urinaire de la protéine monoclonale et l'évolution de la plasmocytose médullaire. On parle ainsi de :

- Réponse complète (RC) : en cas de disparition de la protéine monoclonale dans le sang et les urines (mesurée par immunofixation) et disparition de la plasmocytose médullaire.
 - Réponse quasi complète (nRC ou nCR ou *near complete response*) : en cas de disparition de la protéine monoclonale et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 %.
 - Très bonne réponse partielle (VGPR ou *very good partial response*) : en cas de diminution du pic sérique d'au moins 90 % et une plasmocytose médullaire inférieure à 5 % (non applicable aux myélomes à chaînes légères).
 - Réponse partielle (RP ou PR) : en cas de diminution de la protéine monoclonale et de la plasmocytose d'au moins 50 %.
 - Réponse objective (RO ou OR) : en cas de diminution comprise entre 25 et 50 % (maladie stable).
 - Absence de réponse : en cas de régression inférieure à 25% ou de progression supérieure à 25%.
 - Progression ou maladie progressive : en cas de progression supérieure à 50 %.
- La réponse globale correspond à la somme des RC, nRC, VGPR et PR.

V.3. Évolution de la maladie et traitement (80)

Chez un patient symptomatique, la première étape consiste à réaliser un traitement d'induction dans le but d'obtenir une rémission qui se traduit notamment par la diminution de la protéine Monoclonale.

Une fois la rémission obtenue par un traitement conventionnel ou intensif, la prescription d'un traitement d'entretien se pose principalement chez le sujet jeune, afin d'accroître la qualité d'une réponse ou de la maintenir. Malgré l'amélioration des stratégies thérapeutiques en première ligne, la rechute des patients est inéluctable.

Un myélome est dit réfractaire lorsqu'un patient n'est pas répondeur dans les six mois qui suivent l'instauration d'un traitement.

Le myélome est dit en rechute en cas de reprise tumorale apparaissant après une période de réponse obtenue sous traitement.

Bien que les nouvelles thérapies du MM ont augmenté significativement la survie et facilité la vie des patients, mais comme tous les médicaments, ils peuvent engendrer divers effets indésirables pouvant influencer et limiter leurs usages.

Les effets indésirables varient selon les médicaments utilisés, les dosages et les personnes. Contrairement aux idées reçues, les médicaments pris par voie orale entraînent aussi des effets indésirables. Certains effets indésirables peuvent être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou des conseils pratiques.

I. Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie

I.1. polyneuropathie (PNP)

- Définition

La PNP correspond à une anomalie fonctionnelle simultanée d'une grande quantité de nerfs périphériques dans tout l'organisme.

Elle peut être induite par le myélome lui-même, en donnant des symptômes sensitifs tels que des paresthésies et des douleurs des membres, rarement un déficit moteur mais elle est le plus souvent d'origine médicamenteuse, et plus précisément liée à l'administration de deux drogues utilisées en traitement d'induction du myélome chez les patients nouvellement diagnostiqués, le bortézomib et la thalidomide, elle représente l'un des effets indésirables les plus fréquents, imprévisibles et limitant la dose du traitement du MM par ces deux médicaments. L'atteinte sensitive est prédominante, se manifestant par des paresthésies des extrémités avec sensation d'engourdissement. (82,83,84)

- Evolution et Symptômes

-La polyneuropathie liée au bortézomib (B-PN) est dose-dépendante, peut survenir de manière subaiguë, parfois de manière insidieuse, habituellement après les 2 premiers cycles de traitement. Elle touche plutôt les petites fibres nerveuses, débutant au niveau des extrémités, évoluant de manière souvent symétrique, progressive et ascendante.

Elle se manifeste par des paresthésies, une hyperesthésie, des douleurs neuropathiques, une altération de la sensation thermique des extrémités (83,85).

Dans les formes sévères, elle peut induire un handicap significatif dont la récupération peut ne pas être complète (83,86). L'incidence de la B-PN est notablement réduite suite au recours systématique à la voie d'administration sous-cutanée (87), et aux espacements des doses dans les schémas d'administration hebdomadaire (88).

Le risque de développer une B-PN est majoré en présence des facteurs de prédisposition génétique ou des facteurs métaboliques comme le diabète ou l'éthylisme et en cas de neuropathie préexistante.

-La polyneuropathie liée à la thalidomide (Th-PN) affecte essentiellement les grosses fibres nerveuses, elle se manifeste par un engourdissement du membre inférieur, des picotements, des douleurs dans les mains et les pieds, une faiblesse, avec ou sans interférence avec les activités quotidiennes. Les symptômes peuvent apparaître même après la fin du traitement. Ils sont généralement réversibles avec des réductions de dose ou l'arrêt du traitement, mais peuvent être irréversibles chez certains patients même après l'arrêt du traitement.(89)

L'atteinte est dépendante de la dose administrée et de la durée du traitement, en effet, le risque semble survenir principalement après 6 mois ou plus de traitement.

- **Prise en charge de la PNP**

Au départ, tous les patients doivent être interrogés sur les symptômes de neuropathie sensorielle et motrice, ils sont ensuite évalués régulièrement avant d'initier ou changer un traitement et tout au long de ce traitement pour détecter les signes de neuropathie précoce.

L'évaluation doit impliquer une combinaison entre les antécédents du patient, l'examen clinique et les tests électrophysiologiques réalisés au début du traitement et tous les 6 mois pour détecter une neuropathie asymptomatique.

Toutes les affections ou comorbidités sous-jacentes pouvant augmenter le risque de la neuropathie doivent être diagnostiquées et prises en charge.

- Adaptation posologique

L'apparition d'une neuropathie avec douleurs nécessite l'utilisation d'un algorithme de modification du schéma thérapeutique, un espacement des cures ou même une interruption définitive du traitement, tout ceci est détaillé dans le tableau suivant :

Tableau 5 : Polyneuropathie et adaptation des doses (89 ,90)

Sévérité de la NP	bortezomib	Thalidomide
Grade 1 : asymptomatique ; paresthésies, faiblesse et/ou perte des réflexes, en l'absence de douleur ou de perte de fonction	Pas d'action	réduire la dose de thalidomide à 50% - la réduction des doses ne s'associe pas systématiquement avec une amélioration des plaintes).
Grade 1 avec douleur ou Grade 2 : peu symptomatique ; interférant avec la fonction mais pas les activités de la vie quotidienne.	Réduire le bortézomib à 1,0 mg/m ²	-suspendre l'administration de thalidomide jusqu'à ce que la toxicité revienne à la ligne de base ou diminuée jusqu'à un grade inférieur à 1. -Suivi clinique du patient.
Grade 2 avec douleur ou Grade 3 : très symptomatique ; interférant avec les activités de la vie quotidienne	Retenir le bortézomib jusqu'à ce que la toxicité disparaisse, puis reprendre à 0,7 mg/m ² (réduction de 50 % de la dose).	arrêter définitivement la thalidomide
Grade 4 : neuropathie avec handicap ou atteinte autonomique sévère	Arrêter le bortezomib	arrêter définitivement la thalidomide

- Traitement symptomatique

- Agents antiépileptiques : gabapentine, prégabaline, carbamazépine.

- Antidépresseurs tricycliques : amitriptyline, nortriptyline.
- Inhibiteurs de la sérotonine et dérivés : duloxétine
- Opioides : tramadol, oxycodone, fentanyl patch.
- AINS : ibuprofène.
- Agents topiques : Gel contenant du baclofène, amitriptyline et kétamine, Lidocaïne patches.
- Autres : acupuncture. (86)

- **Prévention**

L'utilisation de médicaments concomitants qui peuvent entraîner une neuropathie doit être évitée si possible, on peut citer : (91)

- Agents anti-cancéreux : Alcaloïdes de la pervenche - Taxanes - Dérivés du platine .
 - Agents antimicrobiens : chloramphénicol-sulfamide-Chloroquine - Colistine - Dapsone - Ethambutol, isoniazide - Itraconazole, voriconazole Lamivudine - Linezolide - Nitrofurantoïne - Ténofovir
 - Médicaments du système cardiovasculaire : Amiodarone - Digoxine - Statines
 - Agents immunosuppresseurs : Interférons - Penicillamine
 - Autres : Cimetidine - Colchicine - Lévodopa - Lithium – Phénytoïne
- Il faut éviter la consommation excessive de la vitamine B6 (plus de 25 mg/jour) car ca peut aggraver la neuropathie surtout sensitive (92)
 - des études récentes sur une petite population de malades atteints de MM et sous Bortezomib semblent indiquer que l'introduction précoce d'un agent neuroprotecteur notamment le DHA ou acide docosahexaénoïque appartenant à la famille des OMÉGA 3, dans cette population de patients peut prévenir l'apparition ou l'aggravation de la PN, en évitant l'interruption du traitement par le Bortezomib, et en maintenant une bonne autonomie fonctionnelle pour permettre des activités quotidiennes normales. (93)

1.2. Tératogénicité

L'ingestion de thalidomide pendant le premier trimestre de la grossesse peut causer de graves malformations, notamment l'absence d'oreilles, la surdité, l'absence ou

l'hypoplasie des bras (phocomélie) affectant préférentiellement le radius et le pouce des malformations du tibia et du fémur, ainsi que des malformations cardiaques, intestinales, utérines et de la vésicule biliaire.

En raison de son caractère tératogène sévère, l'utilisation de la thalidomide chez les femmes enceintes est absolument contre-indiquée. Elle ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer, sauf s'il n'y a pas d'autres alternatives disponibles.

(94)

- **Prévention**

-Les femmes en âge de procréer doivent s'abstenir de tout rapport sexuel ou utiliser deux méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement. L'une de ces méthodes doit être hautement efficace, par exemple, une contraception hormonale, un dispositif intra-utérin, une ligature des trompes ou la vasectomie d'un partenaire. La méthode supplémentaire peut inclure des préservatifs en latex, un diaphragme ou une cape cervicale.

- A noter que l'utilisation des pilules oestroprogestatives n'est pas recommandée en raison du risque accru d'accidents thromboemboliques.

-La contraception doit commencer 4 semaines avant le traitement par la thalidomide et se poursuivre 4 semaines après l'arrêt du médicament.

-Les femmes en âge de procréer doivent subir un test de grossesse 24 heures avant le début du traitement, chaque semaine pendant le premier mois du traitement, puis à intervalles de 4 semaines chez les femmes ayant des cycles menstruels réguliers ou à intervalles de 2 semaines chez les femmes ayant des cycles menstruels irréguliers.

- Si la patiente manque un cycle menstruel pendant le traitement, thalidomide doit être immédiatement arrêtée.

-En raison du passage possible de la thalidomide dans le sperme, les hommes doivent utiliser des préservatifs en cas de rapport sexuel, même avec une vasectomie et cela pendant toute la période du traitement et pendant l'interruption de celui-ci et pendant au moins 7 jours après la fin du traitement. (94)

I.3 Toxicité hématologique

La toxicité hématologique est la plus précoce et la plus fréquente des toxicités aiguës des médicaments cytotoxiques. Elle résulte de la destruction des cellules souches hématopoïétiques en voie de différenciation.

-Chez les patients traités par Bortezomib ,le taux des plaquettes était au plus bas au jour 11 de chaque cycle de traitement, il revient habituellement à son taux initial au cycle suivant. Le développement de la thrombocytopénie dépend de la numération plaquettaire de base, qui est à son tour liée au degré d'infiltration des cellules plasmatiques de la moelle osseuse et à la toxicité/réserve de la moelle osseuse causée par les traitements précédents.

- Chez les patients traités par lénalidomide, les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment signalés comprenaient la neutropénie, la thrombocytopénie et la leucopénie.

-La thalidomide a été associée au développement d'une légère neutropénie chez 15 à 25 % des patients. Les patients infectés par le VIH ou les patients présentant une neutropénie avant le traitement doivent être surveillés de près (95 ,96)

▪ Prise en charge

- Avant chaque cure, des prises de sang permettent de vérifier les taux de globules blancs, globules rouges et plaquettes, en dessous d'un certain seuil, la prise de traitement peut être reportée à une date ultérieure :
- Le traitement par Bortezomib doit être interrompu lorsque le taux des plaquettes est $< 25\ 000/\mu\text{l}$, ou, dans le cas d'une association à la prednisone et au melphalan, lorsque le taux de plaquettes est $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.(97)
- La dose de thalidomide doit être réduite de 50 % lorsque la numération des neutrophiles absolus NNA= $500-1\ 000/\text{mm}^3$, lorsque celle ci est $< 500/\text{mm}^3$ il faut suspendre l'administration de thalidomide jusqu'à ce que la NNA soit

supérieure à 500/mm³ puis reprendre le traitement à une dose réduite de 50 %.
(98)

-En général, les patients ayant NNA de moins de 750/mm³ ne doivent pas être mis sous traitement par la thalidomide.(98)

- Les transfusions sanguines peuvent être utilisées pour traiter les cas sévères d'anémie et peuvent rapidement augmenter le taux d'hémoglobine à court terme.
- Il est parfois nécessaire de prescrire des facteurs de croissance comme l'érythropoïétine alfa : EPREX® administré à la dose de 40.000 UI une fois par semaine en sous cutané, darbépoétine alfa : ARANESP® à la dose de 300 toute les 3 semaines en sous cutané en raison de la baisse du nombre de globules rouges. (99)

I.4 Accidents thromboemboliques

Les accidents thromboemboliques sont des complications fréquentes du myélome lui-même mais aussi de son traitement notamment avec thalidomide et lénalidomide ce qui nécessite une prophylaxie anti thrombotique précoce, tenant compte des facteurs de risques et des traitements des patients. (100)

- Les facteurs de risques liés au traitement :
 - Immunomodulateurs ; Dexaméthasone à haute dose ; Érythropoïétine
 - Anthracyclines ; Chimiothérapie multi-agents.
- Les facteurs de risques liés au patient :
 - Âge ; Antécédent de thrombo-embolie ; Infection ; Immobilisation ; Comorbidités cardiovasculaires ; Thrombophilie acquise ; Cathéter de voie centrale ; Chirurgie.
- Facteurs de risques liés au MM :
 - Maladie active non contrôlée ; Hyperviscosité.
 - **Prise en charge**
- Les accidents thromboemboliques survenant sous un traitement prophylactique, il convient d'arrêter temporairement l'immunomodulateur jusqu'à atteindre un état d'anticoagulation complète.
- Chez les patients sous aspirine, substituer celle-ci par une dose thérapeutique d'HBPM ou de warfarine.

- Chez les patients sous HBPM, majorer le traitement en visant des doses thérapeutiques. (101)
 - **Prévention**
- L'aspirine étant suffisante si 0 ou 1 seul facteur est lié au patient ou à la maladie. (102)
- Une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou warfarine à dose thérapeutique est nécessaire si :
 - Le patient a des antécédents de thrombose.
 - S'il a 2 ou plus des facteurs de risque liés au patient ou à la maladie.
 - S'il est sous dexaméthasone et un immunomodulateur ou doxorubicine ou chimiothérapie multi-agents. (102)

I.5 Troubles Infectieux

Le myélome provoque un affaiblissement du système immunitaire, qui peut être aggravé par certains traitements ce qui nécessite une prévention surtout chez les patients âgés et fragiles, ou à comorbidités rénales, cardiaques et pulmonaires.

Les infections par Escherichia coli, pneumocoque et l'haemophilus et la réactivation de virus herpès sont les plus observées.

- **prophylaxie antibactérienne**

Surtout durant les premiers mois du traitement soit par trimethoprime-sulfamethoxazole, quinolones, bêta lactames, macrolides.

- **Prophylaxie antivirale**

Une prophylaxie avec l'aciclovir ou l'un de ses dérivés, est recommandée pour tous les patients atteints de MM recevant un traitement par IP.

Les doses recommandées pour la prophylaxie sont généralement de 50 % des doses thérapeutiques.(103)

▪ Immunoglobulines en IV

Une immunodéficience humorale sévère peut contribuer de manière significative au risque accru d'infections. Sur la base de données historiques, le traitement d'immunoglobulines intraveineuses (400 mg/kg toutes les 4 semaines) chez des patients présentant des infections bactériennes récurrentes et un déficit en immunoglobulines peut être envisagé. (104 ,105)

▪ Vaccination

- Une vaccination contre la grippe saisonnière et contre le pneumocoque est recommandée mais elle n'est pas systématique pour les patients au cours du traitement.

-Pour les vaccins habituels (la diphtérie, le tétanos et la polio) , un rappel peut être réalisé par le médecin traitant.

- en cas de voyage au pays à risque il faut demander un avis médical avant de se faire vacciner.

- Les vaccins vivants, tels que la fièvre jaune par exemple, sont contre-indiqués au moins six mois après la fin des traitements médicamenteux du cancer. (106)

▪ Conseils

- Éviter la phytothérapie car plusieurs plantes ont un effet immunosuppresseur qui, en addition aux effets de la chimiothérapie et des corticoïdes, pourrait augmenter le risque d'infections.

- Certaines plantes peuvent être souillées par des micro-organismes ou des parasites, à l'origine de diverses infections rares mais parfois graves.

I.6 Toxicité digestive

La chimiothérapie anti myélome peut engendrer des troubles liés au tractus gastro-intestinal tels une diarrhée, une constipation des nausées et des vomissements.

- les diarrhées peuvent survenir en cas d'infections gastro-intestinales bactériennes ou virales, de neuropathie ou d'atteinte muqueuse induite par le traitement notamment avec Bortezomib et lénalidomide. (107)

- la constipation peut être secondaire aux effets de la thalidomide sur les terminaisons nerveuses autonomes dans l'intestin, comme c'est le cas avec d'autres agents neurotoxiques. (107)

- Les nausées et vomissements apparaissent généralement dans les 24h qui suivent la chimiothérapie et durent jusqu'à 72 heures, les vomissements sont dues à l'anxiété provoquées par les traitements et peuvent être réduites par des médicaments antiémétiques administrés en perfusion ou sous formes de suppositoires ou comprimés, et par des techniques de relaxation. (108)

- **Prise en charge**

- ✓ **Diarrhée**

- Il faut commencer tout d'abord par exclure une infection intestinale par coproculture, et si le test se révèle négatif, débiter la prise orale de dérivés de cholestyramine, 625 mg jusqu'à 6 fois par jour. En cas d'échec, il est recommandé de prescrire Lopéramide 2 mg toutes les 3h, maximum 4 à 6 fois par jour. (103)

- L'usage des probiotiques est recommandé chez les patients non immunodéprimés. (103)

- Privilégier une alimentation pauvre en fibres, à base de riz, pâtes, pommes de terre, carottes, bananes bien mûres, gelée de coings, fromages à pâte cuite et biscottes. (108)

- ✓ **Constipation**

- Prescrire un émollient fécal et/ou un laxatif à faible dose chez les patients sous thalidomide pour but préventif. (107)

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour, privilégier une alimentation riche en fibres, à base de fruits et légumes frais, de compote de pruneaux, consommer des céréales et du pain complet, faire de l'exercice de façon adaptée et régulière, Boire au réveil un verre d'eau ou un jus de fruits bien froids. (108)

- Chez les patients présentant une constipation sévère nécessitant une extraction manuelle ou un lavement, la thalidomide doit être suspendue jusqu'à la résolution de l'affection. (107)
 - ✓ Nausées et vomissements
- Privilégier les aliments froids, légers et moins odorants que les aliments chauds et gras ou épicés.
- Les boissons gazeuses comme les colas froids et l'eau citronnée en petites gorgées semblent soulager les nausées.
- Prendre des tisanes de gingembre frais aide à diminuer les nausées et vomissements.
- Éviter le tabac et les boissons alcoolisées.(109)
 - Prophylaxie
- Maintenir une alimentation équilibrée.
- Boire suffisamment d'eau.
- Éviter la phytothérapie et l'automédication.

1.7 Troubles cutanés

- Plus d'un quart des patients traités par lénalidomide ont présenté un rash qui survient habituellement durant le 1er mois de traitement. (110)
- L'apparition d'une éruption cutanée est aussi un effet secondaire courant de la thalidomide(111). Les éruptions sont généralement légères mais des phénomènes d'épidermolyse toxique ou de syndrome de Steven Johnson ont aussi été rapportés, de manière exceptionnelle.
- Les éruptions sur bortézomib sont exceptionnelles (112), hormis une réaction inflammatoire au site d'injection est fréquente, plus rarement, un syndrome appelé syndrome main-pied peut apparaître. Il se manifeste au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds. Il se caractérise par des rougeurs, un gonflement, une sécheresse ou des cloques. (109)

- **Prise en charge**

- ✓ Éruption cutanée légère ou modérée

- Appliquer des dermocorticoïdes et prescrire des antihistaminiques. (113)

- Suspendre l'administration de thalidomide jusqu'à ce que la toxicité revienne au niveau de base ou diminue jusqu'à un grade inférieur à 1 puis reprendre le traitement avec une dose réduite de 50 %. (114)

- ✓ rash sévère

- Arrêter le lénalidomide et administrer des corticoïdes par voie générale. (115)

- Syndrome de Stevens-Johnson : interrompre indéfiniment le traitement par la thalidomide.

