



**HAL**  
open science

# Incidence et impact de l'atteinte rénale sur le devenir des patients suivis pour un Myélome Multiple de 2002 à 2017 dans le département de la Gironde

Maxime Courant

## ► To cite this version:

Maxime Courant. Incidence et impact de l'atteinte rénale sur le devenir des patients suivis pour un Myélome Multiple de 2002 à 2017 dans le département de la Gironde. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02091505

**HAL Id: dumas-02091505**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02091505>**

Submitted on 5 Apr 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux**  
**UFR des Sciences médicales**

Année 2018

Thèse n°3126

**Thèse pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**  
**Discipline : Néphrologie**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 2018

par **Maxime COURANT**, né le 17/05/1990 à Bastia (2B)

---

**Incidence et impact de l'atteinte rénale sur le devenir  
des patients suivis pour un Myélome Multiple  
de 2002 à 2017 dans le département de la Gironde**

---

**Directrice de Thèse**

Madame le Docteur Claire Rigothier

**Rapporteur**

Monsieur le Professeur Gérald Marit

**Membres du Jury**

Monsieur le Professeur Christian Combe.....Président

Monsieur le Professeur Gérald Marit.....Juge

Monsieur le Professeur Pierre Merville.....Juge

Monsieur le Docteur Alain Monnereau.....Juge

Madame le Docteur Claire Rigothier.....Juge

## REMERCIEMENTS

Aux Membres du jury,

**M. le Professeur Christian Combe**, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous remercier pour les enseignements que vous m'avez prodigués tout au long de mon internat. Le semestre passé dans votre service a été d'une grande richesse à mes yeux, autant sur le plan médical que sur le plan humain. Voyez dans ce travail la preuve de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**M. le Professeur Gérald Marit**, vous me faites l'honneur d'être le rapporteur de ce travail. Votre expertise dans le domaine du myélome multiple enrichira à coup sûr le contenu de cette thèse, ainsi que les travaux qui s'en suivront. Vous trouverez ici l'expression de ma gratitude et de ma considération.

**M. le Professeur Pierre Merville**, vous me faites l'honneur de juger ce travail. C'est lors de mon passage en Transplantation en temps qu'externe qu'est née ma passion pour la Néphrologie, constat qui s'est confirmé lors de mon retour dans le service en temps qu'interne de premier semestre. Depuis toutes ces années vous m'avez accordé soutien, confiance et bienveillance. Je suis absolument ravi de pouvoir continuer ma route dans votre service lors de ma première année de clinicat. Je tiens à vous témoigner une fois de plus de ma plus grande reconnaissance, et mon profond respect.

**M. le Docteur Alain Monnereau**, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Travailler avec votre équipe a été une expérience extrêmement enrichissante pour le néophyte de la Santé Publique que je suis. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude pour cette collaboration entre nos deux services qui verra certainement naître d'autres projets passionnants au cours des prochaines années.

**Mme le Docteur Claire Rigother**, merci pour la confiance que tu m'as témoignée en acceptant de diriger ce travail. Je n'aurais sincèrement pas pu rêver meilleure directrice de thèse. Tes conseils, ta rigueur, ta disponibilité, ta bienveillance et ta patience ont rendu le déroulement de ce travail bien plus facile que je n'aurais pu l'espérer. C'est un réel plaisir d'apprendre et de travailler à tes côtés.

Aux néphrologues du CHU que j'ai eu la chance de rencontrer durant mon internat : Karine, Yahsou, VDP, Delphine, Bruno, Renaud et Benjamin. À Adeline et Séverine pour ce semestre mémorable au CHCB. C'est avec émotion et fierté que je rejoins les rangs des néphrologues d'Aquitaine. Je tâcherai de ne pas vous décevoir.

Au Professeur Couzi, merci Lionel pour ta confiance et pour la qualité de ton encadrement lors de mon mémoire de DES et de mon Master 2. Merci pour ton implication et pour ton dynamisme qui contribuent grandement à assurer aux internes bordelais une formation d'aussi bonne qualité.

À tous les médecins qui ont croisé ma route durant ces dernières années.

À toutes les équipes paramédicales du CHU, d'Agen et de Bayonne avec qui j'ai eu la chance de travailler. Vous m'avez aidé à grandir en temps qu'interne, et je ne vous remercierai jamais convenablement pour tout ce que vous m'avez apporté. Ou alors il faudra beaucoup de bière.

À tous mes co-internes, néphrologues ou non néphrologues (mais qu'on aime quand même) : Agathe, Aurore, Camille, Laure, Simon, Carole, Macha, Hoda, Bubu, Muncky, Florent, Laure, Brocky, Benjamin et Théo. À toute la grande famille des internes de la néphrologie bordelaise que je n'ai pas cités. Mention spéciale à mes deux réunionnais préférés Ludo et Philippine, l'internat n'aurait jamais été aussi délirant sans vous.

À mes CCA : Anna, Gabrielle, Anne, Charlie, Florent, Emma, Seb, Charlotte et Romain.

À la dream team des M2 : Manon, Cyrielle, Blanca, Félix, Fred, Vivien, Gaël, Adrien, Coco et Aurélien, ainsi qu'à tous les thésards et chercheurs du laboratoire.

À mes proches,

À Marianne. Il est impossible de résumer en quelques lignes le bonheur que tu me procures chaque jour. Merci de m'avoir soutenu contre vents et marées pendant mon internat, et d'avoir supporté mon manque de sommeil chronique et mes grognements. Nul doute que je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui si tu n'avais pas été là. Tu fais de moi le plus comblé des maris, et le plus heureux des pères.

À Noah, mon petit monstre préféré, qui s'est bien démené pour m'empêcher d'écrire ce pavé en sautant dans mes bras et en jouant avec mon clavier. Notre vie a bien changé depuis que tu es arrivé, mais sache que rien ne m'a jamais rendu aussi fier que d'être ton papa.

À mes parents, merci pour l'amour et le soutien inconditionnel que vous m'apportez depuis toujours. Vous nous avez toujours tout donné à mes frères et moi, et pour cela je ne vous remercierai jamais assez.

À mes deux petits frères et à mes grands-parents adorés, pour ce cercle familial génial qui représente l'un de mes trésors les plus précieux. Noah apprendra probablement beaucoup trop de grimaces avec vous, mais bon, ça ne m'a pas trop mal réussi. Merci à Joli-Papa et Vince pour leurs relectures, l'un depuis Anglet et l'autre depuis les States !

À toute ma tribu d'amis, qui ont rempli ma tête de souvenirs à la fois beaux et bêtes. À mes vieux copains Thibaut, Manu et Mathieu, à ceux qui sont arrivés en force après et qui ne m'ont plus jamais lâché : Thomas, Guitou, Seb, Adrien, Romain, Arnaud, Simon, Flo, Gabi, Jules, Louis, Olivier, et à toutes les poulettes : Anne, Auré, Léa, Audrey, Serena, Manue, Marine, May, Rim, Fanny, Julie, Aude, Anissa et Chloé. À ma deuxième cuvée de copains de fac : Clément, Christelle et Gabinou, Charles et Anaïck, Clément et Sarah, Thibault et Léa, Adrien, Hélène et Louissette, Thomas, Fabien, Mathilde, Delphine, Edouard, Emeline... et j'en oublie !

À toute la famille Courant, Lambert et Sow. À mes deux petites sœurs de cœur.

À mon parrain et ma marraine.

À Christiane et Christian.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	5
ABRÉVIATIONS .....	6
INTRODUCTION .....	2
<b>1. PRESENTATION DU MYELOME MULTIPLE .....</b>	<b>2</b>
<i>a) Epidémiologie du MM symptomatique .....</i>	<i>2</i>
<i>b) Physiopathologie du MM .....</i>	<i>4</i>
<i>c) Conséquences clinico-biologiques de l'expansion clonale myélomateuse.....</i>	<i>7</i>
<i>d) Critères diagnostiques du MM symptomatique .....</i>	<i>13</i>
<i>e) Autres entités cliniques du spectre des dyscrasies plasmocytaires .....</i>	<i>15</i>
<i>f) Examens paracliniques utiles au diagnostic de MM .....</i>	<i>18</i>
<i>g) Critères pronostiques du MM.....</i>	<i>19</i>
<i>h) Traitement spécifique du MM.....</i>	<i>21</i>
<i>i) Traitements de support .....</i>	<i>28</i>
<b>2. ATTEINTE RENALE DU MYELOME MULTIPLE .....</b>	<b>32</b>
<i>a) Introduction.....</i>	<i>32</i>
<i>b) Epidémiologie de l'atteinte rénale du MM.....</i>	<i>32</i>
<i>c) Facteurs précipitants .....</i>	<i>33</i>
<i>d) Atteintes tubulaires du MM .....</i>	<i>33</i>
<i>e) Atteintes glomérulaires du MM .....</i>	<i>36</i>
<i>f) MGRS.....</i>	<i>39</i>
<b>3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DE L'ATTEINTE RENALE DU MYELOME MULTIPLE.....</b>	<b>42</b>
<i>a) Examens paracliniques .....</i>	<i>42</i>
<i>b) Prise en charge thérapeutique de l'IRA associée au MM .....</i>	<i>43</i>
<b>4. JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....</b>	<b>48</b>
<b>5. ANNEXE .....</b>	<b>49</b>
<b>6. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>51</b>
<b>7. ARTICLE .....</b>	<b>60</b>
ABSTRACT .....	61
INTRODUCTION .....	62
MATERIAL AND METHODS .....	63
RESULTS .....	66
DISCUSSION .....	73
CONCLUSION .....	76
BIBLIOGRAPHY .....	77
TABLES .....	79
FIGURE LEGENDS .....	83
SUPPLEMENTAL MATERIALS.....	91
APPENDIX.....	97
<b>8. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>99</b>
<b>9. SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>100</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

