

INTÉRÊT DU BORTEZOMIB DANS LE TRAITEMENT DU MYÉLOME MULTIPLE : 10 OBSERVATIONS

C.Varoquier, A.Giraud-Morelet, I.Charlot, P.Brochot, S.Ackah-Miezan,
L.Gagneux-Lemoussu, JP.Eschard.

Service de Rhumatologie-CHU de Reims

Introduction

- Myélome = prolifération plasmocytaire maligne
- 10% des hémopathies
- Prédominance masculine (sex ratio 1,6)
- Incidence : 20 cas / 100.000 après 80 ans
- Traitements dits « conventionnels » : pronostic médiocre
- Durée moyenne de survie : 36 mois
- Fréquence des complications osseuses
- Nouvelles approches thérapeutiques

Patients et méthodes

- Étude rétrospective
- 10 patients
- Traitement par Bortezomib : octobre 2005-février 2007
- 7 femmes, 3 hommes
- Âge moyen : 70 ans (de 68 à 81 ans)

- Type de myélome :
 - 6 IgG
 - 2 IgA
 - 2 chaîne légère
- Stade III
- Nombre de traitements antérieurs :
 - 3 patients : 3 traitements
 - 7 patients : 4 traitements
 - Bi-phosphonates chez tous les patients
 - +/- chirurgie et radiothérapie
- Aucune greffe de moelle osseuse

Patients et méthodes - 2

- Indications du Bortezomib :
 - Rechute ou progression sous traitement
 - Effets indésirables sévères des autres traitements
 - Aggravation des lésions radiologiques +/- IRM

Patients et méthodes - 3

- En début de traitement :
 - Indice de Karnofsky > 60%
 - Hémoglobine > 80g/l
 - Plaquettes > 100 G/l
 - Clairance créatinine > 30 mls/min
- 8 cycles de 3 semaines
- Chaque cycle comporte 4 injections (J1, J4, J8 et J11) + intervalle libre de 10 jours entre deux cycles
- Posologie initiale de 1,3 mg/m²
- Adaptation secondaire selon tolérance

Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique

- Critères EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)
 - Rémission complète = Ig monoclonale indétectable pendant au moins 6 semaines
 - Réponse partielle = diminution Ig monoclonale > 50% ou diminution protéinurie > 90% pendant au moins 6 semaines
 - Réponse minimale = diminution Ig monoclonale 25%-49% ou diminution protéinurie 50%-89% pendant au moins 6 semaines
 - Progression = augmentation Ig monoclonale ou protéinurie >25% sur plusieurs contrôles
 - Absence de réponse = ni progression, ni réponse minimale

Résultats

- Interruption thérapeutiques chez 2 patientes en raison d'effets indésirables sévères
- Évaluation après 3 cycles (9 patients) : taux de réponse de 33%
 - Réponse partielle = 3 patients
 - Réponse minimale = 2 patients
 - Absence de réponse = 4 patients
- Évaluation en fin de traitement (8 patients) : taux de réponse de 25%
 - Réponse partielle = 2 patients
 - Réponse minimale = 3 patients
 - Absence de réponse = 3 patients

Résultats - 2

- Réponse tardive chez une patiente
- Réponse initiale au bout de 3 cycles puis nouvelle progression chez une patiente en fin de traitement
- Arrêt précoce chez deux patientes :
 - Au cours du 1^{er} cycle : neuropathie grade 4
 - En fin de 4^{ème} cycle : SIADH?