A noter que :

- Avant chaque prescription de nouvelles molécules médicamenteuses, il faut prendre en considération que plusieurs médicaments comme les antibiotiques, peuvent engendrer des toxicités cutanées parfois graves, on peut citer : triméthoprime, sulfaméthoxazole, allopurinol. (115)

II. Rôle du pharmacien dans la prise en charge des malades atteints de myélome multiple

Le pharmacien est un personnel de santé appartenant à une équipe pluridisciplinaire qui se concerte pour mettre en place la prise en charge des patients atteints de MM en participant à une réunion appelée la réunion de concertation pluridisciplinaire RCP, en utilisant ses connaissances pharmaceutiques et biomédicales dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité et la précision selon laquelle les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients, il constitue encore une source d'information bénéfique pour le malade et son entourage tout au long de traitement.

Parmi ses missions importantes dans ce service on cite :

- Le recueil des informations générales relatives au patient et son historique pharmaco-thérapeutique :
 - Sexe, âge, poids.
 - Contre indication ou état clinique pouvant compliquer la situation du patient: une allergie ou une intolérance à un médicament, ou pouvant générer un problème lié à la pharmacocinétique du médicament : fonction rénale et hépatique.
 - Comorbidités qui peuvent s'aggraver sous la chimiothérapie anti myélomateuse : par exemple insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, infections .
 - Polythérapie médicamenteuse et prise de médicaments dont la probabilité d'interaction médicamenteuse avec les médicaments anti-myélomateux est importante, on cite :
 - Avec thalidomide : les médicaments bradycardisants, les médicaments sédatifs et les médicaments qui peuvent donner des neuropathies ou des torsades de pointes.
 - Avec bortezomib : inhibiteurs puissants du CYP3A4 comme kétoconazole et ritonavir, inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, le millepertuis et le phénobarbital, les hypoglycémifiants oraux.
 - Avec lénalidomide : statines qui peuvent augmenter le risque de rhabdomyolyse.
 - Avec melphalan : ciclosporine dont l'administration concomitante des deux molécules peut détériorer la fonction rénale, vaccins vivants atténués dont le risque d'une maladie généralisée mortelle. (94)
- Evaluation et validation de l'ordonnance :

Le pharmacien évalue et valide l'ordonnance avant de l'autoriser au service et avant chaque cycle de traitement, cette évaluation concerne entre autre :

- Confirmation de l'identité du patient, son diagnostic, son protocole, le cycle et le jour du traitement.
 - Calcul et validation des médicaments, des voies d'administration, des doses et des durées de traitement.
 - Vérification des résultats des bilans biologiques et des paramètres cliniques et ajustement des doses si nécessaire
 - Détection de toute faute de prescription, des interactions ou des contre-indications et intervention auprès du prescripteur.
 - Validation des traitements adjuvants (de soutien) en matière d'efficacité et de sécurité. (116)
- Enseignement au patient et à ses proches :

Le pharmacien répond aux préoccupations des patients et de leurs proches concernant la thérapie et explique comment prévenir et gérer les effets indésirables qui se manifestent généralement à domicile, cet enseignement verbale doit être accompagné des informations écrites :

- Effets attendus : soulagement de la douleur, améliorations des fonctions physiques.
 - Effets secondaires pouvant se manifester : constipation, diarrhée, éruption cutanée, vomissements, asthénie.
 - Signes d'alarme qui nécessitent une consultation en urgence : réaction cutanée sévère, paresthésies, infections graves.
 - Conduite à tenir lors des vomissements ou oubli de dose.
 - Prise en charge des effets indésirables.
 - Conseils hygiéno-diététiques en rapport avec la situation du malade.
- Suivi du patient :
- Le pharmacien doit rencontrer le patient avant chaque cycle de la chimiothérapie pour évaluer sa tolérance et sa réponse au traitement:

- S'assurer que la thérapie est réalisée en fonction des objectifs pharmacothérapeutiques : utilité de chaque médicament utilisé, le bon dosage, la bonne forme pour le patient.
 - Évaluer l'apparition des nouveaux effets indésirables ou des hypersensibilités et les prévenir et les résoudre.
 - Évaluer le changement de la situation du patient : poids, bilan rénale, hépatique et hématologique pouvant être altérés par la thérapie et qui nécessitent des modifications de la posologie médicamenteuse ou même l'arrêt du traitement.
- Initiation des traitements de soutien ou ajustement des thérapies déjà utilisées afin d'individualiser le traitement pour chaque patient en les suivant cas par cas :
 - Adaptation posologique en cas d'apparition des neuropathies provoquées par thalidomide, bortezomib ou lénalidomide.
 - Initier des antiémétiques en cas de vomissements, des suppléments en cas de désordres électrolytiques.
 - Initier des laxatifs ou des anti-diarrhéiques en cas de troubles gastro-intestinaux causés surtout par thalidomide et bortezomib.
 - Initier ou ajuster les médicaments nécessaires à la gestion des toxicités cutanées.
 - Prescrire des vitamines et des compléments alimentaires pour renforcer le patient.
 - Déclaration obligatoire de survenu d'un nouvel effet indésirable, c'est ce qu'on appelle la pharmacovigilance. (116)

Bien que les traitements de myélome multiple ont amélioré significativement la survie des patients mais leurs effets secondaires posent encore un problème de continuité et de mal tolérance.

Dans cette partie, nous avons réalisé une étude rétrospective au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon de Blida dans le but d'étudier le MM ainsi que les effets secondaires de ses traitements.

I. Objectifs de l'étude

La partie pratique de notre mémoire de fin d'étude consiste à démontrer l'intégration du pharmacien dans la prise en charge des patients atteints de myélome multiple.

- **Objectif principal**

- Étudier les effets secondaires les plus fréquemment observés chez les patients atteints de myélome multiple en fonction des protocoles thérapeutiques suivis et mettre en place un guide sous forme de prospectus destiné aux patients.

- **Objectifs secondaires**

- Elaborer une fiche technique de suivi des patients atteints de MM qui sera destinée au service.
- Etudier les profils cliniques et biologiques des patients.
- Étudier les protocoles thérapeutiques utilisés.

II. Matériels et méthodes

II.1. Description de l'étude et de la population

II.1.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 30 patients atteints de myélome multiple.

II.1.2. Durée et lieu de l'étude

Notre étude a eu lieu au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon Blida dans une période de 4 mois, allant du 15 février jusqu'au 15 juin 2022.

II.1.3. Choix de la population

Notre travail était centré sur tous les patients atteints de myélome multiple diagnostiqués en 2020 traités et suivis au niveau du service d'hématologie du CHU Frantz Fanon sans critères de non inclusion et de non exclusion.

II.2. Elaboration d'un programme d'étude

II.2.1. Intégration au sein du service

Le service d'hématologie est sous la responsabilité d'un professeur, les patients sont suivis par des médecins spécialisés en hématologie.

Avant de pouvoir s'intégrer au service, notre encadrant a expliqué au professeur chef la nature de notre travail, nous avons demandé la permission des médecins et des responsables de l'archive pour qu'on puisse avoir accès aux dossiers des patients.

II.2.2. Identification des besoins

Pour réaliser cette étude nous avons besoins de :

- Recueillir les informations personnelles liées aux patients.
- Connaître les profils cliniques et biologiques de nos patients.
- Identifier les protocoles thérapeutiques suivis.
- Identifier les molécules neurotoxiques utilisées.
- Noter les effets secondaires observés chez nos patients.

II.2.3. Etablissement de la fiche de renseignements

Après avoir identifié les besoins nécessaires pour la réalisation de cette étude, nous les avons organisés et présentés sous forme d'une fiche de renseignement des patients (figures 5, 6,7).

La fiche a été discutée et finalisée avec notre encadrant du mémoire, le professeur chef de service et un médecin spécialiste en hématologie.

Notre fiche finale contient les rubriques suivantes :

1. Les informations personnelles liées au patient : nom, prénom, âge, sexe, adresse, profession et numéro de téléphone, cela permet d'identifier la population concernée par l'étude.
2. Les antécédents personnels, familiaux et médicamenteux : il faut noter la présence des comorbidités telles : une hypertension artérielle, un diabète ou une insuffisance rénale qui peuvent présenter une contre indication, la notion de néoplasie qui permet de prévoir l'existence des cas familiaux, la prise de médicaments pouvant interférer avec les traitements de myélome.
3. Situation du patient : vivant, décédé ou perdu de vue.
4. Notion de COVID et d'une fenêtre thérapeutique : l'infection au Covid peut compliquer la situation des patients nécessitant l'interruption du traitement ou l'ouverture d'une fenêtre thérapeutique jusqu'à amélioration des signes de l'infection, cela peut affecter l'efficacité du traitement.
5. Le bilan diagnostic :
 - Date de diagnostic : mentionnée par le médecin qui a posé le diagnostic.
 - Délai en jours de la première consultation au niveau du service d'hématologie.
 - Circonstances de découverte de la maladie : sont généralement un syndrome anémique, des douleurs osseuses, un pic monoclonal et des perturbations du bilan rénal (IR) qui sont remarqués devant des examens biologiques et protéiques.
 - Signes cliniques : les malades peuvent avoir des douleurs osseuses, des fractures, une anémie, une neuropathie, une compression ou autres symptômes.

- Signes biologiques : sont les résultats des examens biologiques faits, les plus importants sont l'hémogramme, la calcémie et la créatininémie, le bilan protéique qui identifie le type du pic monoclonal, le bilan urinaire présenté par la protéine de Bence Jones (PBJ) et le rapport des chaînes kappa et lambda.
 - Les bilans radiologiques : présentés par la notion des géodes et de déminéralisation osseuse.
6. Stade du myélome : selon la classification Durie et Salmon, l'ISS et l'ISSR (figure 1).

stades						
Salmon et durie	Ia		Ib			
	IIa		IIb			
	IIIa		IIIb			
ISS	I		II		III	
ISSR	I		II		III	

Figure 1 : Stades du MM.

7. Traitements thérapeutiques :
- Le protocole utilisé : les protocoles de la chimiothérapie utilisés au sein du service, sont présentés par les abréviations suivantes : VRD, VCD, VTD, VD, MP, PAD, C -PAD ou autres, chaque lettre représente une molécule thérapeutique :
 - V : velcade nom commercial de bortezomib.
 - T : thalidomide.
 - R : revlimid nom commercial de lénalidomide.
 - C : cyclophosphamide.
 - D : dexaméthasone.
 - P : prednisone.
 - M : melphalan.

- o les molécules neurotoxiques utilisées : les médicaments qui peuvent induire une neuropathie (effet secondaire majeur) utilisés en Algérie sont : bortézomib (3.5 mg en IV), Thalidomide (gélules de 50 mg), Lénalidomide (gélules de 10 mg, 15 mg et 20 mg) , cyclophosphamide (200 mg en IV).(figure 2)



Figure 2 : Médicaments neurotoxiques.

8. Evolution du myélome sous traitement : il est essentiel d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie après la dernière cure, la réponse des patients est soit complète RC, partielle RP, ou pas de réponse (échec).

9. Gestion et prévention de l'iatrogénie médicamenteuse : les effets indésirables qui peuvent se manifester chez nos patients sont classés dans le tableau ci-dessous (Figure 3) ainsi que les traitements et les conseils prophylactiques proposés par les médecins traitants.

Molécules	Effets indésirables	Prise en charge
Bortezomib		
Cyclophosphamide		
Thalidomide		
Lénalidomide		
Melphalan		
Autres		

Figure 3 : Tableau des effets secondaires.

La neuropathie représente l'effet indésirable majeur qui altère la situation des patients et handicape la démarche de traitement. L'apparition d'une neuropathie nécessite souvent des adaptations posologiques, c'est pour cela qu'on l'a détaillé dans le tableau suivant (figure 4).

Molécules	Phases	Cycles	Grade de la neuropathie	Réduction de doses	Délai de standardisation en jours	Traitement de la neuropathie
			1	1 mg/m ²		
			2	↓0.7mg/m ²		
			3	≠		
			4	Pas de réduction		

Figure 4 : Tableau de la neuropathie.

-Bilan protéique :

• Types du pic : -IgG: - IgA: - CL: - KAPPA: -LAMDA:
 -↓γ: - Autres :.....

-Bilan urinaire :

-PBJ : - R K/λ:

- Bilan radiologique

-Géodes : Présence : Absence :
 - Déminéralisation osseuses : Présence : Absence :

7. Stade du myélome

stades						
Salmon et durie	Ia		Ib			
	IIa		IIb			
	IIIa		IIb			
ISS	I		II		III	
ISSR	I		II		III	

8. Traitements thérapeutiques

- Protocoles :

Protocoles / Phase	VRD	VCD	VTD	VD	MP	PAD	C_PAD	AUTRES
Induction								
Consolidation								
Entretien								

-Molécules neurotoxiques utilisées :

Lenalidomide : Bortezomib : Thalidomide :

-Complications durant le traitement :

COVID 19 -fenêtre thérapeutique

Page 2 sur 3

Figure 6 : page 2 de la Fiche Des renseignements.

- Evolution du myélome sous traitement :

Nnbr de cures	Induction		Consolidation				Entretien	
	4cure	Ou plus	8C	12C	16C	18C	Après 3 mois mois
RC								
RP								
Echec								

- Gestion et prévention de l'iatrogénie médicamenteuse :

Molécules	Effets indésirables	Prise en charge
Bortezomib		
Cyclophosphamide		
Thalidomide		
Lénalidomide		
Melphalan		
Autres		

- Neurotoxicité :

Molécules	Phases	Cycles	Grade de la neuropathie	Réduction de doses	Délai de standardisation en jours	Traitement de la neuropathie
			1	1 mg/m ²		
			2	↓0.7mg/m ²		
			3	≠		
			4	Pas de réduction		

Figure 7 : page 3 de la Fiche des renseignements.

II.2.4. Remplissage des fiches de renseignements des patients

Le remplissage des fiches a été fait à partir des dossiers médicaux des patients et en collaboration avec les médecins traitants présents au niveau du service d'hématologie.

▪ II.2.4.1. Consultation des dossiers médicaux

Les informations que nous avons utilisées pour remplir les fiches de renseignements ont été recueillies des dossiers médicaux des patients.

Chaque dossier médical comporte un carnet contenant les informations personnelles liées au patient, l'historique et les signes évocateurs de sa maladie, les examens du premier jour de la consultation, les bilans pré-thérapeutiques demandés, une fiche contenant tous les résultats des bilans et une fiche d'évaluation avant et après chaque phase du traitement ainsi que les renseignements relevés de chaque consultation médicale et la conduite à tenir.

Mais ce n'est pas toujours le cas, cependant certains dossiers ne contiennent pas toutes les informations mentionnées ci dessus.

▪ II.2.4.2. Interrogation des médecins

Certaines informations ont été collectées en posant des questions aux médecins traitants présents dans le service d'hématologie, les questions concernent les renseignements non mentionnés dans les fiches médicales telles que :

- les dosages des médicaments utilisés.
- la prise en charge thérapeutique des effets non attendus : certains effets secondaires ont été mentionnés mais sans conduite à tenir devant.

Au total, 30 fiches ont été remplies, un exemplaire est ajouté ci- dessous dans les figures (8, 9, 10,11).

Fiche de données des malades atteints de myélome multiple

1. Informations personnelles

Homme : *
 -Nom et prénom : patient A -Age : 60 ans -Sexe : Femme :
 -Profession : chef de service de banque -Adresse : Boufarik -Num tel : *****

2. Antécédents

-Personnels : - Familiaux : -Médicamenteux :
 - Diabète : - Néoplasie : rien à signaler
 - HTA : .Oui :
 -IR : .Non : *

3. Situation des patients

- Vivant : * -Décédé : -perdu de vue :

4. Bilan diagnostic

-Date du diagnostic : 09-06-2020 -Délai en jours : 20 jours
 - Circonstances de découverte :
 -Sd anémique : * -PIC : * _Autres :
 -Douleurs osseuses : -IR :

5. Signes cliniques

-Douleurs osseuses : - Anémie : * - Compression :
 - Fractures : - Neuropathie: * -Autres :

6. Signes biologiques

-Hémogramme: → -NFS: HB : 11,6 → - PMO % plasmo : 42%
 → -VS: 129 mm
 - Bilan biochimique: → -Ca²⁺: 86 mg/l → -Créa : 16 mg/l

Page 1 sur 3

Figure 8 : page1 d'un exemple de Fiche de renseignements remplie.

-Bilan protéique :

• Types du pic : -IgG : - IgA : - CL : - KAPPA : -LAMDA :
 -↓γ : - Autres :

-Bilan urinaire :

-PBJ : - R K/λ :

- Bilan radiologique

-Géodes : Présence : Absence :
 - Déminéralisation osseuses : Présence : Absence :

7. Stade du myélome

stades				
Salmon et durie	Ia		Ib	
	IIa		IIb	
	IIIa	<input checked="" type="checkbox"/>	IIb	
ISS	I	II	III	<input checked="" type="checkbox"/>
ISSR	I	II	III	<input checked="" type="checkbox"/>

8. Traitements thérapeutiques

- Protocoles : **VTD**

Protocoles / Phase	VRD	VCD	VTD	VD	MP	PAD	C_PAD	AUTRES
Induction		<input checked="" type="checkbox"/>						
Consolidation		<input checked="" type="checkbox"/>						
Entretien								thalidomide

-Molécules neurotoxiques utilisées :

Lenalidomide : Bortezomib : Thalidomide :

-Complications durant le traitement :

COVID 19 -fenêtre thérapeutique

Figure 9 : page 2 d'un exemple de Fiche de renseignements remplie.

- Evolution du myélome sous traitement :

Nnbr de cures	Induction		Consolidation				Entretien	
	4cure	Ou plus	8C	12C	16C	18C	Après 3 mois mois
RC								
RP	40%		90%	87%	92%		*	
Echec								

- Gestion et prévention de l'iatrogénie médicamenteuse :

Molécules	Effets indésirables	Prise en charge
Bortezomib +thalidomide	-toux sèche - sd infectieux	sous antibiotiques azythromycine
Cyclophosphamide		
Thalidomide	-réaction cutanée au niveau du cuir chevelu -constipation	telfaste 80mg/j pdt 10 jours fenêtre thérapeutique de 10 jrs
Lénalidomide		
Melphalan		
Autres		

- Neurotoxicité :

Molécules	Phases	Cycles	Grade de la neuropathie		Réduction de doses	Délai de standardisation en jours	Traitement de la neuropathie
bortezomib +thalidomide	induction	1 et 3	1	*	1 mg/m ²		neurovit 1cp3*/j
			2		↓0.7mg/m ²		
			3		≠		
			4		Pas de réduction	*	

Figure 10 : page 3 d'un exemple de Fiche de renseignements remplie.

Molécules	Phase	Cycles	Grade de la neuropathie		Réduction de doses.		Délai de standardisation en jours	Traitement de la neuropathie
			1	2	1	2		
bortezomib thalidomide	induction	c3 jr8	1		1 mg/m ²			-neurovit 1cp3*/jr -laroxyl 5 gtt
			2	*	0.7mg/m ²			
			3		☠			
			4		Pas de réduction	*		
bortezomib thalidomide	consolidation	c6 (j1 et j 4)	1		1 mg/m ²	*		-neurovit 1cp2*/jr -laroxyl 8gtt/jr
			2	*	0.7mg/m ²			
			3		☠			
			4		Pas de réduction			
bortezomib thalidomide	consolidation	c6 jr 8	1		1 mg/m ²			-neurovit 1cp2*/jr -laroxyl 8gtt/jr
			2	*	0.7mg/m ²	*		
		c7 c8 c9	3		☠			-gabatrex
			4		Pas de réduction			
bortezomib thalidomide	consolidation	c10	1	*	1 mg/m ²		du cycle 6 au cycle 9 (4 cycles)	
			2		0.7mg/m ²			
			3		☠			
			4		Pas de réduction	*		
bortezomib thalidomide	consolidation	c12	1	*	1 mg/m ²			lyrica 600mg/jr
			2		0.7mg/m ²			
			3		☠			
			4		Pas de réduction	*		

Figure 11 : page 4 d'un exemple de Fiche de renseignements remplie.

III. Résultats

Durant l'année 2020, 30 cas de MM ont été recensés et enregistrés au niveau du service d'hématologie CHU Frantz Fanon de la wilaya de BLIDA.

III.1. les paramètres sociodémographiques

III.1.1. Répartition selon l'Âge

âge	[40_50]	[51_60]	[61_70]	[71_80]	[81_90]
Patients	1	8	6	10	5

Tableau 6 : Répartition de la population selon les tranches d'âges.

Dans notre étude, 05 tranches d'âge ont été définies par intervalle de 10 ans, la moyenne d'âge est de 68,33 ans, le plus jeune patient avait 49 ans, le plus âgé avait 86 ans. Les résultats sont illustrés ci-dessous.