### Table des tableaux

<b>Table 1.</b> Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales non-IgM selon l'IMWG.....	19
<b>Table 2.</b> Critères diagnostiques du POEMS syndrome selon l'IMWG.....	23
<b>Table 3.</b> Critères de réponse hématologique au traitement selon l'IMWG.....	27
<b>Table 4.</b> Molécules, mode d'action et principaux effets indésirables des traitements utilisés dans le MM.....	28
<b>Table 5.</b> Stratification du risque thrombotique dans la prise en charge du myélome multiple chez les patients traités par IMiDs.....	36
<b>Table 6.</b> Néphropathies associées aux MGRS.....	45-46
<b>Table 7.</b> Critères de réponse rénale au traitement selon l'IMWG.....	48

### Table des figures

<b>Figure 1.</b> Initiation et progression du MM.....	11
<b>Figure 2.</b> Aspects histologiques de la tubulopathie à cylindres myélomateux.....	40
<b>Figure 3.</b> Aspects histologiques des MIDD.....	42
<b>Figure 4.</b> Aspects histologiques de l'amylose AL rénale.....	44

### Annexe

Classification pronostique de Salmon et Durie.....	54
Revised-International Scoring System (R-ISS).....	55

## ABRÉVIATIONS

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease  
Epidemiology collaboration formula

CLL : Chaîne Légère Libre

CMV : Cytomegalovirus

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

EER : Epuration Extra Rénale

FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor

FISH : Hybridation *in situ* en fluorescence

GDF : Growth and Differentiation Factor

HAS : Haute Autorité de Santé

HIF : Hypoxia Inducible Factor

HTA : Hypertension artérielle

HSV : Herpes Simplex Virus

Ig : Immunoglobuline

IGF : Insulin Growth Factor

IL : Interleukine

IMiDs : Immunomodulateurs

IMWG : International Myeloma Working  
Group

IP : inhibiteur du protéasome

IRA : Insuffisance Rénale Aigüe

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance  
Magnétique

JAK/STAT : Janus Kinase/Signal Transducer  
and Activator of Transcription

KDIGO : Kidney Disease Improving Global  
Outcomes

LDH : Lactate Déshydrogénase

MAF : MusculoAponevrotic Fibrosarcoma

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase

MDRD : Modification of Diet in Renal  
Disease

MGUS : Monoclonal Gammopathy of  
Undetermined Significance

MIP : Macrophage Inhibitory Protein

MM : Myélome Multiple

MMSET : Multiple Myeloma SET domain

NF- $\kappa$ B : Nuclear Factor - kappa B

OPG : Ostéoprotégérine

PET-scan : Tomographie par Emission de  
Positons couplée au scanner

POEMS : Polyneuropathy Organomegaly  
Endocrinopathy Monoclonal protein Skin  
changes

RANK/RANKL : Receptor Activator of  
Nuclear Factor kappa B / RANK-ligand

RUNX : Runt-related Transcription Factor

SMM : Smoldering Multiple Myeloma

TDM : Tomodensitométrie

TGF : Transforming Growth Factor

TNF : Tumor Necrosis Factor

TRAIL : Tumor Necrosis factor-related  
Apoptosis-Inducing Ligand

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Wnt : Wingless Integration Site

# INTRODUCTION

Le myélome multiple (MM), anciennement appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération d'un clone tumoral plasmocytaire, produisant une immunoglobuline monoclonale complète ou incomplète détectable dans le sang et/ou les urines. Le MM symptomatique représente le stade final d'un continuum physiopathologique reliant différentes entités nosologiques, rassemblées au sein du spectre des gammopathies monoclonales. La prolifération du clone plasmocytaire malin induit un envahissement de la moelle hématopoïétique, engendrant différentes manifestations clinico-biologiques faisant toute la gravité de la maladie. Malgré le développement de nouvelles molécules thérapeutiques, le MM reste à ce jour une pathologie de mauvais pronostic, toujours considérée comme incurable.

## 1. Présentation du MM

### a) Epidémiologie du MM symptomatique

#### *Incidence et prévalence*

Le MM représente 2% de l'ensemble des cancers, et occupe la seconde place au sein des hémopathies malignes après les lymphomes malins non-hodgkinien.

Selon les données du réseau des registres français de cancer Francim, 4888 nouveaux cas de MM ont été enregistrés en France en 2012 (1). Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 4,2 cas pour 100.000 habitants chez l'homme, et 2,9 chez les femmes, soit un sex-ratio de 1,4. La médiane d'âge au diagnostic est de 72 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme. Avec plus de 75% des diagnostics portés après l'âge de 65 ans, le MM est principalement considéré comme une pathologie du sujet âgé, le diagnostic étant exceptionnellement posé avant 40 ans (<3% des cas).

Au niveau mondial, on assiste à une hausse globale de l'incidence du MM, avec une augmentation du nombre de cas incidents de 126% entre 1990 et 2016 dans une vaste étude réalisée dans 195 pays (2). Les régions présentant le plus haut taux d'incidence standardisé sur l'âge sont l'Australie, l'Amérique du Nord et l'Europe de l'Ouest.

En France, l'analyse des tendances épidémiologiques entre 1980 et 2012 confirme cette augmentation constante des taux d'incidence dans les deux sexes, avec environ 2% d'augmentation annuelle du nombre de nouveaux cas diagnostiqués sur le territoire. Les changements de définition des critères diagnostiques de la maladie au cours de cette période pourraient en partie expliquer cette augmentation. De plus, la part attribuable aux changements démographiques représente à elle seule plus d'un tiers de l'augmentation du nombre de nouveaux cas, de par l'accroissement de la population et surtout de par son vieillissement. La prévalence annuelle de la maladie est estimée à environ 16000 cas. Ces données seront prochainement remises à jour dans le rapport de l'Institut National du Cancer sur la base des données apportées par le réseau Francim pour la période 2013-2015.

### *Survie*

Selon l'étude EURO CARE-5, la survie nette attribuable au MM s'est améliorée au cours des dernières années en Europe, passant de 29,8% en 1997 à 39,6% en 2007, avec cependant de grandes disparités entre les différents pays membres (3). En France, toujours selon les données du réseau Francim, la survie nette standardisée à 5 ans est supérieure à la moyenne européenne décrite dans EURO CARE-5, avec des chiffres évalués sur la période 2005-2010 de 51% pour les hommes et 55% pour les femmes (4). Les tendances sont également clairement en faveur d'une amélioration de la survie des patients au cours des dernières années. Si ce constat est peu marqué pour la survie nette standardisée à 1 an (77% vs 81% pour les périodes de diagnostic 1995-1998 et 2005-2010, respectivement), on observe un gain global de +11 points de survie nette standardisée à 5 ans, au profit notamment des sujets de moins de 65 ans bénéficiant de protocoles de traitements plus intensifs que les patients les plus âgés.

### *Facteurs et risque et prédisposition*

Le MM débute de manière quasi-universelle par l'existence d'un clone plasmocytaire asymptomatique de faible masse, appelé *monoclonal gammopathy of undetermined significance* (MGUS), évoluant fréquemment vers un état myélomateux intermédiaire nommé MM indolent (ou *smoldering myeloma*, SMM), également asymptomatique, avant d'aboutir au MM symptomatique à proprement parler. La présence d'un MGUS représente donc le facteur de risque le plus puissant associé au développement du MM (5).

La maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, augmente avec l'âge, et est deux fois plus fréquente chez les sujets d'origine africaine que chez les caucasiens (6). La présence de cas familiaux laisse également supposer l'existence de prédispositions génétiques (7).

De nombreuses équipes se sont intéressées à l'étude des facteurs de risque environnementaux favorisant le MM, avec des résultats souvent inégaux (8). Parmi les facteurs de risque occupationnels, l'exposition aux radiations ionisantes représente un facteur de risque clairement identifié. Le MM n'est pas inscrit au tableau des maladies professionnelles, bien qu'une augmentation de l'incidence de la maladie soit constatée chez les agriculteurs (9,10), chez les coiffeurs ainsi que chez les pompiers, comme en témoigne un rapport récent montrant une augmentation du nombre de cas chez les personnes impliquées dans les événements du World Trade Center (11). L'exposition au benzène ou et aux pesticides est fortement suspectée de favoriser la maladie, bien que des études de grands effectifs aient donné des résultats controversés ne permettant pas de tirer de conclusion définitive (12,13).

## **b) Physiopathologie du MM**

### *Ontogénèse du MM*

Le MM est développé à partir des plasmocytes, cellules B très différenciées de longue durée de vie, producteurs d'immunoglobulines (Ig) et jouant un rôle clé dans la mémoire immunitaire. Les plasmocytes tumoraux expriment un phénotype particulier  $CD19^-/CD56^+/CD45^-/CD38^+$  comparativement aux plasmocytes normaux qui sont  $CD19^+/CD56^-/CD45^+/CD38^+$  (14). La survenue de mutations successives et de remaniements géniques représente l'élément central du continuum physiopathologique reliant les MGUS au MM symptomatique (15). Les premiers événements oncogéniques surviennent vraisemblablement au stade centrogerminatif ou post-centrogerminatif, lors des phénomènes de switch isotypique et de mutations hypersomatiques, qui représentent des processus hautement mutagènes par nature. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus de cancérisation des plasmocytes a été largement favorisée par l'utilisation extensive des techniques de cytogénétique conventionnelle et surtout de l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH).

