



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



FES

**REPONSE RENALE ET SURVIE GLOBALE DU MYELOME
MULTIPLE AVEC ATTEINTE RENALE :
A PROPOS DE 95 CAS**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur Siham MERZOUK
Née le 23Avril 1984 à Taounate (MAROC)

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN
MEDECINE
OPTION : NÉPHROLOGIE**

**Sous la direction de :
PROFESSEUR Tarik SQALLI HOUSSAINI**

Session : juin 2016

***Que tous mes Maîtres
trouvent ici le témoignage
de ma grande estime, de
ma considération et de ma
reconnaissance.***

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	<i>i</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>iv</i>
<i>Liste des figures</i>	<i>v</i>
<i>Liste des annexes</i>	<i>vi</i>
<i>INTRODUCTION</i>	<i>1</i>
<i>RAPPELS</i>	<i>4</i>
<i>MATERIEL ET METHODES</i>	<i>36</i>
<i>RESULTATS</i>	<i>46</i>
<i>DISCUSSION</i>	<i>71</i>
<i>CONCLUSION</i>	<i>86</i>
<i>RESUME</i>	<i>89</i>
<i>ANNEXES</i>	<i>94</i>
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	<i>99</i>

Liste des abréviations

AEG	: Altération de l'état général
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AKT	: Protéine kinase B
APRIL A	: <i>Proliferating-inducing ligand</i>
BAFF	: <i>B-cell activating factor</i> ou facteur d'activation des cellules B
BCMA	: <i>B-cell activating factor</i> ou antigène de maturation des cellules B
CAMDR	: <i>Cytokine adhesion-mediated drug resistance</i>
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CLL	: Chaines légères libres
CRP	: Protéine C réactive
del	: Délétions
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DKK-1	: <i>Dickkopf-1</i>
eDFG	: Débit de filtration glomérulaire estimé
EER	: Epuration extra-rénale
EPP	: Electrophorèse des protéines
Erk	: <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
gp 130	: Glycoprotéine 130
HCO-HD	: <i>High-cut off hemodialysis</i>
HTA	: Hypertension artérielle
IEPP	: Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques
IF	: Immunofixation des protéines
IFD	: Immunofluorescence directe
Ig	: Immunoglobuline
IGF	: <i>Insulin-like growth factor</i>
IL	: Interleukine
IMWG	: <i>International Myeloma Working Group</i>
IR	: Insuffisance rénale
IRA	: Insuffisance rénale aigüe
IRC	: Insuffisance rénale chronique
IRCT	: Insuffisance rénale chronique terminale
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique

ISS	: <i>International Staging System</i>
JAK	: Janus kinase
LDH	: Lactates déshydrogénases
MAPK	: <i>Mitogen activated protein</i> kinases ou Map kinases
MCP-1	: <i>Monocyte chemo attractant protein-1</i>
MDRD	: <i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
ME	: Microscopie électronique
MGRS	: <i>Monoclonal gammopathy of renal significance</i>
MGUS	: <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> ou gammopathie monoclonale de signification indéterminée
MIP	: <i>Macrophage inflammatory protein</i>
MM	: Myélome multiple
MO	: Microscopie optique
MP	: Maladie progressive
MS	: Maladie stable
mTOR	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>
Myc	: <i>Avian myelocytomatosis virus gene</i>
NF- κ B	: Facteur nucléaire-kappa B
NK-T	: Cellules <i>natural killer</i>
OPG	: <i>Osteoprotegerin</i>
PBR	: Ponction biopsie rénale
PET-Scan	: Tomographie par émission de positons
PI3K	: Phosphoinositide 3-kinase
PU	: Protéinurie
RANK	: <i>Receptor Activator of Nuclear factor Kappa</i>
RANKL	: <i>Receptor activator of NF-κB ligand</i>
RC	: Réponse complète
RCS	: Réponse complète stricte
RP	: Réponse partielle
SDF-1	: <i>Stromal cell Derived Factor-1</i>
STAT	: <i>Signal transducer and activator of transcription</i>
t	: Translocation
TACI	: <i>Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor</i>
TBRP	: Très bonne réponse partielle
TH	: Cellules T <i>Helper</i>
TDM	: Tomodensitométrie

TGF : *Transforming growth factor* ou facteur de croissance transformant

TM : Tubulopathie myélomateuse

TNF : *Tumor necrosis factor* ou facteur de nécrose tumorale

Tregs : Cellules T régulatrices

VEGF : *Vascular endothelial growth factor* ou facteur de croissance vasculaire endothéliale

WNT : *Wingless integration site*

Liste des tableaux

<u>Tableau I</u> :	Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales selon l'IMWG.....	13
<u>Tableau II</u> :	Classification de DURIE et SALMON.....	15
<u>Tableau III</u> :	Classification de DURIE/SALMON PLUS.....	16
<u>Tableau IV</u> :	Classification de l'ISS.....	17
<u>Tableau V</u> :	Classification révisée de l'ISS.....	17
<u>Tableau VI</u> :	La stratification du risque du MM selon la Mayo Clinic.....	18
<u>Tableau VII</u> :	Les principales atteintes glomérulaires vues au cours du MM..	26
<u>Tableau VIII</u> :	Critères de réponse au traitement de l'IMWG.....	34
<u>Tableau IX</u> :	Recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression.....	35
<u>Tableau X</u> :	Critères de la réponse rénale selon l'IMWG.....	35
<u>Tableau XI</u> :	Manifestations rénales et générales dans notre série.....	49
<u>Tableau XII</u> :	Manifestations extra-rénales dans notre série.....	49
<u>Tableau XIII</u> :	Principaux résultats du bilan biologique chez nos patients.....	53
<u>Tableau XIV</u> :	Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire.....	54
<u>Tableau XV</u> :	Traitements symptomatiques instaurés chez nos patients.....	59
<u>Tableau XVI</u> :	Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale (en analyse uni-variée).....	65
<u>Tableau XVII</u> :	Facteurs de risque d'une mauvaise réponse rénale.....	67
<u>Tableau XVIII</u> :	Facteurs de risque de mortalité (analyse multi-variée).....	70

Liste des figures

<u>Figure 1</u> : Le microenvironnement médullaire et son interaction avec les plasmocytes tumoraux.....	9
<u>Figure 2</u> : Les interactions entre la cellule myélomateuse et le microenvironnement médullaire.....	11
<u>Figure 3</u> : Schématisation des lésions rénales dépendantes des Ig monoclonales (mécanisme direct et indirect).....	20
<u>Figure 4</u> : Néphropathie à cylindres myélomateux en microscopie optique et en IFD	24
<u>Figure 5</u> : Antécédents personnels de nos patients.....	48
<u>Figure 6</u> : Nature du composant monoclonal dans notre série.....	51
<u>Figure 7</u> : Stade d'IR à l'admission de nos patients.....	52
<u>Figure 8</u> : Répartition des malades selon la classification de DURIE et SALMON.....	56
<u>Figure 9</u> : Starification pronostique selon l'ISS.....	56
<u>Figure 10</u> : Critère d'activité du myélome multiple chez nos patients.....	57
<u>Figure 11</u> : Protocoles de chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne.....	58
<u>Figure 12</u> : Protocoles de chimiothérapie de 2 ^{ème} ligne.....	58
<u>Figure 13</u> : Fonction de survie globale de « Kaplan-Meier ».....	60
<u>Figure 14</u> : La réponse hématologique au traitement selon les critères de l'IMWG.....	61
<u>Figure 15</u> : Evolution des stades de l'insuffisance rénale après traitement....	62
<u>Figure 16</u> : Réponse rénale dans notre série (selon les critères de l'IMWG)...	63
<u>Figure 17</u> : Facteurs influençant significativement la survie globale de nos patients.....	68
<u>Figure 18</u> : Les autres co-variables incluses dans le modèle de régression de Cox.....	69

Liste des annexes

Annexe 1 : Protocoles thérapeutiques utilisés dans le MM.....95

Annexe 2 : Adaptations posologiques des médicaments anti-myélome.....97

Annexe 3 : Critères diagnostiques du MM selon le *South West Oncology Group* (SMOG).....98

INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique. Il représente 10% de l'ensemble des hémopathies malignes, ce qui l'a situé au 1^{er} rang par ordre de fréquence parmi les hémopathies malignes diagnostiquées en France en 2012 [1]. L'incidence annuelle varie d'un pays à l'autre ; elle est de 4,3 par 100 000 habitants aux Etats-Unis (20 000 nouveaux cas par an) [2], et de 7,1 à 8,3 par 100 000 habitants en France (4888 nouveaux cas en 2012) [1] ; et cette incidence continue à augmenter ; en France, sur la période entre 1980 et 2012, on a noté une augmentation annuelle de +2% pour les hommes et de +1,8% pour les femmes [1].

Le MM est précédé d'un état « pré-myélomateux » nommé « gammapathie monoclonale de signification indéterminée » (ou « MGUS » pour *Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance*). Cet état « pré-myélomateux » est présent chez 3% à 4% de la population de plus de 50 ans et il présente un risque de progression vers un MM de 1% par an. Le MM asymptomatique (ou indolent) constitue une entité nosologique intermédiaire entre MGUS et MM, et il est associé à un risque de progression de 10% par an [2].

L'atteinte rénale est une complication fréquente du MM, observée chez environ 50% des cas [3]. Elle peut être présente au moment du diagnostic, ou apparaître ultérieurement. La tubulopathie myélomateuse (TM) représente l'atteinte rénale la plus fréquente. Toutefois, l'insuffisance rénale (IR) est souvent multifactorielle (hypercalcémie, autres glomérulopathies, lyse

tumorale, médicaments néphrotoxiques...) [4]. La majorité des patients ayant une atteinte rénale secondaire au MM répondent bien à la chimiothérapie, alors qu'environ 2 – 12% des malades restent dépendants de la dialyse. Cette atteinte rénale constitue un facteur pronostic majeur, et elle représente une cause majeure de morbi-mortalité chez ces patients [3]. En effet, plusieurs études, réalisées à l'ère des chimiothérapies conventionnelles, ont confirmé que l'atteinte rénale était associée à un pronostic péjoratif, avec une survie médiane ne dépassant pas les deux ans [5]. L'introduction, au cours des 15 dernières années, de nouveaux médicaments et de nouveaux schémas thérapeutiques a nettement amélioré le pronostic de ces patients [5, 6]

L'objectif de notre travail est de :

- ▼ décrire les profils clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif des cas de MM avec atteinte rénale ;
- ▼ étudier les facteurs déterminants de la réponse rénale ;
- ▼ et déterminer les facteurs de risque de mortalité, à partir des courbes de survie de nos patients.

RAPPELS

I. Généralités

Le MM est une hémopathie maligne, déterminée par une prolifération d'un clone de plasmocytes tumoraux au niveau médullaire, sécrétant ou non une protéine monoclonale. Il représente approximativement 1% des cancers et 10% de l'ensemble des hémopathies malignes. On note une légère prédominance masculine, et la médiane d'âge au moment de diagnostic est de 66 ans, avec uniquement 2% des patients âgés de moins de 40 ans [2].

Les plasmocytes produisent une protéine monoclonale (protéine M) ; il s'agit d'une immunoglobuline (Ig) (ou une chaîne légère) complète ou non, détectée à l'électrophorèse des protéines (EPP) plasmatiques. Le pic ainsi détecté caractérise la monoclonalité de cette hémopathie, l'isotype en est identifié par immunofixation (IF) [7]. Le diagnostic du MM requiert classiquement la présence des atteintes organiques attribuées à la prolifération plasmocytaire monoclonale ; à savoir, l'hyper-Calcémie, l'insuffisance Rénale, l'Anémie et les lésions osseuses (Bone lesions), que représentent les critères d'activité de la maladie « CRAB » [8].

Cette hémopathie évolue à partir d'un stade précancéreux cliniquement silencieux, et ayant un faible risque de transformation maligne ($\approx 1\%$ par an), appelé MGUS. Certains patients se présentent avec un état intermédiaire entre MGUS et MM, qui est le MM asymptomatique ou indolent ; cet état est associé à un risque beaucoup plus élevé de progression vers la malignité (10% par an). La MGUS et le MM asymptomatique sont différenciés l'un de

l'autre par le taux de la protéine monoclonale sécrétée et/ou le degré de plasmocytose médullaire [2, 8].

Bien que le MM reste à ce jour incurable, ces dernières années ont connu de nombreux progrès, ce qui a contribué à l'amélioration de la prise en charge des patients : avancées physiopathologiques, définition plus fine, développement de nouveaux tests diagnostiques, identification de nouveaux facteurs pronostiques, et l'essor de nouvelles thérapeutiques. Ceci a abouti à l'amélioration du pronostic de la maladie et à l'allongement de la survie des malades [7, 8].

I. Physiopathologie

La pathogénie du MM est très complexe et elle n'est pas entièrement élucidée. Il existe des anomalies cytogénétiques hétérogènes au niveau du plasmocyte tumoral, qui, associées à des changements du micro-environnement médullaire, conduisent aux différentes anomalies cliniques et biologiques rencontrées au cours de cette pathologie ; à savoir, un dysfonctionnement médullaire, une destruction osseuse, la production et la sécrétion de la protéine monoclonale dans le sang et/ou les urines associées à une immuno-depression (par baisse des Ig polyclonales) [9, 10].

En effet la cellule tumorale a de multiples signaux intracellulaires, et elle présente des interactions complexes avec les cellules du clone d'une part et avec son microenvironnement d'autre part, visant à rendre cet environnement plus réceptif [9].

1- Altérations cellulaires qui conduisent au myélome multiple

Les données récentes montrent que le MM est précédé d'un état précurseur (MGUS et MM asymptomatique), suggérant qu'il existe, entre les états pré-myélomateux asymptomatiques et le MM symptomatique, une évolution et une dissémination clonale continues des cellules tumorales.

L'évolution clonale se produit dans un mode de ramification Darwinien conduisant à la progression de la maladie, avec des modifications importantes telles que les mutations génomiques somatiques, les anomalies du nombre de copies, et les translocations chromosomiques. Ceci conduit à une grande diversité clonale et à la coexistence de plusieurs sous-clones tumoraux génétiquement hétérogènes. Les malades auraient des clones ancestraux (avec des clones majoritaires et minoritaires) et au fil du temps, l'un ou l'autre de ces clones serait sélectionné [9, 10].

Dans ce cadre, plusieurs anomalies ont été identifiées [9, 10]:

- des anomalies primitives (vues également dans les MGUS : les translocations (t) 14q{t(4 ;14), t(6;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20)}, et l'hyper diploïdie (48 à 74 chromosomes ; il s'agit de gains chromosomiques récurrents, préférentiellement trisomie 3, 5, 7, 9, 11, 15, 19 et 21) ;
- des événements génétiques secondaires : les délétions génomiques (del) (del13q, del17p), les réarrangements de c-Myc (c-Myc : *Avian myelocytomatosis virus gene*), les modifications du chromosome 1...

2- Interaction des plasmocytes tumoraux avec leur microenvironnement

Le microenvironnement médullaire est composé de deux compartiments : un compartiment cellulaire (contenant les cellules hématopoïétiques, les cellules stromales, les fibroblastes, les ostéoclastes, les ostéoblastes, les cellules endothéliales et les vaisseaux sanguins), et un compartiment non-cellulaire (matrice extracellulaire, cytokines, facteurs de croissance, et chimiokines). Au sein de la moelle osseuse un réseau complexe d'interactions cellulaires s'organise (figure 1). Les cytokines produites par les cellules stromales, les ostéoclastes, les ostéoblastes, ainsi que par les cellules tumorales, sont directement impliquées dans la prolifération plasmocytaire. En outre, les interactions entre les plasmocytes tumoraux et les divers composants du microenvironnement médullaire sont médiées par des récepteurs de surface cellulaire, tels que les intégrines, les cadhérines et les sélectines. Ces molécules d'adhésion cellulaire induisent la croissance, la prolifération, la migration, et l'adhésion des cellules plasmocytaires, ainsi que leur résistance aux médicaments [9].

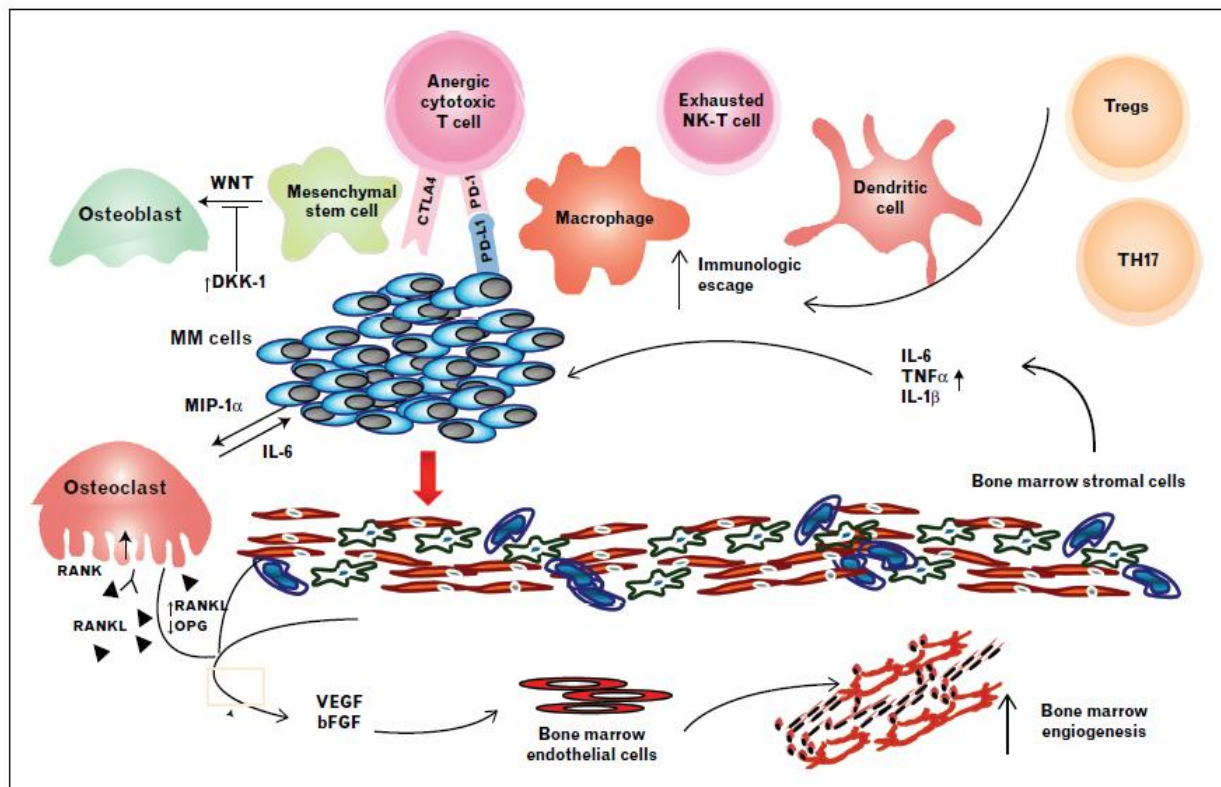


Figure 1: Le microenvironnement médullaire et son interaction avec les plasmocytes tumoraux[9].

(Légende : DKK-1 : *Dickkopf-1*; FGF : *fibroblast growth factor* ; IL : interleukine ; MIP : *macrophage inflammatory protein* ; MM cells: plasmocytes tumoraux ; NK-T : cellules *natural killer* ; OPG : *osteoprotegerin* ; RANK : *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa* ; RANKL : *Receptor activator of NF- κ B ligand* ; TH : cellules *T helper* ; TNF : *tumor necrosis factor* ;Tregs: cellules T régulatrices; VEGF : *vascular endothelial growth factor* ; WNT : *wingless integration site*)

Les cytokines qui induisent la croissance et la prolifération des cellules myélomateuses comprennent : l'interleukine 6 (IL-6), le facteur de croissance apparenté à l'insuline -1 (IGF : *insulin-like growth factor-1*), le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF : *vascular endothelial growth factor*), et le facteur d'activation des cellules B (BAFF : *B-cell activating factor*). Le BAFF est un acteur clé dans l'interaction entre les plasmocytes tumoraux et le microenvironnement médullaire. Il est sécrété par les ostéoclastes et sa signalisation stimule la prolifération des cellules myélomateuses via les

récepteurs au BAFF, le TACI (*Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor*) et le BCMA (*B-cell activating factor* ou antigène de maturation des cellules B). En particulier, le niveau d'expression du gène TACI par la cellule tumorale joue un rôle important dans l'interaction entre ces cellules et le microenvironnement de la moelle osseuse, puisque le BAFF est un ligand de TACI. La liaison de BAFF aux récepteurs TACI active la voie du facteur nucléaire-kappa B (NF- κ B), qui est cruciale dans la pathogenèse du MM. En outre, des cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF) - α , le facteur de croissance transformant (TGF) - β , la protéine inflammatoire macrophagique -1 α (MIP-1 α), l'IL-6, l'IL-15 et l'IL-21 jouent un rôle important dans la prolifération des plasmocytes monoclonaux [9, 11].

Parmi les cytokines, l'IL-6 joue le rôle le plus important dans la différenciation du lymphocyte B en plasmocyte et dans la prolifération et la survie des plasmocytes monoclonaux. Le récepteur de l'IL-6 (IL-6R) est un complexe d'IL-6Ra et de la glycoprotéine 130 (gp130). L'IL-6 se lie directement à l'IL-6Ra, puis à la gp130, puis se forme un hexamère conduisant à l'activation de la Janus kinase (JAK). La JAK phosphoryle la gp130, ce qui induit l'activation de 3 voies de signalisations : la voie JAK/STAT-3 (STAT -3: *signal transducer and activator of transcription 3*), la voie p38/MAPK (MAPK : *Mitogen activated protein kinase*) et la voie PI3K/AKT/mTOR (PI3K : *phosphoinositide 3-kinase*) (AKT ou PKB: *protein kinase B*) (mTOR : *mammalian target of rapamycin*). Les augmentations de la production d'IL-6, qui est dépendant du NF- κ B, se produisent au niveau de la

transcription suivant l'adhésion des plasmocytes monoclonaux avec les cellules du microenvironnement médullaire (figure 2) [11].