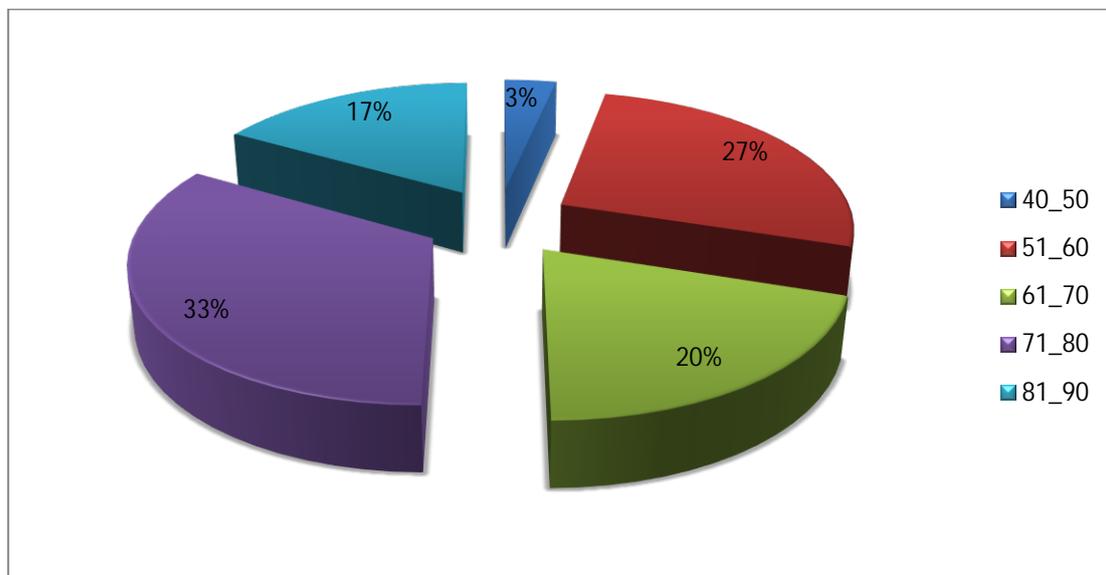


Figure 12 : Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âges.

La figure 01 révèle ainsi la présence de :

Un seul patient (3%) chez la tranche d'âge [40 à 50].

8 cas soit (27%) âgés entre [51 à 60].

6 patients (20%) qui ont un âge compris entre [61 à 70].

10 patients soit (33%) qui ont un âge compris entre [71 à 80].

5 cas (17%) chez la tranche d'âge [81 à 90].

III.1.2. Répartition selon le sexe

Sexe	Nombre de patients
Hommes	14
Femmes	16
TOTAL	30

Tableau 7 : Répartition selon le sexe.

Dans notre étude, nous avons relevé la présence de 14 (47%) hommes et 16 (53%) femmes. Le sexe-ratio H/F est de 1.14 ce qui illustre une légère prédominance féminine.

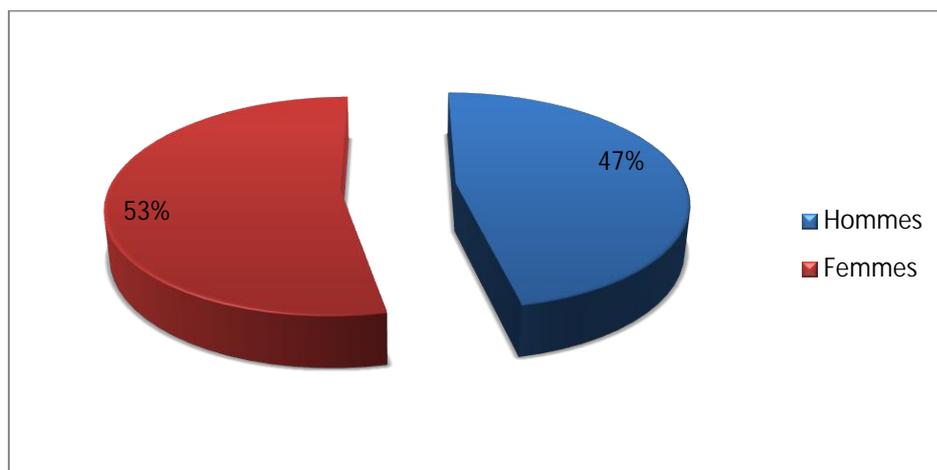


Figure 13 : sexe-ratio des cas de myélome multiple.

III.1.3. Répartition selon le sexe et l'âge

Catégories d'âges	Hommes		Femmes	
	Effectifs	%	Effectifs	%
40_50	0	0,00%	1	3,33%
51_60	4	13,33%	4	13,33%
61_70	3	10,00%	3	10,00%
71_80	5	16,67%	5	16,67%
81_90	2	6,67%	3	10,00%

Tableau 10: Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âges.

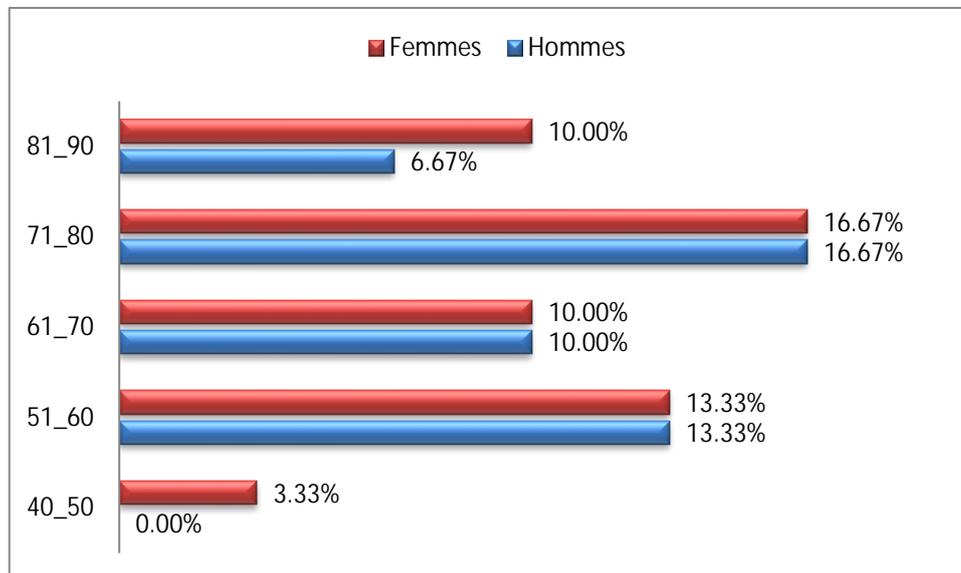


Figure 14 : Répartition en fonction du sexe et des tranches d'âges.

La distribution en fonction du sexe et des tranches d'âge fait apparaître :

Une équivalence de fréquence pour les tranches d'âge suivante [71 à 80], [61 à 70], [51 à 60] avec respectivement les pourcentages suivant 5 cas (16,67%), 3 cas (10%) et 4 cas (13,33%).

Un pic de fréquence avec prédominance féminine pour les deux tranches d'âge :

*[81 à 90] avec 3 cas (10%) pour le sexe féminin et 2 cas (6,67%) pour le sexe masculin.

* [40 à 50] : un seul cas (3,33%) pour le sexe féminin.

III.1.4. Répartition selon l'habitat

Habitats	effectifs	%
Blida	14	46,67%
Tipaza	5	16,67%
Médéa	3	10,00%
Djelfa	2	6,67%
Tissemsilt	2	6,67%
Chlef	2	6,67%
Ain defla	2	6,67%

Tableau 9: Répartition selon l'habitat.

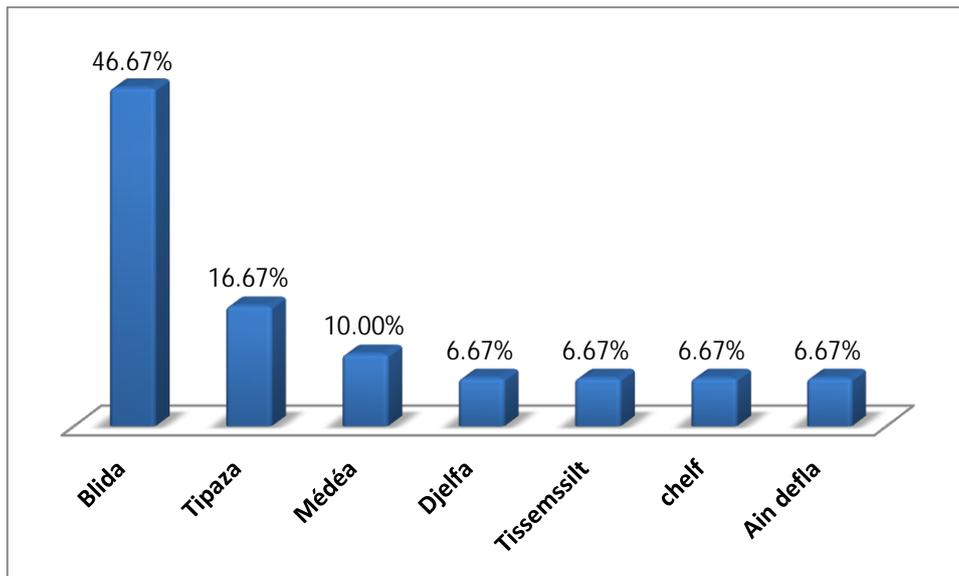


Figure 15 : Répartition selon l'habitat.

La répartition selon l'origine a révélé que Blida représente la Wilaya la plus répondue avec 46,67%(14 cas), suivi par la wilaya de Tipaza avec 16,67% (5 cas), tandis que 6,67% (2 cas) résident dans chacune des wilayas suivante : Ain defla, Chlef, Tissemsilt et Djelfa.

III.2. Répartition selon les comorbidités

comorbidités	Effectifs	pourcentage
Diabète	6	20,00%
HTA	14	46,67%
HTA+Diabète	4	13,33%
IR	4	13,33%
IR+HTA	2	6,67%
Néoplasie	5	16,67%
Aucun	9	30,00%

Tableau 10 : Répartition selon les comorbidités.

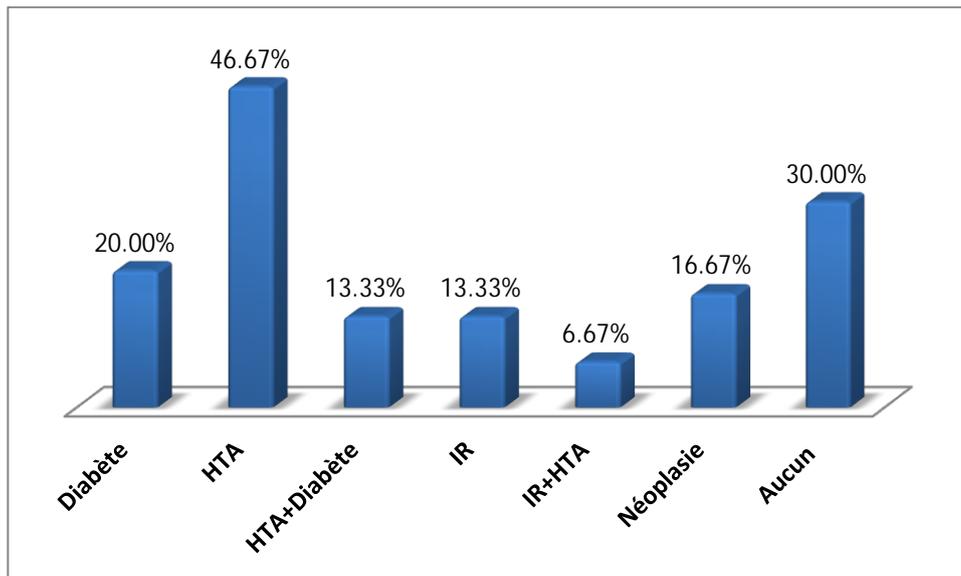


Figure 16 : Répartition selon les comorbidités.

Parmi les 30 patients ; 9 cas (30%) ne possédant aucun antécédent, alors que l'HTA et le diabète sont en tête comme l'antécédent le plus commun chez les patients atteint de MM. Selon la figure 6, on observe :

14 cas (46,67%) possèdent HTA et 6 cas (20%) avait le diabète ainsi que chacun l'HTA+Diabète et d'IR sont présentent chacun avec un pourcentage de 13,33 % (4 cas), tandis que 5 cas (16,67%) et 2 cas (6,67%) possèdent respectivement néoplasie et IR+HTA.

III.3. Répartition selon la situation des patients

Résultats	Patients
Vivants	18
Décèdes	8
Perdus de vues	4

Tableau 11 : Répartition en fonction de la situation.

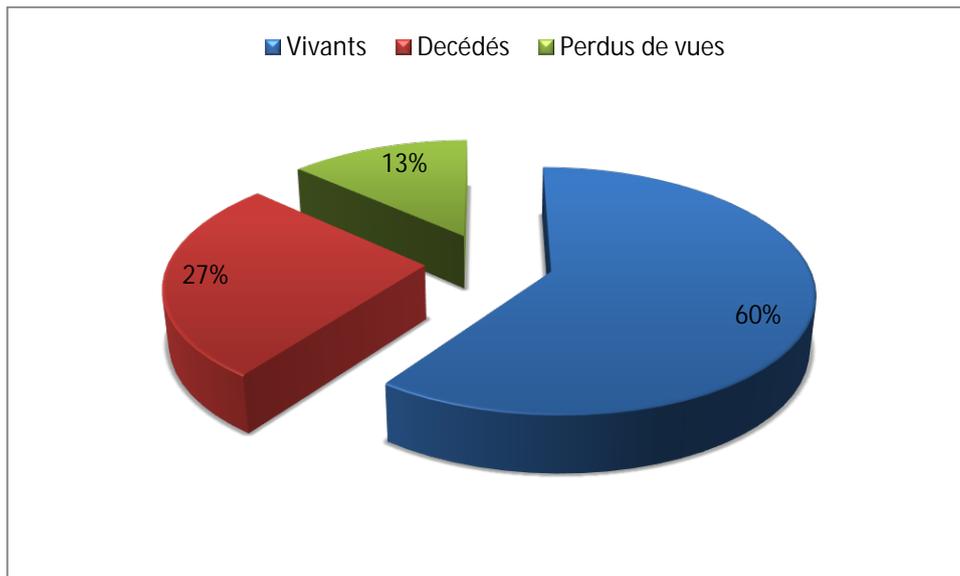


Figure 17 : Répartition des patients selon leur situation pendant l'étude.

Parmi nos 30 patients, 60% (18 patients) sont restés vivants, alors que 27% (8 cas) sont décédés, tandis que 13% (4 cas) sont perdus de vue.

III.4. les Paramètres cliniques

III.4.1. Répartition selon les motifs de consultation

Motifs	Effectifs	%
SD Anémique	13	43,33%
Douleurs osseuses	22	73,33%
Pic Monoclonal	27	90,00%
IR	3	10,00%

Tableau 12 : Répartition selon les motifs de consultation.

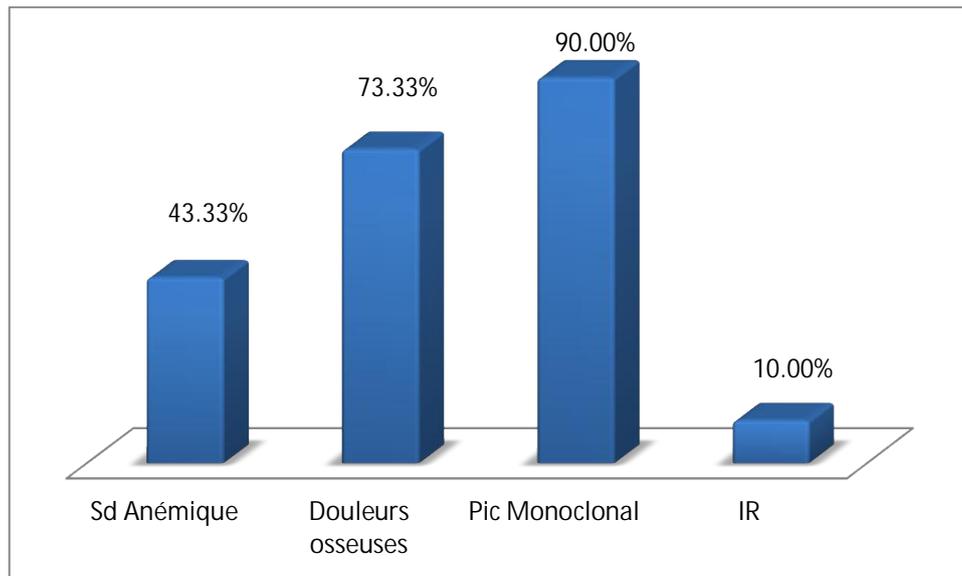


Figure 18 : Répartition selon le motif de consultation.

D'après l'histogramme ci-dessus on observe :

En premier lieu, les pics monoclonaux représentent 90% soit 27 cas, suivi en deuxième position des douleurs osseuses avec 22 cas (73.33%), vient après le syndrome anémique à 43.33% soit 13 patients et enfin 3 cas (10%) des patients ont révélés une insuffisance rénale.

III.4.2. Répartition selon les signes cliniques

Signes cliniques	%	Effectifs
Fractures	13,33%	4
Neuropathies	33,33%	10
Douleurs osseuses	43,33%	13
Anémie	73,33%	22

Tableau 13 : Répartition selon les signes cliniques.

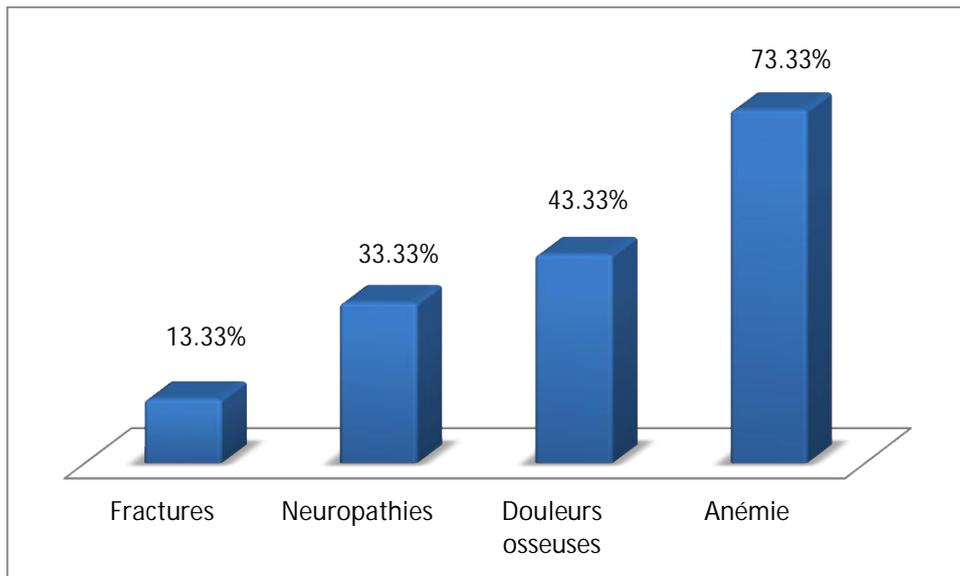


Figure 19 : Répartition selon les signes cliniques.

Les principaux signes cliniques appréciés dans notre étude sont : les anémies, les douleurs osseuses, les neuropathies et les fractures osseuses.

D'après l'histogramme ci-dessus on peut conclure que les anémies représentent le signe majeur révélateur de la maladie avec un pourcentage 73,33% (22 cas), les douleurs osseuses viennent en deuxième position (43,33%-13 cas), par contre 10 patients (33,33%) ont présenté des neuropathies, en dernier vient les fractures avec un pourcentage de (13,33%) soit 4 cas.

III.5. paramètres biologiques

III.5.1. Les bilans hématologiques

III.5.1.1. Répartition selon les taux d'HB

Intervalles	$5 \leq \text{HB} < 7$	$7 \leq \text{HB} < 12$	≥ 12
Effectifs	3	21	6
Pourcentage	10,00%	70,00%	20,00%

Tableau 14 : Répartition selon les taux d'HB.

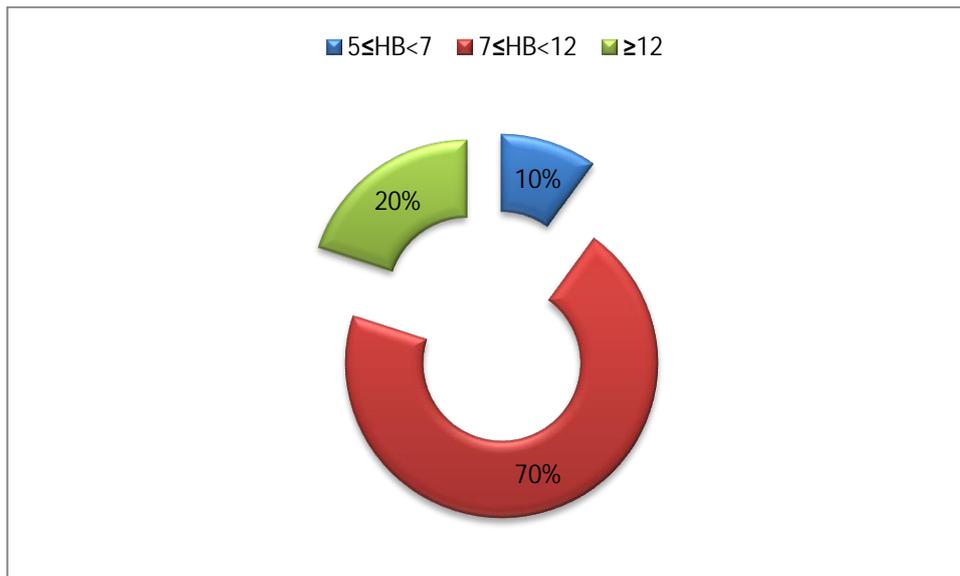


Figure 20 : Répartition selon les taux d'hémoglobine

Dans notre série, la moyenne de nos patients pour ce paramètre biologique est de 10,11 g/dl.