Les mutations primaires impliquées dans l'ontogénèse du MM sont regroupées en deux mécanismes principaux concernant chacun environ 50% des patients. Les translocations intéressant le locus 14q32 du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH), sont associées à la dérégulation d'oncogènes au niveau du chromosome partenaire, tels que *fibroblast growth factor receptor 3* (FGFR3) et *multiple myeloma SET domain* (MMSET) dans la t(4;14) et le gène *musculoaponevrotic fibrosarcoma* (MAF) dans la t(14;16). L'autre mécanisme est représenté par l'acquisition d'un profil hyperdiploïde touchant fréquemment les chromosomes 5, 7, 9, 11, 13 et 15 (14). Le fait que ces mutations inaugurales soient également présentes dans les MGUS et SMM suggère que ces événements sont nécessaires à l'initiation du processus pathogène, mais insuffisants pour développer un authentique MM symptomatique.

Des événements moléculaires secondaires, ou *second hit*, surviennent alors au niveau de la moelle osseuse, après acquisition par la cellule souche myélomateuse CD138<sup>+</sup> d'un phénotype de différenciation terminale en plasmocyte à longue durée de vie, exprimant une Ig commutée complète soit une chaîne légère libre (CLL) monotypique kappa ou lambda (16). Ces mutations concernent principalement des délétions comme la monosomie 13, la perte du bras long du chromosome 13 ou del(13q) ou la del(17p), associée à la perte du gène suppresseur de tumeur TP53, mais également des duplications comme celle touchant le chromosome 1p (17).

L'hétérogénéité clonale représente l'une des caractéristiques clés du myélome, avec la présence chez un même patient de plusieurs clones tumoraux exprimant des profils génétiques différents. Cette hétérogénéité clonale augmente du stade de MGUS vers les stades plus avancés de la maladie, ce qui conforte l'hypothèse d'une instabilité génomique d'aggravation progressive, avec un impact sur la réponse au traitement (18) (Figure 1).

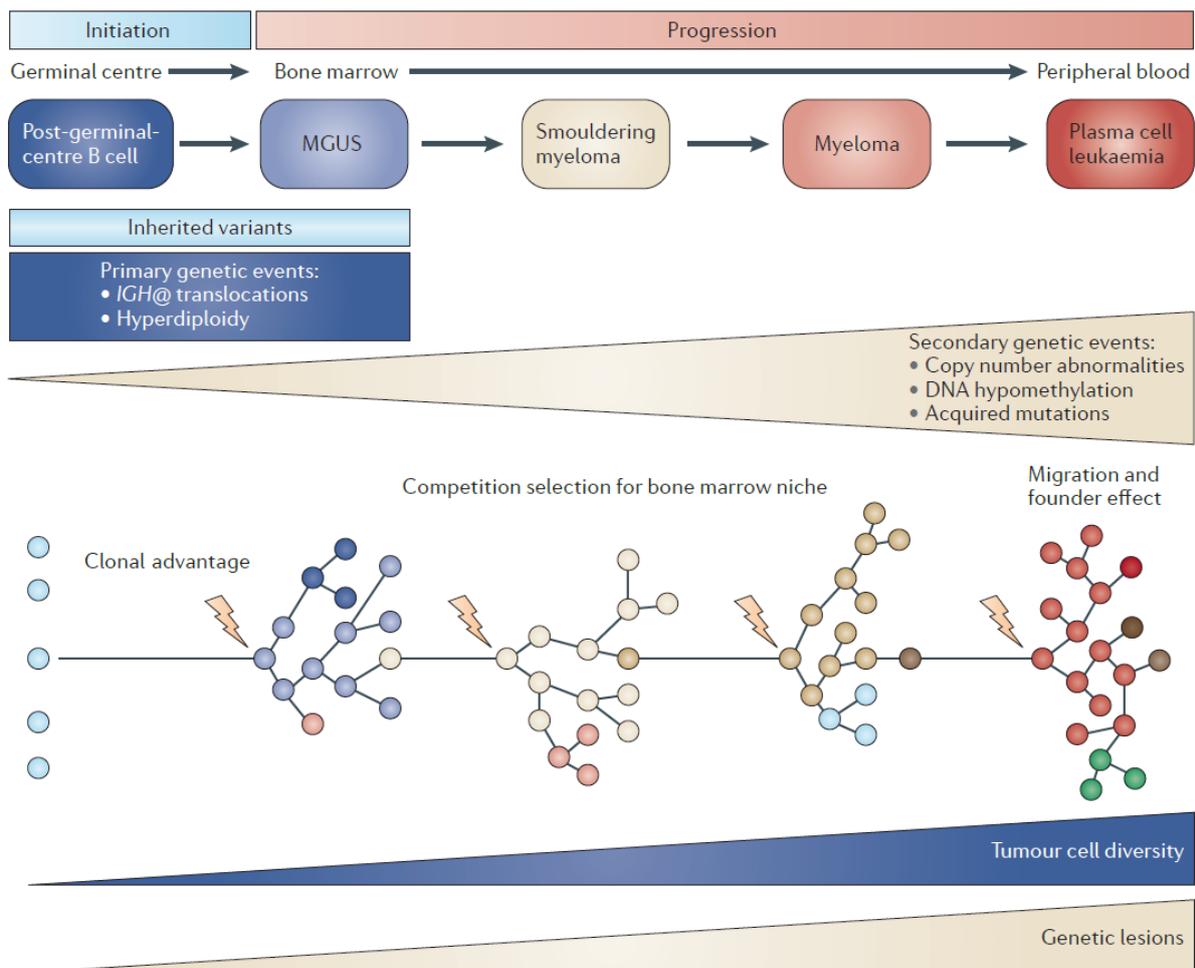
#### *Interaction avec le microenvironnement médullaire*

L'interaction entre la cellule tumorale et le microenvironnement médullaire représente un facteur clé dans le développement du MM, via un contact direct intercellulaire ou par la sécrétion de facteurs solubles sécrétés de manière paracrine (19).

L'interleukine 6 (IL-6), principal facteur de différenciation des lymphocytes B en plasmocytes en conditions physiologiques, est synthétisée par les cellules stromales, les ostéoclastes, les

ostéoblastes, mais également par les cellules myélomateuses elles-mêmes. La liaison de l'IL-6 à son récepteur active plusieurs voies de signalisation intracellulaires telles que les voies *janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT) et des *mitogen-activated protein kinases* (notamment Ras/MAPK), impliquées dans la prolifération de ces cellules et leur résistance à l'apoptose. De nombreux autres facteurs concourent à la croissance tumorale, tels que le *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ) , l'IL-1 $\beta$ , le *transforming growth factor beta* (TGF $\beta$ ) , le *growth and differentiation factor 15* (GDF-15) et l'*insulin growth factor 1* (IGF- 1) (20).

Enfin, l'état d'hypoxie relative présent dans le micro-environnement médullaire entraîne une expression importante de facteurs néo-angiogéniques qui favorisent la croissance tumorale, tels que le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (21) et l'*hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 $\alpha$ ). Chez la souris, l'inhibition de ce dernier est associée à une réduction du volume tumoral et une régression des lésions osseuses (22).



**Figure 1. Initiation et progression du MM (issu de Morgan et al. (16)).**

### c) Conséquences clinico-biologiques de l'expansion clonale myélomateuse

Le diagnostic initial du MM est le plus souvent posé suite à la survenue de l'une de ses atteintes d'organes cibles, généralement bruyantes et symptomatiques. Dans moins d'un tiers des cas, le diagnostic est posé en dehors de toute manifestation clinique de la maladie, suite à la découverte fortuite d'un pic monoclonal sur une électrophorèse des protéines sériques réalisée pour une autre raison médicale (23–25).

#### *Atteinte osseuse*

L'atteinte osseuse représente l'atteinte la plus fréquente du MM et touche près de 80% des patients. Les douleurs osseuses représentent le signe clinique le plus fréquent au moment du diagnostic initial de la maladie. Elles sont intenses, de rythme inflammatoire, et prédominent au niveau des sites d'hématopoïèse active (rachis, bassin, sternum, os longs). Des fractures pathologiques surviennent chez un tiers des patients, de manière spontanée ou suite à un traumatisme de faible cinétique. Ces fractures sont à l'origine d'handicap fonctionnel et de perte d'autonomie, notamment en cas de complications neurologiques d'origine compressive.

En situation normale, l'équilibre entre ostéoformation et ostéorésorption permet de maintenir une masse osseuse stable, sous la dépendance de stimuli nutritionnels et hormonaux (hormone parathyroïdienne, glucocorticoïdes, œstrogènes, TGF $\beta$ ) (26). L'atteinte osseuse du MM est la résultante de l'augmentation de l'activité ostéoclastique au contact des plasmocytes tumoraux, associée à une diminution de l'activité ostéoblastique (27). L'un des principaux mécanismes physiopathologiques à l'origine de ce phénomène repose sur la dysrégulation du système ostéoprotégérine (OPG)/*receptor activator of nuclear factor kappa B* (RANK)/RANK-ligand (RANKL) (28). D'une part, les plasmocytes tumoraux sécrètent RANKL entraînant une stimulation des ostéoclastes par l'activation de RANK, et d'autre part inhibent la sécrétion d'OPG, molécule compétitrice de RANKL et physiologiquement sécrétée par les ostéoblastes afin de limiter la résorption osseuse. Ce phénomène est accentué par la sécrétion de facteurs de croissance pro-tumoraux par les ostéoclastes tels que l'IL-6, l'IL-1, le TNF $\beta$ , ainsi que les *macrophage inhibitory protein-1* (MIP1 $\alpha$ ), constituant un cercle vicieux de croissance tumorale et de destruction osseuse. Les ostéoclastes jouent également un rôle dans la néo-angiogenèse tumorale par la sécrétion de facteurs tels que l'ostéopontine et le VEGF (29).

