

Tubulopathie myélomateuse et pancréatite aigüe induite: rôle du Bortézomib

Auteurs et affiliations

Jamal Eddine NAJI ¹, Hicham Rafik ¹, Mohamed Reda EL FAROUKI ¹, Imane EL ABOUDY ¹, Mohamed HASSANI ¹

Département de Néphrologie - Hémodialyse – HMMI – Meknès – Maroc

Auteur correspondant : Jamal Eddine NAJI , Email : jamaledine.naji123@gmail.com

Résumé

Introduction:

Le Bortézomib est un inhibiteur du protéasome, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Si plusieurs effets indésirables sont décrits pour cette molécule, la pancréatite aigüe est exceptionnelle.

Description:

Nous rapportons le cas d'une patiente ayant une néphropathie à cylindres myélomateux sur un myélome multiple à chaînes légères kappa, qui a présenté une pancréatite aigüe suite à la prise du Bortézomib.

Méthodes:

Il s'agit d'une patiente de 47 ans, hospitalisée pour prise en charge d'une insuffisance rénale chronique évoquant une néphropathie à cylindres myélomateux. Le myélogramme revient en faveur d'une plasmocytose médullaire estimée à 24%, et l'immunofixation des protéines sériques objective des chaînes légères kappa monoclonales sans chaîne lourde correspondante. La patiente est mise sous traitement à base de bortézomib 1,3 mg/m²/j (1er, 4ème, 8ème et 11ème jours), de cyclophosphamide et de dexaméthasone.

Résultats:

Dix jours après le début du traitement, la patiente présente des vomissements incoercibles, la lipasémie est supérieure à 1200UI/l et le scanner abdominal montre une pancréatite oedémateuse aigüe sans étiologie évidente. Le cyclophosphamide est arrêté et le bortézomib est repris à une dose de 1mg/m², induisant une aggravation clinico-biologique. La décision est d'arrêter le bortézomib et de la mettre sous lénalidomide. L'évolution est favorable avec normalisation des enzymes pancréatiques.

Conclusion:

La pancréatite aigüe induite par le Bortézomib est rarement décrite. Les mécanismes physiopathologiques de cette incrimination supposeraient une toxicité directe sur les cellules pancréatiques, ou une réaction immuno-allergique au médicament.

Mots-clés

Tubulopathie, Pancréatite, Bortézomib

Article

Introduction

Le Bortézomib est un inhibiteur du protéasome, entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Si plusieurs effets indésirables sont décrits pour cette molécule, la pancréatite aigüe est exceptionnelle.

Description

Nous rapportons le cas d'une patiente ayant une néphropathie à cylindres myélomateux sur un myélome multiple à chaînes légères kappa, qui a présenté une pancréatite aigüe suite à la prise du Bortézomib.

Méthodes

Il s'agit d'une patiente de 47 ans, hospitalisée pour prise en charge d'une insuffisance rénale chronique évoquant une néphropathie à cylindres myélomateux. Le myélogramme revient en faveur d'une plasmocytose médullaire estimée à 24%, et l'immunofixation des protéines sériques objective des chaînes légères kappa monoclonales sans chaîne lourde correspondante. La patiente est mise sous traitement à base de bortézomib 1,3 mg/m²/j (1^{er}, 4^{ème}, 8^{ème} et 11^{ème} jours), de cyclophosphamide et de dexaméthasone.

Résultats

Dix jours après le début du traitement, la patiente présente des vomissements incoercibles, la lipasémie est supérieure à 1200UI/l et le scanner abdominal montre une pancréatite oedémateuse aigüe sans étiologie évidente. Le cyclophosphamide est arrêté et le bortézomib est repris à une dose de 1mg/m², induisant une aggravation clinico-biologique. La décision est d'arrêter le bortézomib et de la mettre sous lénalidomide. L'évolution est favorable avec normalisation des enzymes pancréatiques.

Discussion

La pancréatite aiguë est le plus souvent provoquée par la consommation d'alcool et les calculs biliaires. L'origine médicamenteuse est rare, et son incidence est estimée à environ 1,4 %. [1,2]. Chez notre patiente, la réversibilité des symptômes après l'interruption du traitement et la poursuite de tous les médicaments concomitants, ainsi que l'exclusion d'autres causes de pancréatite aiguë sont très évocateurs d'une relation de cause à effet. La pathogénie de cette association n'est pas encore claire, mais elle peut être associée à des toxines intrinsèques ou une réponse allergique/immunologique au médicament [3,4]. Le premier cas a été rapporté par Elouni et al lors du traitement d'un myélome multiple en rechute [5]. Récemment, Solako glu et al [6] ont décrit un cas de pancréatite aiguë associée au Bortézomib, survenue le quatrième jour de la chimiothérapie VD. Les études sur les modèles animaux ont montré que le prétraitement par le Bortézomib inhibait l'activation du facteur nucléaire κB (NF- κB) et induisait la synthèse de la protéine de choc thermique. Cet effet anti-inflammatoire a probablement réduit les lésions pancréatiques, y compris l'hémorragie et la nécrose [7,8]. Cependant, il n'existe aucune étude clinique concernant cet effet bénéfique du Bortézomib dans la pancréatite aiguë humaine. Bien que les effets secondaires gastro-intestinaux soient fréquents avec cette molécule et rapportées chez 11 % des patients, la possibilité d'une pancréatite aiguë doit être envisagée en cas de nausées, de vomissements, d'une anorexie, d'une diarrhée ou d'une constipation. Les cas publiés étaient de gravité différente, mais tous ont évolué favorablement. Il est rassurant de constater que les symptômes disparaissent toujours en quelques jours et qu'aucun décès n'a été observé. La reconnaissance de cette réaction permettra de demander des tests appropriés pour confirmer rapidement le diagnostic, afin d'arrêter rapidement la prise du médicament incriminé et de mettre en place les mesures thérapeutiques adéquates.

Conclusion

La pancréatite aiguë induite par le Bortézomib est rarement décrite. Les mécanismes physiopathologiques de cette incrimination supposeraient une toxicité directe sur les cellules pancréatiques, ou une réaction immuno-allergique au médicament.

Références

1. Balani AR and Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008; 31: 823–837.
 2. Lankisch PG, Droge M and Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37: 565–567.
 3. Trivedi CD and Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 709
 4. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 648–661. quiz 4
 5. Elouni B, Ben Salem C, Zamy M, et al. Bortezomib induced acute pancreatitis. *JOP* 2010; 11: 27
 6. Solakoglu T , Akyol P , Guney T , et al . Acute pancreatitis caused by bortezomib . *Pancreatology* 2013 ; 13 : 189 – 190 .
 7. Szabolcs A , Bicz ó G , Rakonczay Z , et al . Simultaneous proteasome inhibition and heat shock protein induction by bortezomib is beneficial in experimental pancreatitis . *Eur J Pharmacol* 2009 ; 616 : 270 – 274 .
 8. Dong X , Zhan YC , Jiang RY , et al . The potential effect of proteasome inhibitor PS-341 on severe acute pancreatitis detected by positron emission tomography in ICR mice . *J Surg Res* 2010 ; 162 : 193 – 202 .
-