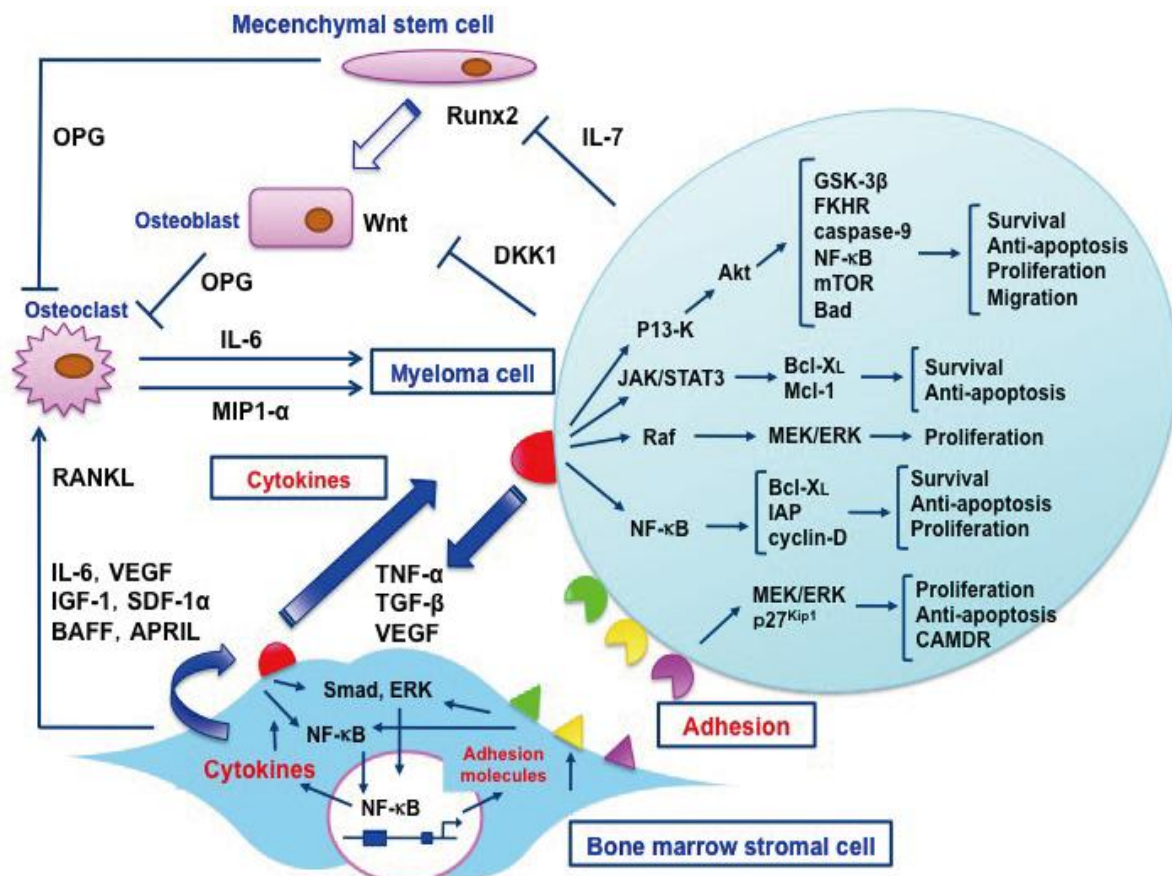


Figure 2: Les interactions entre la cellule myélomateuse et le microenvironnement médullaire. L'adhésion du plasmocyte aux composants du microenvironnement, telles que les cellules stromales, déclenche la production de cytokines induisant la croissance, la survie des cellules et leur résistance aux médicaments [11].

(Légende : AKT : Protéine kinase B ; APRIL A : *proliferating-inducing ligand* ; CAMDR : *cytokine adhesion-mediated drug resistance* ; DKK : *Dickkopf* ; Erk : *Extracellular signal-regulated kinase* ; OPG: *osteoprotegerin* ; RANKL: *receptor activator of nuclear factor κB ligand* ; SDF-1 : *Stromal cell Derived Factor-1* ; TGF: *transforming growth factor* ; TNF: *tumor necrosis factor* ; VEGF: *vascular endothelial growth factor*).

II. Critères diagnostiques

Le diagnostic du MM repose sur la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10%, souvent dystrophique, ce qui le diffère de la MGUS. En outre, les critères diagnostiques actuels distinguent MM symptomatique et MM asymptomatique, en se basant sur la présence ou l'absence d'une ou plusieurs atteintes organiques couramment désignées sous l'acronyme « CRAB » pour hyperCalcémie, insuffisance Rénale, Anémie et lésions osseuses (Bone lesions) [12].

En 2014, l'*International Myeloma Working Group* (IMWG) a mis à jour ces critères ; La révision principale était d'ajouter 3 biomarqueurs très spécifiques qui sont : une plasmocytose $\geq 60\%$, un ratio des chaînes légères libres (CLL) ≥ 100 (avec un taux des CLL impliquées ≥ 100 mg/l), et plus d'une lésion focale (d'au moins 5mm de diamètre) sur l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) (Tableau I). (N.B. : ratio des CLL = CLL impliquée / CLL non impliquée) [2, 6, 8, 13]. Par ailleurs, les auteurs de ces critères précisent qu'on peut utiliser la tomodensitométrie (TDM), l'IRM ou, mieux, la tomographie par émission de positons (PET-Scan) pour détecter les lésions ostéolytiques secondaires au MM. Ces nouvelles techniques permettent un diagnostic précoce des lésions osseuses et s'avèrent plus sensibles que la radiographie standard du squelette, sauf pour les lésions du crâne et des côtes [6, 14]. Ces critères permettent un diagnostic précoce et une mise en route du traitement spécifique avant même l'apparition des signes d'atteintes organiques CRAB [2, 6].

Tableau I : Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales selon l'IMWG.

Gammopathie monoclonale	Atteinte organique	Signes biologiques
MGUS	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale < 30 g/l ET plasmocytose médullaire < 10%
MM asymptomatique	Absence de critères CRAB	Ig monoclonale sérique (IgG ou IgA) $\geq$ 30 g/l ou urinaire $\geq$ 500 mg/24h ET/OU plasmocytose médullaire : 10%-60% ET Absence d'amylose et des biomarqueurs suivants de malignité : § Plasmocytose $\geq$ 60% § Ratio des CLL $\geq$ 100 § >1 lésion focale sur l'IRM
MM symptomatique	Présence d'au moins 1 des critères CRAB	Plasmocytose médullaire $\geq$ 10% ET/OU présence d'un plasmocytome sur biopsie osseuse ou extra-médullaire. ET Présence d'un ou plusieurs biomarqueurs suivants de malignité : § Plasmocytose $\geq$ 60% § Ratio des CLL $\geq$ 100 § >1 lésion focale sur l'IRM

Critères CRAB :

- o C pour hypercalcémie : calcémie >110 mg/L (ou >2,75mmol/L), ou plus de 10 mg/l en dessus de la limite supérieure de la normale) ;
- o R pour insuffisance rénale : clairance de la créatinine < 40 ml/min ou créatininémie >20mg/l (ou > 177 μ mol/L) ;
- o A pour anémie : taux d'hémoglobine < 10 g/dl ou plus de 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale) ;
- o B pour lésions osseuses (*Bone lesions*) : au moins une lésion osseuse lytique (sur les radiographies du squelette, la TDM ou le PET-scan), ou une ostéopénie sévère ou une fracture pathologique.

III. Critères pronostiques

Le pronostic du MM est conditionné par l'état du patient (âge, état général, co-morbidités), le stade de la maladie, la biologie (anomalies cytogénétiques et moléculaires), et la réponse au traitement. Le stade de la maladie est classiquement défini par les classifications de DURIE et SALMON et de l'*International Staging System* (ISS) [2, 6].

1 - Classification de DURIE et SALMON

La classification historique de DURIE et SALMON, publiée en 1975, permet d'apprécier la masse tumorale dans le MM, et repose sur des critères cliniques et biologiques simples. Les patients sont classés en trois catégories selon l'importance de la masse tumorale, et en deux sous-groupes selon l'altération de la fonction rénale (Tableau II) [15].

Tableau II : Classification de DURIE et SALMON.

Stade	Critères	Masse tumorale ($\times 10^{12}/m^2$)
I	Tous ces critères sont présents : § Hémoglobine > 10 g/dl § Calcémie normale ou ≤ 120 mg/l § Os normal ou plasmocytome isolé § Taux d'Ig monoclonale faible : IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, Ig monoclonale urinaire < 4 g/24 h	< 0,6 (faible)
II	Aucun des critères du stade III ni du stade I	0,6-1,2 (intermédiaire)
III	Au moins un des critères suivants : § Hémoglobine < 8,5 g/dl § Calcémie > 120 mg/l § Multiples lésions lytiques (lésions destructrices ou fractures pathologiques) § Taux élevé d'Ig monoclonale : IgG > 70g/l, IgA > 50g/l, Ig monoclonale urinaire ≥ 12 g/24 h	> 1,2 (élevée)
Sous-classification : A - Fonction rénale normale (créatininémie < 20 mg/l). B - Fonction rénale anormale (créatininémie ≥ 20 mg/l).		

Une mise à jour de cette classification a été proposée par l'*International Myeloma Foundation* en 2003, appelée DURIE/SALMON PLUS *staging system* [16, 17]. Cette classification propose d'utiliser, en plus des critères classiques, les techniques d'imagerie moderne telles que le PET-scan ou l'IRM de la colonne vertébrale et du pelvis, pour mieux apprécier l'extension et la sévérité du MM [15 - 18] (tableau III).

Tableau III : Classification de DURIE/SALMON PLUS.

Maladie	Stade	PLUS les nouveaux critères (IRM et/ou PET-scan)	Survie médiane (mois)
MGUS		Tous les critères sont absents	
MM asymptomatique	IA	Un plasmocytome isolé et/ou une atteinte limitée en imagerie	72
MM	IB	<5 lésions focales ; Infiltration diffuse légère	20
	II A/B	5–20 lésions focales ; Infiltration diffuse modérée	IIA : 62 IIB : 28
	III A/B	>20 lésions focales ; Infiltration diffuse sévère	IIIA : 40 IIIB : 19
A - Créatininémie < 20 mg/l ; Absence d'atteinte extra-médullaire B - Créatininémie > 20mg/l ; Présence d'atteinte extra-médullaire sur le PET-scan ou l'IRM			

2- Classification de l'*International Staging System*

L'ISS est un indice pronostique international basé sur la combinaison de deux paramètres biologiques prédictifs de la durée de survie, facilement disponibles et évaluables de façon simple et reproductible : la bêta 2 microglobuline sérique et l'albuminémie. Il en résulte une classification en trois stades (tableau IV) [19]. Une révision de cette classification vient d'être adoptée par l'IMWG en 2015 ; elle ajoute aux anciens paramètres, le taux des lactates déshydrogénases (LDH) et 3 types d'anomalies cytogénétiques de haut risque (détectées par la technique d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) après purification des cellules plasmatiques CD138) (tableau V) [20].

Tableau IV : Classification de l'ISS.

Stade	Critères	Survie médiane
I	$\beta 2m < 3,5 \text{ mg/l}$ ET albumine $\geq 35 \text{ g/l}$	62 mois
II	Ni stade I ni stade III	44 mois
III	$\beta 2m \geq 5,5 \text{ mg/L}$	29 mois

Tableau V : Classification révisée de l'ISS.

Stade	Caractéristiques	Survie à 5 ans
I	- Albuminémie $\geq 35\text{g/l}$ - ET bêta2microglobuline $< 3,5 \text{ mg/l}$ - ET absence d'anomalies cytogénétiques de haut risque - ET taux normal des LDH	82%
II	Ni stade I ni stade II	62%
III	- Bêta2microglobuline $> 5,5\text{mg/l}$ - ET présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque [t(4;14), t(14;16), ou del(17p)] OU élévation des LDH	40%

3- Classifications cytogénétiques et moléculaires

Il existe plusieurs sous-types moléculaires de MM, dont chacun est associé à des aspects uniques de la maladie et à un pronostic différent (tableau VI). Il existe des anomalies primaires, et des anomalies secondaires survenant au cours de l'évolution du MM (ex : gain du (1q), del (1p), del (17p), del (13), mutations du RAS et translocations secondaires impliquant le Myc) [2, 6]. Par exemple, le MM avec une translocation t(14;16) est souvent associé à un taux plus élevé des CLL et à un risque plus important d'insuffisance rénale inaugurale [6, 21].

Ces anomalies cytogénétiques primaires et secondaires peuvent influencer le cours de la maladie, la réponse au traitement et le pronostic des patients [6, 21, 22].

Tableau VI : La stratification du risque du MM selon la Mayo Clinic [2].

Risque du MM	Anomalies cytogénétiques
Risque standard	Trisomies t (11;14) t (6;14)
Risque intermédiaire	t (4;14) gain (1q)
Risque élevé	t (14;16) t (14;20) del (17p)

IV. Atteinte rénale au cours du myélome multiple

L'atteinte rénale est une complication majeure du MM. Son incidence au moment du diagnostic varie de 20% à 50%, selon la définition utilisée (soit une créatinine sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale, ou supérieure à 20mg/l ou bien la clairance de la créatinine inférieure à 60ml/min/1,73 m²) [23, 24, 25]. Avec l'usage des protocoles classiques, la survie médiane des cas de MM avec atteinte rénale était d'environ deux ans [26]. L'usage des nouvelles molécules a permis d'augmenter considérablement l'espérance de vie de ces patients. Mais, malgré tout, une atteinte rénale sévère est encore associée à un risque important de décès précoce [27, 28, 29].

1- Physiopathologie de l'atteinte rénale au cours du MM

La pathogénie de l'atteinte rénale au cours du MM est très hétérogène et complexe, impliquant une variété de mécanismes différents, et qui sont souvent intriqués. On peut schématiquement classer les lésions rénales rencontrées au cours du MM en [30] :

1-1 Lésions associées aux Ig monoclonales

La structure des Ig monoclonales pathologiques (déterminée surtout par la séquence d'acides aminés des chaînes légères) diffère de celle des Ig normales, ce qui va dicter l'ultrastructure de leurs agrégats ; ceci déterminerait leur toxicité, qui dépend principalement de leurs propriétés physicochimiques [31, 32]. L'atteinte rénale peut être provoquée par le dépôt de l'immunoglobuline monoclonale (mécanisme direct) ou par activation de la voie alterne du complément par l'immunoglobuline monoclonale (mécanisme indirect) [33] (figure 3).

Comme le flux plasmatique rénal représente 20% du flux plasmatique total, le glomérule est directement exposé à l'excès d'Ig monoclonales. Celles-ci, peuvent, selon leurs propriétés physico-chimiques et leurs tailles, causer les différents types de lésions rénales. Ainsi, les molécules de haut poids moléculaire (Ig monoclonales) se déposent au niveau du glomérule causant une inflammation glomérulaire. Par contre les molécules de plus faible poids moléculaire (CLL) traversent la barrière de filtration glomérulaire et causent, en premier lieu, des lésions tubulaires [33]. Par ailleurs, le rein serait souvent atteint au cours du MM parce que c'est un site majeur de

catabolisme des chaînes légères des Ig. En effet, ces chaînes légères sont filtrées au niveau du glomérule, puis elles passent dans le tube proximal où elles sont endocytosées par les cellules tubulaires proximales pour être ensuite dégradées dans les lysosomes [30].

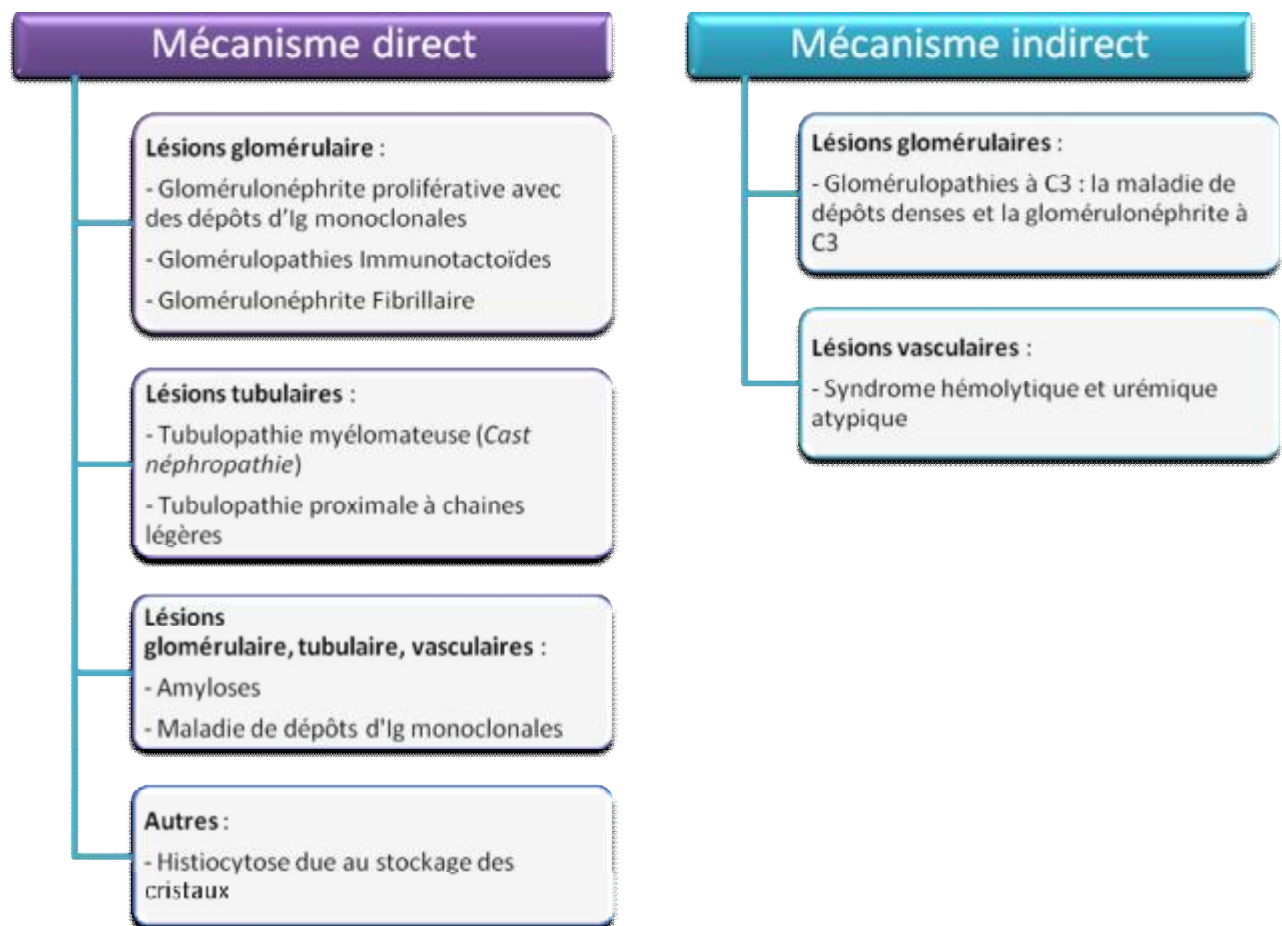


Figure 3 : Schématisation des lésions rénales dépendantes des Ig monoclonales (mécanisme direct et indirect) [33].

Outre les interactions spécifiques des protéines monoclonales avec les tissus et leurs composantes cellulaires, d'autres facteurs tels que les conditions locales et le catabolisme local des CLL jouent un rôle important dans les lésions rénales [30, 31]. Les CLL peuvent stimuler la formation de dérivés oxygénés (H_2O_2), qui vont à leur tour stimuler la production de MCP-1 (*monocyte chemo attractant protein-1*). Par ailleurs, l'endocytose des CLL

par les cellules tubulaires proximales induit la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, et MCP-1) en activant le Nf-kB dans ces cellules, ce qui va causer les lésions et la fibrose interstitielles [30].

Dans ce cadre, les quatre composantes du parenchyme rénal peuvent être touchées (à savoir les glomérules, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux) (voir figure 3 ci-dessus), mais la néphropathie à cylindres myélomateux reste l'atteinte rénale la plus fréquemment retrouvée (de 33% à plus de 60 % des cas selon les séries) [34], et elle est causée par la toxicité des CLL sur les tubes rénaux. Les autres formes les plus courantes sont l'amylose (principalement de type AL) et la maladie de dépôts d'Ig monoclonales de type Randal, pouvant toucher tous les compartiments du rein, mais les glomérules sont les plus affectés. Ces deux pathologies sont secondaires à des interactions entre la protéine monoclonale (principalement les chaînes légères) et les cellules mésangiales [30].

Il faut préciser que chez un groupe de patients, l'atteinte rénale est secondaire à la protéine monoclonale sécrétée au cours des gammopathies monoclonales, en l'absence de signes d'activité du MM (c'est-à-dire lors des stades précancéreux (MGUS et MM asymptomatique), plutôt que dans le stade de MM symptomatique). Le terme « gammopathie monoclonale de signification rénale » (MGRS : *Monoclonal Gammopathy of Renal Significance*) a été récemment introduit pour distinguer cette catégorie de patients, et finalement aider les cliniciens à les prendre en charge correctement. Le traitement de ces MGRS repose sur l'élimination du clone plasmocytaire anormal, afin de stopper la production des Ig pathologiques. Ceci est

possible grâce à l'usage des chimiothérapies utilisées pour traiter le MM ou l'amylose AL [32, 33].

1-2 Lésions non associées aux Ig monoclonales

L'insuffisance rénale peut être due à l'hypovolémie, à la pyélonéphrite et/ou le sepsis (à cause de l'immunodépression secondaire au MM ou aux chimiothérapies), à l'hypercalcémie, à l'hyper uricémie, à la rhabdomyolyse, à l'iatrogénie (produits de contraste iodés, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), bloqueurs du système rénine angiotensine, antibiotiques néphrotoxiques, Zolédronate ou Pamidronate) ou à l'infiltration rénale par les plasmocytes tumoraux [30].

2- Spectre des atteintes rénales au cours du MM

2-1 La tubulopathie myélomateuse ou néphropathie à cylindres myélomateux (*cast nephropathy*)

Le mécanisme de la tubulopathie myélomateuse a été bien élucidé ; Après avoir traversé la barrière de filtration glomérulaire en grandes quantités, et arrivés au niveau des tubes proximaux, certaines CLL vont avoir un effet toxique direct sur les cellules tubulaires proximales, tandis que d'autres vont dépasser les capacités de réabsorption des cellules tubulaires proximales et vont parvenir au niveau des tubules distaux, où elles vont précipiter avec la protéine de Tamm Horsfall (ou uromoduline), formant les cylindres myélomateux, responsables d'obstruction tubulaire et d'inflammation rénale concomitante [30, 35]. Ces cylindres sont typiquement

éosinophiles et PAS négatifs, avec un aspect souvent fracturé, et entourés d'une réaction inflammatoire faite de cellules mononuclées, de polynucléaires neutrophiles et parfois de cellules géantes (macrophages). On peut voir une rupture des parois tubulaires causant une néphrite interstitielle associée. Une atrophie tubulaire ou une nécrose tubulaire aiguë peuvent être présentes. L'immunofluorescence directe (IFD) a un grand intérêt car elle permet de montrer une fixation sélective et intense des anticorps dirigés contre une des chaînes légères (kappa ou lambda) [30, 33, 36]. (Figure 4).

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale au cours du MM [32-34], et elle constitue un événement définissant le MM « *myeloma-defining event* », vu qu'elle est toujours associée à une production massive d'Ig secondaire à une forte masse tumorale, et cette atteinte est incompatible avec un diagnostic de MGUS ou de MM asymptomatique [32, 33].

Le tableau clinico-biologique associe une insuffisance rénale aiguë (IRA), pouvant être sévère, avec une bandelette urinaire négative, et une protéinurie (PU) sélective sur l'électrophorèse des protéines urinaires de 24 heures (la PU est faite essentiellement de chaînes légères (PU de Bence Jones), tandis que l'excrétion d'albumine est faible). Une atteinte chronique d'aggravation progressive peut également se voir, mais l'hypertension artérielle (HTA) est rare. L'insuffisance rénale peut être aggravée par la déshydratation, l'hypercalcémie, l'administration de diurétiques, ou de produits néphrotoxiques (AINS, antibiotiques, produits de contraste iodés) [30, 35]. Selon les recommandations récemment émises par l'IMWG, si le tableau clinique est fortement évocateur de tubulopathie myélomateuse, avec un

taux de CLL sériques >500 mg/l, la ponction biopsie rénale (PBR) n'est pas nécessaire. Dans les autres cas, elle s'impose, avec études en microscopie optique (MO), en IFD et en microscopie électronique (ME), afin d'établir un diagnostic histologique exacte de l'atteinte rénale [33, 35]. Ceci dit, la PBR garderait un intérêt pronostique, car on a pu montrer que le nombre médian de cylindres myélomateux et l'extension de l'atrophie tubulaire seraient des marqueurs indépendants qui pourraient prédire la réponse rénale [37].