La valeur minimale était de 5 g/dl observée chez une femme de 67 ans, et un maximum de 13,8 g/dl relevé sur une femme de 86 ans.

Nos résultats indiquent que :

3 cas (10%) présentent une anémie sévère caractérisée par un taux d'HB entre (5 à 7 g/dl).

21 cas (70%) des patients souffrent d'anémie entre (7 à 12g/dl).

Et 6 cas (20%) des patients sont dans la norme > 12 g/dl.

III.5.1.2. Répartition selon la calcémie

Intervalles	<85	85 ≤ Ca ²⁺ ≤ 105	>105	NF
pourcentages	20,00 %	56,67%	16,67%	6,67%
Effectifs	6	17	5	2

Tableau 15 : Répartition selon la calcémie.

Dans notre série on note que la calcémie a été réalisée chez 28 patients.

56,76% (17 cas) révèle un taux de calcium normal compris entre 85 et 105 mg/l, 20% (6 cas) présentent une hypocalcémie <85mg/l. Ainsi que 17% des patients (5 cas) présentent une hypercalcémie supérieure à 105 mg/l (figure 11).

La moyenne obtenue était de 97,21 mg/l avec des extrêmes allant de 36 à 164 mg/l.

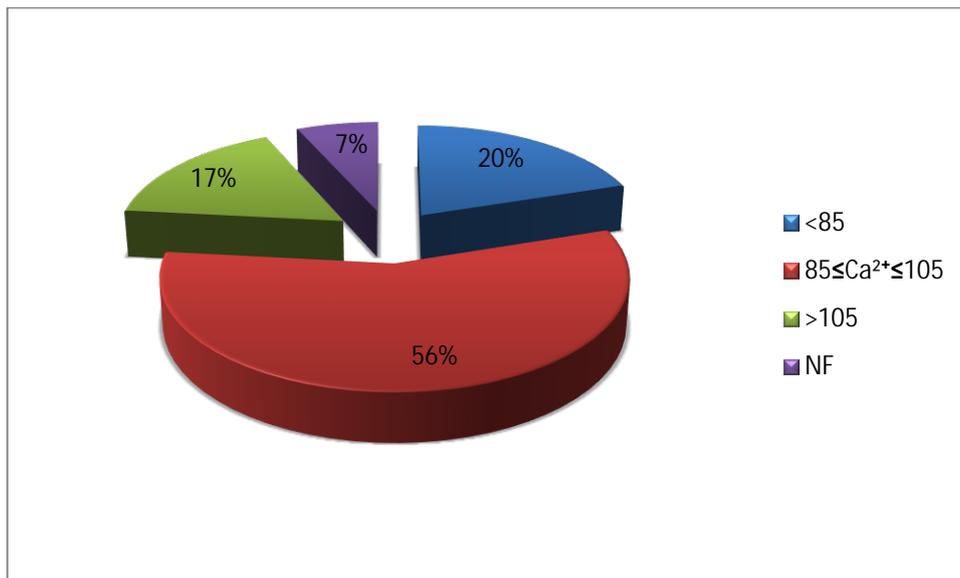


Figure 21 : Répartition selon la calcémie.

III.5.1.3. Répartition selon la Créatinine

Intervalles	<20	≥20	NF
Pourcentages	73%	20,00%	7%
Effectifs	22	6	2

Tableau 16 : Répartition selon la Créatinine.

La moyenne des valeurs relevées est de 17,5 mg/l avec des variations allant de 5 à 83 mg/l. Dans notre série on note que :

L'insuffisance rénale attestée par une créatinine supérieure à 20 mg/l est objectivée chez 20% des cas atteints de MM.

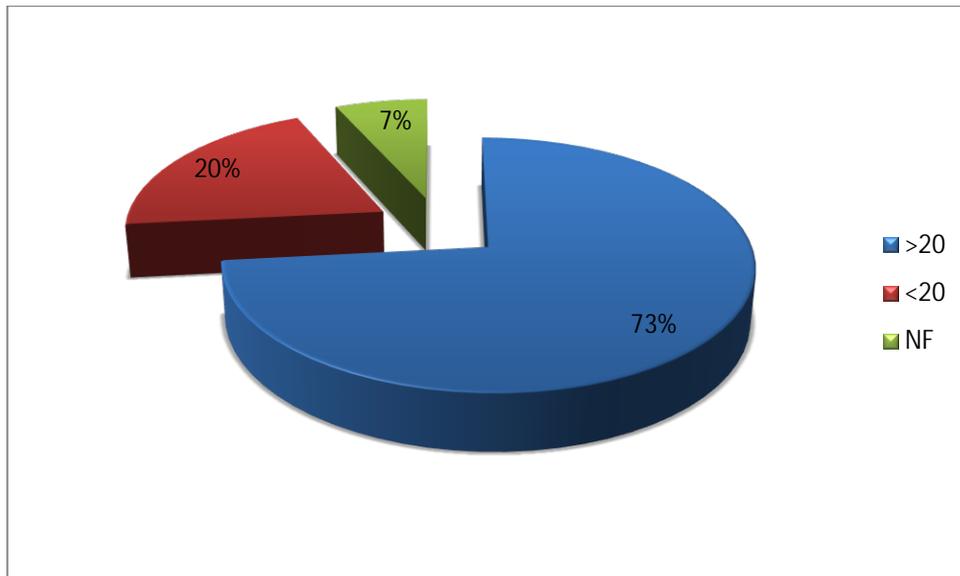


Figure 22 : Répartition selon la créatinine.

III.5.1.4. Répartition selon Le myélogramme

Intervalles	≤10%	10 à 30%	30 à 60%	>60%	NF
Effectifs	6	9	9	5	1
Pourcentages	20,00%	30,00%	30,00%	17%	3%

Tableau 17 : Répartition selon la PMO%.

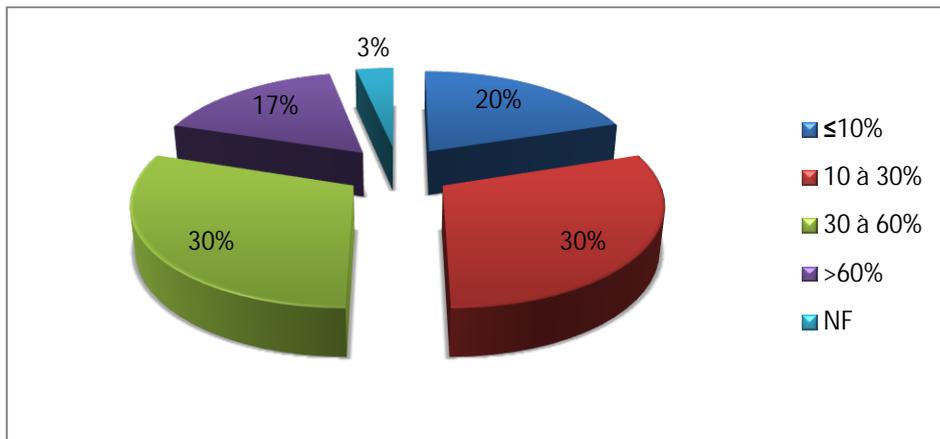


Figure 23 : Répartition selon la PMO%.

Le myélogramme a été réalisé chez 29 patients, parmi lesquels 23 cas (77 %) ont une richesse cellulaire des plasmocytes médullaire anormale dont l'infiltration plasmocytaires est $\geq 10\%$.

III.5.2. Les bilans protéiques

III.5.2.1. Répartition selon les types de pic

type de pic	IgG	IgA	CL kappa	↓ ²	Non fait
nombre des patients	13	11	1	2	3
Pourcentage	43%	37%	3%	7%	10%

Tableau 18 : Répartition selon les types de pic.

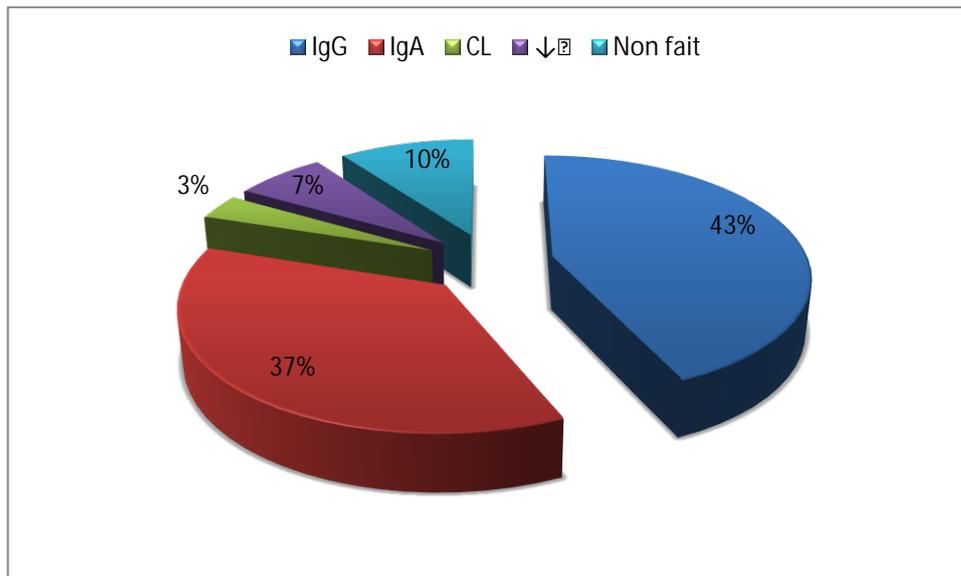


Figure 24 : Répartition selon les types de pic.

En interprétant les résultats pour les types d'Ig, on remarque une prédominance du type IgG avec 43% (IgG kappa + IgG lambda), suivi des IgA avec près de 37%, et aucun cas n'a été obtenu concernant les IgM et les IgD. Les hypogammaglobulinémies sont bien présentes chez 7% des patients, ainsi qu'un seul cas à chaîne légère Kappa (3%).

chaîne légères	Kappa	Lambda
IgG	16,67% (5 cas)	26,67%(8 cas)
IgA	16,67%(5 cas)	20,00%(6 cas)

Tableau 19 : Répartition des chaînes légères.

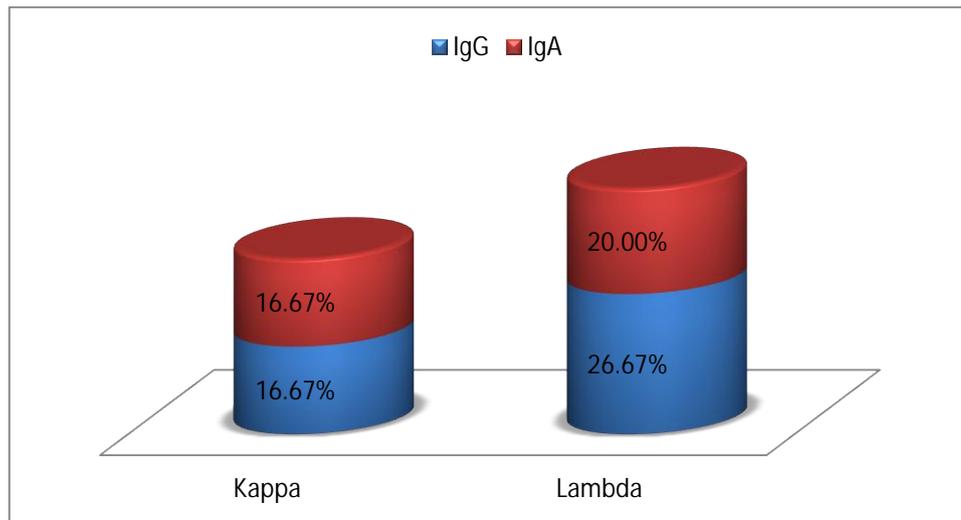


Figure 25 : Répartition des chaînes légères.

En fonction de type de la chaîne légère on peut conclure d'après l'histogramme que ; les Ig à chaîne légère lambda (46,67%) sont majoritaires et plus fréquente que celle à chaîne kappa(33,34%).

III.5.3. Bilan urinaire

III.5.3.1. Répartition selon la protéine de Bence Jones

Intervalles	Positive	Négative	NF
%	56%	37%	7%%
Effectifs	17	11	2

Tableau 20 : Répartition selon la protéine de bence jones.

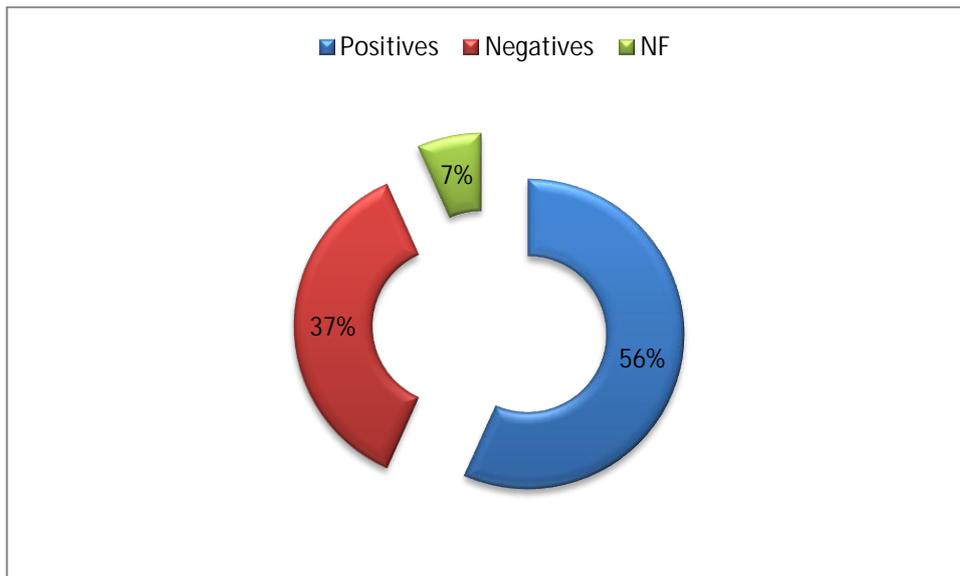


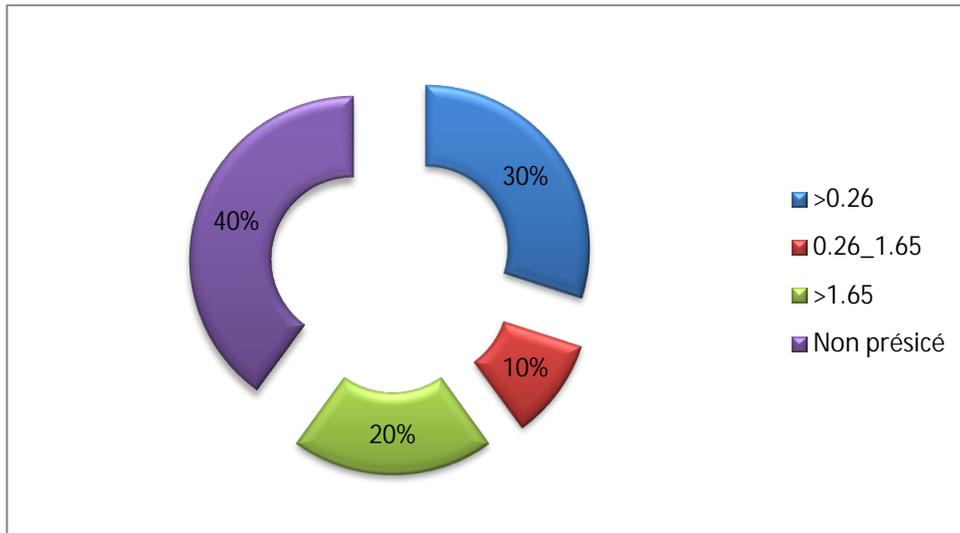
Figure 26 : Répartition selon la protéine de bence jones.

Dans notre série, les résultats de cette analyse des urines n'ont pas été indiqués pour (2 cas) 7% des patients de notre série. Pour ceux dont le résultat est précisé, 56% avaient une PBJ positive et 37% négative.

III.5.3.2. Répartition selon R κ/λ

intervalles	<0.26	0.26_1.65	>1.65	Non précisé
%	30,00%	10,00%	20,00%	40,00%
Effectives	9	3	6	12

Tableau 21 : Répartition selon R κ/λ .

Figure 27 : Répartition selon RK/λ .

Pour le rapport kappa / lambda qui doit être compris entre 0,26 et 1,65, la norme a été constatée chez 10% de nos patients. Ce rapport a été supérieur à la valeur maximale normale pour 20% des patients de notre série, et pour 30% la valeur de ce rapport est inférieure à la limite normale fixée à 0,26 tandis que chez 40% des patients (12 cas) dont le rapport n'est pas précisé.

III.6. Répartition selon les données radiologiques

Lésion radiologiques	Présence	
	Effectifs	%
Géodes	12	40%
Déminéralisations osseuses	17	56,67%
Total de patients ayant des lésions radiologiques	22	73,33%

Tableau 22 : Répartition selon les signes radiologiques.

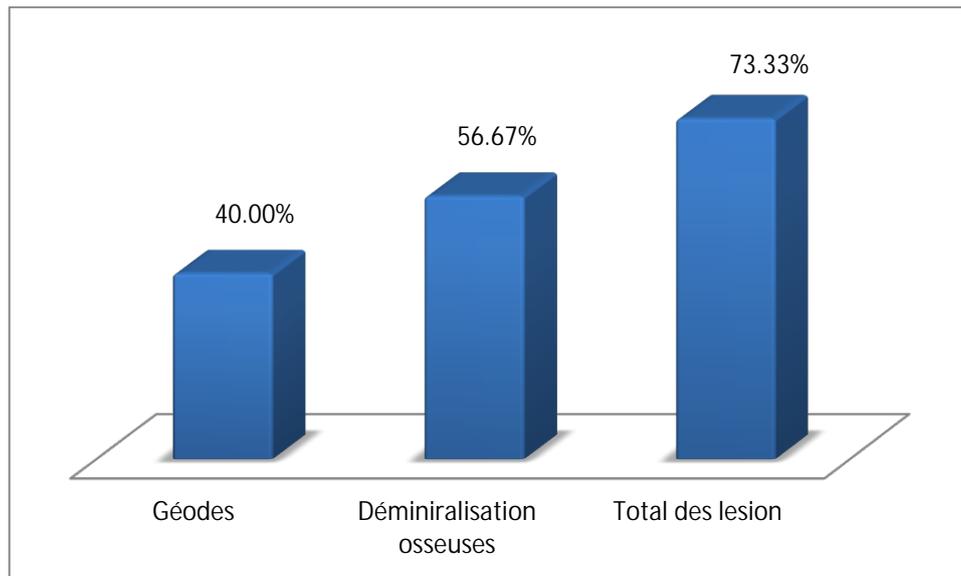


Figure 28 : Répartition selon les signes radiologiques.

D'après les résultats de la figure 18 on observe que le total des patients souffrant de lésions osseuses est de 73,33% cependant, 56,67% soit 17 révèle des déminéralisations osseuses, alors que 40% (12 cas) présentent des géodes.

III.7. Répartition selon les stades du MM

Type de stade	SD Ia	SD IIIa	SD IIIb	SD N.F
Nbr de patients	1	16	11	2
Pourcentages	3,33 %	53,33%	36,67%	6,67%

Tableau 23 : Répartition selon les stades de MM.

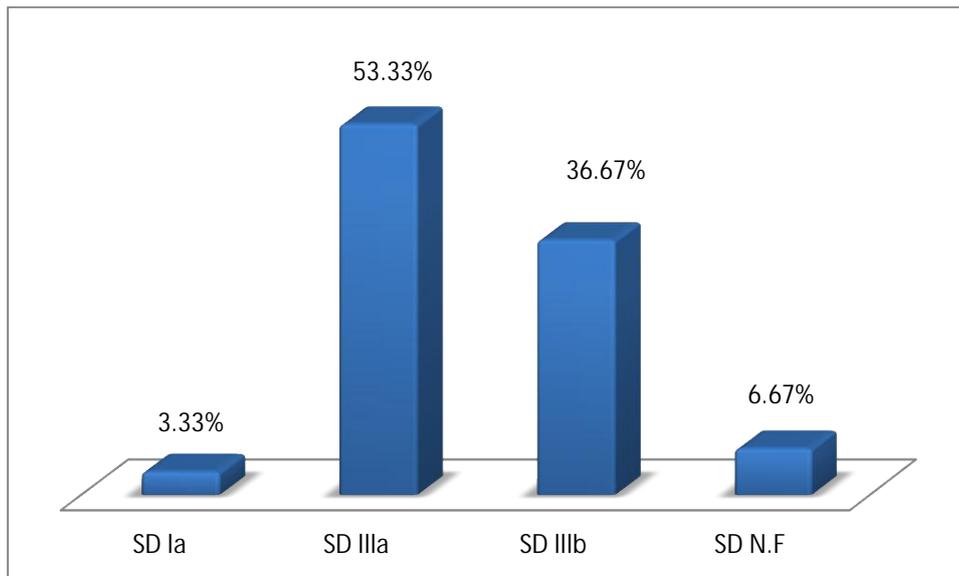


Figure 29 : Répartition selon les stades du MM.

