

# Myélome multiple avec atteinte rénale Quel est le meilleur traitement ?

**Les perspectives nouvelles apportées tant par les chimiothérapies actuelles que par les techniques d'épuration devraient permettre d'améliorer le pronostic des patients ayant un myélome avec atteinte rénale. Il est essentiel pour chaque néphrologue de contribuer autant que possible aux essais thérapeutiques en cours.**

PAR LES Prs CHRISTIAN COMBE (a),  
FRANK BRIDOUX (b)  
ET JEAN-PAUL FERMAND (c)

L'INSUFFISANCE RÉNALE est une complication majeure du myélome multiple (MM), survenant chez environ 50 % des patients au cours de l'évolution de la maladie (1). Dans 60 % des cas, elle est liée à la précipitation de cylindres formés par l'interaction des chaînes légères monoclonales dans la lumière du tubule distal avec la protéine de Tamm-Horsfall (2). La néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) s'observe au cours de MM de forte masse tumorale, responsables de la sécrétion de grandes quantités de chaînes légères dépassant les capacités de réabsorption tubulaire proximale (3). L'insuffisance rénale au cours de la NCM relève de l'obstruction tubulaire par les cylindres de chaînes légères, mais aussi de la réaction inflammatoire provoquée par les cylindres. La NCM est souvent déclenchée par des facteurs tels que déshydratation, hypercalcémie, infections, injection de produits de contraste iodés, ou des médicaments potentiellement néphrotoxiques (AINS, IEC, sartans, diurétiques...).

Le pronostic rénal de la NCM demeure mal établi. Une amélioration de la fonction rénale survient chez 50 à 60 % des patients (4), et, pour ceux nécessitant l'hémodialyse, un sevrage est possible dans 20 à 40 % des cas (5). Des données récentes suggèrent que ces résultats pourraient être nettement améliorés avec l'utilisation de molécules telles que le bortezomib ou le thalidomide, en association à de fortes doses de dexaméthasone. La persistance d'une insuffisance rénale représente un facteur de pronostic vital défavorable au cours du MM, avec une médiane de survie de 4 mois, contre 28 mois pour les patients dont l'insuffisance rénale récupère avec la chimiothérapie (6). Le traitement de la NCM repose sur des mesures symptomatiques et la mise en route rapide d'une chimiothérapie visant à réduire rapidement la production des chaînes légères monoclonales. Le traitement symptomatique est capital, il vise à corriger les facteurs favorisants et à alcaliniser les urines pour obtenir un pH urinaire  $\geq 7$ .

**L'épuration des chaînes légères.** L'épuration rapide des chaînes légères monoclonales, soit par plasmaphérèses, soit à l'aide de membrane de dialyse de très haute perméabilité, constitue une voie thérapeutique complémentaire de la chimiothérapie, permettant d'obtenir une concentration circulante de chaînes légères moindre, et donc de réduire le risque que celles-ci précipitent. Les plasmaphérèses n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Deux

études contrôlées de faible effectif (29 et 21 patients) ont donné des résultats peu concluants (7, 8). Dans la plus grande étude réalisée chez 107 patients avec une insuffisance rénale aiguë (IRA) contemporaine du diagnostic de MM, l'utilisation de plasmaphérèses couplée à une chimiothérapie classique par VAD (vincristine-adriamycine-dexaméthasone) ou melphalan plus prednisone n'a pas eu d'influence significative sur le devenir rénal ou la survie (5).

L'utilisation d'une membrane de dialyse de très large perméabilité aux protéines (Gambro HCO 1100) peut réduire de façon efficace la concentration de chaînes légères libres circulantes chez des patients ayant un MM et une IR nécessitant la dialyse (9). La tolérance clinique de cette technique paraît satisfaisante, malgré une perte d'albumine de 20 à 40 g par séance (9). Les données actuelles indiquent que l'utilisation d'un seul dialyseur HCO 1100 par séance de 4 à 6 heures permet d'obtenir une épuration satisfaisante des chaînes légères libres sériques et l'amélioration de la fonction rénale. Dans une série de 19 patients, ce protocole d'hémodialyse en complément de chimiothérapies variées a permis une diminution de la concentration des chaînes légères circulantes chez 13 patients qui ont pu être sevrés de la dialyse au bout de 4 semaines environ, avec une amélioration de la survie (10).