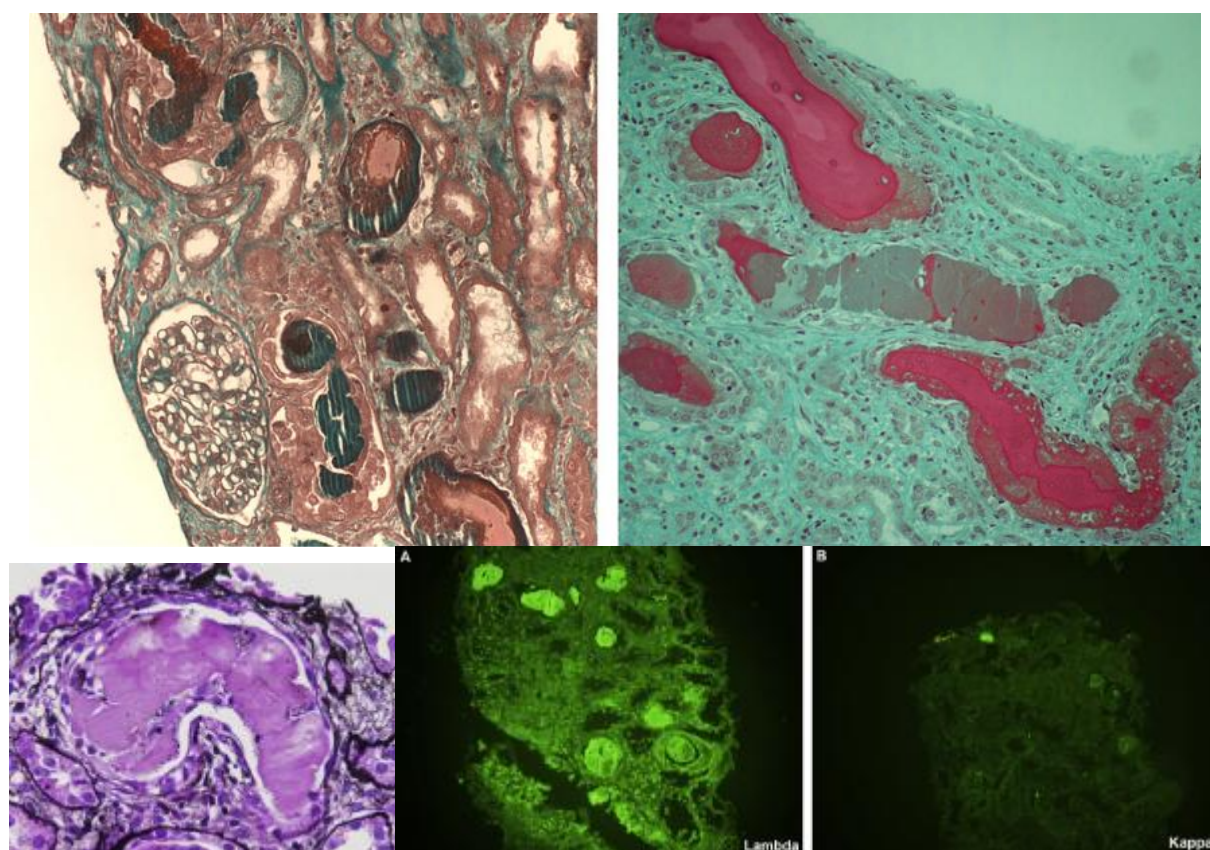


Figure 4 : Néphropathie à cylindres myélomateux en MO (colorations : trichrome de Masson et réticuline de Jones), et en IFD fixant uniquement les anticorps anti-chaînes légères lambda [36, 37].

2-2 Les autres atteintes tubulaires

- La tubulopathie proximale associée aux chaînes légères avec un syndrome de Fanconi acquis, associant une hypo-uricémie, une hypo-

phosphorémie, une glycosurie normoglycémique, une amino-acidurie, et une acidose tubulaire proximale de type 2. Les patients sont généralement asymptomatiques mais peuvent présenter des douleurs osseuses liées à une ostéomalacie ou à une insuffisance rénale [32, 35, 38].

- La tubulopathie proximale sans cristaux (*Proximal tubulopathy without crystals*) : le tableau associe une protéinurie et une maladie rénale chronique d'aggravation progressive [32, 35].
- L'histiocytose secondaire au stockage de cristaux (*Crystal-storing histiocytosis*) : le tableau est celui d'une dysfonction tubulaire proximale, avec des atteintes extra-rénales (moelle osseuse, foie, rate, ganglions lymphatiques, poumon, peau et cornée) [32, 35].

2-3 Les atteintes glomérulaires

Schématiquement, on peut les classer en glomérulopathies à dépôts organisés d'Ig et glomérulopathies à dépôts non organisés d'Ig. Le tableau VII résume les caractéristiques de ces atteintes [32, 33, 35]. Une PBR avec études en MO, en IFD et en ME est obligatoire pour distinguer ces différentes entités. L'IFD doit être réalisée avec des anticorps spécifiques aux chaînes légères kappa et lambda, et aux différents isotypes d'Ig. Dans les cas difficiles, des techniques plus sensibles (microscopie immuno-électronique et microdissection par laser/spectrométrie de masse) peuvent être utiles [32].

Tableau VII : Les principales atteintes glomérulaires vues au cours du MM.

	Glomérulopathies	Signes rénaux	Atteintes extra-rénales	Identification de l'Ig monoclonale
Avec dépôts organisés d'Ig	Amyloses (AL, AH, AHL) (dépôts fibrillaires)	PU, SN, et MRC ; HTA et HU peu fréquents	Fréquentes (cœur, foie, nerfs périphériques, tractus digestif)	EP/IF sériques : 66%-80% dans l'amylose AL, 85%-90% dans les amyloses AH/AHL ; EP/IF urinaires : 65%-70% dans l'amylose AL, 80% dans les amyloses AH/AHL ; CLL : 75%-90% dans l'amylose AL, 80% dans les amyloses AH/AHL
	GN immunotactéoïde /GOMMID (dépôts microtubulaires)	PU, SN, MRC, HU et HTA	Rares (nerfs périphériques et peau)	EP/IF sériques : 35%-70% ; EP/IF urinaires : 20%-55% ; FLC : 20%
	GN à cryoglobulinémie de type 1 (dépôts microtubulaires)	PU, SN, MRC, HU et HTA ; Parfois : syndrome néphritique, IRA, anurie	Fréquentes (peau, nerfs périphériques, articulations)	EP/IF sériques : 75% ; EP/IF urinaires : ND ; CLL : ND
Avec dépôts non organisés d'Ig	MIDD	PU, SN, MRC, HU et HTA	Habituelles, souvent asymptomatiques (cœur, foie, poumon)	EP/IF sériques : LCDD : 25%-75%, LHCDD : 80%-100%, HCDD : 67%-100% ; EP/IF urinaires : LCDD : 42%-90%, LHCDD : 80%-100%, HCDD : 50%-100% ; CLL : 100%
	PGNMID	PU, SN, MRC, HU et HTA	aucune	EP/IF sériques : 30% ; EP/IF urinaires : 10% ; CLL : ND
	Glomérulopathies à C3 associée aux gammopathies monoclonales	PU, SN, MRC, HU et HTA	aucune	EP/IF sériques : 100% ; EP/IF urinaires : 100% ; CLL : 75-100%

Abbréviations: AH : chaînes lourdes d'immunoglobulines ; AHL : chaînes Lourdes et légères d'immunoglobulines ; AL : Chaînes légères d'immunoglobulines ; CLL : chaînes légères libres EP : électrophorèse des protéines ; GOMMID : *glomerulonephritis with organized microtubular immunoglobulin deposits*; HCDD : *heavy chain deposition disease* ; HTA : hypertension artérielle ; HU : hématurie microscopique ; IF : immunofixation des protéines;Ig : immunoglobulines ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; LCDD : *light chain deposition disease*; LHCDD : *light and heavy chain deposition disease*; MIDD : *monoclonal immunoglobulin deposition disease*; MRC : maladie rénale chronique ;ND :non déterminé ; PGNMID : *proliferative glomerulonephritis with monoclonal immunoglobulin deposits* ; PU : protéinurie ;SN : syndrome néphrotique.

V. Traitement

L'IR au cours du MM est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le diagnostic doit être rapidement établi, afin de pouvoir commencer le plus tôt possible un traitement adapté, et ce afin de restaurer rapidement la fonction rénale et améliorer le pronostic rénal et vital. La prise en charge thérapeutique comprend deux volets :

1- Traitement symptomatique

Correspond aux différents moyens thérapeutiques utilisés pour corriger les facteurs d'aggravation de l'IR [35]:

- ✚ Une réhydratation adéquate (≥ 3 litres/j soit $2\text{litres/m}^2/\text{j}$) : surtout chez un patient déshydraté (à cause d'une hypercalcémie concomitante par exemple). Une surveillance étroite de la balance hydrique est recommandée dans tous les cas, et spécialement en cas d'antécédents cardiaques. L'alcalinisation des urines reste utilisée dans certains centres, mais les études randomisées n'ont pas prouvé son intérêt pour la réversibilité de l'IR [35].
- ✚ Traitement de l'hypercalcémie : les biphosphonates (Acide Zolédronique à la dose de 4mg, ou Pamidronate 90mg, tous les 3-4 semaines) et le Denosumab (120mg/mois) ont l'AMM pour le traitement de l'hypercalcémie maligne [35]. Les biphosphonates sont largement utilisés, même en l'absence de lésions ostéolytiques sur les radiographies du squelette, pour la prévention et le contrôle de la destruction osseuse secondaire au MM et de ses complications (douleurs osseuses, fractures

pathologiques, compressions médullaires) ; Cependant, l'acide Zolédronique n'est pas indiqués si la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min, et son administration devra être différée jusqu'à amélioration de la fonction rénale [14, 35, 39]. Le Pamidronate peut être utilisé en présence d'IR, il suffit de prolonger la durée de sa perfusion [14]. Le Denosumab est un anticorps monoclonal qui se lie à la protéine soluble RANKL et l'empêche d'activer son récepteur sur la surface de l'ostéoclaste, inhibant ainsi l'activation de celle-ci. C'est un médicament qui a prouvé son efficacité, mais Il faut faire attention à l'hypocalcémie pouvant se voir au cours du traitement, et qui est plus fréquente en cas d'IR sévère [40]. La corticothérapie ou la Calcitonine sont des alternatives thérapeutiques possibles. Par contre le furosémide ne devrait pas être utilisé, car il peut précipiter la formation de cylindres myélomateux dans les tubules rénaux.

✚ Eviction des médicaments néphrotoxiques : tels que les aminosides, les AINS, et les produits de contraste iodés, est fortement recommandée [35].

✚ Épurer les CLL circulantes préformées : Une élimination rapide des CLL plasmatiques par une épuration extrarénale (EER) pourrait permettre une meilleure récupération de la fonction rénale en attendant l'efficacité de la chimiothérapie [35, 41].

Les échanges plasmatiques ont été proposés dans cette indication mais leur intérêt reste controversé [41]. Une récente méta-analyse, publiée en 2015, a montré que le pourcentage de patients qui restent dépendants de la dialyse à 6 mois était moindre chez le groupe de patients ayant bénéficié d'un protocole d'échanges plasmatiques associé à une chimiothérapie, par

rapport à ceux ayant eu la chimiothérapie seule, mais elle n'a pas mis en évidence de différence en terme de survie globale [42].

L'utilisation des techniques d'hémodialyse avec des membranes de très haute perméabilité aux protéines, appelées HCO-HD (*High-cut off hemodialysis*), qui ont des pores de grande taille pour une épuration optimisée des CLL, a été, selon certaines études, prometteuse pour la réduction du taux des CLL et l'amélioration de la fonction rénale [43-46]. Actuellement deux études prospectives randomisées sont en cours, dans le but de mieux évaluer le bénéfice de ces HCO-HD en terme de récupération de la fonction rénale (les études EuLITE (*European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Hemodialysis in Cast Nephropathy*) en Angleterre et en Allemagne, et MYRE en France).

L'IMWG précise dans ses dernières recommandations que l'utilisation de l'HCO-HD en association avec les traitements anti-myélomes est justifiée, et que les échanges plasmatiques pourraient avoir un bénéfice chez des patients ayant une TM, si l'HCO-HD n'est pas disponible [35].

2- Traitement de la maladie myélomateuse

2-1 Moyens

Les médicaments pouvant être utilisés chez les patients porteurs de MM avec atteinte rénale sont :

- ✚ Les chimiothérapies conventionnelles : protocoles à base de Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide en plus des corticothérapies fortes

doses (Prednisone ou Dexaméthasone) (voir les protocoles thérapeutiques utilisés dans le MM en annexe 1).

Les protocoles conventionnels de chimiothérapie ont été largement utilisés dans le passé pour traiter les patients porteur de MM avec atteinte rénale, avec une réponse rénale chez 25% à 50% des cas selon les séries [47]. Dans l'étude VISTA, on a obtenu une réponse rénale complète chez 34% des patients traités par le protocole MP (Melphalan-Prednisone) [48]. La Dexaméthasone fortes dose (≥ 160 mg sur 4 jours ; soit 40mg/j en J1 – J4, J9-J12, et J17-J21, sur des cycles de 28 jours) a permis d'avoir une réponse rénale dans la majorité des études, et avec des délais plus courts par rapport aux doses plus faibles de Dexaméthasone [49 –51].

✚ Les immuno-modulateurs (les IMiD) : Thalidomide, Lénalidomide et Pomalidomide.

Les protocoles incluant la thalidomide ont permis d'avoir une réponse rénale dans 55% à 75% des cas chez les patients en IR non dialysés [49, 52-55]. La thalidomide n'est pas éliminée par voie rénale, et donc ne nécessite pas d'adaptation de doses en cas d'IR [35].

Le Lénalidomide est éliminé par voie rénale et présente un risque accru de toxicité chez les patients insuffisants rénaux, d'où l'importance d'adapter sa dose à la fonction rénale. Aussi, il faut rester vigilant vis-à-vis de sa toxicité rénale, qui peut se présenter sous forme d'une nécrose tubulaire aigüe, d'une néphrite interstitielle (seule ou avec un DRES syndrome), d'un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, ou d'une maladie aigüe du greffon contre l'hôte (lors de la greffe de moelle osseuse) [56].

✚ Les inhibiteurs du protéasome : Bortézomibe, Carfilzomibe, et Ixazomibe.

Les schémas thérapeutiques combinant le Bortézomibe (VELCADE®) avec d'autres molécules comme : la Dexaméthasone (VD), ou le Melphalan (en association avec la Prednisone (VMP) pour les personnes âgées) sont actuellement considérés comme étant la pierre angulaire du traitement du MM avec atteinte rénale [35]. L'efficacité de ces schémas a été confirmée par plusieurs études [48, 49, 57 - 59]. Le protocole le plus utilisé, chez les patients éligibles à la greffe de moelle osseuse, est le protocole VD (VELCADE®-Dexaméthasone) [associant Bortézomibe (1,3 mg/m² à J1, J4, J8 et J11 pour des cycles de 21 jours) + Dexaméthasone fortes doses (40mg/j (ou 20mg/j chez les patients de 75 ans et plus) à J1- J4, J9 – J12, J17 – J21) au moins pendant le premier cycle), +/- une autre molécule comme la Thalidomide ou le Cyclophosphamide]] [35]. Dans une revue systématique publiée en 2016 par la *Cochrane Data base of Systematic Reviews*, le protocole VMP (Bortezomibe, Melphalan, Prednisone) peut être considéré comme étant plus efficace que le protocole MP en traitement de première ligne chez les patients non éligibles à la greffe de moelle osseuse [48, 60].

✚ Greffe de cellules souches hématopoïétiques : la chimiothérapie intensive (Melphalan 200mg/m², à adapter à la fonction rénale) suivie de l'autogreffe de moelle osseuse constitue le traitement de choix aux patients éligibles à la greffe et qui ne sont pas dialysés. Elle est faisable également chez les patients dialysés [61]. Les doses du Melphalan doivent être ajustées à la fonction rénale (100 à 140mg/m²) avec la même efficacité que la dose de 200mg/m² [35]. Cependant la procédure

est grevée d'un important risque de mortalité liée à la greffe chez les patients insuffisants rénaux [61].

- ✚ La transplantation rénale : certains centres sont arrivés à réaliser des transplantations rénales réussies chez les patients porteurs de MM avec une IR au stade terminal, et qui ont pu maintenir une réponse hématologique complète pendant des années [62].

Le tableau en annexe 2 résume les adaptations posologiques des médicaments utilisés pour le traitement du MM avec atteinte rénale.

2-2 Indications

- ✚ Patients éligibles à la greffe de moelle osseuse : les recommandations de l'IMWG proposent [35]:

- un traitement d'induction (pendant 3 cycles de préférence), afin d'obtenir une réponse hématologique : à base de Bortézomibe associé à la Doxorubicine, au Cyclophosphamide, ou à l'association thalidomide + Dexaméthasone) ;
- puis recueil des cellules souches hématopoïétiques (par cytophérèse) ;
- puis un traitement intensif : par les fortes doses de Melphalan, qu'on adapte à la fonction rénale (annexe 2) ;
- puis autogreffe de moelle osseuse.

D'autres protocoles peuvent être utilisés en traitement d'induction, comme le VAD (Vincristine, Doxorubicine et Dexaméthasone), ou le PAD (Bortézomibe, Doxorubicine et Dexaméthasone)...

✚ Patients non éligibles à la greffe de moelle osseuse : Pour les patients chez qui la greffe de cellules souches hématopoïétiques ne peut être réalisée (à cause de leur âge avancé, de leur fragilité, de leurs comorbidités, ou de leur mauvais état général), on peut proposer le protocole VMP (Bortezomibe, Melphalan et Prednisone). D'autres alternatives sont aussi possibles comme les protocoles MPT (Melphalan, Prednisone et Thalidomide), Rd (Lénalidomide et Dexamétasone faible dose), MPR (Melphalan, Prednisone et Lénalidomide), ou VTP (Bortezomibe, Thalidomide et Prednisone),...[63].

VI. Réponse thérapeutique

Les tableaux VIII, IX et X résument les critères de réponse hématologique et rénale dans le MM selon l'IMWG [7, 12, 35].

Tableau VIII : Critères de réponse au traitement de l'IMWG [12].

Catégorie de réponse	Critères
Réponse complète (RC)	§ Immunofixation sérique et urinaire négative ou ratio kappa/lambda normal si absence de composant monoclonal détectable ET § Disparition des plasmocytomes des tissus mous ET § Plasmocytose médullaire < 5%
Réponse complète stricte (RCS)	§ Critères de RC ET § Ratio kappa/lambda normal ET § Absence de plasmocytes clonaux au myélogramme par immunohistochimie ou immunofluorescence (par cytométrie en flux)
Très bonne réponse partielle (TBRP)	§ Protéine monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse OU § Réduction de ≥ 90 % de la protéine monoclonale sérique et protéine monoclonale urinaire < 100 mg/jour § En cas de maladie uniquement mesurable par le taux sérique de CLL : Réduction > 90 % de la différence entre CLL clonale et CLL non clonale (dCLL)
Réponse partielle (RP)	§ Réduction ≥ 50 % de la protéine monoclonale sérique ET § Réduction ≥ 90 % de la protéine monoclonale urinaire ou < 200 mg/j. § Si la protéine monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de dCLL. § Si la protéine monoclonale et les CLL ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de la plasmocytose médullaire, si initialement ≥ 30 %. § En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.
Maladie stable (MS)	Absence de critères de RC, de TBRP, RP et de MP
Maladie progressive (MP)	§ Augmentation de 25%, par rapport à la meilleure réponse obtenue : - De la protéine monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être ≥ 5g/l) ET/OU - De l'Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200mg/j) ET/OU - De la dCLL, si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable ni dans le sang ni dans les urines (l'augmentation absolue doit être > 10 mg/l) ET/OU - De la plasmocytose médullaire (en valeur absolue, le % doit être ≥ 10%) § Apparition de nouvelles lésions osseuses ou de nouveaux plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de taille des lésions osseuses ou des plasmocytomes préexistants. § Apparition d'une hypercalcémie (Calcémie corrigée > 115 mg/l) attribuable à la prolifération plasmocytaire.

Tableau IX : Recommandations de l'IMWG concernant la définition des statuts cliniques de progression [7, 12].

Statut de la maladie		Définition
Rechute		Nouvelle progression chez un patient qui était sans traitement depuis plus de 60 jours
Réfractaire	Réfractaire primaire	Patient n'ayant jamais obtenu de réponse, même minime, au cours du traitement
	Rechute réfractaire	Patient ayant obtenu une réponse au moins minime et qui présente une progression secondaire sous traitement

Tableau X : Critères de la réponse rénale selon l'IMWG [35].

Réponse rénale	DFG de base (ml/min/1,73m ²)	Meilleur DFG obtenu après traitement (ml/min/1,73m ²)
Réponse complète	< 50	≥ 60 ml/min
Réponse partielle	< 15	30 - 59 ml/min
Réponse mineure	< 15	15 – 29 ml/min
	15 - 29	30 – 59 ml/min

DFG : Débit de filtration glomérulaire selon la formule de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation*).

MATERIEL ET METHODES

I. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée dans le service de Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) HASSAN II de Fès, portant sur une période de six ans (Janvier 2010 à Décembre 2015).

II. Patients

Nous avons analysé le registre d'hospitalisations en néphrologie et le registre d'archivage, à la recherche de cas de myélome multiple avec atteinte rénale suivis dans notre service durant la période de l'étude.

1- Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients suivis dans le service de Néphrologie pour une atteinte rénale secondaire au myélome multiple.

Le diagnostic de MM a été retenu selon les critères de *South West Oncology Group* (SWOG) jusqu'à 2014 [Annexe 3], et selon les critères de l'IMWG après cette année.

L'atteinte rénale est définie par une PU permanente $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ et/ou une clairance de la créatinine selon MDRD inférieure à $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

Les patients suivis en hôpital de jour de néphrologie pour un MM avec atteinte rénale, et n'ayant jamais été hospitalisés dans le service, ont été également retenus. Et nous avons inclus les patients suivis en néphrologie

pour une maladie rénale chronique, et qui ont présenté une atteinte rénale surajoutée secondaire au MM.

2- Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Ø Les patients dont les dossiers étaient inexploitables, ou dont les données manquaient.
- Ø Les patients suivis dans un autre service (médecine interne, rhumatologie...) et qui n'ont fait que transiter par notre service.
- Ø Les patients admis en néphrologie pour myélome multiple sans atteinte rénale (comme ceux admis pour une hypercalcémie).
- Ø Les patients présentant une MGRS, sans MM symptomatique.