Selon notre série de 30 patients on note pour la classification de salmon et durie :

La majorité des patients consulte à un stade avancé 90% des cas au stade SDIII, dont 53,33% soit 16 cas sont au stade IIIa et 36,67% 11 cas qui sont classées IIIb, on trouve très rarement des patients au stade Ia 3,33% un seul cas. Il est à mentionner que cette information n'est pas précisée dans les dossiers de 6,67% (2) patients inclus dans notre série.

III.8. Paramètres thérapeutiques

III.8.1. Répartition selon les protocoles

III.8.1. 1. Répartition selon les protocoles utilisés

Protocole	MP	VD	VTD	VCD	VRD	N.F
Effectifs	9	8	6	5	1	1
pourcentage	30 %	26,67 %	20%	16,67%	3,33%	3,33%

Tableau 24 : Répartition selon les protocoles utilisés.

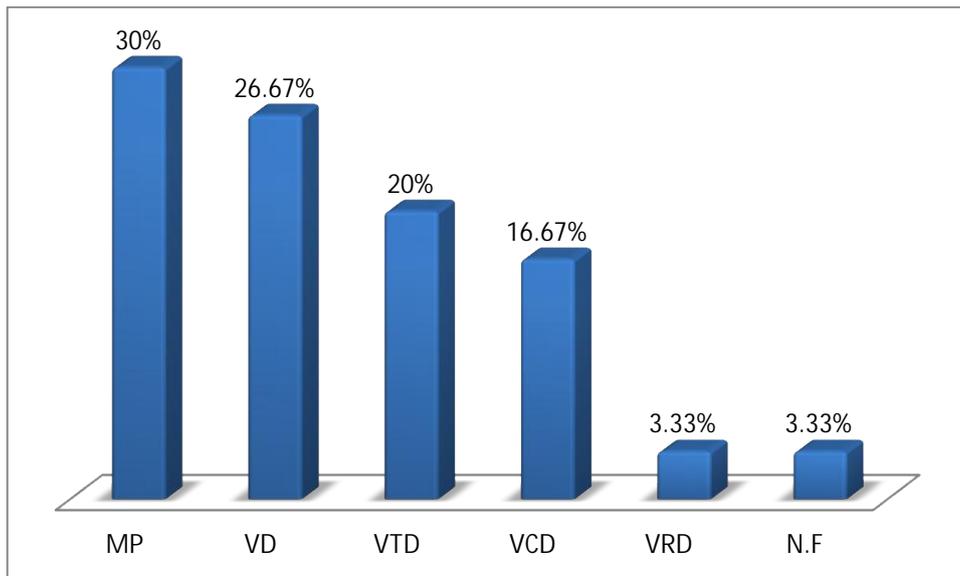


Figure 30 : Répartition selon les protocoles utilisés.

D'après les résultats de la figure 20 on note :

Le protocole majeur utilisé est le MP avec 30% soit 9 cas, le VD vient en deuxième position avec 26,67% (8 cas), suivi de 20% (6 cas) sont mis sous VTD et 16,67% (5 cas) prennent le VCD tandis que 3.33% (1cas) est sous VRD et une patiente qui n'a pas commencé son traitement (NON FAIT).

III.8.1.2. Répartition selon les phases

Phases	Induction	Consolidation	Entretien
Nombre de patients	29	24	15
pourcentage	96,67%	80%	50%

Tableau 25 : Répartition selon les phases.

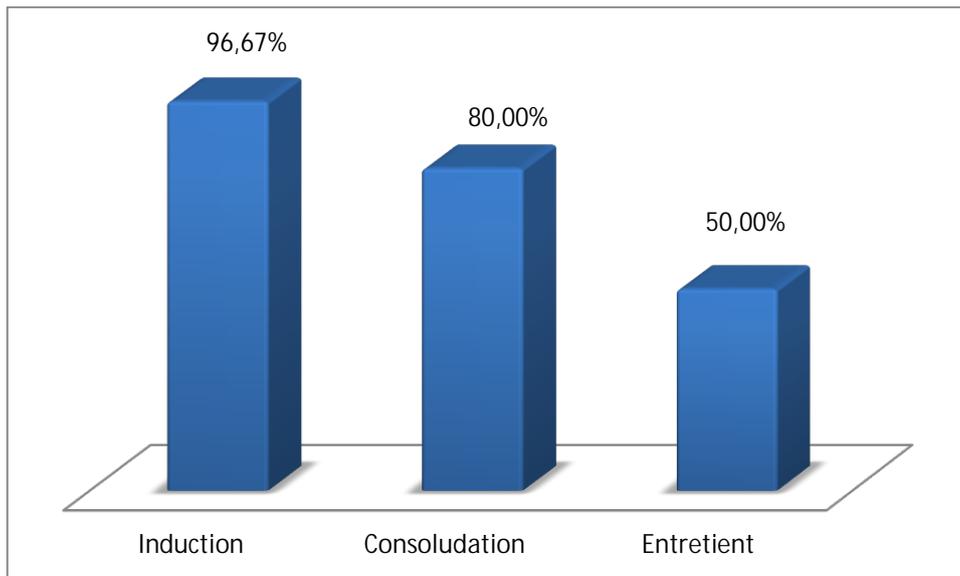


Figure 31 : Répartition selon les phases.

Par rapport à la figure en haut on observe que la majorité des patients 96,67% soit 29 cas sont passés par la phase d'induction alors que 80% soit 24 cas sont arrivés à la phase de consolidation tandis que 50% soit 15 patients ont atteint la phase d'entretien.

III.8.2. Répartition selon les molécules neurotoxiques utilisées

Molécules	Bortezomib	Thalidomide	Lenalidomide
Effectifs	23	15	09
Pourcentage	76,67%	50%	30%

Tableau 26 : Répartition selon les molécules neurotoxiques.

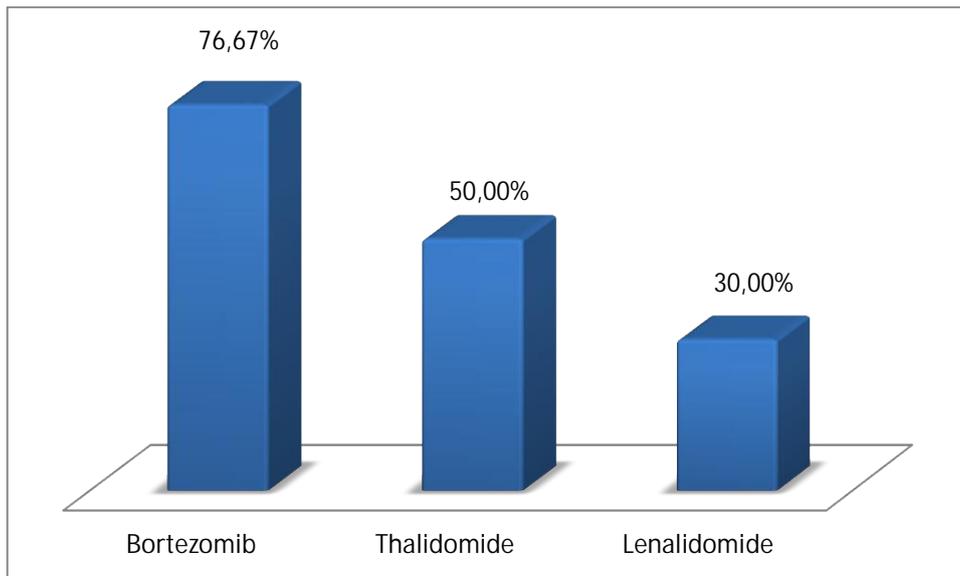


Figure 32 : Répartition selon les molécules neurotoxiques.

D'après notre étude par rapport aux molécules neurotoxiques les plus utilisées, le bortezomib vient en première position avec un pourcentage de 76,67% soit 23 cas, suivie du Thalidomide avec 50%15 patients tandis que 30% (9 cas) sont sous Lénalidomide.

III.8.3. Répartition selon l'évolution sous traitement

Evolution	Effectifs	%
Rémission complète	6	20,00%
Rémission partielle	13	43,33%
Echec	3	10,00%
non évalué	8	26,67%

Tableau 27 : Répartition selon l'évolution.

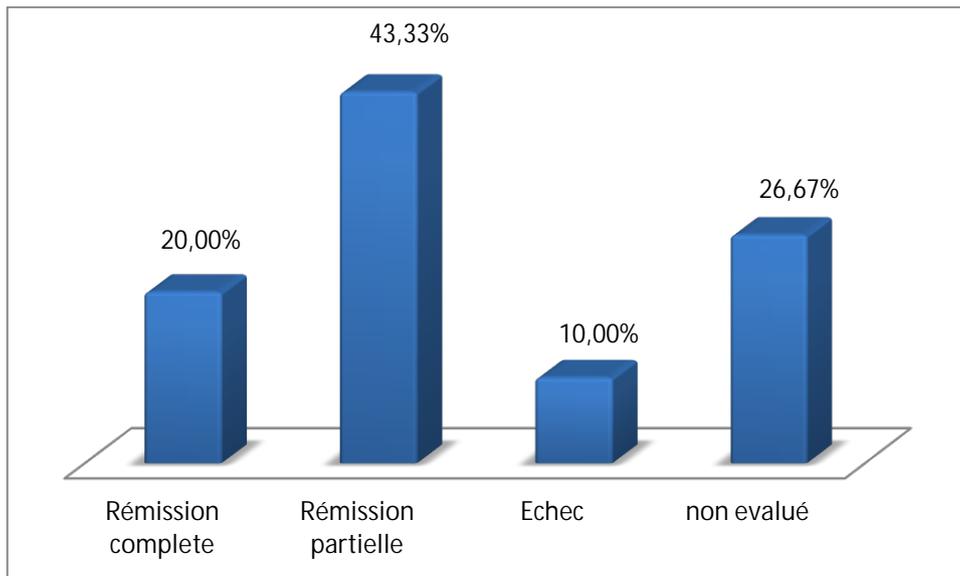


Figure 33 : Répartition selon l'évolution.

Après traitement, la majorité des cas présentent une réponse thérapeutique au bout de quelques mois.

Une rémission complète a été obtenue chez 6 patients soit 20%.

Une rémission partielle a été observée chez 13 patients soit 43,33%.

Un échec a été obtenu chez seulement 3 patients soit 10% et 26,67% soit 8 de nos cas n'étaient pas évalués (pour des raisons de décès ou de perte de vue).

III.9. Répartition selon les effets indésirables dus aux différents protocoles utilisés

III.9.1. VD (velcade- dexamethasone)

EI	Effectifs	pourcentage
Neuropathie	9	81,82%
Troubles digestifs	7	63,64%
Troubles cutanés	3	27,27%
Troubles oculaires	2	18,18%
SD Infectieux	4	36,36%
SD hémorragique	1	9,09%
Troubles Hématologiques	3	27,27%
Troubles thromboemboliques	1	9,09%
Troubles cardiologiques	1	9,09%
Les Œdèmes	2	18,18%
Réactions allergiques	0	0,00%

Tableau 28 : Répartition des EI du le protocole VD.

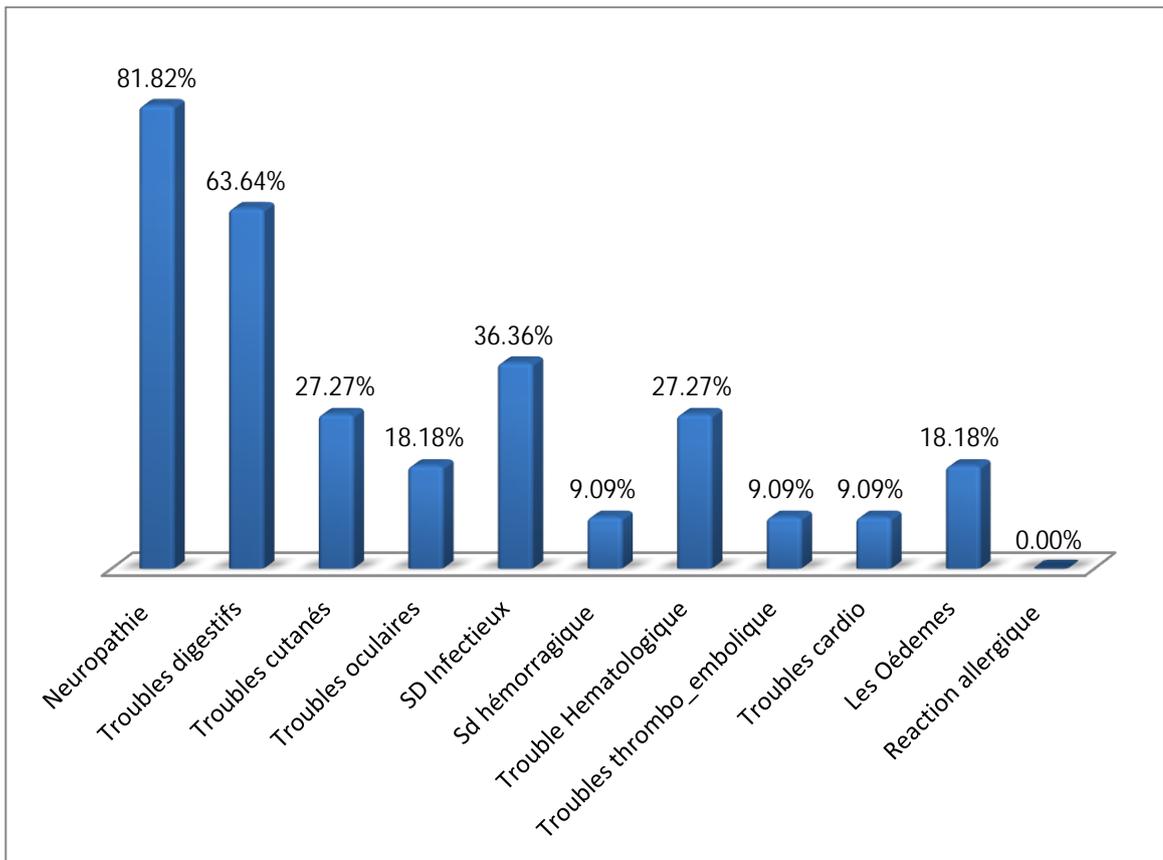


Figure 34 : Répartition des EI du protocole VD

Parmi nos 30 patients, 11 sont sous le protocole VD dont 2 sont décédés avant de commencer la cure. Ainsi on note que :

Les neuropathies sont observées en premier lieu avec 81,82% soit 9 cas, les troubles digestifs en deuxième position avec 63,64% soit 7 cas, suivi de 45,45% (5 cas) et 36,36% (4 cas) qui présentent respectivement des troubles cutanés et des Syndromes infectieux. Tandis que 27,27% (3 cas) ont dévoilé des troubles hématologiques, ensuite on a 18,18% soit 2 cas ont présenté chacun des troubles oculaires et des œdèmes, vient en dernier les troubles thromboemboliques, les SD hémorragiques et les troubles cardiologiques avec 9,09% soit 1 cas pour chacun

III.9.2. VTD (velcade-thalidomide-dexamethasone)

EI	Effectifs	pourcentage
Neuropathie	6	85,71%
Troubles digestifs	2	28,57%
Troubles cutanés	2	28,57%
Troubles oculaires	2	28,57%
SD Infectieux	5	71,43%
SD hémorragiques	0	0,00%
Troubles Hématologiques	2	28,57%
Troubles thrombo embolique	1	14,29%
Troubles cardio	3	42,86%
Les Œdèmes	0	0,00%
Réactions allergiques	0	0,00%

Tableau 29 : Répartition selon les EI due au VTD.

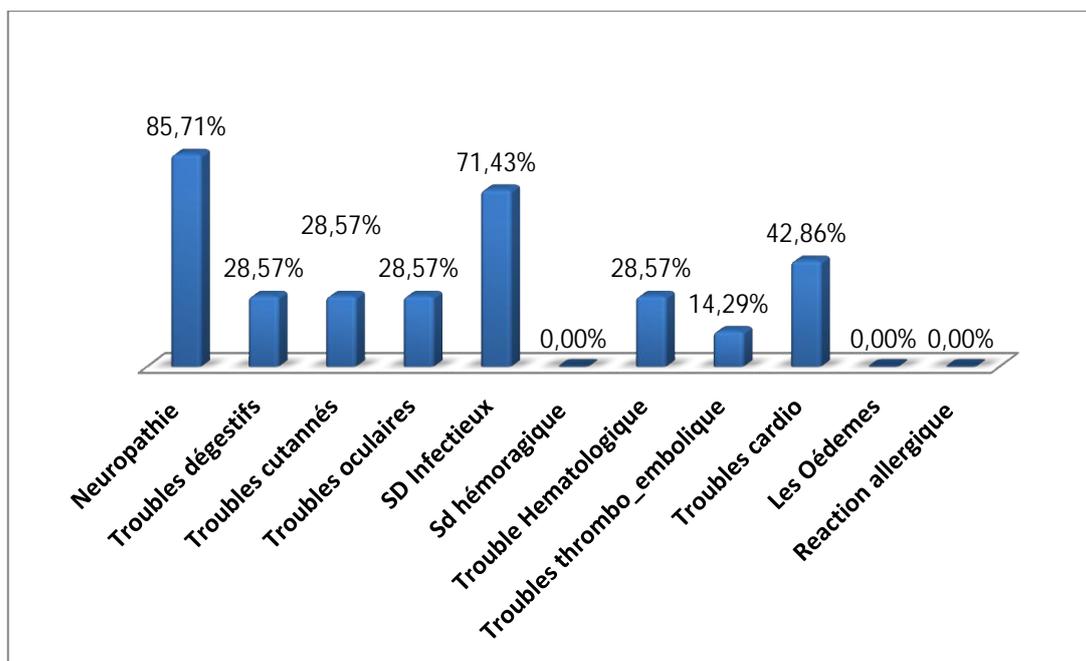


Figure 35 : Répartition selon les EI due au VTD.

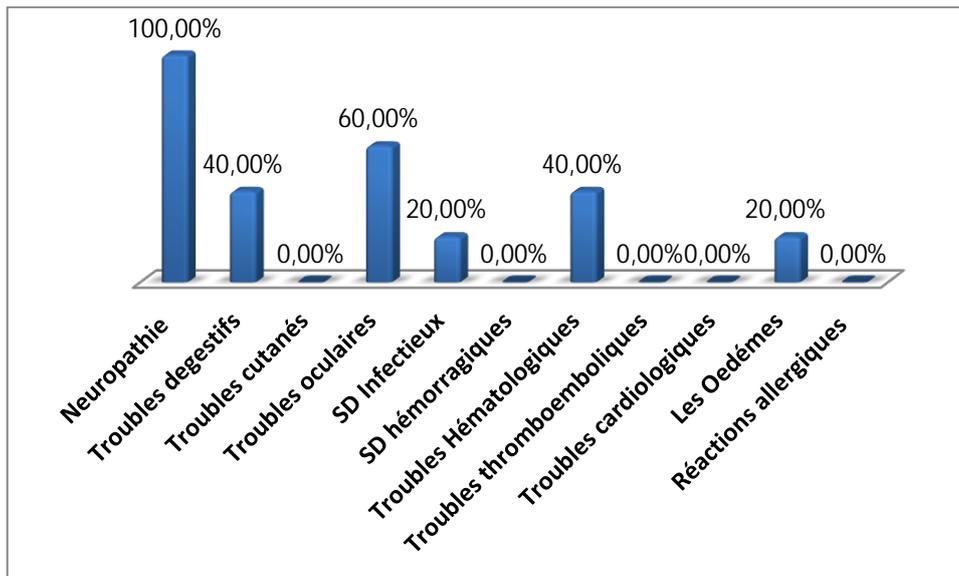
Dans notre série 7 patients sont sous VTD et présentent les effets indésirables suivant :

Les neuropathies comme EI majeur avec 85,71% soit 6 cas, suivi de 71,43% (5 cas) qui ont dévoilé des syndromes infectieux tandis que 42,86% (3 cas) ont montré des troubles cardiologiques alors que pour les troubles suivants: digestifs, oculaires, cutanés et hématologiques chacun avec un pourcentage de 28,57% soit 2 patients et seulement un cas soit 14,29% qui souffrait de trouble thromboembolique.

III.9.3. VCD (velcade-cyclophosphamide-dexamethasone)

EI	Effectifs	Pourcentage
Neuropathie	5	100,00%
Troubles digestifs	2	40,00%
Troubles cutanés	0	0,00%
Troubles oculaires	3	60,00%
SD Infectieux	1	20,00%
SD hémorragique	0	0,00%
Troubles Hématologiques	2	40,00%
Troubles thromboembolique	0	0,00%
Troubles cardiologiques	0	0,00%
Les Œdèmes	1	20,00%
Réactions allergiques	0	0,00%

Tableau 30 : Répartitions des EI due au VCD.



Figures 36 : Répartition des EI due au VCD.

D'après les résultats de l'histogramme en haut dont 5 patients sont sous VCD et présentent les EI suivants :

En premier lieu et avec un pourcentage de 100% soit 5 patients présentant des neuropathies suivi de troubles oculaires avec 60% (3 cas), alors que les troubles digestifs et hématologiques ont été observé chacun chez 40% soit 2 patients tandis que les œdèmes et les syndromes infectieux sont constatés chez un seul cas 20%.