Concernant l'inhibition de la croissance ostéoblastique, l'étude de modèles murins a démontré que l'effet anti-ostéoblastique des plasmocytes tumoraux passe par la sous-expression du facteur de transcription *Runt-related Transcription Factor-2* (RUNX2), ainsi que par la sécrétion d'inhibiteurs de la voie de signalisation *Wingless Integration Site* (Wnt), deux facteurs majeurs impliqués dans le processus d'ostéoblastogénèse (30). Enfin, les ostéoblastes ayant un rôle démontré de soutien des cellules souches hématopoïétiques, leur diminution serait un facteur contribuant au développement de cytopénies (31).

### *Insuffisance médullaire*

L'envahissement médullaire par la plasmocytose tumorale induit un défaut de maturation des autres lignées hématopoïétiques. L'anémie, classiquement normocytaire et normochrome, en est le signe le plus fréquent et touche près de 75% des patients au diagnostic (32). Elle précède généralement la survenue d'une thrombopénie et/ou d'une leucopénie, elles même à l'origine de complications hémorragiques et infectieuses.

Plusieurs facteurs contribuent au développement de l'anémie chez les patients porteurs d'un MM, le principal provenant de l'expression par les plasmocytes tumoraux du Fas-ligand et du *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL), entraînant l'apoptose des progéniteurs érythroïdes (33). On assiste également à un déficit quantitatif en érythropoïétine (EPO) en cas d'insuffisance rénale, ainsi qu'à une altération qualitative de son action par la diminution des capacités de réponse à celle-ci par les pro-érythroblastes. Une part de carence martiale est fréquemment associée en raison d'une augmentation de la production d'hepcidine dans un contexte de syndrome inflammatoire chronique (34). Enfin, notons que la plupart des chimiothérapies utilisées entraînent ou aggravent une anémie préexistante (32).

### *Atteinte rénale*

Les manifestations rénales sont fréquentes au cours du MM et touchent 50% des patients au cours de leur histoire clinique. Celles-ci feront l'objet d'une description détaillée dans une partie dédiée de ce manuscrit.

### *Hypercalcémie*

Une hypercalcémie est présente chez environ 15% des patients au moment du diagnostic. Elle se présente cliniquement par un syndrome polyuro-polydipsique, des manifestations digestives (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et neurologiques (syndrome confusionnel, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma). Un électrocardiogramme doit être réalisé en urgence à la recherche de signes électriques : raccourcissement du QT, sous-décalage du segment ST en cupule, onde T biphasique. Les signes de gravité sont l'ascension du point J, la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire voire la survenue de fibrillation ventriculaire. L'hypercalcémie se complique fréquemment d'une insuffisance rénale aigüe fonctionnelle secondaire à la polyurie, ou d'une atteinte organique par précipitation intra-tubulaire de cristaux calciques (35).

### *Syndrome infectieux*

La présence d'un sepsis est retrouvée dans 10% des cas lors du diagnostic initial du MM, notamment sous la forme d'une pneumopathie à pneumocoque qui constitue un mode d'entrée classique dans la maladie. La moitié des patients présente un sepsis dans les 4 premiers mois suivant l'introduction de la chimiothérapie, avec une mortalité pouvant atteindre 30% des cas (36). De plus, les infections représentent la première cause de mortalité des patients au cours de l'histoire clinique globale de la maladie (20 à 50% des cas) (37). Ce risque semble plus augmenté chez les patients traités par inhibiteurs du protéasome (IP) que par immunomodulateurs (IMiDs) (38). Le MM n'étant pas une pathologie fébrile en dehors de sa phase terminale, toute fièvre chez un patient doit donc faire rechercher un foyer infectieux et faire déclencher rapidement un traitement probabiliste par antibiothérapie à large spectre.

Les mécanismes de susceptibilité aux infections sont multiples au cours du MM (39).

Les fonctions de l'immunité innée sont altérées notamment par l'effet de l'IL-6 qui bloque la maturation et les capacités effectrices des cellules dendritiques *in vitro* et *in vivo*, ainsi que la fonction des lymphocytes NK. Un déficit de l'immunité adaptative humorale survient en lien avec un blocage de maturation des lymphocytes B et plasmocytes non-tumoraux. La survenue d'une hypogammaglobulinémie expose ainsi au risque d'infections à germes encapsulés tels que *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae*.

Un déficit de l'immunité cellulaire est également présent du fait d'une inhibition de l'interaction lymphocytaire T et B en lien avec la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires au sein du microenvironnement tumoral telles que l'IL-10 et le TGF $\beta$ , associée à la présence de cellules myéloïdes suppressives, de lymphocytes T régulateurs et de macrophages de phénotype M2. L'action des lymphocytes T  $\gamma\delta$ , notamment V $\delta$ 2V $\gamma$ 9, est également fortement inhibée au contact du microenvironnement tumoral (40). Cette dysfonction de l'immunité cellulaire est fréquemment aggravée par le traitement par corticoïdes, ainsi que la présence d'une éventuelle neutropénie induite par la chimiothérapie, exposant les patients au risque d'infections aux virus du groupe Herpès tels que l'*Herpes Simplex Virus* (HSV) et le cytomégalovirus (CMV), ainsi qu'à des infections à germes opportunistes telles que *Pneumocystis jirovecii*.

Par ordre de fréquence, les germes impliqués sont principalement bactériens, avec comme localisations les plus fréquentes le poumon (notamment en présence de fractures vertébrales et/ou costales responsables d'insuffisance respiratoire restrictive) et l'arbre urinaire, avec une présentation volontiers bactériémique (37). Les infections précoces (< 3 mois) sont principalement causées par des germes encapsulés comme le pneumocoque et *Haemophilus influenzae*, les infections tardives (après 3 mois) par *Staphylococcus aureus* et les bacilles à Gram négatif, notamment *Escherichia Coli*. Viennent ensuite les infections virales et fongiques. Le poids des infections nosocomiales est également une préoccupation importante chez les patients porteurs de MM, souvent âgés, et fréquemment hospitalisés.

#### *Évènements thrombo-emboliques (5%)*

Les patients porteurs de gammopathies monoclonales présentent un risque augmenté d'évènements thrombotiques par rapport à la population générale, et ce dès le stade de MGUS (41). Ce risque est nettement augmenté par l'utilisation de traitements tels que la dexaméthasone ou les IMiDs, ainsi qu'en cas de traitement par EPO (42).

Les mécanismes sous-jacents mettent en jeu l'interaction des plasmocytes tumoraux avec le microenvironnement tumoral, ainsi que les propriétés de l'immunoglobuline monoclonale elle-même. Il n'existe cependant pas d'anomalie de l'hémostase suffisamment discriminante à elle seule, permettant de prédire avec certitude la survenue ou non d'un évènement thrombotique au cours de l'évolution clinique des patients.

Les cellules cancéreuses sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF $\alpha$  qui induisent une augmentation des taux de facteur VIII et du facteur von Willebrand, une diminution de la protéine S et une résistance à la protéine C activée, favorisant ainsi un état d'hypercoagulabilité (43). Ces phénomènes sont aggravés lors de l'introduction du lénalidomide et de la thalidomide, notamment au cours des deux premiers mois de traitement, par le relargage d'enzymes procoagulantes contenues dans les granulations azurophiles des promyélocytes, ces derniers s'accumulant en raison d'un blocage de maturation induit par les IMiDs (44). La dexaméthasone favorise l'expression de molécules d'adhésion telles que l'*intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) et la *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), aboutissant à une dysfonction de la voie de la coagulation intrinsèque. Tous ces traitements sont également responsables d'une altération de la fibrinolyse, notamment lors de l'instauration du traitement.

L'immunoglobuline monoclonale est quant à elle responsable d'une thrombopathie par activation des capacités d'adhésion et d'agrégation plaquettaires. Elle peut également présenter une activité auto-anticorps ciblant les protéines S et C, ou avoir une activité anticoagulante de type lupique.

### *Syndrome d'hyperviscosité*

Le syndrome d'hyperviscosité se définit comme l'ensemble des manifestations cliniques d'une altération des propriétés rhéologiques sanguines ou plasmatiques par la présence de l'Ig monoclonale, entraînant un défaut d'oxygénation tissulaire (45). Ce diagnostic doit être suspecté devant la triade diagnostique classique associant troubles neurologiques, troubles sensoriels et hémorragies cutanéomuqueuses. Ce syndrome est en réalité très polymorphe, avec une présentation clinique variant d'un patient à un autre. Les manifestations neurosensorielles peuvent être à type de flou visuel, acouphènes, céphalées, ataxie, confusion, crises convulsives voire troubles de la conscience et coma. Les manifestations hémorragiques sont fréquemment cutanéomuqueuses, mais peuvent également concerner la rétine et entraîner une baisse d'acuité visuelle parfois irréversible. Une insuffisance rénale aigüe par nécrose tubulaire aigüe peut également survenir (46). La suspicion clinique est rapidement confirmée par un examen du fond d'œil, qui retrouve dilatations veineuses, hémorragies rétinienne, microanévrismes, exsudat et œdème papillaire. La fréquence de survenue de ce syndrome est directement liée à la nature de la protéine monoclonale, et

notamment à sa forme de polymérisation. On observe en effet une fréquence beaucoup plus élevée d'hyperviscosité dans la maladie de Waldenström que dans le MM en raison du caractère pentamérique de l'IgM. Ce syndrome apparaît de manière exceptionnelle dans les myélomes à IgG avec composant monoclonal très important, et un peu plus fréquemment dans les myélomes à IgA (dimérique) (47). Le traitement repose sur la mise en route en urgence d'échanges plasmatiques en association avec le traitement spécifique du clone plasmocytaire afin de stopper la production de l'immunoglobuline monoclonale (48).