III. Recueil des données

1- Description des procédures

Les données relatives aux aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutifs ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et du système d'information hospitalière (système HOSIXNET®) installé en 2011.

Nous avons recueilli les données à l'aide d'une fiche d'exploitation, puis nous les avons transférées sur une base de données informatique.

2- Variables étudiées

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes :

2-1 Données démographiques

Identité, numéro identifiant du patient, âge, sexe, profession, origine, couverture sociale.

2-2 Antécédents personnels et familiaux

Antécédents uro-néphrologiques, MM connu, HTA, diabète, antécédent d'irradiation, tabagisme, prise d'AINS ou de plantes, exposition aux pesticides.

2-3 Données cliniques

- Délai de consultation après l'apparition des signes cliniques.
- Durée de la première hospitalisation.
- Les signes généraux : fièvre, asthénie, anorexie, amaigrissement, altération de l'état général (AEG) (l'AEG étant définie par un score de l'OMS selon l'échelle de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* ≥ 2)
- La diurèse (conservée ou non) et les données de la bandelette urinaire (protéinurie, hématurie, pH urinaire). La patient est dit oligurique lorsque le volume urinaire est inférieur à 500ml/24heures, et anurique si la diurèse est inférieure à 100ml/24heures.
- L'existence d'un syndrome osseux : douleurs osseuses, impotence fonctionnelle, tuméfaction osseuse.

- L'existence d'un syndrome anémique, d'un syndrome hémorragique, d'un syndrome infectieux, d'un syndrome d'hyperviscosité sanguine, de signes neurologiques et d'autres complications révélatrices.

2-4 Données biologiques

- L'urée et la créatinine sanguines.

Nous avons noté la créatinine au moment du diagnostic et la meilleure créatinine après traitement. A partir de ces deux valeurs, nous avons estimé le débit de filtration glomérulaire (eDFG) selon la formule de MDRD :

$$\begin{aligned} \text{eDFG} &= 186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \\ &\times 1,212 \text{ pour les sujets d'origine africaine (African American)} \\ &\times 0,742 \text{ pour les femmes} \end{aligned}$$

Nos patients sont dits en insuffisance rénale aigüe, lorsqu'ils présentent une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) récente et qui régresse en moins de trois mois. Certains patients ayant une insuffisance rénale chronique (IRC) connue, peuvent présenter une IRA sur un fond d'IRC.

Nous avons considéré un malade en IRC lorsque l'altération de la fonction rénale persiste durant plus de trois mois, ou lorsqu'il présente des critères morphologiques ou biologiques de chronicité. Nous avons classé l'IR en cinq stades, dès que la créatinine sérique se stabilise [64] :

☛ **Stade 1** : Lésions rénales avec DFG normal ou augmenté, $\text{eDFG} \geq 90$ ml/min/1,73m².

- Stade 2 : Lésions rénales avec légère diminution du DFG, eDFG 60-89 ml/min/1,73m².
- Stade 3 : Diminution modérée du DFG, eDFG 30-59 ml/min/1,73m².
- Stade 4 : Diminution sévère du DFG, eDFG 15-29 ml/min/1,73m².
- Stade 5 : Insuffisance rénale terminale, eDFG < 15 ml/min/1,73m² (ou dialyse).
- La numération formule sanguine : taux d'hémoglobine, des globules blancs et des plaquettes.
- Le bilan inflammatoire : vitesse de sédimentation, protéine C réactive (CRP).
- La protidémie et l'albuminémie.
- La calcémie corrigée : Calcémie corrigée = calcémie mesurée + (40 – albuminémie).
- La phosphorémie, l'uricémie.
- Le taux des lactates déshydrogénases et de la bêta2 microglobuline.
- L'EPP sérique : migration et dosage du pic monoclonale.
- L'immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques (IEPP).
- Le dosage pondéral des immunoglobulines : Ig G, Ig A et Ig M.
- Le dosage des CLL avec le rapport kappa/lambda.
- L'immunofixation urinaire ou protéinurie de Bence-Jones.
- La protéinurie et l'albuminurie de 24 heures.
- L'examen cyto bactériologique des urines : nous avons noté la présence ou non d'infection urinaire.

2-5 Données anatomo-pathologiques

- Le myélogramme : nous avons noté le pourcentage de plasmocytose médullaire, et la présence ou non de plasmocytes dystrophiques.
- La biopsie ostéo-médullaire.
- La biopsie d'un éventuel processus tumoral.
- La ponction biopsie rénale : étudiée en MO et en IFD (en utilisant les anticorps dirigés contre : Ig G, Ig A, Ig M, chaînes légères kappa et lambda, fraction C3 du complément et fibrinogène).
- La biopsie des glandes salivaires accessoires : avec la coloration au Rouge Congo.

2-6 Données radiologiques

- Radiographies standards du squelette.
- Autres techniques d'imagerie : tomodensitométrie, imagerie par résonnance magnétique.

2-7 Stade de la maladie

Selon les classifications pronostiques de DURIE et SALMON et de l'ISS.

2-8 Modalités thérapeutiques

- Traitements anti tumoraux : nous avons noté le protocole de chimiothérapie et le nombre de cures administrées.
- Traitements symptomatiques : réhydratation, alcalinisation, corticothérapie, biphosphonates, transfusion, dérivés de fer injectables, érythropoïétines, traitement antalgique, traitement antibiotique, chirurgie, radiothérapie, recours à l'épuration extrarénale et son indication.

2-9 Données évolutives

La surveillance clinique et biologique, à court et à long terme, a permis de mettre en évidence :

- La durée du suivi.
- Les effets secondaires du traitement.
- La réponse aux traitements : dans ce cadre, nous avons défini, selon les critères de l'IMWG :
 - o la réponse hématologique ;
 - o la réponse rénale.
- La survenue de décès et sa cause.
- La survie globale : définie comme la période allant de la date du diagnostic à la date du dernier suivi ou de décès de toute cause.

Pour faire ressortir les facteurs influençant la réponse hématologique, nous avons distingué deux groupes : un groupe ayant une réponse hématologique favorable (RC, RCS, TBRP, RP, MS), et un autre groupe ayant une réponse hématologique défavorable (MP et rechute).

Pour l'atteinte rénale, nous avons classé les malades en deux groupes : groupe bonne réponse rénale (réponse rénale complète, partielle ou mineure), et groupe mauvaise réponse rénale (dans les autres cas). Noter que pour juger la réponse rénale, nous avons comparé le eDFG avant chimiothérapie au meilleur eDFG au cours du suivi.

Enfin, les courbes de survie globale de « Kaplan Meier » ont été étudiées.

IV. Analyse statistique

Les données ont été saisies sur le logiciel Microsoft Excel 2007 et analysées en utilisant le logiciel SPSS version 21.

L'analyse statistique a été réalisée en collaboration avec l'équipe du laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Notre étude est d'abord descriptive, puis analytique (analyses uni-variée et multi-variée).

En étude descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes $\pm$ écart types, et les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de pourcentages.

En analyse uni-variée, la comparaison des pourcentages a été réalisée par le test de χ^2 de Pearson. Le test de Student a été réalisé pour comparer deux moyennes ou plus. Pour comparer les courbes de survie, le test du log-rank a été utilisé lorsqu'il s'agissait de co-variables binaires, alors que nous avons eu recours au modèle de Cox lorsqu'il s'agissait de co-variables continues.

Les Co-variables ayant eu une valeur de p inférieure à 0,1 dans les analyses uni-variées, ont été incluses dans les analyses multi-variées. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique pour évaluer la réponse rénale et hématologique. Par contre, les facteurs de risque de mortalité ont

été estimés à partir des courbes de survie globale de « Kaplan Meier », en utilisant le modèle de régression à risque proportionnel de Cox.

Pour toutes les analyses, le risque d'erreur alpha était fixé à 5%, et le seuil de signification était fixé à 0,05.

RESULTATS

I. Etude descriptive

1- Données épidémiologiques

Durant notre période de six ans, 95 patients ont été suivis dans le service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès, pour une atteinte rénale secondaire au MM. L'âge moyen de nos patients était de $59,8 \pm 11,4$ ans, avec une médiane à 60 ans et des extrêmes allant de 34 à 98 ans. Un maximum de fréquence est observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans, et 62,1% de nos patients sont âgés de moins de 65 ans. Une légère prédominance masculine est notée (sex-ratio 49 H/46 F soit 1,06).

Notons que 19% de nos patients étaient des agriculteurs. Aucun antécédent de radiothérapie n'a été noté.

Uniquement 11,6% des patients avaient une couverture sociale par une mutuelle, et 60% avaient le RAMED (Régime d'Assistance Médicale aux Economiquement Démunis). La majorité de nos patients (59%) ont été transférés d'un autre service, ou adressés par un centre hospitalier périphérique ou par un médecin exerçant dans le secteur privé.

Nous rapportons sur la figure 5 les comorbidités de nos patients.

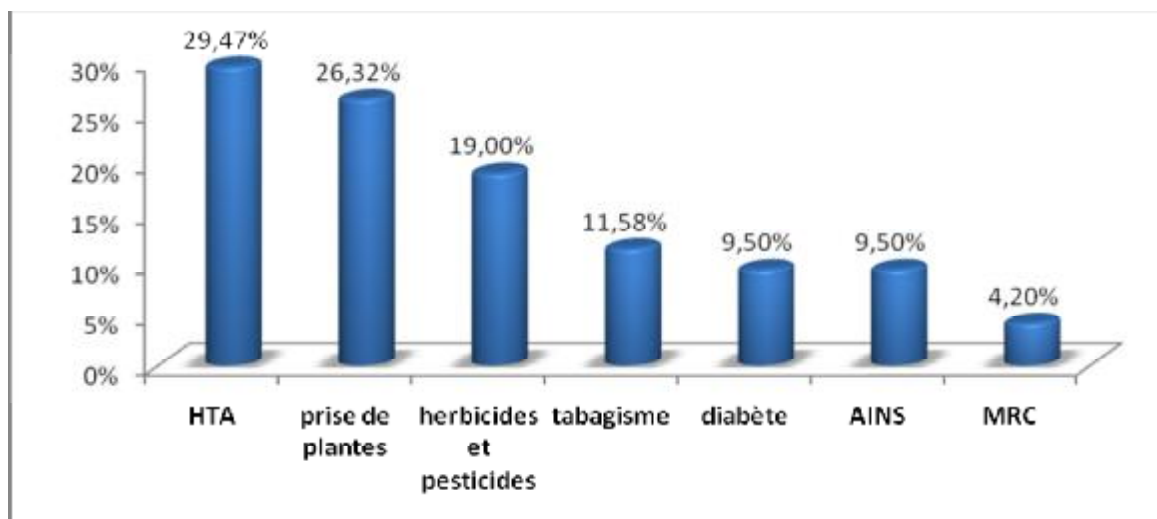


Figure 5 : Antécédents personnels de nos patients.
(MRC : maladie rénale chronique)

Parmi les circonstances de découverte de la maladie, l'IR était révélatrice dans 57,9% des cas. Les douleurs osseuses étaient présentes chez 12,6% des patients, l'hypercalcémie chez 8,4% et le syndrome néphrotique chez 7,4% des cas. 13,7% des patients ont révélé fortuitement leur maladie par des anomalies au bilan biologique ou suite à des fractures pathologiques, ou à un plasmocytome. Uniquement 23,2% de nos patients étaient suivis pour MM au moment de la découverte de l'atteinte rénale.

Le délai médian de consultation en néphrologie (CHU Fès) était de 9 semaines avec des extrêmes de 1 et 108 semaines, et la durée moyenne d'hospitalisation était de $23,73 \pm 19,54$ jours.

2- Données cliniques

Les données cliniques ont été relevées à l'admission de nos patients. L'AEG était présente chez 81,1% des patients. Les signes rénaux ont été dominés par la PU, l'hématurie microscopique et le syndrome œdémateux

(tableau XI). Le tableau XII résume les manifestations extra-rénales présentées par nos malades.

Tableau XI : Manifestations rénales et générales dans notre série.

Signes cliniques	Nombre de cas	pourcentage (%)
AEG	77	81,1
Protéinurie	71	74,7
Déshydratation	47	49,5
Hématurie	37	38,9
Oligurie	26	27,4
Syndrome œdémateux	17	17,9
Syndrome urémique	12	12,6
Anurie	4	4,2

Tableau XII : Manifestations extra-rénales dans notre série.

Manifestations cliniques	Nombre de cas	pourcentage (%)
Signes osseux	73	76,84
Douleurs osseuse diffuses		49,30
Douleurs osseuses axiale		45,20
Douleurs osseuses des membres		5,50
Fractures pathologiques		27,40
Syndrome anémique	72	75,79
Syndrome hémorragique	24	25,26
Adénopathie-splénomégalie	10	10,53
Plasmocytome	13	13,68
Syndrome d'hyperviscosité	5	5,26
Syndrome infectieux	51	53,68
Infection urinaire		45
Infection pulmonaire		29,40
Sepsis		17,60
Infection du cathéter d'HD		7,80
Manifestations neurologiques	22	23,16
Signes d'hypercalcémie	47	49,47
Signes d'amylose	16	16,84
Complications thrombo-emboliques	7	7,36

3- Données biologiques

Nous avons noté les paramètres biologiques suivants à l'admission de nos malades.

3-1 Composant monoclonal

A l'EPP sérique, un Pic monoclonal d'importance variable a été retrouvé dans 57 sur 90 tracés analysés, avec un taux moyen du pic à $30,83 \pm 23,27$ g/l ; il s'agit d'un pic migrant en gamma, bêta et alpha 2 dans 36,7%, 16,7% et 10% des cas respectivement. Un pic polyclonal et/ou une hypo-gamma-globulinémie ont été retrouvés dans 23 cas soit 25,6%. L'EPP sérique était normale chez 10 patients.

L'IEPP a été réalisée chez 91 patients. Elle a objectivé un MM non sécrétant dans un cas, et un MM à chaînes légères, à Ig G, Ig A, Ig D et Ig M dans 34, 33, 20, deux et un cas respectivement (figure 6). Le dosage pondéral des Ig, réalisé chez 79 patients, était normal dans 10 cas (12,6%), et a montré une baisse des Ig chez 36 patients (45,6%). Le dosage des CLL n'a été réalisé que chez 27 patients, montrant une élévation exclusive des CLL kappa dans 29,6% des cas, contre 14,9% pour les CLL lambda.

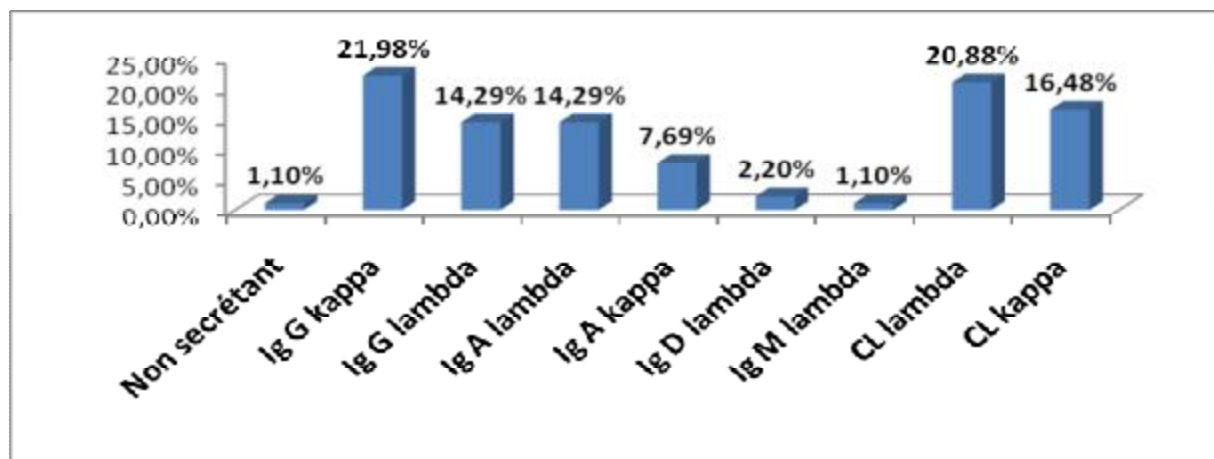


Figure 6 : Nature du composant monoclonal dans notre série.

La PU de Bence-Jones a été négative chez six patients, et positive chez 80 patients, montrant une chaîne légère lambda dans 42 cas et Kappa dans 38 cas.

3-2 Anomalies du bilan rénal

Dans notre série, 92 patients (96,84%) avaient une créatinine sérique >20 mg/l (voir tableau XIII). La créatinine moyenne était de $84,40 \pm 62,21$ mg/l [12 – 288 mg/l] et le DFG moyen de $12,53 \pm 11,04$ ml/min/1.73 m².

L'IRC (retenue essentiellement sur les données morphologiques ou sur l'antériorité du bilan) a été objectivée chez 75 patients (78,9% des cas), et la majorité de nos patients étaient au stade 5 (figure 7). 65 patients (68,4%) ont présenté une IRA (de novo ou sur un fond d'IRC) ; cette IRA était d'origine fonctionnelle chez 49,2% des cas, secondaire à une TM dans 32,2%, et à une vascularite chez 1,5% ; chez 16,9% de nos patients nous avons conclu à une IRA fonctionnelle associée à une TM.

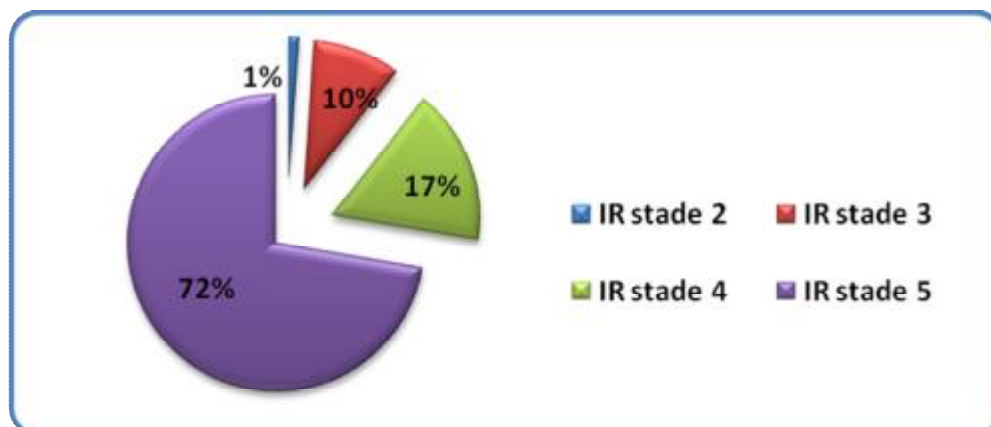


Figure 7 : Stade d'IR à l'admission de nos patients.

La protéinurie $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ était retrouvée dans 85,4% des cas ; son taux moyen était de $3,91 \pm 3,62\text{g}/24\text{h}$ (voir tableau XIII), et le syndrome néphrotique a été retrouvé chez 18,1% de nos malades.

3-3 Anomalies hématologiques

L'anémie isolée était présente chez 63,2% des patients, la bicytopenie chez 23,2%, et la pancytopenie chez 8,4% de nos patients. Cinq patients avaient un hémogramme normal (voir tableau XIII).

3-4 Autres anomalies

L'hypercalcémie a été notée dans 51 cas (53,68%), avec un taux moyen de calcémie corrigée à $113,13 \pm 22,53\text{ mg/l}$.

L'examen cyto bactériologique des urines était positif chez 30,5% des cas, objectivant un E.coli dans 75,8% des cas et une culture polymorphe dans 24,2 % des cas.

Le tableau XIII résume les résultats du bilan biologique dans notre série.

Tableau XIII : Principaux résultats du bilan biologique chez nos patients.

Paramètre	Moyenne $\pm$ écart -	Taux	Pourcentage
Urée (g/l)	1,9 $\pm$ 1,22	< 0,4	3,1
		> 0,4	96,9
Créatinine (mg /l)	84,4 $\pm$ 62,21	< 20	3,2
		$\geq$ 20	96,8
Calcémie corrigée (mg/l)	113,13 $\pm$ 22,53	$\leq$ 85	5,2
		85 < Ca $\leq$ 105	41,1
		105 < Ca $\leq$ 115	12,6
		> 115	41,1
Protidémie (g/l)	79,29 $\pm$ 25,16	< 60	19
		60 $\leq$ Protides $\leq$ 80	46,3
		> 80	34,7
Albumine (g/l)	28,62 $\pm$ 8,19	< 35	77,9
Phosphore (mg/l)	54,32 $\pm$ 25,68	> 45	48,4
Acide urique (mg/l)	94,85 $\pm$ 40,27	> 70	73,6
Protéinurie (g/24h)	3,91 $\pm$ 3,62	Positive	94
		Négative	6
Hémoglobine (g/dl)	7,2 $\pm$ 2,04	< 8,5 g/dl	83,2
		8,5 $\leq$ Hb < 10 g/dl	5,2
		$\geq$ 10 g/dl	11,6
Globules blancs (GB/mm ³)	6281 $\pm$ 2672	< 4000	16,8
		4000 < GB < 10 000	74,7
		> 10 000	8,4
Plaquettes (PLQ/mm ³)	182 578 $\pm$ 101 331	< 150 000	38,9
		150 000 < PLQ < 400 000	57,9
		> 400 000	3,2
CRP (mg/l)	(34,50 [1 - 293])	< 6	13,7
		$\geq$ 6	86,3
β 2-microglobuline (mg/l)	24,55 $\pm$ 20,60	< 3,5	1,1
		[3,5 - 5,5 [	5,9
		$\geq$ 5,5	93
LDH (UI/l)	214,57 $\pm$ 136,37	élevée	26,3

4- Données anatomopathologiques

4-1 Ponction sternale

La ponction sternale a été contributive chez 75 patients. Pour les autres malades, elle était blanche ou non concluante. Le taux moyen d'infiltration médullaire par des plasmocytes était de $35,3 \pm 23$ % (tableau XIV). Par contre le pourcentage de plasmocytes dystrophiques était rarement renseigné.

Tableau XIV : Répartition de l'infiltration médullaire plasmocytaire.

Infiltration médullaire plasmocytaire	Nombre de cas	Pourcentage
<10%	12	16%
10-30%	18	24%
30-60%	30	40%
>60%	12	16%
normale	3	4%
Ponction sternale non faite	20	—

4-2 Biopsie ostéo-médullaire

Elle était réalisée chez 11 patients. Elle a confirmé le MM dans 7 cas, et elle était en faveur de myélofibrose dans 1 cas. Elle était normale dans 3 cas.

4-3 Biopsie tumorale

La biopsie de lacunes ou tumeurs osseuses, ou de lésions tissulaires (hypertrophie gingivale dans un cas et tuméfaction rétro-péritonéale dans un autres cas), a confirmé le plasmocytome chez 13 patients.

4-4 Ponction biopsie rénale

La biopsie rénale percutanée a été réalisée chez 26 patients, devant la présence d'un tableau de néphropathie glomérulaire. Elle a objectivé une tubulopathie myélomateuse dans 10 cas, et une amylose dans 9 cas. Dans les autres cas (n=7), il s'agissait d'atteintes glomérulaires non amyloïdes.

La PBR n'a pas été réalisée dans les cas suivants : altération sévère de l'état général, thrombopénie ou anémie sévères persistantes, reins de petite taille ou dédifférenciés, diagnostic d'amylose établi à partir de la biopsie des glandes salivaires accessoires.