III.9.4.VRD (velcade-revlimid-dexaméthasone)

EI	Effectifs	pourcentage
Neuropathie	2	100,00%
Troubles digestifs	0	0,00%
Troubles cutanés	0	0,00%
Troubles oculaires	0	0,00%
SD Infectieux	0	0,00%
SD hémorragiques	0	0,00%
Troubles Hématologiques	1	50,00%
Troubles thromboemboliques	0	0,00%
Troubles cardiologiques	0	0,00%
Les Œdèmes	0	0,00%
Réactions allergiques	0	0,00%

Tableau 31 : Répartition des EI due au VRD

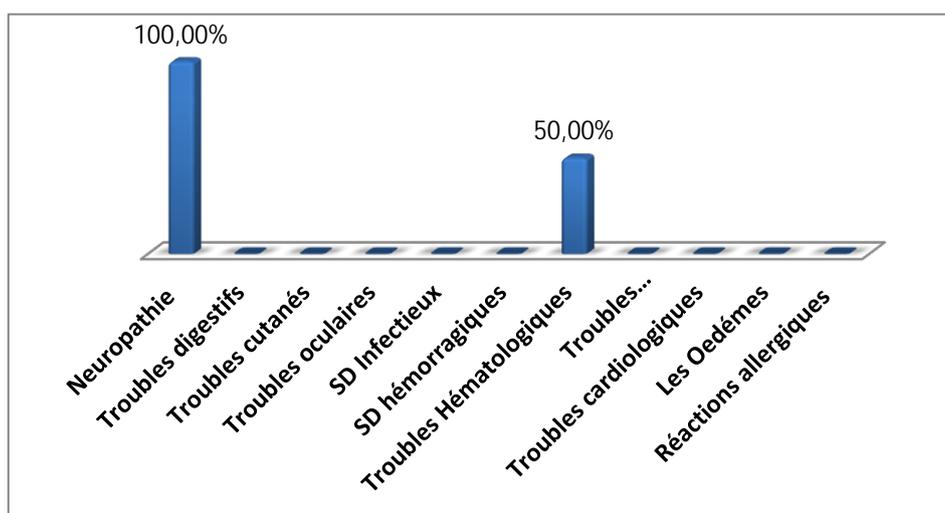


Figure 37 : Répartition des EI dus au VRD.

Dans notre étude 2 patients ont reçu le VRD et ont présenté les EI suivants :

Les 2 cas soit 100% ont présenté des neuropathies tandis que 1 cas soit 50% a révélé des troubles hématologiques.

III.9.5. MP (Melphalan Prednisone)

EI	Effectifs	pourcentage
Neuropathie	0	0,00%
Troubles digestifs	6	60,00%
Troubles cutanés	0	0,00%
Troubles oculaires	0	0,00%
SD Infectieux	6	60,00%
SD hémorragiques	0	0,00%
Troubles Hématologiques	1	10,00%
Troubles thromboemboliques	0	0,00%
Troubles cardiologiques	1	10%
Les Œdèmes	1	10,00%
Réactions allergiques	1	10,00%

Tableau 32 : Répartition des EI due au MP.

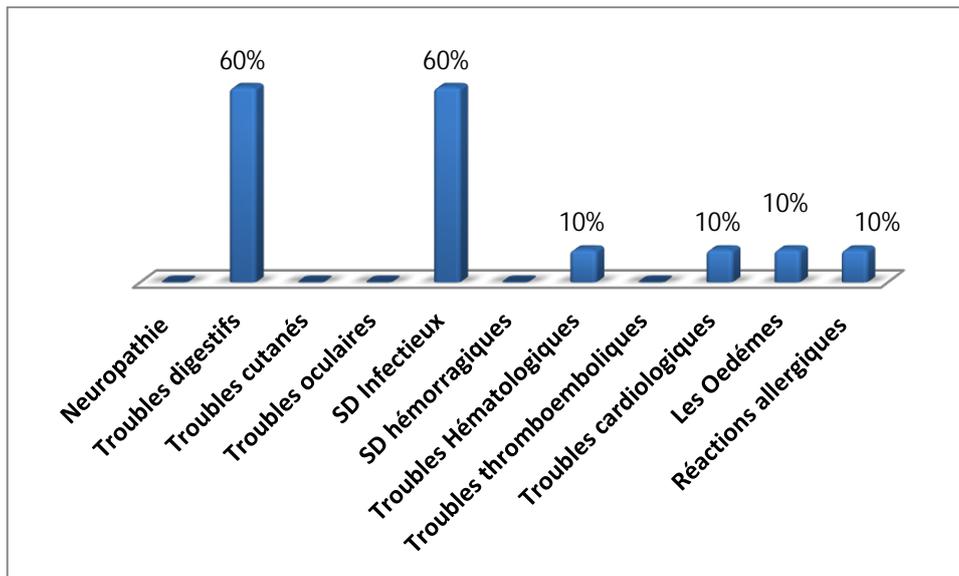


Figure 38 : Répartition des EI due au MP.

Dans notre série d'étude 10 patients sont sous MP, les effets indésirables notés pour ce protocole sont les suivants (figure 27) :

Les troubles digestifs et les syndromes infectieux sont observés chez 60% soit 6 patients tandis que les troubles hématologiques, cardiologiques, les œdèmes ainsi que les réactions allergiques sont présents chacun chez 10% soit 1 patients.

III.10. Etude de la neuropathie

Etant donné que la neuropathie est l'effet indésirable majeur, dans notre étude on s'est focalisé sur cette dernière en détaillant un peu plus notre étude.

Nous avons réparti nos patients sur deux groupes, puisque le bortezomib et la thalidomide sont les deux médicaments les plus neurotoxiques :

Le premier (groupe I) est constitué de 17 patients sous bortezomib seul.

Le deuxième (groupe II) est constitué de 8 patients sous l'association bortezomib+thalidomide.

III.10.1. Répartition selon les grades de la neuropathie chez les deux groupes

Grade	Groupe I	Groupe II
1	88,24%	100,00%
2	23,53%	50,00%
3	11,76%	12,50%
4	0,00%	0,00%

Tableau 33 : Répartition en fonction des grades de la neuropathie du groupe I et II.

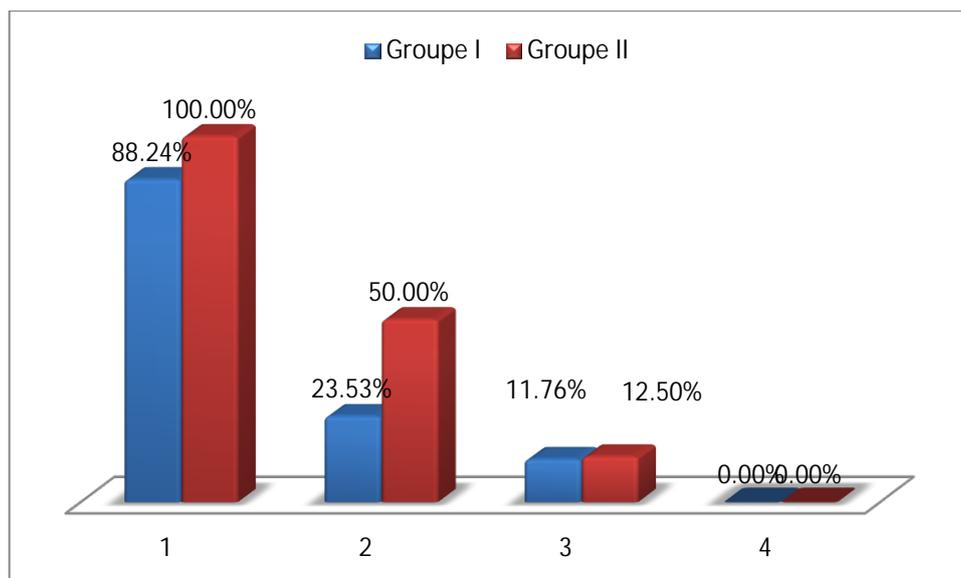


Figure 39 : Répartition selon les grades de la neuropathie du groupe I et II.

D'après l'histogramme en haut (Figure 29) , on note :

(88,24%) des 17 patients du groupe I par rapport à (100%) des 8 patients du groupe II ont développé une neuropathie de grade 1.

(29,41%) des 17 patients du groupe I face à (50%) des 8 patients du groupe II ont présenté des NP de grade 2.

Tandis que (11,76%) des 17 patients du groupe I et (12,50%) des 8 patients du groupe II ont développé une NP de grade 3.

III.10.2. Répartition selon les réductions de dose chez les deux groupes

Grades	Groupe I		Groupe II	
	↓ 1mg/m ²	↓0,7 mg/m ²	↓ 1mg/m ²	↓0,7 mg/m ²
1	5	0	2	0
2	3	0	3	1
3	1	0	0	1
4	0	0	0	0

Tableau 34 : Répartition selon la réduction de dose pour le groupe I et II.

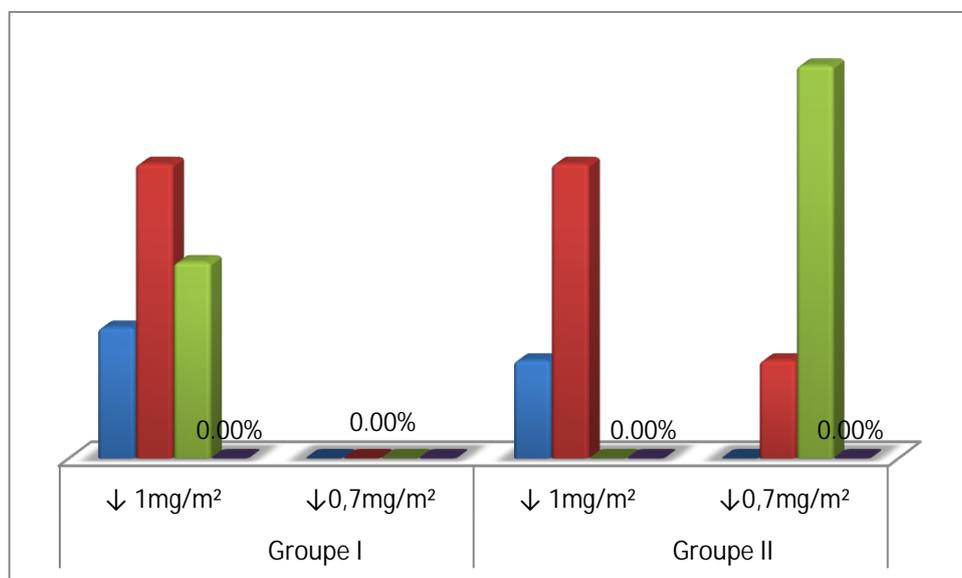


Figure 40 : Répartition en fonction des réductions de dose des deux groupe I et II.

Par rapport à la réduction de dose on peut observer que ;

Pour le groupe I , ils ont tous fait l'objet d'une réduction au 1 mg/m² pour les grades 1,2,3 avec respectivement les pourcentages (33,33%,75%,50%).

Pour le groupe II ; 25% des patients de grade 1 et 75% des cas de grade 2 ont fait une réduction au 1 mg/m² tandis que 25% restant du grade 2 et la totalité des patients de grade 3 ont subi des réductions au 0,7 mg/m².

III.10.3. Répartition selon le délai de standardisation et son effet sur l'évolution du MM

Délai de standardisation de dose en cycle	Evolution Stable		Evolution aggravé		Échec de l'évolution	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Pendant 1 Cycle	4	57,14 %			1	14,29 %
Pendant 2 Cycles			1	14,29 %		
Pendant 3 Cycles	1	14,29 %				
Pendant 4 Cycles	2	28,57 %				
Pendant 5 Cycles	1	14,29 %				

Tableau 35 : Répartition selon le délai de standardisation et son effet sur l'évolution du MM

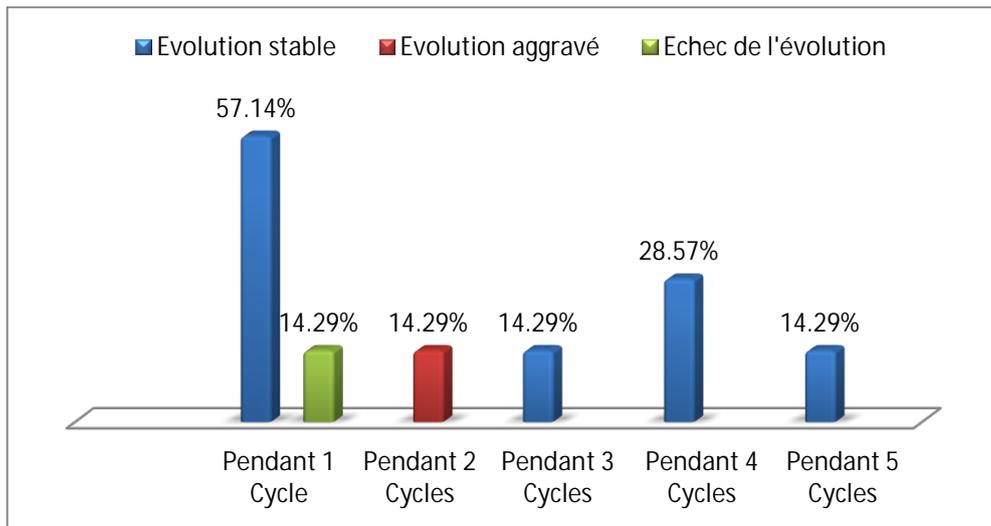


Figure 41: Répartition selon le délai de standardisation et son effet sur l'évolution du MM.

Dans notre étude de 30 patient, 11 cas ont fait l'objet d'une réduction de dose dont 2 patients sont à évolution non faite sur ce on note :

- 5 patients on fait une réduction de dose pendant un cycle, on comparant leur évolution avant et après standardisation de dose on note respectivement que 4 patient (57,14%) sont restés à évolution stable tandis que 1 cas (14,29%) à fait un échec d'évolution.
- 1 patient(14,29%) a fait une réduction pendant 2 Cycles, dont son évolution après standardisation s'est aggravée.
- 1 patient(14,29%) a fait une réduction pendant 3 Cycles, dont son évolution après standardisation est restée stable.
- 2 patients(28,57%) ont fait une réduction pendant 4 Cycles, dont leur évolution après standardisation est restée stable.
- 1 patient(14,29%) a fait une réduction pendant 5 Cycles, dont son évolution après standardisation est restée stable.

IV. Discussion

IV.1. Paramètres sociodémographiques

- La moyenne d'âge de la population étudiée est de 68.33 ans , ce qui est similaire au résultat de l'étude de Leleu.X et al (117), réalisé en France sur 40 cas dont la moyenne d'âge est de 70 ans.

-Les résultats que nous avons obtenus suite à notre étude montrent une légère prédominance féminine (16 F/ 14 H) avec un sexe ratio de 1.14.

Notre résultat convergent avec ceux de B. Béatrice (118), par contre la prédominance est souvent masculine dans la plupart des littératures, comme celle de Ngosack et al (119).

Cela peut être expliqué par le fait que nos résultats ne peuvent pas refléter la situation de la population générale, en effet notre population étudiée est très limitée.

- Nous avons trouvé que la majorité des patients demeure dans les wilayas de Blida et de tipaza qui sont classées parmi les wilayas dont l'agriculture est très fréquente. Cela est similaire à une constatation d'une étude italienne publiée par Tual *et al* (120) montrant un risque accru chez les agriculteurs qui utilisent des pesticides.

IV.2. Comorbidités

- Nos résultats montrent que les comorbidités majeures sont l'HTA (46,67%) et le diabète (20%), Ces résultats sont en accord avec les résultats d'El Khalifa (121) qui confirment la présence de l'HTA dans 50% des cas, et celle de Pospisilova et al. (122), où le diabète est présent chez la majorité des patients.

Par rapport à la néoplasie qui est présente chez 16,67% des cas, une étude rétrospective de patients apparentés réalisée par Gnosbois et al.(123) montre que le MM familial reste rare avec une fréquence de 3,2 pour 1000 cas.

IV.3. Situation des patients

Nous avons noté d'après les résultats que le taux de survie (60%) est supérieur au taux de décès de (27%), ce qui est similaire à l'étude de Ndomocrah.A et al (124) dont le taux de survie 26,7% est supérieur au taux de décès 13,3%.

La perte de vue des patients est expliquée par Chkir et al. (125), en pratique par l'origine géographique de certains malades qui habitent loin du service d'hospitalisation et par le bas niveau socio-économique.

IV.4. Paramètres cliniques

Dans notre série les principaux motifs de consultations de la maladie sont : le pic monoclonal en première position (90%), suivi des atteintes osseuses (73,33%), syndrome anémique (43,33%) et l'insuffisance rénale (10%).

Nos résultats concordent avec l'étude de Bouatay.A et al,(126) dont le pic monoclonal est noté chez 75,9% ainsi une douleur osseuse chez 74,1 % des cas et le syndrome anémique avec 37 % des cas.

L'anémie vient en tête des signes cliniques avec 73,33% suivie des douleurs osseuses (43,33%), les résultats que nous avons trouvés sont quasi-identiques avec ceux des études de Bouaouad (127) dont 70% des patients anémiques et de Bouterfas.B (128), dont 40% des patients présentaient des douleurs osseuses diffuses.

IV.5. Paramètres biologiques (avant la chimiothérapie)

➤ Bilan hématologique

- Taux d'HB : D'après nos résultats 80% des cas présentaient des anémies, les résultats que nous avons trouvés sont quasi-identiques avec ceux d'une étude réalisée par Ngolet *et al* (129) qui ont trouvé 84%.
- Calcémie : 16,67% de la population ont présenté des hypercalcémies, ces résultats que nous avons élaborés sont en accord avec celles rapportées par les travaux d'Ozaki *et al* (130) dont 11,1% de cas d'hypercalcémie.

- Créatinine : Dans les résultats que nous avons trouvés, 20% de la population ont une créatinine ≥ 20 mg/l. Ces résultats sont similaires dans certaines études comme celle menée par Lee *et al* (131) en Corée du Sud avec des taux de 23% des cas.
- Myélogramme : Les résultats que nous avons trouvés dans notre série montrent que 77% des cas ont une plasmocytose $>10\%$ rejoignant ceux rapportés par de nombreuses études, notamment celle de Bouatay.A, et al (126) dont l'examen du myélogramme est supérieur à 10 % dans 76 % des cas.
- Le pic monoclonale : d'après nos résultats on observe une prédominance des IgG (43%) par rapport au IgA(37%), Ces résultats sont similaires avec ceux de Bataille.R (132), 51.5% IgG 28% IgA qui a prouvé la prédominance des IgG suivi par IgA.
- Par rapport aux chaînes légères Lambda et kappa on a obtenu une prédominance de lambda (46,67%) par rapport au chaîne kappa (33,34%).

Nos résultats ne convergent pas avec ceux de la littérature, dont la prédominance est souvent celle des chaînes légères Kappa comme l'étude d'El-Houzi (133) avec un taux de 70% des chaînes légères kappa.

Cela peut être expliqué par le fait que notre population étudiée est très limitée.

➤ Bilan urinaire

Nos résultats montrent que 56% des patients sont à PBJ (protéine de Bence Jones) positive, elle se rapproche de ceux rapportés par Kyle. RA et al (134), une protéinurie de Bence-Jones positive est trouvée dans 49% des cas.

-Le ratio K/L est de 0,7 selon nos résultats, moins le 1/3 (20%) des cas ont un rapport kappa / lambda qui est supérieur à la valeur normale. Globalement, nos résultats ne sont pas similaires à l'étude de Bouatay.A et al (126) dont le ratio K/L est de 1,23.

Cela peut être éclairci par le fait que 40% des patients n'ont pas fait ce bilan.

➤ Données radiologiques

Dans notre série 73,33% de la population présentent des lésions osseuses, nos résultats concordent globalement avec les données de l'étude de El-Houzi (133) avec un taux de 69,5% de lésions osseuses.

IV.6. Stade du MM

D'après nos résultats on a pu constater que la majorité de nos patients consultent à un stade avancé (stade III), avec un pourcentage de 90% soit 53,33% stade IIIa et 36,33% stade IIIb, nos résultats sont similaires aux études élaborées par EL mezouar (135). Cette prédominance est expliquée dans l'étude de Bouatay et al. (126) par le retard de consultation et de diagnostic pour la majorité des patients.

IV.7. Paramètres thérapeutiques

➤ Protocoles utilisés

On a pu conclure d'après nos résultats que les patients sous melphalan sont les plus nombreux (30% des cas). Nos résultats sont similaires à celle de l'étude publiée dans la revue algérienne d'hématologie de décembre 2015, aussi l'étude d'el mezouar (135), dont la prédominance du protocole (Melphalan-prednisone) par rapport aux autres. Ceci explique que le melphalan est le plus utilisé surtout chez la population âgée.

➤ Les phases du traitement

Les résultats que nous avons obtenus montrent que la moitié de nos patients 50% ont pu atteindre la phase d'entretien sans négliger le fait que la prise en charge du MM se fait à long terme, ce qui explique pourquoi nous avons du revenir jusqu'aux dossiers de l'année 2020 en espérons trouver plus de données concernant les effets indésirables engendrés par les différents protocoles utilisés.