### *Atteinte neurologique*

L'atteinte du système nerveux central représente l'atteinte neurologique la plus sévère du MM, le plus souvent par la compression médullaire d'une fracture vertébrale ostéolytique avec recul du mur postérieur ou par une lésion plasmocytaire organique à l'origine d'une épidurite. La symptomatologie apparaît de manière aiguë ou sub-aiguë, et associe de manière plus ou moins complète un syndrome lésionnel avec radiculalgie localisatrice de l'étage atteint et un syndrome sous-lésionnel associant syndrome pyramidal, déficit sensitif et troubles sphinctériens. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) médullaire confirme le diagnostic et guide la décision thérapeutique de décompression.

Les atteintes neurologiques périphériques concernent en premier lieu les polyneuropathies sensitives, à l'origine d'handicap fonctionnel et parfois de douleurs neuropathiques rebelles. La cause principale de ces neuropathies est iatrogène, notamment dans le cadre de l'utilisation du bortezomib et de la thalidomide, plus rarement du melphalan. Une étude randomisée a permis de démontrer que la voie d'administration sous-cutanée du bortezomib permettait une réduction significative de la survenue de neuropathie périphérique de la voie intraveineuse (49). Des neuropathies périphériques peuvent également être secondaires à la dysglobulinémie elle-même, notamment dans le cadre d'une amylose AL, d'une cryoglobulinémie, d'un POEMS syndrome ou exceptionnellement d'une activité auto-anticorps de l'Ig monoclonale *anti-myelin associated glycoprotein* (MAG). Enfin, le développement d'une insuffisance rénale chronique est une cause possible de neuropathie périphérique en lien avec l'effet néfaste des toxines urémiques, souvent aggravé par une carence associée en vitamines B1 ou B6.

### *Syndrome tumoral*

En dehors de la leucémie à plasmocytes, le MM ne s'accompagne pas classiquement d'une augmentation de volume des organes lymphoïdes secondaires. Les lésions plasmocytaires peuvent se développer dans de très nombreuses localisations, mais restent exceptionnelles (cutanéomuqueuses, pleurales, neuro-méningées, oculaires, oto-rhino-laryngées, etc.).

#### **d) Critères diagnostiques du MM symptomatique**

Les anciens critères diagnostiques internationaux établis par l'International Myeloma Working Group (IMWG), datant de 2003, différenciaient les MGUS des SMM et du MM symptomatique en fonction du pourcentage de plasmocytes clonaux médullaires, de la valeur quantitative du pic monoclonal, et des atteintes d'organes attribuables à la gammopathie sous-jacente.

Ces critères ont été révisés en 2014 (50) afin de mieux identifier les patients porteurs d'un SMM, les patients à très haut risque de progression vers le MM symptomatique et relevant de la mise en route d'un traitement précoce avant de voir survenir une complication d'organe cible. Par soucis de simplification, seules les gammopathies monoclonales non-IgM seront développées dans la suite de ce manuscrit, ces dernières entrant classiquement dans le spectre de la dyscrasie lymphoplasmocytaire de la maladie de Waldenström.

Le MM symptomatique se définit donc par la mise en évidence d'une prolifération plasmocytaire médullaire ou extra-médullaire, associée à la présence d'un évènement classant myélome (critère CRAB ou biomarqueur de malignité). Ces changements dans les critères internationaux du diagnostic du MM ont entraîné une modification importante des pratiques, notamment avec la réalisation désormais systématique du dosage des CLL sériques et d'une IRM corps entier chez les patients sans critères CRAB. A noter que la valeur du pic monoclonal n'entre plus dans cette définition par rapport à l'ancienne nomenclature de 2003. Par ordre de fréquence, les plasmocytes expriment le plus souvent une Ig commutée complète, souvent IgG (60% des cas), ou IgA (20%), de très rares cas une IgD (1-2%) et exceptionnellement une IgM. Les autres cas sont représentés par les myélomes à chaînes légères, exprimant uniquement une chaîne légère libre kappa ou lambda (15%).

**Table 1. Critères diagnostiques des gammopathies monoclonales non-IgM selon l'IMWG (adapté de Rajkumar *et al.*, 2014) (50).**

<b>Myélome multiple</b>
<p>Plasmocytose médullaire <math>\geq 10\%</math> <b>et/ou</b> présence d'un plasmocytome <sup>(1)</sup> osseux ou extra-médullaire prouvé à la biopsie <b>et</b> présence d'un évènement classant myélome parmi les suivants :</p> <p>Atteinte d'organes cibles pouvant être attribués à la gammopathie monoclonale sous-jacente (critères CRAB) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hyperCalcémie : augmentation de la calcémie totale <math>&gt;0.25\text{mmol/L}</math> (<math>&gt;1\text{mg/dL}</math>) au-dessus de la borne supérieure du laboratoire ou <math>&gt;2.75\text{mmol/L}</math> (<math>11\text{mg/dL}</math>)</li> <li>• insuffisance Rénale : élévation de la créatinine <math>&gt;177\mu\text{mol/L}</math> (<math>&gt;2\text{mg/dL}</math>) ou diminution de la clairance de la créatinine <math>&lt;40\text{mL/min/1,73m}^2</math> <sup>(2)</sup></li> <li>• Anémie : diminution de l'hémoglobine <math>&gt;2\text{g/dL}</math> en dessous de la valeur basse du laboratoire, ou une hémoglobine <math>&lt;10\text{g/dL}</math></li> <li>• atteinte osseuse (Bone lesions) : une ou plusieurs lésions ostéolytiques par radiographies, TDM ou PET-scan.</li> </ul> <p>Présence d'au moins un des marqueurs des biomarqueurs de malignité suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plasmocytose médullaire <math>\geq 60\%</math></li> <li>• ratio de CLL impliquée/non impliquée <math>\geq 100</math> <sup>(3)</sup></li> <li>• au moins une lésion focale de plus de 5mm à l'IRM</li> </ul>
<b>Myélome multiple indolent (SMM)</b>
<p>Les deux critères suivants doivent être présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pic monoclonal non-IgM <math>\geq 30\text{g/L}</math> <b>ou</b> protéinurie monoclonale <math>\geq 500\text{mg}/24\text{h}</math> <b>et/ou</b> plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 60%,</li> <li>• Absence d'évènement classant myélome ou d'amylose.</li> </ul>
<b>MGUS non-IgM</b>
<p>Les trois critères suivants doivent être présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pic monoclonal non-IgM <math>&lt;30\text{g/L}</math></li> <li>• Plasmocytose médullaire <math>&lt;10\%</math></li> <li>• Absence d'évènement classant myélome ou d'amylose.</li> </ul>

(1) Le caractère clonal doit être établi par la mise en évidence d'une restriction des chaînes légères libres kappa et lambda par cytométrie en flux, immunohistochimie ou immunofluorescence. En cas de disparité entre les résultats de l'aspiration médullaire et de la biopsie ostéo-médullaire, le pourcentage le plus élevé sera retenu.

(2) Mesurée ou estimée selon les équations MDRD ou CKD-EPI.

(3) Valeurs obtenues à partir du kit Freelite® (The Binding Site Group, Birmingham, UK). Le dosage de la chaîne légère impliquée doit être supérieure à 100mg/L pour valider le critère.

### **e) Autres entités cliniques du spectre des dyscrasies plasmocytaires**

#### *Le myélome indolent (SMM)*

Le SMM diffère du MGUS par la taille de son contingent monoclonal, caractérisé par des valeurs de pic sérique et de plasmocytose médullaire plus élevés, ainsi que par son pronostic. Le risque de progression vers un MM symptomatique ou une amylose AL est estimé à 10% par an pendant les 5 premières années après le diagnostic, puis 3% par an pour les 5 années suivantes, puis 1-2% par an pour les dix années suivantes. La majorité des patients vont progresser vers un stade symptomatique avec une durée médiane de 4,8 ans (51,52).

Comme dit précédemment, les patients porteurs d'une plasmocytose médullaire de plus de 60% (52), d'un ratio de CLL supérieur à 100 (53) et de lésions ostéolytiques en IRM (54) présentent un risque de transformation à 2 ans de 80%, et sont désormais considérés comme d'authentiques MM symptomatiques et traités comme tels.

Une vaste littérature vise actuellement à affiner cette stratification du risque de transformation chez les patients porteurs d'un SMM, afin de proposer un traitement avant la survenue d'atteintes d'organes nobles, tout en limitant l'exposition au risque d'effets indésirables liés à la chimiothérapie (55).

Plusieurs essais thérapeutiques ont été récemment réalisés chez les patients porteurs d'un SMM considérés comme à haut risque par la Mayo Clinic (plasmocytose  $\geq 10\%$ , pic monoclonal IgG  $\geq 30\text{g/L}$  ou IgA  $\geq 20\text{g/L}$ , protéinurie de Bence-Jones  $>1\text{g/24h}$ ) et l'équipe espagnole de Salamanque (présence de plus de 95% de plasmocytes anormaux sur l'immunophénotypage médullaire, diminution de la CLL non impliquée de plus de 25% définissant la présence d'une clonalité importante avec immunoparésie), dont l'implication des résultats reste à encore à définir en pratique courante (56–58).

#### *Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS)*

Les MGUS sont des affections asymptomatiques, définies par la présence d'un contingent monoclonal de faible masse sans conséquence clinico-biologique. La découverte d'une MGUS est majoritairement fortuite, avec une fréquence de découverte augmentant avec l'âge. On considère en effet que 3,2% de la population de plus de 50 ans et 5,3% des plus de 70 ans présente un pic monoclonal détectable sans retentissement clinique (59).