4-5 Biopsie des glandes salivaires accessoires

Elle a été réalisée chez 15 patients, objectivant des dépôts amyloïdes dans 3 cas. Elle était normale dans les autres cas.

5- Données radiologiques

Les radiographies du squelette ont été réalisées chez tous les patients. Les anomalies radiologiques ont été retrouvés chez 68 cas soit 71,6%. 26 patients ont présenté des fractures de siège variable. L'atteinte du crâne a été constatée dans 97% des cas sous forme de lésions lytiques à l'emporte-pièce de nombre variable. Une déminéralisation diffuse est notée dans 43,2% des cas, un tassement vertébral est observé dans 25,3% des cas et une atteinte des os longs a été notée dans 5,9% des cas sous forme de lacunes. La radiographie pulmonaire a révélé la présence d'opacités pulmonaires dans 13 cas et d'épanchement pleural dans 15 cas.

6- Stade pronostique

6-1 Classification de DURIE et SALMON

Le stade B a été constaté chez 97% des patients, dont la majorité se trouvait au stade III (figure 8).

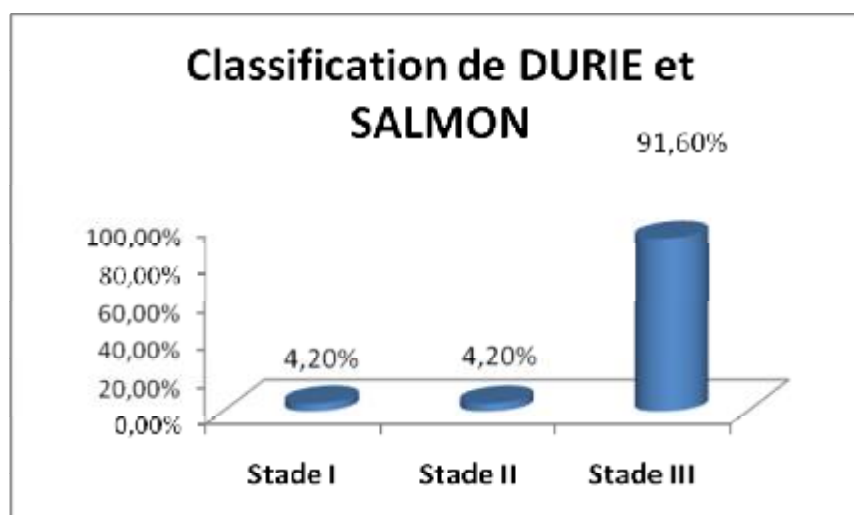


Figure 8 : Répartition des malades selon la classification de DURIE et SALMON.

6-2 Classification de l'ISS (figure 9)

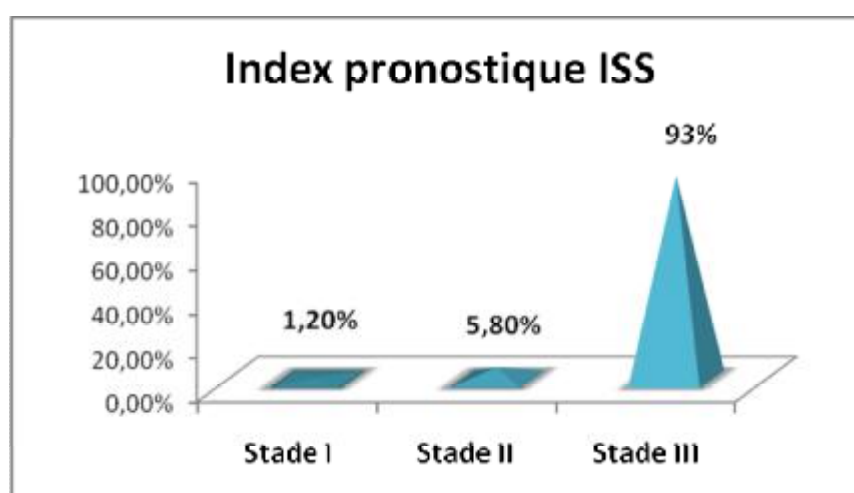


Figure 9 : Starification pronostique selon l'ISS.

6-3 Critères d'activité

La majorité de nos patients (38,95%) présentait les quatre signes d'activité du myélome multiple.

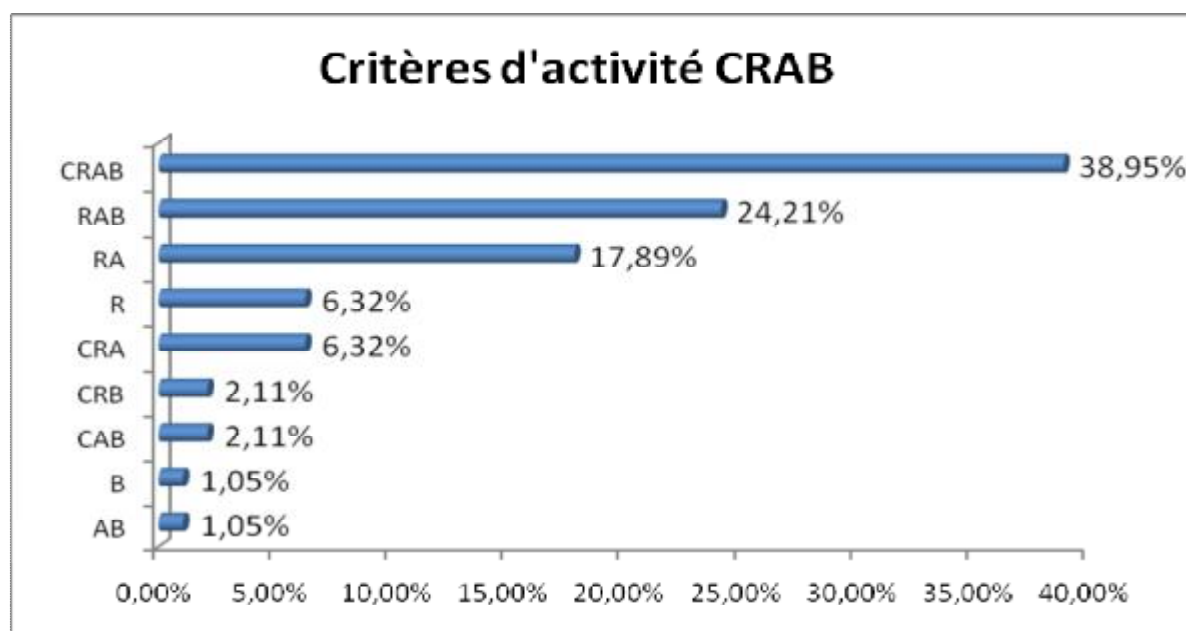


Figure 10 : Critère d'activité du myélome multiple chez nos patients.

7- Données thérapeutiques

7-1 Chimiothérapie du myélome multiple

La chimiothérapie n'a pu être administrée que chez 78 malades. Les autres patients étaient décédés avant de pouvoir la démarrer à cause d'infections non contrôlées. Le choix des protocoles thérapeutiques se faisait en concertation avec le staff de médecine interne. La figure 11 montre les différents protocoles thérapeutiques administrés chez nos patients. Il faut noter que trois patients ont eu une rémission complète, leur permettant de bénéficier d'allogreffe de moelle osseuse, et que 17 patients ont nécessité le recours à une chimiothérapie de deuxième ligne (figure 12).

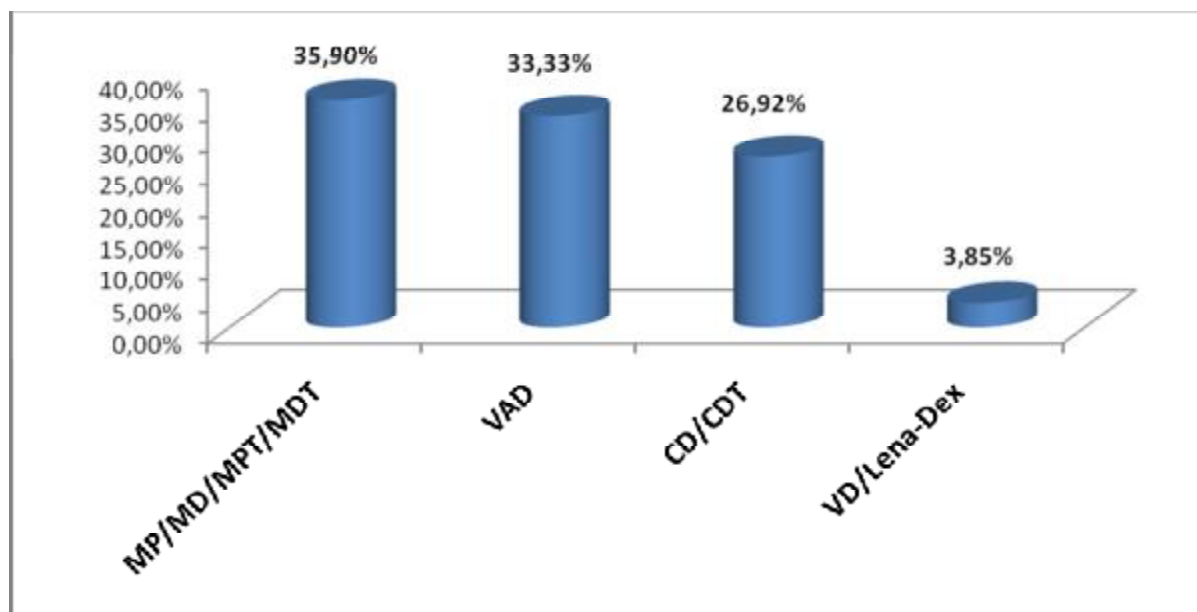


Figure 11 : Protocoles de chimiothérapie de 1^{ère} ligne.

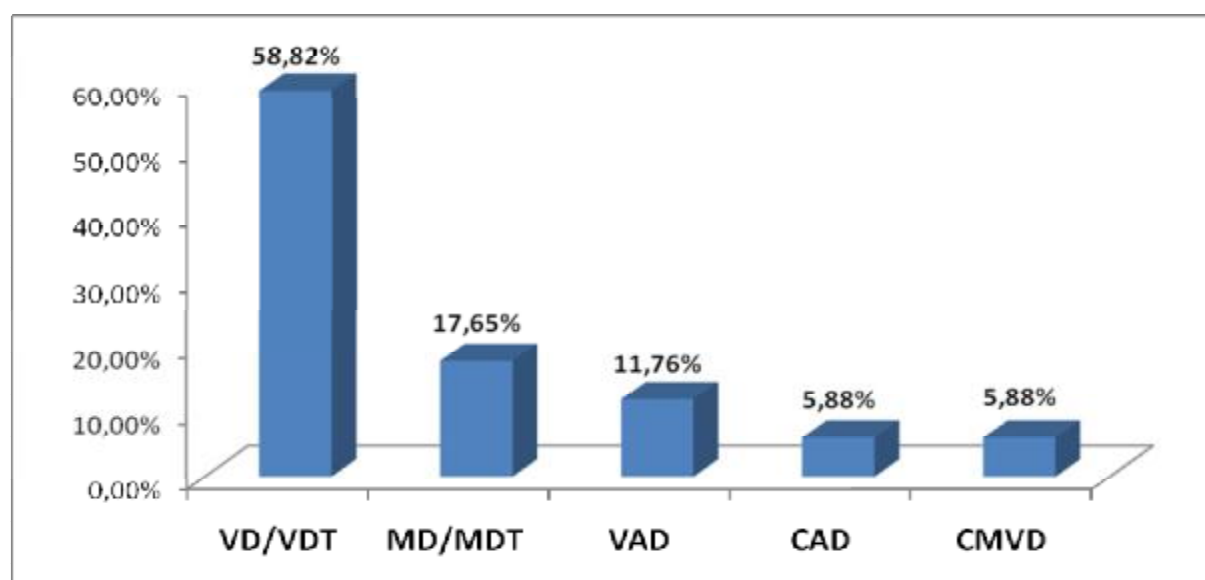


Figure 12 : Protocoles de chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

Un traitement d'entretien à base de thalidomide (50 à 200mg/j) a été instauré chez 34 patient, avec un monitoring régulier de l'EMG à la recherche de neuropathie périphérique secondaire à la thalidomide.

7-2 Traitement symptomatique

Les patients ont bénéficié de traitements symptomatiques devant la présence des différentes complications du MM (tableau XV).

Tableau XV : Traitements symptomatiques instaurés chez nos patients.

Traitement	Pourcentage (N)
Réhydratation et alcalinisation	93,7% (89)
Antalgiques	86,3% (82)
Corticothérapie	84,2% (80)
Antibiothérapie	75,8% (72)
Transfusion sanguine	66,3% (63)
Biphosphonates	46,3% (44)
Erythropoïétine	42,1% (40)
Fer injectable	16,8% (16)
Chirurgie	10,5% (10)
Calcitonine	8,4% (8)

Nous avons eu recours à l'EER chez 44 patients (46,3%), essentiellement devant l'hyper-urémie symptomatique (N=18), l'hypercalcémie maligne (N=16), et la surcharge hydro-sodée ne répondant pas aux diurétiques (N=9).

8- Profil évolutif

8-1 Survie globale

Sur un suivi moyen de 16,8 mois, le pourcentage de survie était de 20,4% et la médiane de survie globale était de 8 mois, avec des extrêmes de 1 et 56 mois. Les causes de décès étaient majoritairement la progression de la maladie (59,5%), des complications infectieuses (sepsis ou choc septique) (16,2%) ou les complications cardiovasculaires (10,8%). La cause du décès

n'était pas connue dans les cas restant. La figure 13 montre la courbe de survie globale selon la fonction de survie de « Kaplan-Meier ».

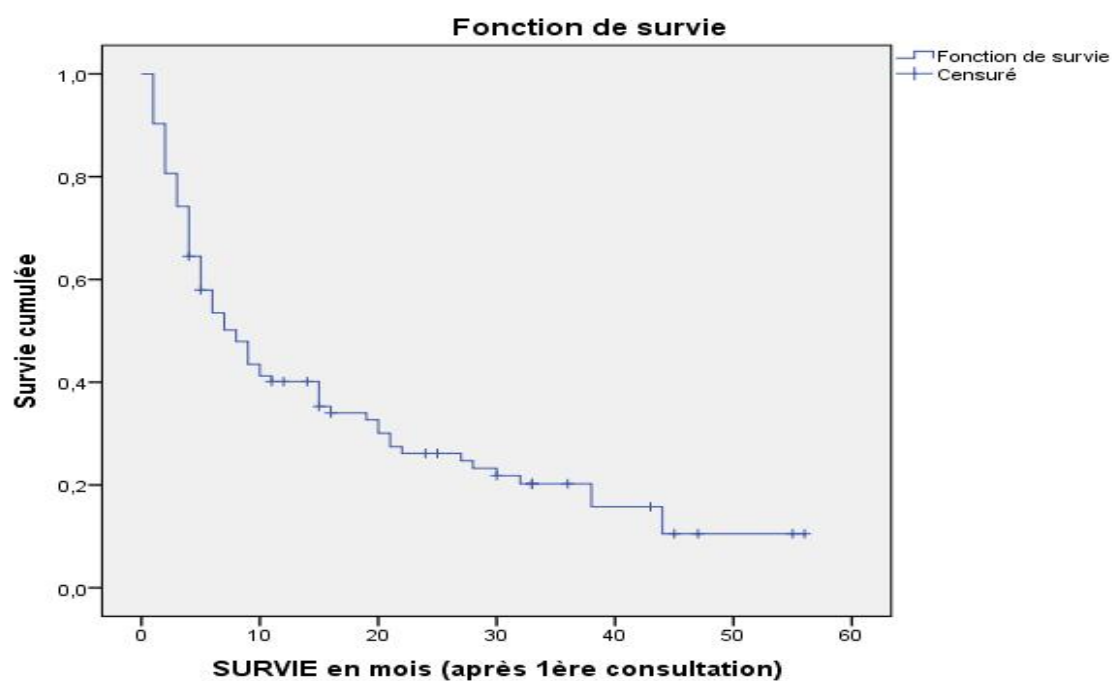


Figure 13 : Fonction de survie globale de « Kaplan-Meier ».

8-2 Réponse hématologique

La réponse hématologique au traitement était évaluée selon les critères de l'IMWG. 17,9% de nos patients n'étaient pas évaluées à cause de leur décès précoce ou parce qu'ils étaient perdus de vue (figure 14). 23,2% de nos malades ont présenté une rechute après une réponse initiale, et 14,7% ont eu une rechute réfractaire.

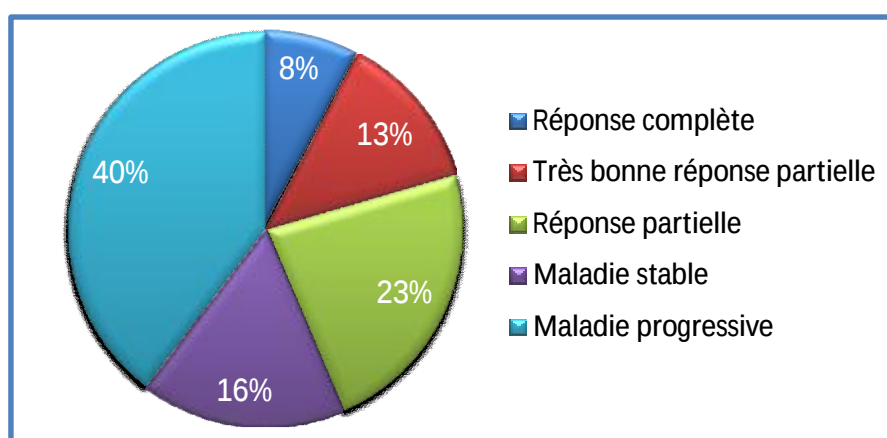


Figure 14 : La réponse hématologique au traitement selon les critères de l'IMWG.

8-3 Evolution rénale

Le type d'atteinte rénale a été jugé en se basant sur les différentes données clinico-biologiques, anatomopathologiques et évolutives. Ainsi, nous avons retenu une tubulopathie myélomateuse chez 70,5% des cas, et l'amylose chez 14,7%. D'autres atteintes glomérulaires non amyloïdes ont été retrouvées chez 7,4% patients. Chez 7,4% des cas nous avons conclu à une insuffisance rénale aigüe fonctionnelle.

Au dernier suivi (en consultation ou en hospitalisation), sur les 44 patients ayant eu recours à l'EER, 27 ont pu être sevrés de l'hémodialyse (soit 61,4%). 21,3% de nos malades ont récupéré une fonction rénale normale et 78,7% ont gardé une IRC (dont 45,95% ont évolué vers le stade terminal). En comparant les paramètres rénaux au diagnostic par rapports à ceux obtenus après traitement, nous avons noté une certaine amélioration ; ainsi, la créatinine moyenne est passée de $84,4 \pm 62,2$ mg/l à 46 ± 42 mg/l, la clairance de la créatinémie moyenne est passée de $12,5 \pm 11,1$ ml/min/1.73m² à $34,7 \pm 33,7$ ml/min/1.73m², et la protéinurie moyenne est passée de 3,2 g/24h à 0.9 g/24h.

La figure 15 montre les stades de l'IR au diagnostic et après traitement. La réponse rénale évaluée selon les critères de l'IMWG est présentée dans la figure 16.

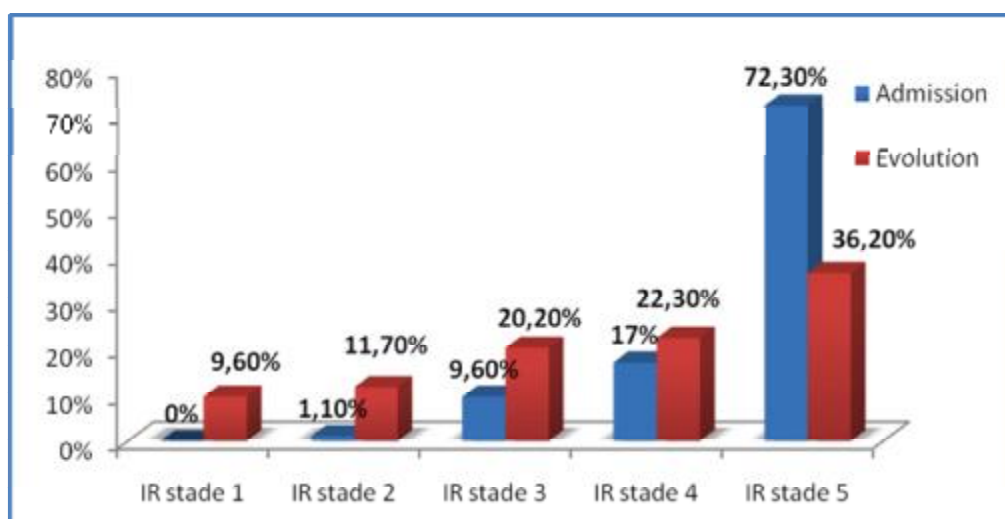


Figure 15 : Evolution des stades de l'insuffisance rénale après traitement.

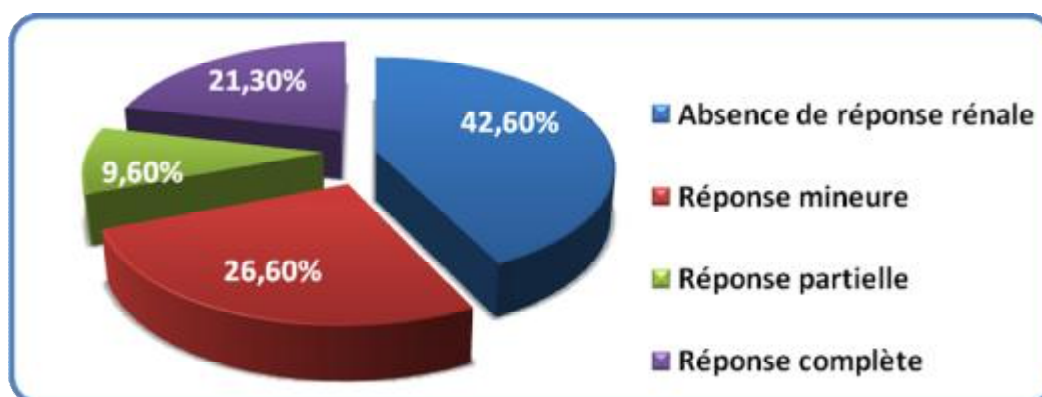


Figure 16 : Réponse rénale dans notre série (selon les critères de l'IMWG).

8-4 Complications

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes (75,8%), principalement les infections pulmonaires et le sepsis sévère. La pancytopénie sévère et l'aplasie médullaire secondaire à la chimiothérapie ou à la maladie ont été observées chez 12% des patients. La neuropathie sous thalidomide a été notée chez 45,5% des patients ayant reçu ce médicament.

II. Etude analytique

1- Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale

Pour déterminer les facteurs de risque d'une mauvaise réponse rénale nous avons scindé notre cohorte en deux groupes :

Groupe bonne réponse rénale (n=54) : ayant eu une réponse rénale complète, partielle ou mineure selon les critères de l'IMWG.

Groupe mauvaise réponse rénale (n=40) : ceux chez qui la fonction rénale est restée stationnaire ou s'est aggravée.