IV.8. Effets iatrogènes

➤ Troubles hématologiques

Nos résultats montrent que les patients sous VRD présentent le plus de troubles hématologiques avec un pourcentage de (50%), suivi du VCD (40%), VTD (28.57%) et enfin MP (10%). Ces résultats sont les mêmes avec ceux de Rajkumar (98).

➤ Troubles digestifs

On a pu estimer de la comparaison des résultats concernant les troubles digestifs en fonction des protocoles utilisés, que le VD (63,64%) et le MP (60%) sont les protocoles qui engendrent le plus de troubles digestifs ce qui est analogue à l'étude de Dempsey et al (136).

➤ Troubles cutanés

On observe que le VTD engendre plus d'effets secondaires cutanés avec un pourcentage de (28,05%) ce qui est similaire à l'étude de Nardone B (110).

Le VD vient en deuxième position (27,27%) contrairement à cette même étude qui dévoile que les troubles cutanés sont exceptionnels avec le bortezomib.

➤ Troubles infectieux

D'après les résultats qu'on a trouvé, les patients sous VTD développent le plus des troubles infectieux (71,43%) suivi du MP(60%) puis du VD (36,36%) contrairement à l'étude de Nardone B (110), dont le résultat montre que les infections sont plus observés avec VD et rarement avec MP, cela peut être dû au nombre étroit des patients dans notre échantillon d'étude mais aussi au fait que le myélome multiple est accompagné d'un risque accru d'infections indépendantes du traitement.

➤ Troubles thrombo-emboliques

D'après nos résultats sur les troubles thrombo-emboliques, les patients sous VTD (14,29%) viennent en premier lieu suivi de VD (9,09%) , VCD, VRD et MP (0%), ceci est similaire à l'étude de Dempsey et al (136).

➤ La neuropathie NP

En comparant les résultats des effets secondaires observés pour chaque protocole on a pu déduire que la neuropathie(NP) est l'effet secondaire majeur des protocoles VD (81.82) , VTD(85,71%), VCD(100%),VRD (100%).

IV.9. Etude de la neuropathie

D'après les résultats qu'on a obtenus en comparant les deux groupes :

- Le premier groupe est constitué de 17 patients sous une seule molécule neurotoxique qui est le bortezomib.
- Le deuxième groupe est constitué de 8 patients sous l'association bortezomib+thalidomide.

On a conclu que les patients du deuxième groupe développent des neuropathies plus lourdes et très symptomatiques et interférentes avec la fonction et parfois même avec les activités de la vie quotidienne nécessitant ainsi des réductions à 0,7 mg/m² par rapport au premier groupe, contrairement à l'étude de Delforge (85), qui trouve que le risque de majoration des NP diminue avec l'association bortezomib+thalidomide.

➤ Délai de standardisation et son effet sur l'évolution du MM

D'après les résultats que nous avons trouvés, on a conclu que le délai de standardisation de la dose initiale n'a pas d'impact significatif sur l'évolution de la maladie.

V. Notre intervention pharmaceutique : rédaction d'un guide thérapeutique

A partir de cette étude concernant le MM, ses traitements et leurs effets secondaires fréquents nous avons pu réaliser un guide sous forme d'un dépliant qui sera adressé aux patients atteints de cette hémopathie maligne ainsi qu'à leurs proches.

Ce guide sert à :

- familiariser les patients avec leur maladie.
- Aider les patients et leurs proches à comprendre les traitements anti myélomateux et à mieux gérer les effets secondaires qui se manifestent en post-chimio et en ambulatoire.

Notre guide intitulé « Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie anti myélomateuse » contient :

- Une définition simplifiée du myélome multiple.
- Un récapitulatif sur le but de la chimiothérapie anti-myélomateuse.
- Des conseils pour prévenir et gérer les effets secondaires suivants:
 - o Diarrhée.
 - o Constipation.
 - o Nausées et vomissements.
 - o Infections.
 - o Troubles cutanés.
 - o Fatigue.
- Des conseils généraux pour une qualité de vie meilleure.

UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB DE BLIDA
faculté de médecine
Département de pharmacie

Réalisé par :
Melek Nihal.
Azzouz Sefoua Acila.
 Encadré par :
Dr A.Briki maitre assistant en pharmacologie

Comment gérer les effets secondaire de ma chimiothérapie antimyélomateuse ?

كيف أتعامل مع الآثار الجانبية للعلاج الكيماوي للورم النقوي المتعدد ؟

Qu'est-ce qu'un myélome multiple ?
 Le myélome multiple ou maladie de Kahler, est une maladie qui touche un type de cellules sanguines, les plasmocytes. Il se caractérise par la multiplication incontrôlée de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse, ce qui lui vaut parfois aussi le nom de «cancer de la moelle osseuse».




ما هو الورم النقوي المتعدد
 الورم النقوي المتعدد، أو مرض كاهلر، هو مرض يصيب نوعًا معينًا من خلايا الدم، الخلايا البلازمية. يتميز بالتكاثر غير المنضبط للخلايا البلازموسية غير الطبيعية في نخاع العظم، والذي يُعرف أحيانًا أيضًا باسم (سرطان نخاع العظم).

Traitements médicamenteux

- Les traitements médicamenteux contre le cancer associent généralement plusieurs médicaments, on parle de thérapie combinée.
- La chimiothérapie repose sur l'emploi de cytostatiques, des médicaments qui détruisent les cellules cancéreuses ou en bloquent la croissance.

العلاجات الدوائية .
 عادة ما يجمع علاج السرطان بين عدة أدوية، تسمى العلاج المشترك.
 يعتمد العلاج الكيماوي على استخدام العقاقير الخلوية التي تدمر الخلايا السرطانية أو تمنع نموها.




Le traitement de votre myélome dépend de certains facteurs, dont:

- Les résultats de votre examen physique et de votre test de dépistage/diagnostic (analyse de sang, d'urine et de la densité osseuse).
- Le stade de votre maladie, votre âge et ton état de santé général.
- Les symptômes que vous ressentez, tels que la douleur osseuse et les fractures.
- Le type de complication de la maladie (par exemple, maladie des reins, anémie ou infections).



Figure 42« Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie Anti-myélomateuse »page 1,2.

يعتمد علاج الورم النقوي على عوامل معينة، بما في ذلك نتائج الفحص البدني والاختبار التشخيصي (اختبارات الدم والبول وكثافة العظام).

-عمرك وصحتك العامة و درجة تطور مرضك.
-الأعراض التي تعاني منها، مثل آلام العظام والكسور.
-نوع مضاعفات المرض (مثل أمراض الكلى أو فقر الدم أو الالتهابات).

Il faut savoir que ce qui fonctionne pour un patient ne fonctionne pas nécessairement pour un autre, c'est pour cela que le traitement dépend d'un patient à un autre, mais les buts sont similaires :

- Cesser la production de plasmocytes anormaux.
- Renforcer les os et prévenir les fractures.
- Augmenter le taux d'hémoglobine (améliorer l'anémie) et atténuer la fatigue.
- Réduire le risque d'infection.
- Favoriser votre bien-être et améliorer votre qualité de vie.

من المهم معرفة أن ما يصلح لمريض واحد لا يعمل بالضرورة مع مريض آخر لذلك يختلف العلاج من مريض لآخر، لكن تبقى الأهداف متشابهة :

- التوقف عن إنتاج الخلايا البلازموسيتية غير الطبيعية.
- تقوية العظام ومنع الكسور.
- زيادة مستويات الهيموجلوبين وتقليل التعب.
- تقليل خطر الإصابة بالالتهابات.
- تعزز وتحسن نوعية حياتك.

Gestion des complications et des effets secondaires

إدارة المضاعفات والآثار الجانبية

Diarrhée :

- Privilégier une alimentation pauvre en fibres, à base de riz, pâtes, pommes de terre , carottes, bananes bien mûres, gelée de coings, fromages à pâte cuite et biscottes.



الإسهال:

اختر نظامًا غذائيًا قليل الألياف، يحتوي على الأرز، المعكرونة، البطاطس، الجزر، الموز الناضج، مربى السفرجل، الجبن المطبوخ والبطاطا.

Constipation :

- Boire au moins 2 litres d'eau par jour.
- Privilégier une alimentation riche en fibres, à base de fruits et légumes frais, de compote de pruneaux.
- Consommer des céréales et du pain complet.
- Faire de l'exercice de façon adaptée et régulière.
- Boire au réveil un verre d'eau ou un jus de fruits bien froids.
- **Ne prenez jamais de laxatif sans avis médical.**

الإمساك:

- اشرب ما لا يقل عن 2 لتر من الماء يوميًا.
- اتبع نظامًا غذائيًا غنيًا بالألياف، يحتوي على الفواكه والخضروات الطازجة، وكومبوت الخوخ، وتناول الحبوب والخبز الكامل.
- مارس الرياضة بشكل صحيح ومنتظم.
- اشرب كوبًا من الماء أو عصير الفاكهة الباردة عندما تستيقظ.
- لا تتناول الملين أبدًا دون استشارة طبية**

Nausées et vomissements :

- Privilégier les aliments froids, légers et moins odorants que les aliments chauds et gras ou épicés.
- Les boissons gazeuses comme les colas froides et l'eau citronnée en petites gorgées semblent soulager les nausées.
- Prendre des tisanes de gingembre frais aide à diminuer les nausées et vomissements.
- Eviter le tabac et les boissons alcoolisées.



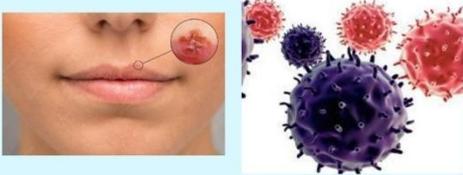

Figure 43« Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie

Anti-myéломاتuse »page 3,4.

الغثيان والقيء:
 -يستحسن أخذ الأطعمة الباردة والخفيفة والأقل رائحة من الأطعمة الساخنة أو الزيتية أو الحارة.
 -المشروبات الغازية مثل الكوكا كولا الباردة والماء بالليمون بكميات الصغيرة تخفف الغثيان.
 -يساعد تناول شاي الزنجبيل الطازج على تقليل الغثيان والقيء
 تجنب التبغ والمشروبات الكحولية.



Infections
 Pour réduire le risque d'infection, rappelez-vous de laver vos mains régulièrement, ou utilisez un désinfectant pour les mains.
 -Évitez d'être en contact avec des gens malades.
 -Éviter la phytothérapie car plusieurs plantes ont un effet immunosuppresseur qui pourrait augmenter le risque d'infections.
 - Certaines plantes peuvent être souillées par des micro-organismes ou des parasites, à l'origine de diverses infections rares mais parfois graves.



العدوى و الإلتهابات :
 لتقليل خطر الإصابة، تذكر غسل يديك بانتظام أو استخدام معقم اليدين.
 -تجنب الاتصال بالمرضى.
 -تجنب الأدوية العشبية لأن العديد من النباتات لها تأثير مبط للمناعة يمكن أن يزيد من خطر الإصابة بالعدوى.
 -قد تتلوث بعض النباتات بواسطة الكائنات الحية الدقيقة أو الطفيليات، مما يسبب إلتهابات النادرة ولكن الخطيرة في بعض الأحيان.

Troubles cutanés :
 Pour éviter les troubles cutanés vous devez :
 -Appliquer régulièrement un agent hydratant sur la peau (après la toilette).
 -Nettoyer et prendre soins des mains et des pieds quotidiennement et évité de trop s'exposition au soleil.
 -Porter des vêtements amples et des chaussures souples.



اضطرابات الجلد :
 لتجنب المشاكل المتعلقة بالجلد يجب:
 -وضع عامل ترطيب بانتظام على الجلد (بعد الحمام).
 -تنظيف و الاعتناء باليدين والقدمين و الأظافر دوريا لتجنب أي مضاعفات و اجتناب التعرض المتكرر لشمس.
 -إرتداء ملابس فضفاضة وأحذية مريحة.

Fatigue après les traitements :
 -Pratiqué une activité physique adaptée, régulière et modérée comme la marche.
 -Prendre des vitamines et des fortifiants sous l'accord de votre médecin ou de votre pharmacien .



التعب بعد العلاج:
 -مارس نشاطا بدنياً منتظماً ومعتدلاً مثل المشي في الهواء الطلق.
 -يمكنك أخذ الفيتامينات والمقويات بعد استشارة طبيبك.

Figure 44« Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie

Anti-myélomateuse »page 5,6.

ATTENTION !
-Le thalidomide est un médicament tératogène (il cause des malformations fœtales graves !), d'où l'obligation de respecter le programme de contraception donné par le médecin (pour l'homme et la femme).



التاليدوميد هو دواء مسخي (مشوه للأجنة). لذلك يجب الالتزام ببرنامج منع الحمل الذي يقدمه طبيبكم (للرجال والنساء).

! ⚠️

Douleurs :
 -En cas de douleurs osseuses persistantes n'hésitez pas d'en parler à votre médecin même si ces douleurs sont légères.
 -Un exercice léger à modéré, comme la marche ou la natation, peut être bénéfique sur le plan physique et émotionnel.

الالام :
 -في حالة الألم المستمر في العظام، لا تتردد في التحدث إلى طبيبك حتى لو كان الألم خفيفاً.
 -يمكن أن تكون التمارين الخفيفة إلى المعتدلة، مثل المشي أو السباحة، مفيدة جسدياً وعاطفياً.




Conseils généraux

- S'alimenter de façon équilibrée et saine (fruits et légumes frais).
- Bien s'hydrater en buvant au moins 2L d'eau par jour, pour le bon fonctionnement de vos reins.
- Pratiquer des activités physiques (la marche), après l'accord de votre médecin.
- Eviter la phytothérapie : surtout les mélanges des plantes et les produits inconnus vendus par les charlatans avec des prix exorbitants.
- Eviter l'automédication : ne prenez jamais d'antibiotiques ou d'anti inflammatoires sans l'avis de votre médecin ou pharmacien.
- Eviter de prendre des vitamines et des compléments alimentaires sans avis médical.
- Respecter la dose et la durée de prise de votre traitement et ne l'arrêtez jamais brusquement.
- Votre santé mentale est primordiale à mesure que vous avancez dans le traitement, évitez le stress.
- Régler votre cycle de sommeil ceci est important pour votre système immunitaire.

نصائح عامة:

- تناول الطعام بطريقة متوازنة وصحية (الفواكه والخضروات الطازجة).
- شرب 2 لتر على الأقل من الماء يوميًا.
- مارس النشاط البدني (المشي)، بعد موافقة طبيبك.
- تجنب الأدوية العشبية: خاصة خليط النباتات والمنتجات غير المعروفة التي يبيعها الدجالون بأسعار باهظة.
- تجنب العلاج الذاتي: لا تتناول أبدًا المضادات الحيوية أو الأدوية المضادة للالتهابات دون استشارة طبيبك أو الصيدلي.
- تجنب تناول الفيتامينات والمكملات الغذائية دون مشورة طبية.
- احترم جرعة ومدة علاجك ولا توقفه فجأة.
- صحتك العقلية لها أهمية قصوى خاصة مع تقدم علاجك لذلك تجنب التوتر.
- بعد تعديل دورة نومك أمرًا مهمًا لجهازك المناعي .

قال صلى الله عليه و سلم: "ما يصيب المؤمن من وصبٍ و لا هم ولا حزن و لا أذى، حتى الشوكة يُشاكها، إلا كفر الله بها عن خطاياها."

Figure 45« Comment gérer les effets secondaires de ma chimiothérapie

Anti-myélomateuse »page 7,8.

IV. Limite de l'étude

Certains points devraient tout de même être soulevés, discutés et corrigés afin d'améliorer notre démarche d'intervention pharmaceutique.

- Dossiers mal organisés et contenant trop d'abréviations.
- Manque d'informations :
 - Les délais de l'apparition des effets indésirables ne sont pas mentionnés de façon précise pour nous permettre de mieux explorer ses derniers.
 - La prise en charge des effets indésirables et les traitements symptomatiques ne sont pas détaillés.
 - Certains dossiers ne contiennent ni fiches thérapeutiques ni fiches d'évaluation.
 - La durée d'étude est limitée par rapport aux dossiers très chargés et volumineux.

Notre intervention pharmaceutique menée au sein du service d'hématologie nous a permis de mieux comprendre le profil clinique et biologique des patients atteints de myélome multiple, les protocoles thérapeutiques utilisés ainsi que les effets secondaires les plus fréquemment observés.

La neuropathie représente l'effet secondaire majeur des protocoles thérapeutiques à base de bortezomib et thalidomide, sa symptomatologie et son interférence avec les activités de la vie quotidienne des patients imposent une optimisation thérapeutique grades –dépendante sans pour autant altérer l'efficacité du traitement.

Les troubles hématologiques, digestifs, cutanés, infectieux et thromboemboliques ont été également observés.

Notre étude a été clôturée par la proposition d'un guide simplifié destiné aux patients et leurs proches contenant les orientations et les conseils essentiels pour mieux gérer et prévenir les effets secondaires de la chimiothérapie, et améliorer la qualité de vie.

Malgré la courte durée entreprise, cet accomplissement illustre bien le rôle qu'apporte le pharmacien clinicien en hémato- oncologie. Ce dernier, grâce à ses compétences pharmaceutiques, sa proximité et sa disponibilité, représente un médiateur privilégié des soins. Il participe, par ses conseils précieux en pharmacothérapie, à sécuriser le patient dans son environnement et à une meilleure prise en charge.

L'encouragement de cette voie est la principale portée de ce modeste travail.

Bibliographies

1. Michelle Mc Carthy et Denis R.kockler ; Oxford American handbook of clinical pharmacy édition 2009 page 31.
2. Pr.K Mansouri ; Journal Algérien de pharmacie la fédération national de la pharmacie de la revue général "PHARMACIE CLINIQUE Nouvelle dimension de la pratique pharmaceutique " page 9-10.
<https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/436/1/1/77693>
3. Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI *et al.* Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit.JAMA 1999; 282 (3) : 267-270.
4. Calop J. La pharmacie clinique. Pourquoi? Comment? Ellipses, Paris, 1985 .
5. Kheddouci L. Optimisation thérapeutique en pharmacie clinique. Cours de 6^{ème} année : Pharmacie : Faculté de médecine d'Alger.
6. Equipe de pharmacologie. Construction d'un Dossier de Soins Pharmaceutiques. Cours de 6^{ème} année : Pharmacie : Faculté de médecine d'Alger, 2012.
7. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, et all. Relationship between medication errors and adverse drug events. J Gen Intern Med 1995; 274(1): 35-43.
8. Conort O, Bedouch P, Juste M, et all. Validation d'un outil de codification des interventions de pharmacie clinique. J Pharm Clin 2004; 23 (3) : 141-147.
9. Hawkey CJ, Hodgson S, Norman A et al. Effect of reactive pharmacy intervention on quality of hospital prescribing. BMJ 1990 ; 300 (6730) : 986-990.
10. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998 ; 279 (15) : 1200-1205.
11. Prot-Labarthe S, Lavoie A, Bourdon O, et al. Étude pilote sur la mise en place de soins pharmaceutiques dans le service de pédiatrie générale d'un hôpital français. Collaboration et comparaison franco-québécoise. J Arc Ped 2007 ; 14 : 345-53.
12. Livre Pharmacie CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE 5eme édition 2018 page 4.
13. Pharmactuel Vol. 42 Supplément 1 Juin 2009, article 5 « La pharmacie clinique en France : contexte de développement à l'hôpital et état des lieux »Jean Calop, Magalie Baudrant, Pierrick Bedouch, Benoît Allenet, ,page 36
14. LES CAHIERS DE L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS – Décembre 2018 – N° 13 page 13 .