Les MGUS sont considérés comme étant le stade pré-cancéreux du MM, puisqu'il a été démontré que tout MM est précédé par une phase plus ou moins courte de stade MGUS (5), avec un risque de progression vers un stade symptomatique d'environ 1% par an (60). Plusieurs stratégies de stratification du risque de transformation en MM symptomatique ont été développées, la plus utilisée étant celle de la Mayo Clinic basée sur la valeur du pic monoclonal, l'isotype de la chaîne lourde ainsi que le ratio des CLL sériques. Ainsi, les patients présentant une MGUS à IgG avec un pic < 15g/L et un ratio de CLL sériques normal sont considérés à bas risque et peuvent faire l'objet d'une surveillance simple si l'examen clinique, l'hémogramme, la fonction rénale et la calcémie sont normaux. A l'inverse, les patients présentant un MGUS non IgG et/ou un pic > 15g/L et/ou un ratio de CLL anormal présentent un risque de transformation en MM symptomatique à 20 ans de 21%, 37% et 58% en présence d'un, deux ou trois facteurs de risque, respectivement (60). Ces patients doivent donc faire l'objet d'une évaluation complète, incluant prélèvement médullaire avec analyse cytogénétique et phénotypique, et recherche d'atteintes d'organes cibles incluant une imagerie osseuse de haute résolution (61).

### *Le plasmocytome solitaire*

Le plasmocytome solitaire représente moins de 5% des formes de dyscrasie plasmocytaires. Il correspond à l'accumulation de plasmocytes tumoraux au sein d'un site localisé, le plus souvent osseux, sans anomalie médullaire associée, et sans présence d'évènements classant myélome comme définis ci-dessus (50). Le risque de transformation en MM est globalement de 10% à 3 ans, avec un risque plus élevé dans les formes de plasmocytomes à location osseuse comparativement aux formes extra-médullaires.

En cas de plasmocytome solitaire avec envahissement médullaire détectable (mais restant inférieur à 10%), le risque de progression à 3 ans augmente à 60% et 20% dans les formes osseuses et extra-osseuses, respectivement. Le traitement repose en premier lieu sur la radiothérapie du site plasmocytaire, plus ou moins associée à l'exérèse chirurgicale de la lésion (62).

### *La leucémie à plasmocytes*

La leucémie à plasmocytes représente environ 4% des dyscrasies plasmocytaires. Elle est définie sur l'hémogramme par la présence de plus de 20% de plasmocytes tumoraux parmi l'ensemble des cellules du sang périphérique, ou par un taux brut supérieur à  $2 \times 10^9/\text{mm}^3$ . Ces cellules présentent des caractéristiques cytogénétiques et phénotypiques distinctes des plasmocytes habituellement impliqués dans le MM (63). La maladie peut représenter la forme d'évolution terminale du MM dans 40% des cas (leucémie à plasmocytes secondaire) ou survenir *de novo* (leucémie à plasmocytes primitive) dans 60% des cas. La présentation clinique prend généralement une forme clinique et hématologique gravissime comportant anémie profonde, thrombopénie sévère avec syndrome hémorragique, hypercalcémie, syndrome tumoral (adénopathies, hépato-splénomégalie), fièvre, épanchement pleural voire une symptomatologie neurologique en lien avec un envahissement du système nerveux central (64). Du fait de la rareté de la maladie, le traitement demeure mal codifié et le pronostic sombre.

### *Le POEMS syndrome*

Aussi connu sous le nom de myélome ostéosclérostique, le POEMS syndrome est une pathologie rare souvent révélée par une polyneuropathie sensitivomotrice démyélinisante diffuse et progressive. Les lésions osseuses sont extrêmement fréquentes, et sont habituellement ostéocondensantes. Les critères diagnostiques du POEMS syndrome sont détaillés dans la Table 2.

Si la physiopathologie du POEMS syndrome reste mal connue, il existe un lien démontré entre la production par le clone plasmocytaire de cytokines et de facteurs de croissance pro-angiogéniques altérant la perméabilité capillaire, le plus important étant le VEGF (65).

### *Myélome ostéocondensant*

Des formes de MM purement ostéocondensantes existent (3-4% des cas), surviennent chez des patients plus jeunes, et sont fréquemment associés à des symptômes neurologiques compressifs. Le traitement repose sur la radiothérapie (66).

**Table 2. Critères diagnostiques du POEMS syndrome selon l'IMWG (adapté de Rajkumar et al., 2014) (50).**

<b>Critères nécessaires au diagnostic</b>	
Deux critères indispensables :	- Polyneuropathie - Gammapathie <b>monoclonale</b> (quasi-exclusivement d'isotype $\lambda$ )
Au moins un des trois critères majeurs suivants :	- Maladie de Castleman - Lésions osseuses sclérosantes - Elévation du VEGF
Au moins un des six critères mineurs suivants :	- <b>Organomegalie</b> (splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies) - Inflation hydrosodée (œdèmes des membres inférieurs, épanchement pleural, ascite) - Endocrinopathie (surrénalienne, thyroïdienne, hypophysaire, gonadique ou pancréatique) - Anomalies cutanées ( <b>Skin changes</b> ) (hyperpigmentation, hypertrichose, hémangiomes gloméruloïdes, acrocyanose, flush, hypertrychose, leuconichie) - Œdème papillaire - Thrombocytose

#### **f) Examens paracliniques utiles au diagnostic de MM**

##### *Biologie*

Devant toute suspicion de MM, les examens suivants doivent être réalisés (50) :

- cytologie médullaire par myélogramme ou biopsie ostéo-médullaire, avec immunophénotypage des plasmocytes tumoraux et réalisation d'analyses cytogénétiques par caryotype et FISH ;
- recherche d'un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation pour en déterminer l'isotype, dosage néphélométrique des CLL ;
- recherche d'une atteinte d'organes cibles avec hémogramme, dosage de la créatininémie et de la calcémie ;
- dosage de marqueurs pronostiques (détaillés ci-dessous) : albuminémie, beta-2-microglobuline, LDH ;
- protéinurie des 24h, électrophorèse des protéines urinaires et immunofixation à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones.

### *Imagerie*

La technique faisant actuellement référence pour le dépistage de lésions ostéolytiques est TDM corps entier faible dose, offrant des performances bien supérieures aux radiographies osseuses dans la recherche de lésions ostéolytiques liées au MM.

Chez les patients asymptomatiques sans lésions visibles au TDM, il est recommandé de réaliser une IRM corps entier, ou comprenant au minimum des séquences centrées sur le rachis axial et le bassin si l'IRM corps entier n'est pas disponible (67). Comme mentionné précédemment, la présence d'une lésion focale à l'IRM de plus de 5mm est associée à un risque de transformation d'un SMM en MM symptomatique de plus de 70% à deux ans (54,68), justifiant la mise en route du traitement. Si l'IRM reste l'examen de référence du fait de sa haute sensibilité, elle peut être remplacée par la tomographie par émission de positons au <sup>18</sup>fluorodéoxyglucose (PET-Scan) si non disponible. Le PET-Scan apporte surtout des informations précieuses sur la cinétique de réponse des lésions osseuses après la mise en place du traitement en raison d'une positivité des lésions IRM de longue durée, et s'impose désormais comme l'examen de référence dans l'évaluation de la rémission post-autogreffe (69,70).

L'ostéodensitométrie n'est pas recommandée dans l'évaluation de l'atteinte osseuse du myélome, en raison d'une absence de corrélation entre les résultats obtenus et la présence de lésions ostéolytiques symptomatiques liés à la maladie. Celle-ci garde cependant sa place habituelle dans le dépistage de l'ostéoporose chez les patients à risque (71).

### **g) Critères pronostiques du MM**

Bien que son pronostic se soit amélioré au cours des dernières années, le MM reste une pathologie incurable. S'il n'existe à l'heure actuelle aucun test permettant de prédire la sensibilité du clone tumoral à une molécule de chimiothérapie donnée, plusieurs facteurs pronostiques ont toutefois été étudiés afin de stratifier les patients selon le risque de progression de la maladie et le risque de rechute.

### *Scores pronostiques*

La classification pronostique historique décrite en 1975 par Durie et Salmon représente un reflet de la masse tumorale. Elle repose sur des critères clinico-biologiques simples et permet de classer les patients en 3 stades, déclinés en deux sous-groupes selon la présence ou non d'une insuffisance rénale associée. Cette classification a été mise à jour en 2005 par l'International Myeloma Foundation pour prendre en compte les méthodes d'imagerie récentes (TDM, PET-Scan, IRM) afin de mieux classer l'atteinte osseuse (Durie Salmon PLUS).

L'International Scoring System (ISS) est un autre score pronostique international proposant trois catégories pronostiques en fonction des taux de  $\beta$ 2-microglobuline et d'albumine. La médiane de survie des patients classés en stade I ( $\beta$ 2-microglobuline < 3,5 mg/l et albumine > 35 g/l), II (ni I, ni III) ou III ( $\beta$ 2-microglobuline  $\geq$  5,5 mg/l) est respectivement de 62, 44 et 29 mois (72). Ce score a été révisé en 2015 (R-ISS) et fait actuellement référence. Il est le reflet de la masse tumorale et inclut le dosage des LDH ainsi que la présence d'anomalies cytogénétiques de haut risque. La survie médiane des patients R-ISS II et III était de 83 et 43 mois, respectivement, comparativement aux R-ISS I qui était supérieure à 50% à 6 ans (73).