Puis nous avons étudié les différents paramètres décrits dans la littérature comme affectant la réponse rénale.

Il faut noter que nous n'avons pas testé les stades de l'ISS et de DURIE et SALMON parmi les facteurs pronostiques dans notre étude, parce que 93% et 91,6% de nos patients était classés au stade III de l'ISS et de DURIE et SALMON respectivement.

En analyse uni-variée, plusieurs paramètres ont été significativement liés à une mauvaise réponse rénale (tableau XVI).

Tableau XVI : Facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale (en analyse uni-variée).

Paramètres étudiés (en analyse uni variée)	Bonne réponse rénale (n=54)	Mauvaise réponse rénale (n=40)	P
Age moyen (années)	59,4±10,8	60,03±12,3	0,80
Age<65ans (%)	66,7%	57,5%	0,36
Sexe masculin (%)	55,6%	47,5%	0,44
HTA (%)	27,8%	32,5%	0,62
Tabac (%)	13%	10%	0,66
Plantes/AINS (%)	20,4%	35%	0,11
Délai de consultation (semaines)	14,9±18,7	17,7±21,8	0,51
AEG (%)	75,9%	87,5%	0,16
Diurèse conservée (%)	90,7%	77,5%	0,075
Déshydratation (%)	40,7%	62,5%	0,037
Fractures (%)	38,9%	12,5%	0,005
Atteinte neurologique (%)	24,1%	22,5%	0,86
Syndrome anémique (%)	72,2%	82,5%	0,24
Syndrome hémorragique (%)	22,2%	30%	0,39
Syndrome infectieux (%)	50%	60%	0,34
Signes d'amylose (%)	9,3%	27,5%	0,02
IRA (%)	87%	45%	<0,001
IRC (%)	64,8%	100%	<0,001
Créatinine au diagnostic (mg/l)	62,2±43,27	114,4±71,27	<0,001
Créatinine initiale >20mg/ (%)	94,4%	100%	0,13
Créatinine initiale <40mg/l (%)	33,3%	7,5%	0,003
Protéinurie (g /24h)	3,29±2,58	4,46±4,30	0,115
Protéinurie <1g/24h (%)	17,6%	10,8%	0,37
Syndrome néphrotique (%)	11,3%	25%	0,084
Hémoglobine (g/dl)	7,6±2,3	6,5±1,4	0,007
Hémoglobine <10g/dl (%)	83,3%	95%	0,082
Hémoglobine <8,5g/dl (%)	77,8%	92,5%	0,054
Globules blancs /mm ³	6 597±2935,2	5 875±2277,6	0,199
Plaquettes /mm ³	195 685±98095	162 650±104026	0,119
Plaquettes <150 000/mm ³ (%)	29,6%	52,5%	0,025
Plaquettes <130 000/mm ³ (%)	24,1%	42,5%	0,058

Paramètres étudiés (en analyse univariée)	Bonne réponse rénale (n=54)	Mauvaise réponse rénale (n=40)	P
CRP>6mg/l (%)	87%	87,5%	0,95
Protidémie (g/l)	83,9±25,9	73,5±23	0,047
Protidémie>80g/l (%)	35,2%	35%	0,98
Albuminémie (g/l)	29,2±8,03	27,95±8,54	0,47
Albumine<35 g/l (%)	77,8%	77,5%	0,97
Hyperuricémie (%)	71,7%	84,2%	0,16
Calcémie corrigée (mg/l)	115,72 ±26,46	110,45±15,08	0,26
Calcémie corrigée >115mg/l (%)	42,6%	40%	0,80
Hypercalcémie (%)	55,6%	55%	0,96
Béta2microglobuline (mg/l)	20,49±18,44	30,65±22,38	0,025
LDH (UI/l)	182,98 ± 90,63	255,73 ± 172,39	0,020
MM à IgG (%)	28,8%	46,1%	0,089
MM à IgA(%)	32,7%	7,7%	0,004
MM à chaînes légères Kappa (%)	48,1%	43,6%	0,67
MM à chaînes légères lambda (%)	50%	56,4%	0,54
Recours à la dialyse(%)	31,5%	67,5%	0,001
Sevrage de dialyse(%)	100%	33,3%	<0,001
Corticothérapie (%)	92,6%	75%	0,018
Biphosphonates (%)	50%	42,5%	0,47
Transfusion (%)	59,3%	77,5%	0,063
Erythropoïétine (%)	50%	32,5%	0,090
Autogreffe (%)	5,6%	0%	0,135
Bonne évolution hématologique(%)	59,3%	33,3%	0,014
Nombre de cures de chimiothérapie	4,57 ± 3,54	2,86 ± 2,70	0,017
Survie globale (mois)	17,31 ± 15,80	8,50 ± 9,00	0,002

En analyse multi-variée, et après ajustement sur les facteurs confondants, seuls persistent la créatinine au moment du diagnostic, l'insuffisance rénale aiguë et la survie globale (tableau XVII).

Tableau XVII : Facteurs de risque d'une mauvaise réponse rénale.

Paramètre étudié	Groupe mauvaise réponse rénale	Groupe bonne réponse rénale	OR	IC 95%	p
Créatinine au diagnostic (mg/l)	114,4 ± 71,27	62,2 ± 43,27	1,02	[1,01 - 1,03]	0,004
IRA (%)	45%	87%	0,16	[0,05 - 0,52]	0,002
Survie globale (mois)	8,50 ± 9,00	17,31 ± 15,80	0,94	[0,90 - 0,99]	0,013

(Légende : OR : Odds Ratio, IC : intervalle de confiance).

2- Facteurs prédictifs d'une réponse hématologique défavorable

En analyse uni-variée, nous avons trouvé que la déshydratation ($p=0.004$), l'AEG ($p=0.013$), les douleurs osseuses ($p=0.05$), le syndrome néphrotique ($p=0.04$), le syndrome infectieux ($p=0.025$), la thrombopénie ($p=0.046$), l'hyper-protidémie $>80\text{g/l}$ ($p=0.02$), l'hypo-albuminémie $<35\text{g/l}$ ($p=0.014$) et le non sevrage de la dialyse ($p=0.029$) ont été associées de façon significative à une mauvaise évolution du MM.

3- Facteurs de risque de mortalité

Nous avons étudié les facteurs de risque de mortalité décrits dans la littérature, en analysant les courbes de survie de « Kaplan-Meier ».

En analyse uni-variée, l'AEG, la thrombopénie ($<150\,000/\text{mm}^3$), l'hypo-albuminémie ($<35\text{g/l}$), et l'absence de réponse rénale ont été significativement associées à une mauvaise survie. Par contre, la diurèse

conservée, et l'utilisation d'une corticothérapie ont été significativement associées à une meilleure survie (figure 17).

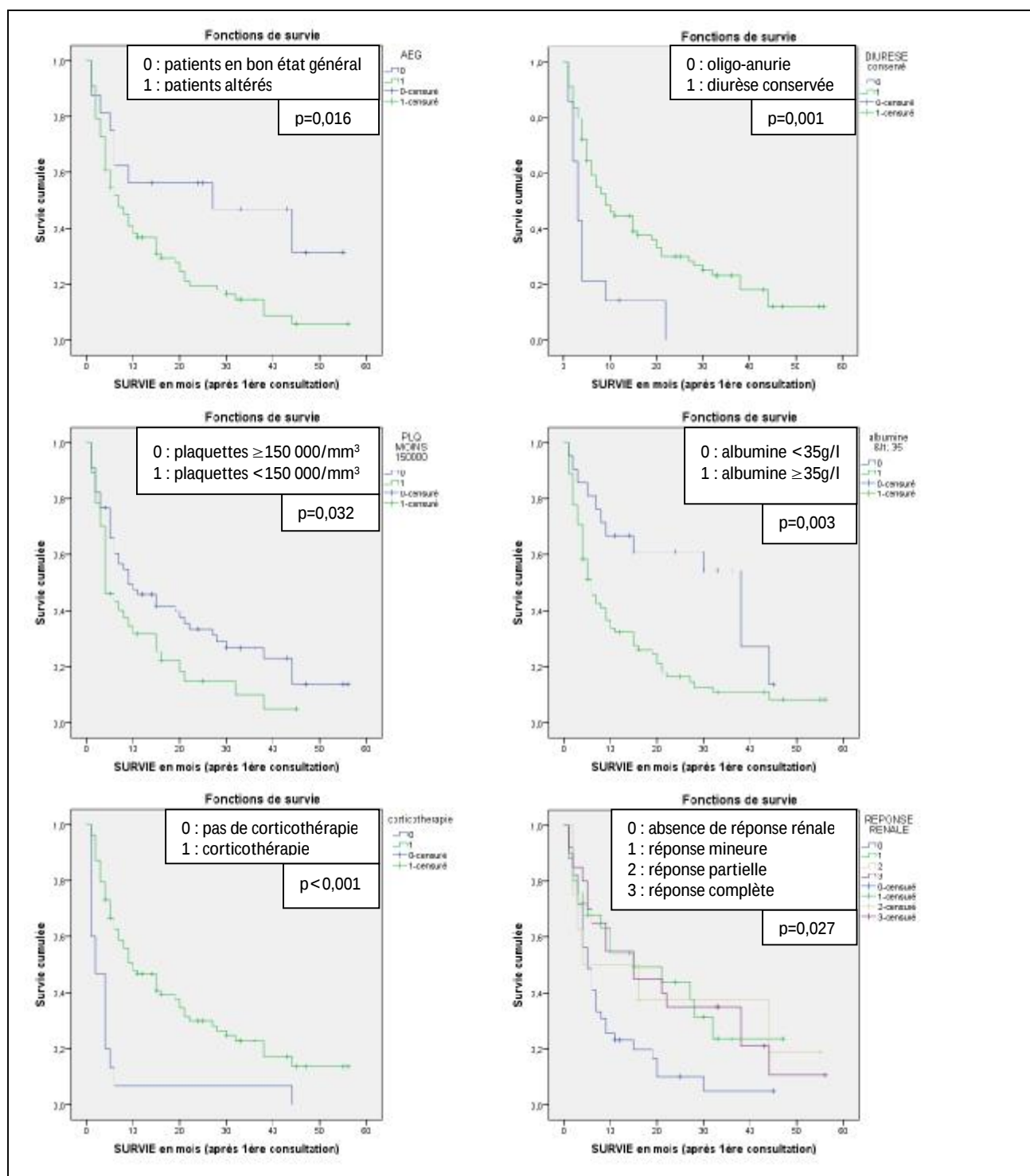


Figure 17 : Facteurs influençant significativement la survie globale de nos patients.

En analyse multi-variée, nous avons inclus, en plus des facteurs susmentionnés, les autres co-variables dont la valeur de p était inférieure à 0,1 en analyse uni-variée, à savoir la néphropathie initiale, le recours à l'EER et l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) (figure 18).

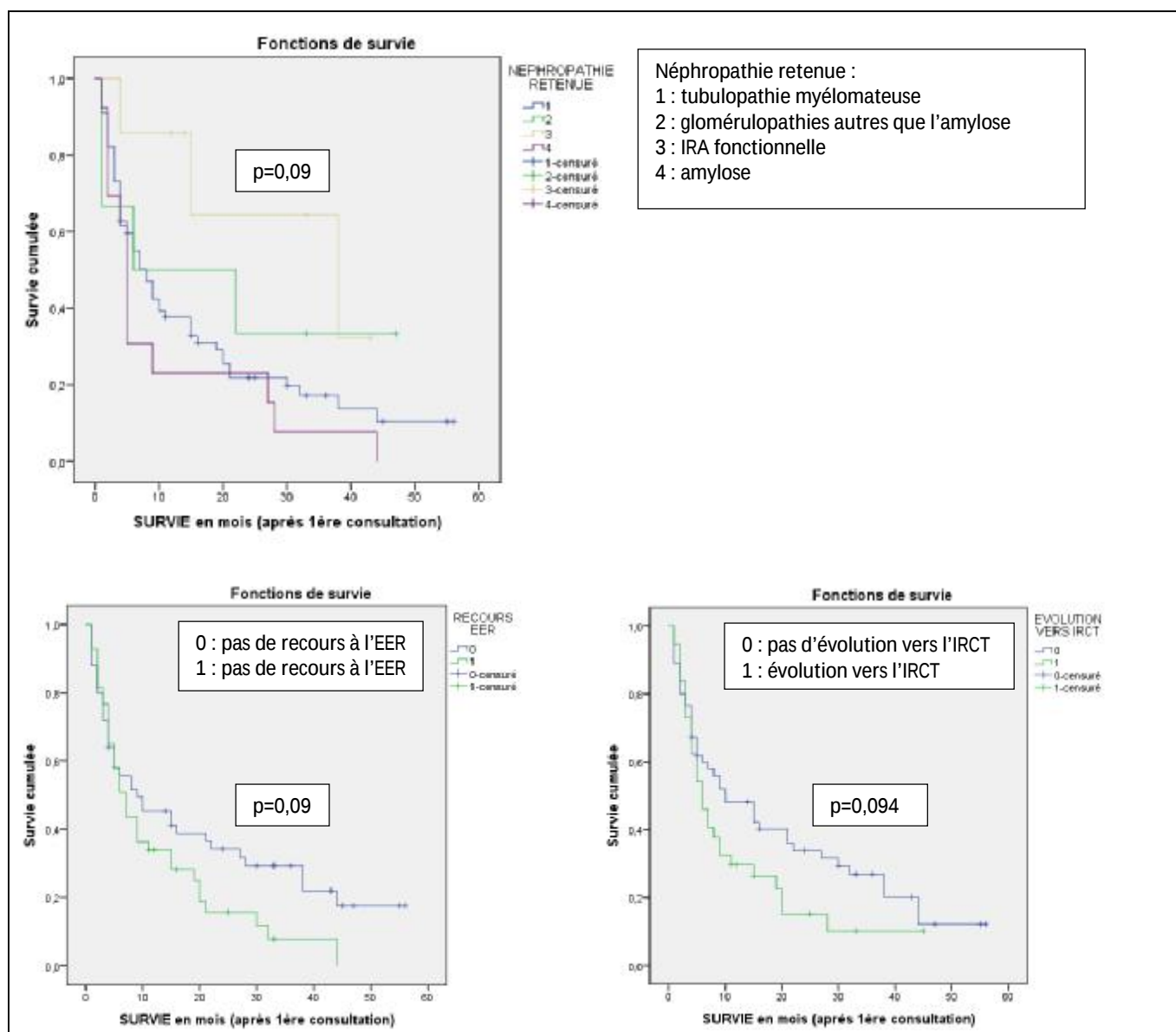


Figure 18 : Les autres co-variables incluses dans le modèle de régression de Cox.

Après élimination des facteurs confondants, nous avons retenu l'AEG et l'hypo-albuminémie comme facteurs de risque de mortalité. La diurèse conservée et la corticothérapie ont été des facteurs protecteurs. Les patients ayant une IRA fonctionnelle ont significativement eu une meilleure survie que ceux ayant les autres néphropathies (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Facteurs de risque de mortalité (analyse multi-variée).

Facteur pronostique	Hasard ratio	Intervalle de confiance 95%		p
		Inférieure	Supérieure	
Altération de l'état général	2,3	1,066	4,961	0,034
Diurèse conservé	0,355	0,176	0,716	0,004
IRA fonctionnelle	0,233	0,065	0,839	0,026
Albumine < 35 g/l	2,611	1,346	5,064	0,005
Corticothérapie	0,203	0,104	0,396	<0,001

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques

Bien que le MM ait connu ces dernières années d'importants progrès dans la prise en charge des patients, il reste à ce jour une maladie incurable. L'atteinte rénale représente un facteur pronostique péjoratif, puisqu'elle est associée à une morbi-mortalité plus élevée [27, 28, 29]. Dans le présent travail nous avons étudié les particularités de 95 patients avec atteinte rénale secondaire au MM, colligés au service de néphrologie, sur une période de six ans.

L'incidence du MM varie d'un pays à l'autre, et l'atteinte rénale se voit dans 20% à 50% des cas selon les séries [23, 24, 25]. Nous n'avons pas d'idée sur l'incidence du MM, ni sur sa prévalence au Maroc, mais dans une étude réalisée par le service de Médecine Interne du CHU de Fès, parmi les hémopathies malignes recrutées du service, le MM a représenté le 2^{ème} cancer hématologique après le lymphome malin non Hodgkinien. Dans cette étude, l'atteinte rénale était observée chez 52,2% des patients [65]. Dans une autre série de 69 patients atteints de MM recrutés au niveau du CHU de Marrakech, l'atteinte rénale était observée chez 42% des patients [66]. Ainsi, dans notre contexte, le MM est fréquemment compliqué par une atteinte rénale, probablement à cause du retard diagnostique.

Le MM touche préférentiellement les sujets âgés, avec un âge médian au diagnostic de 66 ans, et une légère prédominance masculine [2]. Dans les séries de MM avec atteinte rénale, l'âge médian au diagnostic est généralement ≥ 64 ans, et on note toujours une prédominance masculine [5,

27, 49, 67 – 70]. Dans l'étude du CHU de Marrakech, l'âge moyen des patients atteints de MM avec IR était de 61 ans, avec un maximum de fréquence entre 61 et 69 ans, et le sexe ratio était de 1,41 [66]. Dans la série du service de médecine interne du CHU de Fès, le sex-ratio était de 1,24, tandis que l'âge moyen au diagnostic était de 59,97 ans avec uniquement 38,1% des patients âgés de moins de 65 ans [65]. Dans notre étude, nous avons noté un sex-ratio H/F de 1,06, et nos patients étaient relativement plus jeunes (âge moyen au diagnostic de 59,8 ans, et âge médian de 60 ans, avec 62,1% des patients âgés de moins de 65 ans).

Dans l'étude du CHU de Marrakech, l'atteinte rénale était révélatrice dans 32,1% des cas [66]. Dans notre étude, elle l'était dans 57,9% des cas, et uniquement 23,2% de nos patients étaient déjà suivis pour MM au moment de la découverte de l'atteinte rénale. Nous avons noté également un délai de consultation assez long (médiane de neuf semaines avec un maximum de deux ans après l'apparition des premiers signes d'appel de la maladie). Ceci pourrait être expliqué, entre autres, par les obstacles socio-économiques auxquels nos patients sont confrontés, sachant qu'uniquement 11,6% de nos patients étaient mutualistes.

Les signes cliniques les plus fréquemment observés chez nos patients étaient : l'AEG (81,1%), les signes osseux (76,84%), le syndrome anémique (75,8%), et le syndrome infectieux (53,8%). Au bilan biologique, l'IR a été retrouvée chez 96,9% de nos malades, avec une créatinine moyenne de $84,40 \pm 62,21$ mg/l, et 72,3% des patients étaient au stade 5 de l'IR. Nous avons objectivé une PU positive chez 74,7% des cas, et une hypercalcémie

chez 53,7% des cas. Dans la littérature, les manifestations cliniques du MM sont très polymorphes : on peut avoir une AEG (26 à 65%), des douleurs osseuses (80%), une anémie (40% - 75%), une IR (20% à 50%), des fractures pathologiques (33%), ou des complications infectieuses (25%)... [2, 3, 27, 49, 67, 68]. Mais aucune de ces manifestations n'est spécifique, ce qui peut rendre le diagnostic très difficile, d'autant plus si l'IR est au premier plan, ou bien si le patient est déjà suivi pour une maladie rénale chronique [3]. En effet, ces signes sont parfois trompeurs, car ils peuvent être rattachés à cette IR, ce qui mènera à un retard diagnostique et thérapeutique qui sont péjoratifs pour le patient.

Devant une IR, une AEG, une fièvre prolongée ou une anémie, qui sont inexpliquées, d'autant plus si l'âge du patient est supérieur à 50 ans, ou si la bandelette urinaire est négative contrastant avec une PU de 24 heures positive, le clinicien devrait penser aux gammopathies monoclonales, et il devra effectuer les explorations diagnostiques nécessaires.

La PBR demeure au premier plan devant une IR non étiquetée. En dehors d'un tableau manifeste de tubulopathie myélomateuse, elle présente une grande valeur d'orientation en posant le diagnostic histologique de la néphropathie causale [35].

Il est également primordial de mettre en évidence la protéine monoclonale dans le sang et/ou dans les urines. Plusieurs tests sont disponibles et peuvent détecter cette protéine M, avec des degrés de sensibilité très variables selon l'atteinte rénale associée au MM (voir tableau VI) ; L'EPP est l'examen le plus accessible, car elle est relativement peu chère,

et elle peut être effectuée sur le sang et sur les urines, avec une sensibilité de 87,6% dans le sérum des patients porteurs de MM [71]. La sensibilité de l'EPP dans les urines est moindre, mais elle est plus spécifique, car elle peut montrer le caractère sélectif de la PU (PU faite majoritairement de protéines de bas poids moléculaire (CLL), avec une albuminurie limitée), ou un pic migrant en zone gamma orientant vers une néphropathie à cylindres myélomateux, ou à l'inverse objectiver une PU non sélective ou une PU faite essentiellement d'albumine orientant vers une glomérulopathie associée [35, 71].

Pour majorer la sensibilité et la spécificité de l'EPP, on peut avoir recours à l'immunofixation sérique qui peut identifier 94,4% des cas de myélome. On peut réaliser l'IF également sur les urines de 24 heures, ce qui permettra de mettre en évidence la chaîne légère excrétée dans les urines (PU de Bence-Jones) [71].

Actuellement, l'examen le plus sensible est le dosage des CLL dans le sérum, avec le calcul du ratio kappa/lambda qui est plus suggestif de gamapathie monoclonal s'il est anormal. Le seuil de détection est très bas, de l'ordre de 1mg/l, ce qui rend cet examen très sensible. Cependant, plusieurs situations peuvent fausser ce dosage, dont l'IR ; La baisse du débit de filtration glomérulaire fait baisser l'élimination des chaînes légères kappa, plus que celle des chaînes légères lambda, et de ce fait on peut avoir un ratio kappa/lambda plus élevé. Dans ce cadre, HUTCHINSON et al ont proposé de considérer, chez les patients ayant une IR sévère, un intervalle de référence pour le ratio kappa/lambda entre 0,31 et 3,1 (au lieu de 0,26 – 1,65), mais

malheureusement on n'a pas encore déterminé des seuils pour les autres stades d'IR [3, 71].

Récemment KOO et al. ont mené une étude pour déterminer la sensibilité et la spécificité de chacun des tests utilisés pour la détection de la protéine monoclonale, chez les patients porteur de maladie rénale. Ils ont trouvé une sensibilité de 65%, 68%, 71%, 79% et 87% pour l'EPP sérique, l'EPP urinaire, le dosage des CLL, l'IF sérique et l'IF urinaire respectivement. Ils ont par ailleurs précisé qu'en cas de syndrome néphrotique le panel incluant l'IF sérique, l'IF urinaire et le dosage des CLL avait une sensibilité de 100% en cas de MM ; par contre, en absence de syndrome néphrotique, l'association de l'EPP sérique au dosage des CLL sériques permettait de détecter la protéine monoclonale dans 100% des cas de MM [72].

L'IMWG précise dans ses recommandations que tout patient avec un MM doit avoir au diagnostic, et à chaque réévaluation, un dosage de la créatinine sérique (avec calcul du DFG par la formule de MDRD, ou mieux par la formule CKD-EPI), un ionogramme sanguin, et une EPP des urines de 24 heures (grade A). Le dosage des CLL doit également être réalisé s'il est disponible (grade A). Si une protéinurie non sélective, ou une albuminurie significative est détectée, une PBR devrait être réalisée pour étiqueter la cause de l'IR (grade B) [35].