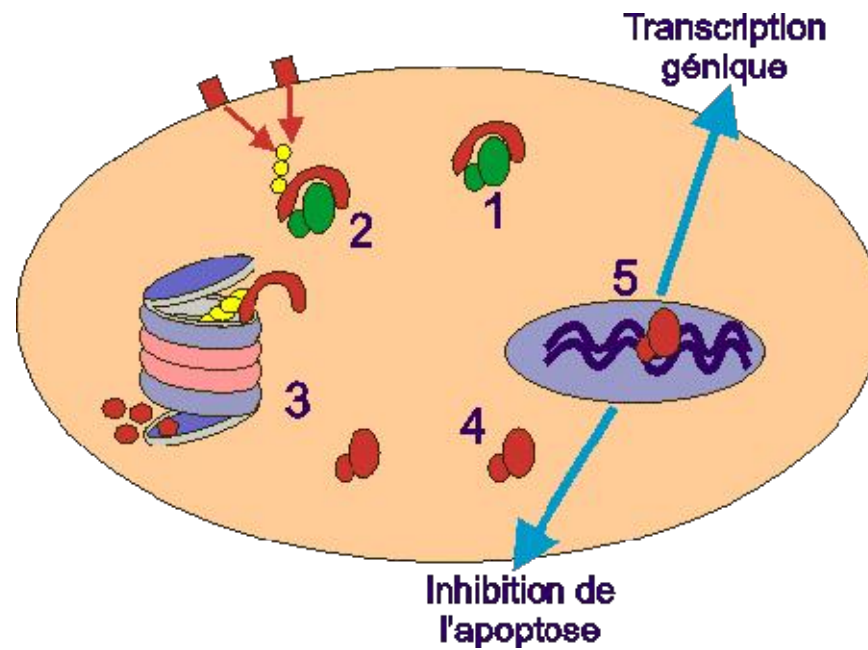
Résultats - 3

- Effets indésirables
 - Asthénie : 9 patients
 - Troubles gastro-intestinaux
 - Nausées : 4 patients
 - Diarrhées : 3 patients (1 grade 4)
 - Constipation : 4 patients
 - Toxicité hématologique
 - Leuco-neutropénie (grade 3 : 2 patients), grades 1 et 2 pour 5 patients
 - Thrombopénie modérées (grades 1 et 2 chez 8 patients)
 - Épisodes fébriles chez une patiente
 - Toxicité neurologique
 - Un cas de neuropathie sensitivo-motrice grade 4 (arrêt du traitement en fin de 1^{er} cycle)
 - 3 cas d'aggravation de neuropathies sensibles pré-existantes (confirmation EMG)
 - Éruption cutanée aspécifique chez deux patients

Résultats - 4

- Suivi des patients
 - 5 patients
 - Aucune rechute à 6 semaines
 - 2 cas de rechute à 3 mois
 - 1 cas de rechute à 4,5 mois
 - 1 cas de rechute à 6 mois
 - Aucun décès
- Pour 3 patients : pas de recul actuel

Mode d'action du Bortezomib



Discussion

- Mode d'action du Bortezomib = inhibition du protéasome
- Liaison préférentielle à la sous-unité à activité chymotrypsine
- Inhibition partielle et réversible
- Action sur le facteur de transcription NFκB donc diminution des phénomènes de résistance thérapeutique

Étude SUMMIT

- Étude de phase II
- 202 patients
- En moyenne 6 traitements antérieurs
- Âge moyen 60 an
- Taux de réponse 35%
- Réponse complète 10%
- Durée moyenne de réponse : 2 cycles (6 semaines)
- Survie moyenne : 17 mois, durée moyenne d'efficacité : 7 mois
- Dexaméthasone si inefficacité après 2 cycles
- 49% des patients ont arrêté le traitement en raison de progression de la maladie (22%) ou en raison d'effets secondaires (27%)

Étude CREST

- 54 patients
- Variation posologie : 1 mg/m² ou 1,3 mg/m²
- Taux de réponse inférieur à 1 mg/m²
- Diminution de l'incidence des effets secondaires à la posologie de 1 mg/m²
- Survie moyenne identique dans les 2 groupes
- Diminution de la durée moyenne d'efficacité dans le groupe traité à 1 mg/m²

Facteurs pronostics

- Diminution du taux de réponse :
 - Âge > 65 ans
 - Infiltration plasmocytaire > 50%
- Diminution de la durée d'efficacité :
 - Hypoalbuminémie
 - Karnofsky < 60%
 - CRP élevée
 - Anomalies cytogénétiques
- Pas d'influence du sexe, de type de myélome, du taux de β 2-microglobuline ou du nombre de thérapies antérieures

Tableau comparatif avec l'étude SUMMIT

	Age	type	Nombre de Traitement Antérieurs	Taux de réponse	EI digestifs	Toxicité hémato	Neuropathies
Etude SUMMIT 202 cas	60	84 % IgG et IgA	En moyenne : 6	35% 10% RC	99% grade 1-2 23% grade 3	Grade 4 : 6% Grade 3 : 47%	31% 12% de Grade 3
Résultats Service de Rhumato Reims	70	2 IgA 6 IgG 2 chaîne légère	3 ou 4	3/10	8 Grade 1-2 1 Grade 3	Grade 4 : 0 Grade 3 : 20%	Aggravé 30% Grade 4 1 cas

CONCLUSIONS

- Limites de l'étude :
 - Rétrospectif
 - Nombre de patients peu élevé
 - Manque de recul pour évaluer certains paramètres
- Comparaison difficile avec les études de phase 2
 - Population d'âge différent
 - Traitements antérieurs non comparables
 - Pas d'étude actuelle sur l'utilisation du Bortezomib dans une population de plus de 60 ans

CONCLUSIONS - 2

- Mais résultats encourageants
- Pour des effets secondaires modérés de gestion simple
- Etudes actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité du Bortezomib en association avec d'autres chimiothérapies (potentialise par levée de chimiorésistance)
- Traitement facilement réalisable en service de rhumatologie (bolus IV de 5 à 10 sec)

Références bibliographiques

- Richardson PG. A phase II study of Bortezomib in refractory, relapsed myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348:2609-2617
- Jagannath S. A phase II study of two doses of Bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004; 127:165-172
- Richardson PG. Prognostic factors for response parameters and overall survival in patients with multiple myeloma following treatment with Bortezomib. *Blood* 2003; 102:446a
- Voorhes PM. The proteasome as a target for cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2003;9:6316-6325
- Berenson JR. The safety of prolonged therapy with the proteasome inhibitor Bortezomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:s129