Une version gériatrique de ce score existe également pour les patients de plus de 65 ans, combinant le score ISS à une batterie d'évaluation gériatrique initiale (74). Les patients sont ainsi classés en *fit*, intermédiaires ou fragiles (*unfit*) en fonction de leur âge et comorbidités, ainsi que de leurs capacités motrices et cognitives, puis déclinés selon le score ISS. Parmi les 869 patients inclus dans l'étude *princeps*, la survie médiane à 3 ans était de plus de 90% pour les patients *fit* ISS I, alors qu'elle était de 55% pour les patients du groupe fragiles ISS II ou III.

### *Minimal residual disease (MRD)*

L'une des révolutions actuelles dans la prise en charge du MM repose sur l'analyse de la MRD par cytométrie en flux ou par *next-generation sequencing* d'un prélèvement médullaire après chimiothérapie, offrant une sensibilité de détection de l'ordre d'une cellule tumorale sur  $10^6$  cellules médullaires. La présence d'une réponse hématologique complète avec MRD négative représente l'un des facteurs prédictifs les plus puissants de l'évolution favorable des patients (75). L'IMWG recommande fortement l'évaluation de ce paramètre dans les critères de jugements principaux des essais thérapeutiques (76). La stratégie d'utilisation de ces méthodes sensibles d'évaluation de la MRD reste cependant à définir avec précision.

## **h) Traitement spécifique du MM**

### *Généralités*

Le traitement du MM symptomatique repose d'une part sur une chimiothérapie ciblant le clone plasmocytaire, et d'autre part sur le traitement des complications de la maladie. Le choix des molécules et l'intensité du traitement reposent en premier lieu sur les caractéristiques intrinsèques des patients, en séparant schématiquement les patients jeunes et les patients de plus de 65 ans sans comorbidités (ou *fit*), des patients porteurs de comorbidités significatives (ou *unfit*). La présence de facteurs de mauvais pronostic (notamment cytogénétiques), ainsi que la gravité des atteintes d'organes cibles comme la présence ou non d'une atteinte rénale sont également des facteurs très importants.

Lorsque le traitement maximal est possible, les patients reçoivent généralement 4 cycles de traitement d'induction puis une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches (ASCT pour *autologous stem cell transplantation*). Chez certains patients sélectionnés, fortement répondeurs à la première ligne thérapeutique, un recueil de cellules souches peut être réalisé après 4 cycles de traitement avec cryoconservation pour une utilisation future. Après l'ASCT, les patients reçoivent plusieurs cycles d'une chimiothérapie dite de consolidation, puis un traitement de maintenance qui est poursuivi pour une durée plus ou moins longue. Le choix des molécules utilisées après l'ASCT dépend de la présence ou non d'anomalies cytogénétiques à haut risque de rechute.

Chez les patients non éligibles à l'ASCT, un traitement de 12 à 18 mois est généralement mis en place, suivi ou non d'un traitement de maintenance.

Les critères internationaux de réponse hématologique au traitement sont détaillés dans la Table 3. Les mécanismes d'action et les principaux effets secondaires des molécules actuellement utilisées sont décrits dans la Table 4.

**Table 3. Critères de réponse hématologique au traitement selon l'IMWG (adapté de (76)).**

<b>Réponse complète stricte (sCR)</b>
Présence des critères de RC décrits ci-dessous <b>et</b> ratio de CLL normal <b>et</b> absence de cellules clonales médullaires en immunofluorescence ou immunohistochimie.
<b>Réponse complète (CR)</b>
Immunofixation du sérum et des urines négative <b>et</b> disparition de tout plasmocytome des tissus mous éventuel <b>et</b> plasmocytose médullaire < 5%.
<b>Très bonne réponse partielle (VGPR)</b>
Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse <b>ou</b> réduction $\geq 90\%$ de l'Ig monoclonale sérique ou de la différence entre CLL impliquée et non-impliquée <b>et</b> Ig monoclonale dans les urines <100mg/24h.
<b>Réponse partielle (PR)</b>
Réduction $\geq 50\%$ de l'Ig monoclonale sérique <b>et</b> réduction $\geq 90\%$ de l'Ig monoclonale dans les urines ou < 200mg/24h. Si l'Ig monoclonale n'est pas mesurable, une réduction $\geq 50\%$ de la différence en CLL impliquée et CLL non-impliquée est nécessaire. Si l'Ig monoclonale et le taux de CLL ne sont pas mesurables, une réduction $\geq 50\%$ de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire, sous réserve que le pourcentage de base initial soit supérieur à 30%. En plus des critères ci-dessus, une réduction de $\geq 50\%$ de taille des plasmocytomes des tissus mous est nécessaire, si présents avant traitement.
<b>Maladie stable (SD)</b>
Ne répond pas aux critères CR, sCR, VGPR, PR ou PD.
<b>Maladie en progression (PD)</b>
Augmentation de 25% par rapport à la valeur de réponse la plus basse d'au moins un des paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"><li>- Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5\text{g}/100\text{mL}</math>) ;</li><li>- Ig monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200\text{mg}/24\text{h}</math>) ;</li><li>- Différence entre les niveaux de CLL impliquées et non impliquées, pour les patients dont l'Ig monoclonale n'est pas mesurable (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 100\text{mg}/\text{L}</math>) ;</li><li>- Pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être <math>\geq 10\%</math>).</li></ul> Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytome des tissus mous ou augmentation de taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistante. Développement d'un (de) nouveau(x) critère(s) CRAB.

**Table 4. Molécules, mode d'action et principaux effets indésirables des traitements du MM (adapté de Ludwig *et al.* (77) et monographies Vidal).**

Classe thérapeutique	Mode d'action	Effets indésirables
<b>Corticostéroïdes</b>		
Dexaméthasone, prednisone	Effet pro-apoptotique par inhibition de l'activité de NF-κB, activation de la caspase-9, effet anti-inflammatoire (diminution TNFα, IL-2, IL-6)	Cardiovasculaires, endocriniens, musculo squelettiques, dermatologiques, neuropsychiatriques...
<b>Inhibiteurs du protéasome</b>		
Bortezomib (SC) Carfilzomib (IV) Ixazomib (PO)	Inhibition du complexe catalytique ubiquitine-protéasome par liaison directe à la sous-unité 20S du protéasome	Communs : neuropathie périphérique, thrombopénie, effets gastro-intestinaux Carfilzomib : hypokaliémie, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale aigüe
<b>IMiDs</b>		
Thalidomide Lénalidomide Pomalidomide	Fixation à la protéine céréblon, dégradation des facteurs de transcription Aiolos et Ikaros avec effets cytotoxiques anti-tumoraux, action immunomodulatrice par diminution du TNFα et de l'IL6, stimulation réponse NK et NKT, cytotoxicité directe par induction de la production de radicaux libres, action anti-ostéoclastique	Communs : asthénie, rash, évènements thrombo-emboliques, tératogénicité Thalidomide : neuropathie périphérique, constipation, sédation Lénalidomide, Pomalidomide : thrombopénie, leucopénie
<b>Inhibiteurs de l'histone désacétylase</b>		
Pabinostat	Blocage de l'histone désacétylase, détente chromatinienne, activation par mécanisme épigénétique de gènes suppresseurs de tumeur, effet pro-apoptotique	Diarrhées, thrombopénie, leucopénie, asthénie, allongement du QT
<b>Anticorps monoclonaux</b>		
Daratumumab Elotuzumab	Lyse tumorale après fixation au CD38 par activation cellulaire complément-dépendante, modulation de l'activité enzymatique du CD38 Anti-signaling lymphocytic activation molecule F7 (SLAMF7), effet immunostimulateur avec augmentation de l'activité NK via le CD16, inhibition de l'adhésion des cellules tumorales aux cellules stromales	Réactions à l'injection, asthénie, anémie, nausées
<b>Autres traitements</b>		
Alkylants : Melphalan, Cyclophosphamide, Bendamustine Anthracyclines : Doxorubicine	Effet anti-prolifératif par blocage de la réplication de l'ADN	Cytopénies, nausées, infections

### *Patients de moins de 65 ans ou de plus de 65 ans considérés comme fit*

- Traitement d'induction

La majorité des équipes utilise un socle de traitement comprenant inhibiteur du protéasome (bortezomib) et dexaméthasone en traitement d'induction. L'ajout d'une troisième molécule active améliore la réponse hématologique au traitement (78). On distingue ainsi plusieurs schémas thérapeutiques utilisables tels que bortezomib lenalidomide dexaméthasone (VRD), bortezomib thalidomide dexaméthasone (VTD), bortezomib doxorubicine dexaméthasone (PAD) ou bortezomib cyclophosphamide dexaméthasone (VCD).

Parmi les essais prospectifs ayant contribué à démontrer l'avantage des triplets thérapeutiques sur la survie des patients, citons l'essai SWOG S0777 qui a montré la supériorité du traitement par VRD comparativement au régime RD chez 471 patients remplissant les critères CRAB, avec stratification selon le score ISS et l'éligibilité ou non à l'ASCT. La médiane de survie toutes causes était de 75 mois *versus* 64 mois, respectivement (79).

Au sein des différents régimes utilisables, il a été démontré que PAD et VCD montraient une efficacité similaire, avec une toxicité moindre du VCD (80). Par ailleurs, le traitement par VTD montre de meilleurs résultats en termes de réponse hématologique que le VCD, et ce même chez les patients à haut risque cytogénétiques, au prix d'un risque plus important de neuropathies périphériques (81). Depuis son autorisation de mise sur le marché en France, l'association VRD s'est finalement imposée comme traitement de référence de cette catégorie de patients (82).

La dexaméthasone à faible dose (40 mg une fois par semaine) est préférable dans tous les régimes car étant associée à une meilleure survie globale et à une toxicité moindre (83).

De même, l'administration par voie sous-cutanée et selon un schéma hebdomadaire de bortezomib permet une nette diminution de sa toxicité (49).