Dans la littérature, en prenant les séries de MM en général, le composant monoclonal est une IgG dans 50% des cas, une IgA dans 20% des cas, une chaîne légère dans 20% des cas, une IgD dans 2% des cas et une IgM dans 0,5% des cas. Chez 2% à 3% des patients il s'agit d'un MM non sécrétant

[2]. Dans notre étude, nous avons noté une prédominance des MM à chaînes légères (37,36% des cas), et à IgG (36,26% des cas). 21,98% des patients avaient un MM à IgA, et nous avons eu deux cas de MM à IgD et un cas de MM à IgM. Un patient avait un MM non sécrétant. Dans la série du CHU de Marrakech, parmi le groupe de MM avec atteinte rénale, le MM était à chaînes légères dans 68,9% des cas, à IgG dans 20,6% des cas et à IgA dans 3,4% des cas [66]. Dans la série de ECOTIERE et al. regroupant 70 cas de tubulopathie myélomateuse, 53% des patients avaient un MM à chaînes légères [37].

Par ailleurs, nous avons conclu à une TM chez 70,5% des cas, ce qui concorde avec la littérature, puisque la TM constitue la première cause d'IR dans le MM. Un autre fait marquant est que la TM s'était manifestée par un tableau de néphropathie glomérulaire nécessitant le recours à la PBR dans 10 cas. La TM est une atteinte tubulo-interstitielle, qui se manifeste d'habitude par une IRA, avec une PU faite essentiellement de chaînes légères. L'albuminurie est peu fréquente [35]. Dans la série de ECOTIERE et al, une PU faite majoritairement d'albumine était retrouvée chez uniquement 5 patients sur les 70 [37].

Dans notre travail, 91,6% des malades étaient au stade III de DURIE et SALMON et 93% étaient au stade III de l'ISS (avec une bêta-2 microglobuline moyenne de $24,55 \pm 20,60$ mg/l). Ceci peut être lié au retard de consultation ou de diagnostic. Mais aussi, il pourrait être expliqué par l'IR elle-même ; Parmi les variables utilisées dans la classification de DURIE et SALMON, l'hémoglobininémie et la calcémie peuvent être influencées d'une part par l'IR, et d'autre part par les traitements utilisés pour l'anémie et les troubles

minéralo-osseux secondaires à la maladie rénale chronique. La classification de l'ISS quant à elle, est basée sur les taux de l'albumine et de la bêta-2 microglobuline (reflet de la masse tumorale), qui sont également altérés chez l'IRC. La bêta-2 microglobuline a une excrétion rénale, et donc elle s'accumule en cas d'IR [3, 4]. Le taux d'albumine, par contre, peut diminuer à cause de la malnutrition qui complique les stades avancés d'IRC, ou à cause de sa fuite urinaire en cas d'albuminurie significative. Tout ceci reflète les difficultés de la prise en charge des patients ayant un MM avec atteinte rénale en milieu néphrologique.

Dans une étude de PARK et al, les facteurs associés à une IR étaient : l'âge avancé (médiane = 63 ans), l'anémie (Hémoglobine < 10g/dl), l'élévation de la bêta-2 microglobuline, l'élévation des LDH (≥ 460 UI/l), l'hypercalcémie (≥ 115 mg/l), et le stade avancé selon la classification de l'ISS [73].

Dans l'étude du CHU de Marrakech, ils ont trouvé que la prise d'herbes médicinales, l'anémie, l'hypercalcémie, l'infection, le pic monoclonal des immunoglobulines gamma, la plasmocytose médullaire supérieure à 30 % ont été significativement associés à une atteinte rénale [66].

Dans notre série, qui est purement néphrologique, tous nos malades avaient une atteinte rénale, et 96,9% ont présenté une insuffisance rénale, qui était sévère dans 89% des cas, nécessitant le recours à l'hémodialyse chez presque la moitié des patients. De ce fait, nous n'avons pas pu étudier les facteurs prédictifs d'atteinte rénale. L'identification de ces facteurs fera l'objet d'une deuxième partie de ce travail, qui sera faite en collaboration avec le service de Médecine Interne de notre CHU.

II. Réponse rénale

Dans notre étude nous avons noté une certaine amélioration de la fonction rénale avec une clairance de la créatinine passée de 12.5 ± 11.1 ml/min/1.73m² à 34.7 ± 33.7 ml/min/1.73m². A l'admission nous avions 72,3% des cas au stade 5 de la maladie rénale chronique, et après traitement uniquement 36,2% sont restés à ce stade. 61,4% des patients ayant nécessité le recours à l'EER ont pu être sevrés de l'hémodialyse après traitement. Et au final 21,3% de nos malades ont pu récupérer une fonction rénale normale. Ceci dit, nous n'avons pas noté de réponse rénale chez 42,6% des cas.

L'intérêt des nouvelles thérapeutiques (les protocoles à base de Bortézomibe et/ou d'Immuno-modulateurs), pour améliorer le pronostic rénal et vital, a été démontré dans plusieurs études [5, 37, 48, 49, 52-55, 57-59], mais dans notre contexte, l'usage de ces molécules reste limité par le coût de ces médicaments et l'absence de couverture médicale chez nos malades.

Dans l'étude de PARK et al, le stade ISS I et II et les fortes doses de Dexaméthasone étaient prédictifs d'une réponse rénale au moins partielle [73]. Dans notre étude nous avons eu largement recours aux corticothérapies fortes doses ; essentiellement la Dexaméthasone, qui faisait partie de presque tous les régimes thérapeutiques utilisés au service. Ceci avait un impact positif sur la fonction rénale du moins en analyse univariée ($p=0,018$). Le stade de la maladie n'a pas influencé significativement le

devenir de la fonction rénale, car plus de 90% de nos malades étaient au stade III de l'ISS ou au stade III de DURIE et SALMON.

Plusieurs études ont montré que les facteurs de mauvais pronostic rénal sont essentiellement représentés par la sévérité de l'IR initiale et le débit de la protéinurie [37, 47, 48, 49]. Dans notre étude, la créatinine initiale élevée était un facteur prédictif de mauvaise réponse rénale avec un OR de 1,02.

Dans une étude de DIMOPOULOS et al., publiée en 2009, uniquement le MM à chaînes légères a été identifié comme facteur prédictif indépendant d'une bonne réponse rénale. Chez le groupe de patients ayant eu le dosage de la Cystatine C, un taux initial supérieur à 2mg/l, ou un DFG estimé à partir de formules incluant la Cystatine C $< 30\text{ml/min}$, étaient significativement associés à une probabilité inférieure d'avoir une réponse rénale complète (selon les critères de l'IMWG). Chez ce même groupe, le DFG estimé à partir de la formule de MDRD n'était pas prédictif de réponse rénale [58]. Dans une autre étude de DIMOPOULOS et al., publiée en 2013, l'âge inférieur à 65 ans, le DFG initial (estimé par la formule de MDRD) $\geq 30\text{ml/min}$, la réponse hématologique favorable (au moins une RP), et l'utilisation du Bortézomibe étaient des facteurs prédictifs d'une bonne réponse rénale [49].

GORSANE et al. ont publié une série tunisienne qui a inclus 144 patients ayant un MM avec atteinte rénale, dont 131 présentant une IR. Les paramètres cliniques et biologiques de ces patients étaient comparables aux nôtres. Les auteurs ont identifié des facteurs prédictifs de l'amélioration de la fonction rénale que sont : la créatinine sérique $< 250\mu\text{mol/l}$, la protéinurie $< 1\text{g}/24\text{heures}$ et le non recours à l'EER [74].

Dans l'étude du CHU de Marrakech, l'atteinte rénale révélatrice du myélome, la présence d'une insuffisance rénale à l'admission avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatique ainsi que la présence d'une masse tumorale élevée (stade III de DURIE et SALMON) étaient corrélés à une mauvaise évolution rénale [66].

Dans notre étude, l'IRA (ayant récupéré en moins de 3 mois) (OR 0,16) et la survie globale élevée (OR 0,94) étaient prédictives d'une bonne réponse rénale. Les autres facteurs, comme l'âge, le degré de plasmocytose médullaire, la nature du composant monoclonal, le degré de protéinurie, la présence de syndrome néphrotique, le recours ou non à l'EER, et la réponse hématologique n'ont pas eu d'impact sur le pronostic rénal dans notre travail.

III. Survie globale

Le pronostic des patients présentant un myélome avec atteinte rénale s'est nettement amélioré au cours des dernières années, même si l'IR sévère contribue à diminuer l'espérance de vie. Dans une étude observationnelle, analysant les données du registre de l'*European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA), les auteurs ont observé une augmentation progressive de l'incidence des cas de myélome en traitement de suppléance rénale, en passant de 1986 à 2005. La survie médiane de ces patients ne s'est pas amélioré durant ses années, et elle est restée inférieure à celles des autres patients en traitement de suppléance rénale (0,91 année chez les cas de MM versus 4,46 années chez les autres),

avec un risque relatif de décès 2,72 fois plus élevé chez les dialysés myélomateux, par rapport aux autres patients en dialyse. Notons que 35 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale avec une survie médiane de 9,6 ans [25].

Dans une autre étude observationnelle plus récente, utilisant la base de données de l'*US Renal Data System* (USRDS) durant la dernière décennie (2001-2010), les auteurs ont examiné les données de 12 703 dialysés pour une IRCT secondaire au MM, et ils les ont comparés avec 1 056 640 patients dialysés atteints d'IRCT d'autres causes. Ils ont noté une incidence plus élevée chez les sujets d'âge ≥ 65 ans, chez les sujets de sexe masculin et chez les noirs/ non-hispaniques. Par ailleurs, ils ont observé une nette diminution de l'incidence ajustée aux données démographiques, associée à une augmentation significative dans la survie de ces patients. Mais malgré cela, ces patients ont un risque relatif de décès 2,05 fois plus élevé que les autres patients en dialyse. Ce risque était plus important durant la première année en dialyse. Cette amélioration relative de la survie est liée essentiellement à l'usage des nouvelles thérapeutiques ; essentiellement les inhibiteurs du protéasome et les immuno-modulateurs [75].

YADAV et al. ont analysé les données de 61 cas de MM avec atteinte rénale nécessitant la dialyse. 52% des patients ont été sevrés de la dialyse, et la survie globale chez ce groupe (64 mois) devient identique aux patients sans atteinte rénale. Le seul facteur indépendant qui détermine une mauvaise survie globale est l'antécédent de maladie rénale chronique au moment du diagnostic du myélome. Ceci souligne l'importance de considérer que le

sevrage de la dialyse devrait faire partie des objectifs du traitement, chez les patients dialysés suite à une atteinte rénale du myélome, et que le clinicien devrait mettre en œuvre tous les moyens thérapeutiques qui lui sont disponibles pour y arriver le plus tôt possible, y compris le traitement intensif et la greffe de cellules souches hématopoïétiques, si le patient y est éligible [76]. Cette augmentation de la survie globale en cas d'amélioration de la fonction rénale a été objectivée dans une étude faite par GONSALVES et al ; elle était liée à l'usage des nouvelles thérapeutiques en traitement d'induction. Cependant, la survie globale de ces malades reste inférieure à celle des patients sans IR [69].

Dans notre étude, la survie globale médiane était de 8 mois avec des extrêmes de 1 et 56 mois. Les cause de décès étaient représentées par les la progression de la maladie (59,5%), les complications infectieuses (16,2%) et les complications cardiaques (10,8%). Ceci pourrait être expliqué par la sévérité de l'atteinte initiale observée chez nos patients d'une part, et d'autre part par l'utilisation des protocoles classiques de chimiothérapie. L'accès aux nouvelles molécules, notamment le Bortézomibe, était très limité dans notre série, puisque uniquement 3 patients ont bénéficié des protocoles VD ou RD en première ligne, et ces molécules était plutôt utilisées en 2^{ème} ligne thérapeutique (10 patients ont eu le protocole VD+/-T). Ajoutant à cela le faible recours à la greffe de moelle osseuse (réalisée chez 3 patients uniquement).

Plusieurs auteurs ont étudié les facteurs prédictifs de la survie globale et de la survie sans progression du MM. GONSALVES et al. ont retenu l'âge ≥ 70

ans, la présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque et le non recours aux nouvelles thérapeutiques comme facteurs prédictifs d'une mauvaise survie globale [69]. JUNG et al. quant à eux, ont conclu que l'oligurie ($<0,5\text{ml/kg/heure}$) et la thrombopénie ($<100\,000/\text{mm}^3$), au moment du diagnostic, étaient significativement associés à une mortalité plus élevée [67]. L'oligurie peut être secondaire à une déshydratation, une hypercalcémie, une micro-obstruction par les CLL, ou à des lésions histologiques rénales sévères et étendues. Les facteurs pronostiques indépendants retrouvés par CHEN et al. sont : l'urée sérique ($\text{HR}=1,026$), la créatinine sérique ($\text{HR}=0,712$) et l'hypo-albuminémie ($<28\text{g/l}$) ($\text{HR}=0,486$). Ces auteurs ont par ailleurs défini une nouvelle classification pronostique appelée *A-DPE staging system*, basée sur le taux de l'albumine sérique et de la PU de 24 heures (stade I : albumine $\geq 28\text{g/l}$ et PU $< 500\text{ mg/24heures}$; stade II : albumine $\geq 28\text{g/l}$ et PU $\geq 500\text{ mg/24 heures}$; stade III : albumine $< 28\text{g/l}$). L'utilisation de ce nouveau système a permis d'observer une différence significative de survie entre les 3 stades. Dans cette étude le taux de la bêta2microglobuline n'a pas eu d'impact sur la survie [68]. Dans la cohorte de RODRIGUES et al, incluant des patients atteints de MM avec IR sévère, les facteurs associés à une meilleure survie étaient le sevrage de l'EER, la CRP basse et l'âge jeune ($<65\text{ans}$) [77].

Dans notre travail, les facteurs de risque de mortalité sont l'altération de l'état général et l'hypo-albuminémie. Alors que la conservation de la diurèse, l'IRA fonctionnelle et l'usage des corticoïdes étaient prédictifs d'une meilleure survie globale.

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, nos patients sont colligés à partir d'un service de néphrologie, ce qui constitue un biais de sélection, pouvant avoir influencé l'analyse des facteurs pronostiques, puisqu'il s'agit d'une population ayant par définition un pronostic plus péjoratif, d'autant plus que la majorité de nos patients étaient déjà au stade III de la maladie (selon les classifications de DURIE et SALMON et de l'ISS). Une étude plus large incluant des malades d'autres services devrait pallier à ce biais. Deuxièmement, la biopsie rénale n'est pas systématiquement réalisée, et de ce fait, nous n'avons pas une idée précise sur les lésions rénales présentes chez nos malades. Il est possible que leur IR soit associée à une autre pathologie comme le diabète, l'HTA, ou une toxicité médicamenteuse par exemple. De plus, nous ne disposons pas des résultats de la microscopie électronique, qui constitue un élément clé dans la distinction entre les différentes atteintes glomérulaires associées au myélome, en précisant surtout la nature et la disposition des différents dépôts. Et enfin, la nature rétrospective de notre étude ne nous a pas permis de bien analyser les facteurs pronostiques liés aux traitements ainsi qu'à leurs effets secondaires.

CONCLUSION

Le myélome multiple est une affection sévère et incurable. L'atteinte rénale est fréquente et elle complique la prise en charge et aggrave le pronostic.

De cette étude, nous pouvons conclure que le myélome multiple avec atteinte rénale est fréquent dans notre centre. Il touche des sujets plus jeunes par rapport à la littérature, avec une prédominance masculine, et une fréquence élevée des MM à chaînes légères. La présentation de la maladie est souvent trompeuse, rendant le diagnostic difficile, et la maladie est souvent découverte à un stade avancé.

Après une chimiothérapie ajustée au type et au degré de l'atteinte rénale, une réponse rénale favorable est obtenue dans 57,4% des cas et 21,3% ont eu une réponse rénale complète. Les facteurs de bon pronostic rénal étaient l'IRA et la bonne survie globale, alors que la sévérité de l'IR initiale était associée à un mauvais pronostic rénal.

Les facteurs de risque de mortalité sont dominés par l'altération de l'état général et l'hypo-albuminémie. Les facteurs prédictifs d'une meilleure survie globale sont la conservation de la diurèse, l'IRA fonctionnelle et l'usage des corticothérapies (essentiellement la Dexaméthasone fortes doses).

Tout ceci souligne l'intérêt d'un diagnostic précoce, avant l'installation de l'IR organique ou l'aggravation de l'IR, permettant un traitement adapté, instauré dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.

Les inhibiteurs du protéasome (Bortézomibe), les immunomodulateurs (essentiellement la thalidomide) et la Dexaméthasone fortes doses deviennent des agents thérapeutiques de premier choix.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques, combinée ou non à la transplantation rénale, devrait faire partie de l'arsenal thérapeutique devant de tels patients, et l'atteinte rénale ne devrait pas y limiter l'accès.

Des progrès dans les moyens diagnostiques et thérapeutiques sont encore attendus, dans l'espoir d'améliorer encore le pronostic rénal et vital de cette maladie très lourde.

RESUME

RESUME

Introduction : Le myélome multiple (MM) représente 10% de l'ensemble des hémopathies malignes. 50% des patients présentent une atteinte rénale. Le pronostic de ces patients semble sombre, malgré tous les progrès thérapeutiques récents. L'objectif de notre travail était de décrire les profils clinique, biologique, histologique, thérapeutique et évolutif des cas de MM avec atteinte rénale ; d'étudier les facteurs prédictifs de la réponse rénale et de déterminer, à partir de l'analyse des courbes de survie de nos patients, les facteurs de risque de mortalité.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, de Janvier 2010 à Décembre 2015, au service de Néphrologie du CHU HASSAN II de Fès, incluant tous les cas de myélome avec atteinte rénale. Notre étude est descriptive puis analytique (en analyses uni- et multi-variées). En étude analytique, nous avons recherché les facteurs prédictifs de la réponse rénale, puis nous avons étudié les courbes de survie globale de « Kaplan Meier » pour faire ressortir les facteurs de risque de mortalité.

Résultats : Nous avons inclus 95 cas de MM avec atteinte rénale, avec un âge moyen de $59,8 \pm 11,4$ ans, et un sex-ratio 1,06. Le délai médian de consultation était de 9 semaines (extrêmes 1 – 108). Chez 76,8%, l'atteinte rénale était révélatrice. Les manifestations cliniques sont dominées par l'AEG (81,1%), les signes osseux (76,8%), le syndrome anémique (75,8%), le syndrome infectieux (53,7%), la déshydratation (49,5%), et l'oligo-anurie (14,8%). Le taux moyen d'Hb était $7,2 \pm 2$ g/dl, des plaquettes $182579 \pm 101331/\text{mm}^3$, et de plasmocytose médullaire $35,3 \pm 23\%$. Il s'agissait d'un

MM à chaînes légères chez 37,36% de nos patients. La créatinine initiale était de $84,4 \pm 62,2$ mg/l. 68,4% des cas présentaient une IRA. La biopsie rénale était réalisée chez 26 patients, on a retenu une tubulopathie myélomateuse chez 70,5% des cas, et l'amylose chez 14,7%. 46,3% des patients ont nécessité le recours à l'hémodialyse. 21,3% ont récupéré une fonction rénale normale et 78,7% ont gardé une IRC, dont 45,95% ont évolué vers le stade terminal. Sur un suivi moyen de 16,8 mois, le pourcentage de survie était de 20,4% et la médiane de survie globale était de 8 mois. Les causes de décès étaient majoritairement la progression de la maladie ou les complications infectieuses. Les facteurs pronostiques de la réponse rénale étaient : la créatinine initiale (OR=1,02 [IC95% 1,01 - 1,03] ; p=0,004), l'IRA (OR=0,16 [IC95% 0,05 - 0,52] ; p=0,002) et la survie globale (OR=0,94 [IC95% 0,90 - 0,99] ; p=0,013). Les facteurs de risque de mortalité étaient : l'AEG (OR = 2,3 [IC 95% 1,06 – 4,96] ; p = 0,034) et l'hypo-albuminémie (OR = 2,611 [IC 95% 1,346– 5,064] ; p = 0,005) ; et les facteurs protecteurs étaient : la diurèse conservée (OR = 0,355 [IC 95% 0,176 – 0,716] ; p = 0,004), l'IRA fonctionnelle (OR = 0,233 [IC 95% 0,065 - 0,839] ; p=0,026) et la corticothérapie (OR = 0,203 [IC 95% 0,104 – 0,396] ; p < 0,001).

Discussion et conclusion : Ces données confirment le devenir sombre des patients porteurs de myélome avec atteinte rénale, mais soulignent l'intérêt d'un diagnostic précoce, permettant d'instaurer un traitement rapide et adapté, dans le but d'améliorer le pronostic rénal et vital.

ABSTRACT

Introduction: Multiple myeloma (MM) represents 10% of all hematological malignancies. Renal involvement occurs in 50% of patients. Despite the advances in treatment, this population still have poor outcomes. The aim of this study was to describe clinical, biological, pathological and therapy features, and the evolution profile of MM with kidney involvement, to analyze overall survival curves and to determine the risk factors for mortality and for poor renal outcomes in these patients.

Methods: We conducted a retrospective study at the nephrology department, of the university hospital Hassan II - Fez, from January 2010 to December 2015, including cases of myeloma with renal impairment. We conducted Univariate and multivariate regression to determine the risk factors for poor renal outcomes. In addition, we used Kaplan–Meier method and Cox regression to assess overall survival and predictive factors.

Results: We included 95 cases of MM with renal involvement, with a mean age of 59.8 ± 11.4 years, and a sex ratio of 1.06. The median time to consultation was 9 weeks (extremes 1 – 108 weeks). Renal involvement was inaugural in 76.8%. The most common clinical features were impaired general condition (81%), bone pain (76.8%), anemia (75.8%), infection (53.7%), dehydration (49.5%), and oligoanuria (14.8%). The mean hemoglobin level was 7.2 ± 2 g/dl, mean platelet count $182579 \pm 101331/\text{mm}^3$, mean clonal bone marrow plasma cells $35,3 \pm 23\%$. We had light chain myeloma in 37.36% of cases. 68.4% of cases had acute kidney injury. The initial serum creatinine was 84.4 ± 62.2 mg/l. We performed kidney biopsy in 26 patients.

We found myeloma cast nephropathy in 70.5%, and amyloidosis in 14.7% of cases. 46.3% of patients required hemodialysis. 21.3% of our patients recovered normal renal function, while 78.7% of cases have chronic renal failure, among them 45.95% progressed to end stage renal disease. In a mean follow-up of 16.8 months, the survival percent was 20.4% and the median overall survival was 8 months. Progression of the disease and infections were the major causes of death. In multivariate analysis, patients presenting with acute kidney injury (HR 0.16 [95% CI 0.05 to 0.52]; $p = 0.002$) and increased overall survival (HR = 0.94 [95% CI 0.90 to 0.99]; $p = 0.013$) were more likely to have renal recovery. Whereas increased initial serum creatinine (HR = 1.02 [95% CI 1.01 to 1.11]; $p = 0.04$) was independently predictive for renal non-response. The mortality risk factors were impaired general condition (HR = 2.3 [95% CI 1.06 to 4.96]; $p = 0.034$) and hypoalbuminemia (HR = 2.611 [95% CI 1.346 to 5.064]; $p = 0.005$). Protective factors were the preserved diuresis (HR = 0.355 [95% CI 0.176 to 0.716]; $p = 0.004$), functional kidney injury (HR = 0.233 [95% CI 0.065 to 0.839]; $p = 0.026$) and high dose dexamethasone (HR = 0.203 [95% CI 0.104 to 0.396]; $p < 0.001$).