15. *HOPA Role of the Hematology Oncology Pharmacist "Hematology/Oncology Pharmacy association"* The Role of Hematology/Oncology Pharmacists page 1,2 Approved by the HOPA Health Policy Committee on August 22, 2014
www.hoparx.org/images/hopa/advocacy/Issue-Briefs/HOPA-About_Hem_Onc_Pharmacist_Issue_Brief.pdf
16. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351: 1860–73.
17. Institut national des cancers, épidémiologie du myélome multiple, 2021.
18. Kyle RA, Rajkumar SV. Epidemiology of the plasma-cell disorders. *Best Pract Resh Clin Haematol* (2007); 20(4): 637-64
19. Khadidja Madini, Amal Nasri, Sid-Ahmed Bentrari, Mohamed ElBachir Benkhalidia, and Oussama Youcefi, Myélome Multiple : Réponses thérapeutiques au service d'hématologie CHU Tlemcen entre 2014 et 2016, Ph.D. thesis, Université Abou Bekr Belkaid, Faculté de médecine, Dr. B. Benzerdjeb - Tlemcen, 2016-2017
20. J Ferlay, M Colombet, I Soerjomataram, C Mathers, DM Parkin, M Piñeros, A Znaor, and F Bray, "Global cancer observatory : Cancer today. lyon, france : International agency for research on cancer,"
<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12- algeria-fact-sheets.pdf>, 2018, accessed [23 July 2019].
21. P. R. Greipp et al., « International Staging System for Multiple Myeloma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23 n° 15, p. 3412-3420, mai 2005.
22. Bekadja MA et al, « 31ème congrès de la SFH d'hématologie, Paris ». 28 mars-2014.
23. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 : p.13.
24. Durie B. Multiple myeloma. Updated Concise Review 2008/2009 [online]. International Myeloma Foundation. 2008.
http://myeloma.org/pdfs/cr08- eng_g4web.pdf.
25. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015.p11
26. Myeloma canada, gestion des effets secondaires,
<https://www.myelomacanada.ca/a-propos-du-myelome/vivre-avec-le-myelome/gestion-des-effets-secondaires>
27. P.Malhotra. Prevalence of peripheral neuropathy in multiple myeloma at initial diagnosis. *Leukemia & Lymphoma*, November 2011; 52(11): 2135–2138

28. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Cancers du sang - Hémopathies - Myélome Multiple (MM). [en ligne]. [consulté le 17 Janvier 2017].
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple.html>
29. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015.p14.
30. Institut national du cancer , guide myélome multiple, p.9-11, décembre 2010.
31. O.Decaux, Nouveaux critères du myélome multiple et imagerie ; Horizons Hémato // Janvier, Février ,Mars ; 2016 / Volume 06 // Numéro 01
<http://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Mars-2016-20-21-Decaux.pdf>
32. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 p97.
33. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 ,P12.
34. Les complications et l'évolution du myélome multiple, vidal, 21 juillet 2020.
<https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-sang-myelome-multiple/complications>
35. info cancer, 2 aout 2021
<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/myelome-multiple/traitements/le-pronostic.html/>
36. société canadienne du cancer <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/staging>
37. les myélomes multiples fondation arc pour la recherche sur le cancer Édition : mai 2019
- Création graphique page 20
38. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 page 29,30 ,31
39. les myélomes multiples fondation arc pour la recherche sur le cancer Édition : mai 2019
- Création graphique page 20,21
40. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 Page 53
41. Weltgesundheitsorganisation, Éd.. Traitement de la douleur cancéreuse: complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes, 2. éd. Genève, 1997.

42. Livret d'information pour les patients atteints de Myélome réalisé par Janssen-Cilag NV/SA 6/2012 - 9395 - VU/ER: Dr. Erik Present, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerses page 31
43. D. Vesole et al.. «Oral antibiotic prophylaxis of early infection in multiple myeloma: a URCC/ECOG randomized phase III study ». Leukemia, vol. 26, n° 12. p. 2517-2520, déc. 2012.
44. M. Macro, B. Arnulf, et X. Lelen. « Le myélome multiple de l'IMW à l'EHA. 2011: un grand cru ». Hématologie, vol. 17. n° 8. p. 3-41. déc. 2011.
45. M. Cazzola et al., « Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response »>. Blood, vol. 86, n° 12. p. 4446-4453. déc. 1995.
46. Inhibiteurs de protéasome : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-du-proteasome>
47. Bortezomib A Review of its Use in Patients with Multiple Myeloma publiée le 17 septembre 2012 par [Monique P. Curran](#) & [Kate McKeage](#) .
48. mode d'administration du bortézomib sur Vidal.fr.
49. Effets indésirable du Bortezomib <https://www.myeloma.org/velcade-bortezomib>
50. Effets indésirable du carfilzomib <https://www.myeloma.org/kyprolis-carfilzomib>
51. Effets indésirable du ixazomib www.myeloma.org/ninlaro-ixazomib
52. Mécanisme d'action des immunomodulateurs <https://medicaments/par-specialites/item/immunotherapie-anti-tumorale-et-immunomodulateurs>
53. Indication et contre indication et effets indésirables du thalidomide Application vidal version 2017
54. Mécanisme d'action du lenalidomide <https://www.myeloma.org/revlimid-lenalidomide>
55. Indication et contre indication du révlimid <https://www.vidal.fr/medicaments/revlimid-10-mg-gel-79667.html#pharmacodynamie>
56. Effets indésirables du révlimide <https://www.myeloma.org/revlimid-lenalidomide>
57. Effets indésirables du pomalidomide <https://www.myeloma.org/pomalyst-pomalidomide>
58. Mécanisme d'action des agents alkylants <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/alkylants>.

59. Indication du melphalan <https://www.myeloma.org/treatment/current-fda-approved-medications/melphalan-alkeran>
60. Contre indication du melphalan vidal 2017
61. Effets indésirables du melphalan <https://www.myeloma.org/treatment/current-fda-approved-medications/melphalan-alkeran>
62. Indication du cyclophosphamide
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cyclophosphamide-1145.html>
63. Contre indication du cyclophosphamide Application vidal version 2017
64. Effets indésirable du phosphamide <https://www.myeloma.org/cyclophosphamide>
65. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2013/01/medsci2013291p57/medsci2013291p57.html#:~:text=Les%20anticorps%20monoclonaux%20utilisent%20des%20anticorps%20monoclonaux%20pour%20agir%20contre%20les%20cellules%20cancéreuses%20et%20améliorer%20l'immunité%20du%20patient.
66. Indication et contre indication du daratumumab
<https://www.vidal.fr/actualites/23429-myelome-multiple-darzalex-daratumumab-premier-anticorps-monoclonal-anti-cd38.html>
67. Effets indésirables du daratumumab <https://www.darzalex.com/iv/darzalex-treatment/side-effects#slide-0>
68. Actualité sur l'elotuzumab <https://www.myeloma.org/empliciti-elotuzumab>
69. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6581.pdf>
70. Les bases de la greffe des cellules souches <https://www.myeloma.org/autologous-stem-cell-transplant>
71. Le premier principe de la greffe <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/treatment/stem-cell>
72. Condition pour accéder à la greffe <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/treatment/stem-cell-transplant#>
73. Définition de Autogreffe et l'allogreffe <https://www.myeloma.org/autologous-stem-cell-transplant>
74. Définition de l'isogreffe <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/treatment/stem-cell-transplant>.
75. Effets indésirables de la greffe <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/treatment/stem-cell-transplant>.

76. Stratégie thérapeutique - les phase de traitements du myélome multiples
<https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/treatment/multiple-myeloma>
77. Moreau P, et al. Comparison of 200mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome randomized trial. *Blood* 2002; 99: 731–5.
78. Référentiel régional du traitement du myelome multiple.
79. M. Macro, B. Arnulf, et X. Lelen. « Le myélome multiple de l'IMW à l'EHA. 2011: un grand cru ». *Hématologie*, vol. 17. n° 8. p. 3-41. déc. 2011.
80. Livre pharmacie Clinique pratique en oncologie édition 2016 Page 229,230.
81. Critères de réponses du traitements selon l'IMWG
<https://www.myeloma.org/international-myeloma-working-group-imwg-criteria-diagnosis-multiple-myeloma>
82. M.Moreira. Peripheral neuropathy in people with multiple myeloma. *Acta Paul Enferm.* 2018; 31(4):439-45.
83. Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1086-1095.
84. Richardson PG, Delforge M, Beksac M, et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia.* 2012;26(4):595-608.
85. Delforge M, Ludwig H *et al.* How i manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood.* 2017;129(17):2359-2367.
<http://ashpublications.org/blood/articlepdf/129/17/2359/1399822/blood725705.pdf>
86. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.
87. Mateos MV, Bringhen S, Richardson PG, et al. Bortezomib cumulative dose, efficacy, and tolerability with three different bortezomib melphalan-prednisone regimens in previously untreated myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Haematologica.* 2014;99(6):1114-1122.
88. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: A randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):431-440.

89. rene M. Ghobrial, S. Vincent Rajkumar, Management of Thalidomide Toxicity, 2003: 3-4.
90. Référentiel des traitements de myélome multiple.2017.p21.
91. Sarah Bailly et al ; Effets secondaires des traitements du myélome multiple, Louvain Med 2020; 139 (01): 11-23
92. Vitamine B6 : encore des neuropathies par surdoses chroniques" Rev Prescrire 2019 ; 39 (431) : 669-670. <https://www.prescrire.org/fr/3/31/57478/0/NewsDetails.aspx>
93. M.Maschio, A.Zarabla, A.Maialetti et al ; Prevention of Bortezomib-Related Peripheral Neuropathy With Docosahexaenoic Acid and α -Lipoic Acid in Patients With Multiple Myeloma: Preliminary Data.
94. vidal.fr
95. Rajkumar SV. Thalidomide in multiple myeloma. Oncology. 2000; 14:11–16. [PubMed: 11204667]
96. Kumar S, Witzig TE, Rajkumar SV. Thalidomide as an anti-cancer agent. J Cell Mol Med. 2002; 6:160–174. [PubMed: 12169202]
97. Résumé des caractéristiques du produit –bortezomib- p10.
98. Rene M. Ghobrial, S. Vincent Rajkumar, Management of Thalidomide Toxicity, 2003: 6-7.
99. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 : p.43
100. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide associated thrombosis in myeloma. Leukemia. 2008;22(2):414-423.
101. Michel Delforge¹and Heinz Ludwig, How I manage the toxicities of myeloma drugs, BLOOD, 27 APRIL 2017 x VOLUME 129, NUMBER 17.2364.
102. Référentiel de traitement de myeloma multiple; 2017.p27.
103. Michel Delforge, Heinz Ludwig; How I manage the toxicities of myeloma drugs, BLOOD, 27 APRIL 2017 x VOLUME 129, NUMBER 17.2363.
104. H.M. Chapel, M. Lee, R. Hargreaves, D.H. Pamphilon, A.G. Prentice, for the UK Group for Immunoglobulin Replacement Therapy in Multiple Myeloma 1, H.M. Chapel FRCPath a, R. Hargreaves MRCPath b, M. Lee PhD c, D.H. Pamphilon MB d AGPF e. Randomised trial of intravenous immunoglobulin as prophylaxis against infection in plateau-phase multiple myeloma. Lancet Oncol. 1994;Volume 343(Issue 8905):Pages 1059-1063.
105. Musto P et al. Prophylaxis against infections with intraveinous immunoglobulins in multiple myeloma. Br J Haematol. 1995;(945- 946).

106. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 : p.61.
107. rene M. Ghobrial, S. Vincent Rajkumar, Management of Thalidomide Toxicity, 2003: p5.
108. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 : p.45.
109. INCa ,AF3M ,league nationale contre le cancer ,Comprendre le myélome multiple, France, Octobre 2015 : p.47.
110. Nardone B, Wu S, Garden BC, West DP, Reich LM, Lacouture ME. Risk of rash associated with lenalidomide in cancer patients: A systematic review of the literature and meta-analysis. Clin Lymphoma, Myeloma Leuk. 2013;13(4):424- 429.
111. Subedi A, Sharma LR, Shah BK. Bortezomib Induced acute congestive heart failure: a case report and review of literature. Ann Hematol. 2014;93(10):1797-1799.
112. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2005;352(24):2487-2498.
113. Tinsley SM, Kurtin SE, Ridgeway JA. Practical management of lenalidomide-related rash. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(suppl): S64-S69.
114. rene M. Ghobrial, S. Vincent Rajkumar, Management of Thalidomide Toxicity, 2003: p 5.
115. Sarah Bailly et al ; Effets secondaires des traitements du myélome multiple, Louvain Med 2020; 139 (01): 11-23
116. Recommandations sur le rôle du pharmacien en oncologie dans les établissements de santé .msss.gouv.qc.ca.
117. Leleu.X , Facon .T. Traitement du myélome multiple : Synthèse de communication en séance plénière : gammopathies monoclonales.La Revue de médecine interne (2013) 34S : A11–A15.
118. B Béatrice, J Debraee, G Defosse, J Giraud, P Ingrand, M Puyad. 2013. Myélome multiple et les maladies immunoprolifératives. Le registre des cancers poitou-charentes.Pages 2-4
119. F Ngosack , N Gouadjeu, Mahop Makonca, Carre J-L .2017. Myélome multiple aspect épidémiologique clinique et pharmaceutique : à propos des 67 observations colligées à l'hôpital central de Yaoundé et l'hôpital général de Doula. Revue cames santé .Volume5,numéro 2, pages 73-79

120. Tual et al (2019) Agriculture et hémopathies malignes chez l'adulte. Quel rôle des expositions professionnelles aux pesticides ?
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/09/medsci200190s/medsci200190s.html
121. Y El Khalifa. Myélome multiple expérience du service médecine interne HMA hôpital militaire avacinne Marrakech .Maroc : université et de pharmacie Marrakech. 2017.Nombre des pages 112-116. Y Levy.1999.
122. Y Pospisilova , Adam Z, V Lekarstvi.2007. Disorder of glucose metabolism regulation in patients with multiple myeloma treated with high doses of corticosteroids at our clinic in 2004. Europe PMC .Volume 1, pages 18-23.
123. B Gnosbois , P Jego , M Attal , C Payen , M J Pappo , J G Fuzibet , M Maignre , R Bataille .2001.Familial multiple myeloma : report of fifteen familiales . Britich journal ofhematology .
124. A Ndomorcach , Ouavene JO Mobima T,Yonli Yaklendji B , Gosta AJ, Lefaou .2013.Aspect épidémiologique clinique radiologique thérapeutique et évolutives des myélome multiple a l'hôpital de Bangui . Afr imag Médecine. Volume 5, pages 159-163
125. S Chkir, M Azzedine, S Baklouti. 2010. Le myélome multiple : à propos de 25 cas .Annales de Gériatriologie. Volume 3, numéro 1, pages 41-44
126. Bouataya.A et al .Myélome multiple : aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse et biologie spécialisée (2013) 28, p 30—35.
127. Bouaouad.M. Myélome multiple (à propos de 40 cas). Thèse de Médecine N°: 113 /2011 p145.
128. Bouterfas.B. Atteinte rénale au cours du myélome multiple : résultat d'une étude monocentrique au CHU de Sidi Bel Abbé, Algérie.Communications affichées / Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 331–378.
129. Ngolet et al, myélome multiple du sujet jeune révélé par un plasmocyte sacré, European Scientific Journal,Novembre 2019.vol.15 .

130. Ozaki.S, et al;Trends of survival in patients with multiple myeloma in Japan: a multicenter retrospective collaborative study of the Japanese Society of MyelomaBlood Cancer J. 2015 Sep 18;5:e349.
131. Lee.H et al;The Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). The clinical impact of thalidomide maintenance after autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real clinical practice of Korea. Ann Hematol 2016 May ; 95(6) : 911-9.
132. Bataille R, Donadio D, Morlock G.Myélomes multiples des os : Etude rétrospective des facteurs pronostiques à partir d'une série de 243 malades. La Revue de rhumatisme, 1979 ; 46 (2) : 77-83.
133. El Houzi.A.(2016). Myélome multiple à propos de 40 cas. Université Cadi Ayyad -Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech. Thèse de Doctorat en ligne.
134. Kyle.et al Multiple myeloma: Review of 869 cases; Mayo Clin Proc, jan 1975, vol 50: 29-40.
135. EL Mezouar, I. (2010). Myélome multiple (à propos de 58 cas). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah - faculté de medecine et de pharmacie Fès. Thèse de ; Doctorat en ligne.
136. Dempsey et al .The pharmacologic management of multiple myeloma in older adults, may 2019.<https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1577822>

Résumé

Introduction

Le myélome multiple(MM), est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération tumorale d'un clone de plasmocytes, localisée dans la moelle osseuse et à caractère multifocal dont le traitement repose sur des protocoles de chimiothérapie, celle-ci peut provoquer plusieurs effets secondaires.

Objectif de l'étude

Étudier les effets secondaires les plus fréquemment observés chez les patients atteints de myélome multiple selon le protocole thérapeutique suivi et mettre en place un guide sous forme de prospectus qui sera destiné aux patients.

Matériels et méthodes

Dans notre étude rétrospective, nous avons étudié les effets secondaires qui apparaissent tout au long de la chimiothérapie, en fonction des protocoles thérapeutiques utilisés chez 30 malades.

Résultats

30 patients, 14 hommes et 16 femmes dont l'âge moyen est de 68,33 ans.

Les patients sous VD, VTD, VCD et VRD ont développés des neuropathies avec respectivement les pourcentages (81,82%,85,71%, 100%,100%), des troubles digestifs (63,64%, 28,57%, 40%,00%) et des troubles cutanés (27,27%, 28,57%,00%,00%) ;60 % des patients sous MP avaient des troubles digestifs.

Les patients sous bortezomib seul ont moins de neuropathies par rapports aux patients sous une association bortezomib-Thalidomide, 11 patients des 30 ont fait l'objet d'une réduction de dose de bortezomib.

Conclusion

Notre étude permet de mieux comprendre les traitements anti myélomateux ainsi que leurs effets secondaires, ainsi, la neuropathie représente l'effet secondaire majeur des traitements anti myélomateux à base de bortezomib et thalidomide.

Mots-clés : myélome multiple, protocoles thérapeutiques, effets secondaires, neuropathie.

Abstract

Introduction

Multiple myeloma (MM), is a malignant hematology characterized by the tumor proliferation of a clone of plasmocytes, localized in the bone marrow and of a multifocal nature whose treatment is based on chemotherapy protocols, This can cause several side effects.

Purpose of the study

Study the most common side effects observed in patients with multiple myeloma according to the therapeutic protocol followed and put in place a guide in the form of a leaflet that will be intended for patients.

Materials and methods

In our retrospective study, we studied the side effects that appear throughout chemotherapy, based on the therapeutic protocols used in 30 patients.

Results

30 patients, 14 men and 16 women with an average age of 68.33 years.

Patients under VD, VTD, VCD and VRD developed neuropathies with percentages (81.82%, 85.71%, 100%, 100%), digestive disorders (63.64%, 28.57%, 40%, 00%) and skin disorders respectively (27.27%, 28.57%, 00%, 00%), 60% of patients under MP had digestive disorders.

Patients under bortezomib alone have fewer neuropathies compared to patients under a bortezomib-thalidomide combination, 11 of the 30 patients had a dose reduction of bortezomib.

Conclusion

Our study provides a better understanding of the anti-Myeloma treatments and their side effects, so neuropathy is the major side effect of the anti-Myeloma treatments based on bortezomib and thalidomide.

Keywords: multiple myeloma; therapeutic protocols, side effects, neuropathy.

Annexes

Annex 1 : les protocoles des patients atteints de plus de 65 ans selon le référentiel régional du traitement du myélome multiples

Protocoles des patients de plus de 65 ans :

- MP-V :

MELPHALAN 0,25 mg /kg de J1 à J4 PO
PREDNISONNE 2 mg/kg J1 à J4 PO
VELCADE 1,3 mg/m² (J1, J8, J15, J22) SC
Cycles 35 Jours (9 cycles)

- MP-THAL :

MELPHALAN 0,25 mg /kg de J1 à j4 PO
PREDNISONNE 2 mg/kg/j J1 à j4 PO
THALIDOMIDE 200 mg/j le soir une heure avant le coucher en continu.
Cycles 42 Jours (12 cycles)

Patients de plus de 75 ans :

- MP :

MELPHALAN 0,2 mg /kg de J1 à j4 PO
PREDNISONNE 2 mg/kg/j J1 à j4 PO
Cycles 35 Jours (12 cycles)

Annex 2 : Critères de réponse au traitement selon IMWG. (81)

Catégorie de la réponse	Critères de réponse (tous)
RC stringente (stringent Complete Remission)	<ul style="list-style-type: none"> • RC + rapport κ/λ normal et absence de cellules clonales médullaires en immunofixation ou immunohistochimie
RC (Complete Remission),	<ul style="list-style-type: none"> • Immunofixation sérique et urinaire négative. • Plasmocytose médullaire $\leq 5\%$. • Disparition des plasmocytomes.
TBRP (VBRP)	<ul style="list-style-type: none"> • IGM non détectée à l'électrophorèse ou • Diminution $\geq 90\%$ de l'Ig sérique et PBJ $< 100\text{mg}/24\text{ h}$
RP (Partial Remission)	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'Igm sérique $\geq 50\%$ et diminution de la PBJ $\geq 50\%$ ou $< 200\text{ mg}/24\text{h}$ • Si Ig non mesurable : baisse d'au moins 50% de la différence entre la CL atteinte et celle non atteinte • Si chaînes légères libres non mesurables : diminution d'au moins 50% de la plasmocytose médullaire (si valeur initiale $\geq 30\%$) • Diminution d'au moins 50% de la taille des plasmocytomes initialement présents
Maladie stable	-Absence de critère de RC, TBRP, RP ou progression
Catégorie de rechute	-Critères de rechute : 1 ou plus
Maladie progressive	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation d'au moins 25% par rapport au taux initial pour : • Ig monoclonale (augmentation d'au moins 5 g/l) • PBJ (augmentation d'au moins 200 mg/24h) • Différence entre la chaîne légère atteinte et non atteinte • Plasmocytose médullaire (au moins 10%) • Apparition d'une hypercalcémie ($>115\text{ mg/l}$ ou $2,65\text{ mmol/l}$) , Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes
Rechute après RC	<ul style="list-style-type: none"> • Réapparition de l'Igm en immunofixation ou électrophorèse, plasmocytose médullaire. Plasmocytose médullaire $\geq 5\%$ • Hypercalcémie nouvelle lésion ostéolytique ou plasmocytome

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans Les préceptes de mon art et de leur
Témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé Publique, ma profession avec conscience
et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade Et sa
dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances
et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur Estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.