Le choix et les modalités de la chimiothérapie initiale des patients ayant une NCM demeurent mal dé-

finis. Un point capital est la nécessité d'introduire rapidement le traitement, dès le diagnostic.

**La place des traitements intensifs.** L'amélioration de la fonction rénale permet d'envisager, chez le sujet jeune, l'utilisation d'un traitement intensif, avec quelques cures d'une chimiothérapie « classique », puis une étape de mobilisation des cellules souches hématopoïétiques par facteur de croissance avec ou sans chimiothérapie, et, enfin, le traitement intensif proprement dit, utilisant le plus souvent une forte dose de melphalan suivie de la réinjection des cellules souches périphériques (CSP).

Les études randomisées ayant établi la supériorité des traitements intensifs sur les chimiothérapies classiques ont exclu les malades ayant une insuffisance rénale persistante avérée. La faisabilité des traitements intensifs avec autogreffe est cependant bien démontrée en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les hémodialysés, mais au prix d'une morbidité et d'une mortalité accrues (11, 12). Le bénéfice/risque de l'autogreffe reste donc incertain et la place d'un traitement intensif en situation d'insuffisance rénale persistante avérée n'est pas établie. Actuellement, la dexaméthasone apparaît indiscutable du fait de son action anti-inflammatoire (13). La

nature des cytotoxiques à lui associer n'a pratiquement pas été évaluée. L'élimination rénale de certains d'entre eux en limite l'utilisation ; elle peut conduire à préférer, pour le choix d'un alkylant, le cyclophosphamide au melphalan. Les schémas de type VAD ont longtemps été les plus employés, malgré leur toxicité. L'introduction récente de nouveaux agents, le thalidomide et son dérivé, le lenalidomide, ainsi que l'inhibiteur du protéasome, le bortezomib, a modifié les données du choix du traitement optimal initial du MM. Il est nécessaire qu'ils soient évalués au cours des MM avec insuffisance rénale dans des études randomisées prospectives.

## Les essais thérapeutiques en cours

L'efficacité des chimiothérapies actuelles nécessite d'être appréciée spécifiquement chez les patients ayant un myélome avec atteinte rénale, dans la mesure où ces patients sont le plus souvent exclus a priori des essais. Par ailleurs, l'efficacité des méthodes nouvelles d'épuration mérite d'être évaluée par elle-même, et dans le contexte de ces chimiothérapies.

Après les travaux majeurs qu'il a réalisés (9, 10), C.A. Hutchison conduit un essai (EuLITE) au Royaume-Uni et en Allemagne qui vise à évaluer l'efficacité de l'hémodialyse avec le dialyseur HCO chez des patients ayant une NCM prouvée avec IRA (14).

L'essai MYRE (« Traitement de la néphropathie à cylindres myélomateux ») est soutenu par le Programme hospitalier de recherche clinique, les investigateurs principaux sont J.-P. Fermand [Paris] et F. Bridoux [Poitiers]. Il associe néphrologues, hématologues et biostatisticien. L'essai doit inclure 312 patients, l'objectif principal est d'évaluer, chez des malades ayant un myélome multiple compliqué d'insuffisance rénale par néphropathie à cylindres myélomateux, l'effet sur la fonction rénale des thérapeutiques suivantes :

- pour les malades ne nécessitant pas l'épuration extrarénale une chimiothérapie associant, soit bortezomib et dexaméthasone, soit cyclophosphamide-thalidomide et dexaméthasone.
- pour les malades nécessitant une épuration extrarénale, une hémodialyse, soit par la membrane de dialyse Gambro HCO, soit par une membrane traditionnelle, associée à une chimiothérapie par bortezomib et dexaméthasone.

# Un nouveau paradigme chez le dialysé La variabilité de l'hémoglobine

**Concept nouveau chez l'insuffisant rénal, traité ou non par érythropoïétine, la variabilité de l'hémoglobine est un phénomène très fréquent chez les dialysés, qui est probablement associé à une augmentation de morbidité. Les explications du Pr Gilbert Deray.**

EN CAS d'insuffisance rénale, l'anémie constitue un facteur de risque cardio-vasculaire supplémentaire. Son traitement permet d'améliorer la qualité de vie, les fonctions cognitives, physiques et cardio-vasculaires des patients. Depuis l'introduction de l'érythropoïétine recombinante humaine et d'agents stimulant l'érythropoïèse (ASE), des niveaux différents de correction de l'anémie ont successivement été proposés. Les recommandations nationales et internationales actuellement en vigueur préconisent une valeur cible minimale d'hémoglobine de 11 g/dl. La prise en charge de l'anémie de l'hémodialysé s'est ainsi améliorée, notamment en France (1).