Discussion and Conclusion: These data confirm the poor prognosis of myeloma patients with renal impairment. We underline the importance of an early diagnosis, allowing a quick and suitable treatment in order to improve renal prognosis and overall survival.

ANNEXES

Annexe 1 : Protocoles thérapeutiques utilisés dans le MM [2, 6].

protocole	Durée du cycle	Molécules	Posologie	Voie	rythme
VD	28 J	Bortézomibe	1,3mg/m ² /j	IV/SC	J1 J4 J8 J11 Ou J1 J8 J15 J22
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 à J4
			20 - 40mg/j	PO	1x/semaine
VCD	28 J	Bortézomibe	1,3mg/m ² /j	IV/SC	J1 J8 J15 +/- J22
		Cyclophosphamide	300mg/m ² /j (max 500mg)	PO	J1 J8 J15 +/- J22
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 J8 J15 +/- J22
VTD	Induction =21j/ Consolidation n=28J	Bortézomibe	1,3mg/m ² /j	IV/SC	J1 J4 J8 J11 Ou J1 J8 J15 J22
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 J8 J15 J22
		Thalidomide	50 - 200mg/j	PO	En continu
VRD	21 J	Bortézomibe	1,3mg/m ² /j	IV/SC	J1 J8 +/- J15
		Lénalidomide	25mg/j	PO	J1 à J14
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 à J4
VMP	35 J	Bortézomibe	1,3mg/m ² /j	IV/SC	J1 J8 J15 J22
		Melphalan	0,25 mg/kg/j	PO	J1 à J4
		Prednisone	2 mg/kg/j	PO	J1 à J4
VMD	28 J	Bortézomibe	1,3mg/m ² /j	IV/SC	J1 J4 J8 J11
		Melphalan	0,25 mg/kg/j	PO	J1 à J4
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 à J4
PAD	22 J	Bortézomibe	1,3mg/m ² /j	IV/SC	J1 J4 J8 J11
		Doxorubicine	36mg/m ²	IVC	J1
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 J4 J8 J11

protocole	Durée du cycle	Molécules	Posologie	Voie	rythme
VAD	28 J	Vincristine	0,4mg/j	IVC	J1 à J4
		Doxorubicyne	9mg/m ² /j	IVC	J1 à J4
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 à J4
CDT	28 J	Cycophosphamide	300mg/m ² /j	IV	J1 J8 J15
			100mg/j	PO	J1 à J15
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 J8 J15 J21
		Thalidomide	50 - 200mg/j	PO	En continu
MD	28 J	Melphalan	0,25 mg/kg/j	PO	J1 à J4
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 à J4
MP (Alexanian)	28 à 42 J	Melphalan	0,25 mg/kg/j	PO	J1 à J4
		Prednisone	2 mg/kg/j	PO	J1 à J4
MPT	28 à 42 J	Melphalan	0,25 mg/kg/j	PO	J1 à J4
		Prednisone	2 mg/kg/j	PO	J1 à J4
		Thalidomide	50 - 200mg/j	PO	En continu
VMCP	21 J	Vincristine	1mg/m ² /j	IVC	J1
		Melphalan	5 mg/m ² /j	PO	J1 à J4
		Cycophosphamide	100mg/m ² /j	PO	J1 à J4
		Prednisone	60mg/m ² /j	PO	J1 à J4
Rev - Dex	28 J	Lénalidomide	25mg/j	PO	J1 à J21
		Dexaméthasone	40mg/j	PO	J1 à J4
Rd	28 J	Lénalidomide	25mg/j	PO	J1 à J21
		Dexaméthasone	20 - 40mg/j	PO	1x/semaine

Annexe 2 : Adaptations posologiques des médicaments anti-myélome.

Médicament	Clairance de la créatinine (Cl cr)				Dialyse
	> 60ml/min	30 – 59ml/min	15 – 29ml/min	<15ml/min	
Dexaméthasone	20 – 40mg/j (selon le protocole)	Pas de modification de dose			
Melphalan	<u>Oral</u> : 0,15–0,25 mg/kg/j x 4-7j <u>Forte dose</u> =200mg/m²	<u>Oral</u> : réduire de 25% (0,11 – 0,19mg/kg/j x 4- 7j) <u>Forte dose</u> = 140mg/m²	<u>Oral</u> : réduire de 50% (0,0175 – 0,125mg/kg/j x 4-7j) <u>Forte dose</u> = 140mg/m²		
Bortézomibe	1,3mg/m², J1, J4, J8, J11 (ou administration hebdomadaire)	Pas de modification de dose			
Thalidomide	50 - 200mg/j	Pas de modification de dose			
Lenalidomide	25mg/j	10mg/j (on peut ↗ à 15mg/j si pas de toxicité)	15mg en J1, puis 10mg/j	5mg/j	
Carfilzomibe	20mg/m² le 1 ^{er} cycle, 27mg/m² les cycles suivants	Pas de modification de dose			
Doxorubicine	Selon le protocole	Pas de modification de dose			
Cyclophosphamide	Selon le protocole	Pas de modification de dose			
Pomalidomide	4mg/j	Pas de modification si Cl cr ≥ 45ml/min	Non disponible (études en cours)		

Annexe 3 : Critères diagnostiques du MM selon le *South West Oncology Group* (SWOG).

Critères majeurs :

- I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire
- II - Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %
- III - Composant monoclonal :
 - Supérieur à 35 g/l, s'il s'agit d'une IgG
 - Supérieur à 20 g/l, s'il s'agit d'une IgA
 - Supérieur ou égal à 1 g/24 h, s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne Lambda ou kappa, en l'absence d'amylose.

Critères mineurs :

- a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %
- b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III
- c - Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)
- d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5g/l, IgA < 1g/l, IgG < 6g/l

Le diagnostic est confirmé, si présence d'au moins un critère majeur + 1 critère mineur, ou de 3 critères mineurs dont au moins a + b.

BIBLIOGRAPHIE

1. LE GUYADER-PEYROU S, BELOT A, MAYNADIE M, BINDER-FOUCARD F, REMONTET L, TROUSSARD X, et al. The French network of cancer registries (Francim). Cancer incidence in France over the 1980–2012 period: Hematological malignancies. *Revue d'épidémiologie et de Santé Publique*. 2016; 64(2): 103-12. [Article in press]. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2015.12.017>
2. RAJKUMAR SV, et KUMAR S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2016 ; 91(1) : 101-119.
3. VADLAMUDI S, et ANNAPAREDDY SN. Multiple myeloma: diagnosis and management issues in patients with pre-existing chronic kidney disease. *Saudi. J. Kidney Dis. Transpl.* 2016 ; 27(1) : 9-14.
4. KHAN R, APEWOKIN S, GRAZZIUTTI M, YACCOBY S, EPSTEIN J, VAN RHEE F, et al. Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following Total Therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2015 ; 29 : 1195–1201.
5. LIU A, YANG G, GENG C, WANG H, LI L, LI Y, et al. A report of 134 newly diagnosed multiple myeloma patients with renal impairment. *Acta Haematol.* 2016 ; 135 : 140–145.
6. RAJKUMAR SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am. J. Hematol.* 2016 ; 91 : 90–100.
7. MANIER S, et LELEU X. Myélome multiple : diagnostic clinique et perspectives de traitement. *Recommandations de l'International Myeloma Working Group (IMWG). Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 2011 ; 26 : 125-136.

8. RAJKUMAR SV. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2015 ; 2015 : 272-8. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.272.
9. MANIER S, KAWANO Y, BIANCHI G, ROCCARO AM, et GHOBRIA IM. Cell autonomous and microenvironmental regulation of tumor progression in precursor states of multiple myeloma. Curr. Opin. Hematol. 2016 ; 23 : 426–433.
10. EMILE C. Le myélome multiple : actualités biologiques. Option Bio. 16 septembre 2015 ; n° 531 : 20-21.
11. KIZAKI M et TABAYASHI T. The role of intracellular signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma and novel therapeutic approaches. Clin. Exp. Hematop. 2016 ; 56 (1) : 20-27.
12. KYLE RA, et RAJKUMAR SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009 January ; 23 (1) : 3–9.
13. RAJKUMAR SV, DIMOPOULOS MA, PALUMBO A, BLADE J, MERLINI G, MATEOS MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 ; 15 : e538–48.
14. SILBERMANN R, et ROODMAN GD. Current CONTROVERSIES IN THE MANAGEMENT OF MYELOMA BONE DISEASE. J. Cell. Physiol. 2016 ; 231 (11) : 2374-9. doi: 10.1002/jcp.25351. Epub 2016 Mar 10.
15. DURIE BG, et SALMON SE. A clinical staging system for multiple myeloma correlation of measured myeloma cell mass with presenting. Cancer. 1975; 36 (3) : 842–854.

16. DURIE BG. The role of anatomic and functional staging in myeloma: Description of DURIE/SALMON PLUS staging system. Eur. J. Cancer. 2006 ; 42 : 1539-1543.
17. DURIE BG, KYLE RA, BELCH A, BENSINGER W, BLADE J, BOCCADORO M, et al. Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. Hematol. J. 2003 ; 4 (6) : 379-98.
18. MIHAILOVIC J, et GOLDSMITH SJ. Multiple myeloma: 18F-FDG-PET/CT and diagnostic imaging. Semin. Nucl. Med. 2015 ; 45 : 16-31.
19. GREIPP PR, SAN MIGUEL J, DURIE BG, CROWLEY JJ, BARLOGIE B, BLADÉ J, et al. International staging system for multiple myeloma. J. Clin. Oncol. 2005; 23 (15): 3412-3420.
20. PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, LOKHORST HM, GOLDSCHMIDT H, ROSINOL L, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: A report from international myeloma working group. J. Clin. Oncol. 2015 ; 33 (26) : 2863– 2869.
21. GREENBERG AJ, RAJKUMAR SV, THERNEAU TM, SINGH PP, DISPENZIERI A, et KUMAR SK. Relationship between initial clinical presentation and the molecular cytogenetic classification of myeloma. Leukemia. 2014 ; 28 (2) : 398–403.
22. JIAN Y, CHEN X, ZHOU H, ZHU W, LIU N, GENG C, et al. Prognostic Impact of Cytogenetic Abnormalities in Multiple Myeloma. Medicine (Baltimore). 2016 ; 95 (19) : e3521.

23. RICCARDI A, GOBBI PG, UCCI G, BERTOLONI D, LUONI R, RUTIGLIANO L, et al. Changing clinical presentation of multiple myeloma. Eur. J. Cancer. 1991; 27 (11) : 1401-1405.
24. ABBOTT KC, et AGODOA LY. Multiple myeloma and light chain-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: Patient characteristics and survival. Clin. Nephrol. 2001 ; 56 (3) : 207-210.
25. TSAKIRIS D J, STEL VS, FINNE P, Fraser E, HEAF J, DE MEESTER J, et al. Incidence and outcome of patients starting renal replacement therapy for end-stage renal disease due to multiple myeloma or light-chain deposit disease: An ERAEDTA Registry study. Nephrol. Dial. Transplant. 2010 ; 25 (4): 1200-1206.
26. AUGUSTSON BM, BEGUM G, DUNN JA, BARTH NJ, DAVIES F, MORGAN G, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: Analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J. Clin. Oncol. 2005 ; 23 (36) : 9219-9226.
27. DIMOPOULOS MA, DELIMPASI S, KATODRITOU E, VASSOU A, KYRTSONIS MC, REPOUSIS P, et al. Significant improvement in the survival of patients with multiple myeloma presenting with severe renal impairment after the introduction of novel agents. Ann. Oncol. 2014 ; 25 (1) : 195-200.
28. UTTERVALL K, DURU AD, LUND J, LIWING J, GAHRTON G, HOLMBERG E, et al. The use of novel drugs can effectively improve response, delay relapse and enhance overall survival in multiple myeloma patients with renal impairment. PLoS One. 2014 , 9 (7) : e101819.

29. KHAN R, APEWOKIN S, GRAZZIUTTI M, YACCOBY S, EPSTEIN J, VAN RHEE F, et al. Renal insufficiency retains adverse prognostic implications despite renal function improvement following total therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*. 2015 ; 29 (5) : 1195-1201.
30. KAPOULAS S, RAPTIS V, et PAPAIOANNOU M. New aspects on the pathogenesis of renal disorders related to monoclonal gammopathies. *Nephrol. Ther*. 2015 ; 11 (3) :135-43.
31. MERLINI G, et POZZI C. Mechanisms of renal damage in plasma cell dyscrasias: an overview. *Contrib. Nephrol*. 2007 ; 153 :66–86.
32. BRIDOUX F, LEUNG N, HUTCHISON CA, TOUCHARD G, SETHI S, FERMAND JP, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015 ; 87 (4) : 698-711.
33. SETHI S, FERVENZA FC, et RAJKUMAR SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2016 ; 25 : 127–137.
34. NASR SH, VALERI AM, SETHI S, FIDLER ME, CORNELL LD, GERTZ MA, et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *Am. J. Kidney. Dis*. 2012 ; 59 : 786–94.
35. DIMOPOULOS MA, SONNEVELD P, LEUNG N, MERLINI G, LUDWIG H, KASTRITIS E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma Related Renal Impairment. *J. Clin. Oncol*. 2016; 34 (13) : 1544-57.
36. LUSCO MA, FOGO AB, NAJAFIAN B, et ALPERS CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Light Chain Cast Nephropathy. *Am. J. Kidney Dis*. 2016 ; 67 (3) : e17-8.

37. ECOTIERE L, THIERRY A, DEBIAIS-DELPECH C, CHEVRET S, JAVAUGUE V, DESPORT E, et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2016 ; 31 (1) : 64-72.
38. FOGO AB, LUSCO MA, NAJAFIAN B, et ALPERS CE. AJKD Atlas of Renal Pathology: Light Chain Proximal Tubulopathy. *Am. J. Kidney Dis.* 2016 ; 67 (2) : e9-e10.
39. TERPOS E, MORGAN G, DIMOPOULOS MA, DRAKE MT, LENTZSCH S, RAJE N, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J. Clin. Oncol.* 2013 ; 31 (18) : 2347-57.
40. WATKINS KR, ROGERS JE, et ATKINSON B. Tolerability of denosumab in metastatic solid tumor patients with renal insufficiency. *Support. Care Cancer.* 2015 ; 23 (6) : 1657-62.
41. MADORE F. Plasmapheresis in cast nephropathy: yes or no? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2015 ; 24 (2) : 177-82.
42. YU X, GAN L, WANG Z, DONG B, et CHEN X. Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015 ; 53 (5) : 391-7.
43. HUTCHISON CA, HEYNE N, AIRIA P, SCHINDLER R, ZICKLER D, COOK M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012 ; 27 (10) : 3823-8.
44. HEYNE N, DENECKE B, GUTHOFF M, OEHRLEIN K, KANZ L, HÄRING HU, et al. Extracorporeal light chain elimination: High cut-off (HCO) hemodialysis

parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann. Hematol.* 2012 ; 91 (5) : 729-35.

45. ZANNETTI BA, ZAMAGNI E, SANTOSTEFANO M, DE SANCTIS LB, TACCHETTI P, MANCINI E, et al. Bortezomib-based therapy combined with high cutoff hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am. J. Hematol.* 2015 ; 90 (7) : 647-52.

46. GERTH HU, POHLEN M, GÖRLICH D, THÖLKING G, KROPFF M, BERDEL WE, et al. Impact of High-Cut-Off Dialysis on Renal Recovery in Dialysis Dependent Multiple Myeloma Patients: Results from a Case Control Study. *PLoS One.* 2016 ; 11 (5) : e0154993.

47. KNUDSEN LM, HJORTH M, et HIPPE E.

Renal failure in multiple myeloma: Reversibility and impact on the prognosis. *Eur. J. Haematol.* 2000 ; 65 (3) : 175-81.

48. DIMOPOULOS MA, RICHARDSON PG, SCHLAG R, KHUAGEVA NK, SHPILBERG O, KASTRITIS E, et al. VMP (bortezomib, melphalan, and prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: Cohort analysis of the phase III VISTA study. *J. Clin. Oncol.* 2009 ; 27 (36) : 6086-93.

49. DIMOPOULOS MA, ROUSSOU M, GKOTZAMANIDOU M, NIKITAS N, PSIMENOU E, MPARMPAROSSI D et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013 ; 27 (2) : 423-9.

50. BAYRAKTAR UD, WARSCH S, et PEREIRA D. High-dose glucocorticoids improve renal failure reversibility in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Am. J. Hematol.* 2011 ; 86 (2) : 224-7.
51. KASTRITIS E, ANAGNOSTOPOULOS A, ROUSSOU M, GIKA D, MATSOUKA C, BARMPAROUSI D, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents. *Haematologica.* 2007 ; 92 (4) : 546-9.
52. FAKHOURI F, GUERRAOUI H, PRESNE C, PELTIER J, DELARUE R, MURET P, et al. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Br. J. Haematol.* 2004 ; 125 : 96-7.
53. TOSI P, ZAMAGNI E, CELLINI C, CANGINI D, TACCHETTI P, TURA S, et al. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur. J. Haematol.* 2004 ; 73 (2) : 98-103.
54. TOSI P, ZAMAGNI E, TACCHETTI P, CECCOLINI M, PERRONE G, BRIOLI A, et al. Thalidomide-dexamethasone as induction therapy before autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma and renal insufficiency. *Biol. Blood. Marrow. Transplant.* 2010 ; 16 (8) : 1115-21.
55. ROUSSOU M, KASTRITIS E, CHRISTOULAS D, MIGKOU M, GAVRIATOPOULOU M, GRAPSA I, et al. Reversibility of renal failure in newly diagnosed patients with multiple myeloma and the role of novel agents. *Leuk. Res.* 2010 ; 34 (10) : 1395-7.

56. KHEDER EL-FEKIH R, et IZZEDINE H. Néphrotoxicité du Lénalidomide. Bull Cancer. 2016 May;103(5):499-506.
57. SAN-MIGUEL JF, RICHARDSON PG, SONNEVELD P, SCHUSTER MW, IRWIN D, STADTMAUER EA, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. Leukemia. 2008 ; 22 (4) : 842-9.
58. DIMOPOULOS MA, ROUSSOU M, GAVRIATOPOULOU M, ZAGOURI F, MIGKOU M, MATSOUKA C, et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib based regimens: Identification of predictive factors. Clin. Lymphoma. Myeloma. 2009 ; 9 (4) : 302-6.
59. SCHEID C, SONNEVELD P, SCHMIDT-WOLF IG, VAN DER HOLT B, EL JARARI L, BERTSCH U, et al. Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: A subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial. Haematologica. 2014 ; 99 (1) : 148-54.
60. SCOTT K, HAYDEN PJ, WILL A, WHEATLEY K, et COYNE I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD010816
61. SAN MIGUEL JF, LAHUERTA JJ, GARCIA-SANZ R, ALEGRE A, BLADE J, MARTINEZ R et al. Are myeloma patients with renal failure candidates for autologous stem cell transplantation? Hematol. J. 2000 ; 1 (1) : 28-36.
62. SPITZER TR, SYKES M, TOLKOFF-RUBIN N, KAWAI T, MCAFEE SL, DEY BR, et al. Long-term follow-up of recipients of combined human leukocyte

- antigen-matched bone marrow and kidney transplantation for multiple myeloma with end-stage renal disease. *Transplantation*. 2011 ; 91(6): 672-6.
63. WEISEL K, DOYEN C, DIMOPOULOS M, YEE A, LAHUERTA JJ, MARTIN A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk. Lymphoma*. 2016 ; 28 : 1-9.
64. LEVEY AS, ECKARDT KU, TSUKAMOTO Y, LEVIN A, CORESH J, ROSSERT J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005 ; 67 (6) : 2089-100.
65. BOUMLIK M. Myélome multiple. Thèse de médecine ; Fès 2014. Numéro 156/14.
66. BEN-TEBBAA I. Rein et myélome multiple : prévalence, facteurs de risque et pronostic. Thèse de médecine ; Marrakech 2013. Numéro 133/2013.
67. JUNG SH, AHN JS, YANG DH, CHO MS, KIM JY, AHN SY, et al. Oliguria as an early indicator of mortality risk in patients with multiple myeloma and renal impairment. *Blood Res*. 2015 ; 50 (3) : 167-72.
68. CHEN JH, HSU SN, HUANG TC, WU YY, LIN C, CHANG PY, et al. Prognostic significance of initial serum albumin and 24 hour daily protein excretion before treatment in multiple myeloma. *PLoS One*. 2015 ; 10 (6) : e0128905.
69. GONSALVES WI, LEUNG N, RAJKUMAR SV, DISPENZIERI A, LACY MQ, HAYMAN SR, et al. Improvement in renal function and its impact on

survival in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Cancer J. 2015 ; 5 : e296.

70. DECOURT A, GONDOUIN B, DELAROZIERE JC, BRUNET P, SALLÉE M, BURTEY S, et al. Trends in survival and renal recovery in patients with multiple myeloma or light-chain amyloidosis on chronic dialysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016 ; 11 (3) : 431-41.

71. LEUNG N, et NASR SH. A patient with abnormal kidney function and a monoclonal light chain in the urine. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2016 ; 11 (6) : 1073-82.

72. KOO EH, SHIN JH, JANG HR, PARK HD, KWON GY, HUH W, et al. Diagnostic performances of M-protein tests according to the clinical presentations of kidney disease. Eur. J. Intern. Med. 2016; Pii: S0953-6205(16)30197-2. [Article in press]

Accessible à : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.06.028>

73. PARK S, HAN B, KIM K, KIM SJ, JANG JH, KIM WS, et al. Renal insufficiency in newly-diagnosed multiple myeloma: Analysis according to International Myeloma Working Group Consensus Statement. Anticancer Res. 2014 ; 34 (8) : 4299-306.

74. GORSANE I, BARBOUCH S, MAYARA M, ABDELGHANI KB, GOUCHA R, HAMIDA FB, et al. Renal impairment in multiple myeloma: a single center experience. Saudi J. Kidney Dis. Transpl. 2016 ; 27 (3) : 480-5.

75. REULE S, SEXTON DJ, SOLID CA, Chen SC, et FOLEY RN. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001–2010. J. Am. Soc. Nephrol. 2016; 27 (5) : 1487-94.

76. YADAV P, HUTCHISON CA, BASNAYAKE K, STRINGER S, JESKY M, FIFER L, et al. Patients with multiple myeloma have excellent long-term outcomes after recovery from dialysis-dependent acute kidney injury. Eur. J. Haematol. 2016 ; 96 (6) : 610-7.
77. RODRIGUES L, NEVES M, SA H, GOMES H, PRATAS J, et CAMPOS M. Severe acute kidney injury and multiple myeloma: Evaluation of kidney and patient prognostic factors. Eur J Intern Med. 2014 ; 25 (7) : 652-6.