**De 70 à 90% des dialysés sont concernés.** Néanmoins, chez un patient donné, l'hémoglobine n'est pas stable. Cette variabilité,

mise en évidence par E. Lacson et coll. en 2003 (2), semble être un paramètre important du pronostic (3). Dans le travail princeps de Lacson, qui a porté sur plus de 65 000 patients, seulement 5 % des hémodialysés avaient une hémoglobine stable. Ce concept a été confirmé par plusieurs auteurs. Il a été observé que, sur une période d'un an, 90 % des patients avaient au moins un cycle de variation de l'hémoglobine supérieure à 1,5 g/dl pendant une durée supérieure ou égale à quatre semaines (4). Le nombre d'excursions était de  $3,1 \pm 1$  par an et par malade et leur durée de 10,3 semaines en moyenne, avec une amplitude atteignant  $2,51 \pm 0,89$  g/dl. Ces valeurs peuvent être rapprochées de celles de l'étude française DiaNE (1), qui a montré que l'hémoglobine de 61 % des patients se situait entre 11 et 13 g/dl, mais que 6,4 % d'entre eux seulement restaient en permanence dans cet intervalle pendant un an. Dans ce travail, les excursions de l'hémoglobine, au nombre de 1,7 par an en moyenne, ont concerné 73 % des patients. Une autre étude, qui a porté sur 152 846 patients, a confirmé la fréquence des fluctuations de l'hémoglobine. Celles-ci concernaient 90 % des sujets et étaient de grande amplitude chez 39,5 % (5).

Ainsi, l'hémoglobine est un paramètre très variable « qui ne doit pas seulement être analysé sous forme de moyenne de population, mais sous forme d'évolution des valeurs individuelles » (3). Les conséquences de la variabilité de l'hémoglobine ont été bien mises en évidence. Le risque de mortalité est augmenté d'environ 80 % si le temps passé au-dessus de 11 g/dl est inférieur à 20 % sur 6 mois. De même, pour D. Gilbertson, le risque d'hospitalisation et de décès est significativement plus élevé chez les dialysés dont l'hémoglobine est en permanence inférieure à 11 g/dl (6). Enfin, S. M. Brunelli et coll. ont montré que pour chaque augmentation de la variabilité de l'hémoglobine de 0,5 g/dl, la mortalité augmente de 15 % (7). Ce phénomène a donc très vraisemblablement un impact sur la morbidité des dialysés, les fluctuations de l'hémoglobine, essentiellement en dessous de la cible, augmentant le risque d'hospitalisation et la mortalité des patients à 12 mois. Les facteurs de variabilité sont proches de ceux qui expliquent la résistance au traitement par l'érythropoïétine. Si l'hospitalisation, l'infection et l'inflammation sont des facteurs de variabilité de l'hémoglobine font partie des facteurs

qui ont été mis en évidence, les pratiques médicales expliquent probablement l'essentiel de ces variations. Ainsi, dans le travail de S. Fishbane, la variabilité de l'hémoglobine s'expliquait par des variations des doses d'érythropoïétine, au nombre de 6 par an, par la mise en œuvre d'un traitement martial par voie intraveineuse ou par l'augmentation des doses (4). Ce nouveau concept devra être intégré à celui de valeur cible, peut-être sous forme d'un compromis à trouver entre cibles étroites et variabilité. La gestion de l'anémie doit donc être améliorée, de manière moins brutale, par exemple grâce à de nouvelles molécules à longue durée de vie (8).

> Dr GÉRARD BOZET

D'après un entretien avec le Pr Gilbert Deray, service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris.

- (1) Kessler M, et coll., *Néphrol Ther* 2009;5:114-121.
- (2) Lacson E, et coll., *Am J Kidney Dis* 2003;41:111-24.
- (3) Deray, G. *Néphrol Ther* 2008;4:549-52.
- (4) Fishbane S, et coll., *Kidney Int* 2005;68:1337-43.
- (5) Ebben J, et coll., *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1205-10.
- (6) Gilbertson D, et coll., *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:133-8.
- (7) Brunelli SM, et coll., *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1733-40.
- (8) Casadevall N, et coll., *Hématologie* 2006;12:44-8.