- ASCT

L'évaluation de l'efficacité de l'ASCT à l'ère des molécules actuelles a été le mieux étudiée par le groupe français de l'étude IFM 2009, comparant une stratégie d'induction par VRD pendant 3 cycles puis réalisation d'une ASCT à la réalisation de 8 cycles de VRD, avec réalisation d'une ASCT uniquement lors d'une rechute de la maladie (82). Cette étude a montré un net bénéfice

de la stratégie VRD-ASCT en termes de survie sans progression (50 vs 36 mois), de taux de réponse hématologique (59 vs 49%), ainsi qu'une plus grande fréquence de maladie résiduelle négative (79 vs 65%). La différence de mortalité toutes causes à 4 ans n'était cependant pas différente entre le groupe avec ASCT précoce et le groupe avec ASCT différée à la première rechute (81 et 82%, respectivement), rendant l'emploi de cette stratégie d'attente toujours possible chez les patients sélectionnés.

L'utilisation de melphalan à haute dose (soit 200mg/m<sup>2</sup> en l'absence d'insuffisance rénale) représente le pré-conditionnement standard à la réalisation de l'ASCT. Une étude coréenne récente semble cependant montrer que l'association de busulfan-melphalan pourrait représenter une alternative intéressante au melphalan forte dose (84).

Enfin, des études sont en cours afin de déterminer la meilleure stratégie de traitement de consolidation après ASCT, ainsi que de l'intérêt d'une ASCT en tandem, où une seconde autogreffe est réalisée chez les patients n'atteignant pas de réponse hématologique satisfaisante (au moins VGPR) après la première autogreffe (85).

- Traitement de maintenance

Si le choix du traitement à utiliser en post-ASCT immédiate (ou traitement de consolidation) est encore sujet à débat, la supériorité d'un traitement de maintenance comparativement à l'observation seule n'est plus à démontrer. Une méta-analyse publiée en 2017 impliquant plus de 1200 patients montre en effet un avantage net en faveur de l'utilisation du lénalidomide en monothérapie contre placebo vs observation seule en terme de survie sans progression (52,8 vs 23,5 mois, respectivement) et de survie toutes causes, sauf pour les patients ISS 3 ou porteurs d'anomalies cytogénétiques à haut risque pour lesquels ce dernier critère n'était pas atteint (86).

Chez les patients porteurs d'anomalies cytogénétiques à haut risque telles que la t(4 ;14) ou la del(17p), le choix se portera plutôt sur le bortezomib en monothérapie dont l'efficacité a été évaluée dans l'étude de phase III HOVON (87,88). De plus, ces patients sembleraient également bénéficier d'une ASCT en tandem plutôt que d'une unique ASCT (89).

Enfin, il est important de souligner que la mise en place d'un traitement de maintenance expose le patient au risque d'effets secondaires cumulatifs dans le temps, notamment au risque de développement de pathologies malignes secondaires, avec un risque évalué à un peu plus de 5% à 80 mois sous lénalidomide (86).

### *Patients non éligibles à l'ASCT (unfit)*

En Europe, les schémas les plus utilisés chez les patients contre-indiqués à l'ASCT sont principalement le MPV et le Rd (faible dose de dexaméthasone). Ce dernier dispose d'une autorisation de traitement jusqu'à progression de la maladie (78). Le schéma par MPT est également utilisable, mais obtient des résultats inférieurs au traitement par Rd en termes de survie sans progression et de survie globale selon l'essai de phase III FIRST (90).

Parmi les molécules à l'étude, citons les résultats de l'étude ALCYONE qui ont montré un meilleur taux de survie sans progression à 18 mois lors de l'utilisation du daratumumab en association au traitement par MPV (71,6% vs 50,2%), avec cependant la survenue d'un plus grand nombre d'infections sévères (91). L'utilisation du carfilzomib est également en cours d'évaluation dans cette indication.

### *Traitement des myélomes à rechute et/ou réfractaires au traitement de première ligne*

Bien que l'arsenal thérapeutique utilisable dans le MM à rechute se soit largement agrandi au cours des dernières années, l'attitude à employer n'est pas consensuelle selon les sociétés savantes. Ainsi le choix du traitement de seconde ligne sera adapté selon l'efficacité (intensité et durée de réponse) et la tolérance des molécules employées en première ligne, ainsi qu'à l'état général du patient au moment de la rechute (92). Il est important de souligner que la survenue d'une rechute après une phase prolongée de réponse à une classe thérapeutique donnée (*i.e.* IP ou IMiDs) ne contre-indique pas la réutilisation de la même classe thérapeutique, notamment en association avec une autre molécule active. Cette stratégie est actuellement étudiée de manière extensive, comme en témoigne un grand nombre d'études récentes développées chez les patients présentant une rechute après avoir reçu au préalable entre 1 et 3 lignes de chimiothérapies :

- Trois essais de phase III ont montré une amélioration de la survie sans progression sous la forme d'un triplet thérapeutique comprenant un socle de traitement par VD associé à une molécule de nouvelle génération : ENDEAVOR (carfilzomib) (93), PANORAMA-1 (panobinostat) (94), CASTOR (daratumumab) (95). L'etotuzumab a été étudié dans une étude de phase II (96).

- Quatre essais de phase III ont montré une amélioration de la survie sans progression lors de l'association de molécules de nouvelle génération à un socle de traitement par Rd : TOURMALINE-MM1 (ixazomib) (97), POLLUX (daratumumab) (98), ASPIRE (carfilzomib) (99), et ELOQUENT-2 (elotuzumab) (100), ces deux dernières études ayant également montré une amélioration de la survie toutes causes. L'essai OPTIMISMM (pomalidomide) donnerait également des résultats positifs, et devraient prochainement être publiés (NCT01734928).

D'autres stratégies peuvent également être discutées chez les patients rechuteurs, comme l'emploi d'une ASCT dite « de sauvetage » (101), l'inclusion dans des protocoles d'essais thérapeutiques ou l'emploi de molécules d'ancienne génération. Enfin, si l'intérêt se porte actuellement sur l'utilisation de triplets thérapeutiques dans cette indication, les patients âgés ou fragiles peuvent initialement relever seulement d'une bithérapie initiale, avec ajout d'une troisième molécule dans un second temps si la situation clinique s'améliore (102).

### *Perspectives*

Une des nouvelles cibles thérapeutiques les plus prometteuses est le *B-cell maturation antigen* (BCMA), récepteur de surface appartenant à la superfamille des récepteurs du TNF exprimé chez les cellules B hautement différenciées, et impliqué dans la survie des plasmocytes. Ce récepteur a récemment été ciblé par deux stratégies d'immunothérapies actuellement en phase II, utilisant des anticorps monoclonaux comme le GSK2857916 et les *chimeric antigen receptor T cells* (CAR-T cells), dont les résultats apparaissent très prometteurs chez les patients ayant auparavant résisté à au moins 3 lignes différentes de traitement (103,104).

Les stratégies thérapeutiques développées dans le futur tiendront très certainement compte de l'analyse des anomalies cytogénétiques présentes chez les patients par des techniques modernes, ainsi que de la détection ou non d'une maladie médullaire résiduelle afin de proposer une prise en charge personnalisée aux patients.

## **i) Traitements de support**

### *Complications osseuses*

Les biphosphonates ont un effet démontré par plusieurs essais prospectifs randomisés de larges effectifs sur la réduction de fréquence des fractures pathologiques et des douleurs osseuses chez les patients porteurs d'un MM (105). Les sociétés savantes européennes et américaines recommandent la mise en place d'un traitement par pamidronate (90mg IV en 2 à 4 heures, toutes les 3 à 4 semaines) ou par acide zolédronique (4mg en 15 minutes minimum, toutes les 3 à 4 semaines) chez tous les patients présentant une atteinte osseuse de la maladie visible à l'imagerie, ou en cas de douleurs osseuses, pour une durée totale de traitement de deux ans (78,106,107). En raison d'un allongement de la survie des patients à l'ère des traitements de nouvelle génération de la maladie, une extension de cette durée est discutée, ainsi que la place des biphosphonates chez les patients porteurs d'un MM symptomatique à IRM et/ou PET-SCAN négatifs dont le bénéfice reste à préciser. En cas d'ostéoporose chez un patient asymptomatique, les doses utilisées d'acide zolédronique restent identiques à celles de la population générale (5mg d'acide zolédronique par an).

Les principales complications de ces traitements sont les réactions d'hypersensibilité, l'inflammation du site d'injection, l'ostéonécrose de la mâchoire ainsi que la survenue d'effets secondaires rénaux tels que nécroses tubulaires aiguës ou hyalinoses segmentaires et focales.

### *Prophylaxie anti-infectieuse*

La prévention des infections est une problématique très importante au cours du MM, cependant aucun essai randomisé n'a permis de prouver la supériorité d'une stratégie prophylactique par rapport à une autre. Les recommandations suivantes sont issues des recommandations européennes, se basant sur des avis d'experts (106).

Les vaccinations antigrippales, anti-pneumococcique et anti-*Haemophilus influenzae* sont recommandées, bien qu'exposées à un taux de réponse sous-optimal (108). Les vaccins vivants sont contre-indiqués. Une prophylaxie par valaciclovir à visée anti-herpétique est recommandée chez les patients sous inhibiteurs du protéasome, et ce jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du traitement ainsi que chez les patients candidats à une ASCT. Les trois premiers mois après la mise en place de toute chimiothérapie doivent également s'accompagner d'une prophylaxie anti-bactérienne soit par fluoroquinolone (levofloxacin 500mg par jour) soit par

triméthoprime-sulfaméthoxazole 80/400mg par jour. L'association de ces deux traitements apporterait un bénéfice en terme de survenue d'épisodes fébriles précoces et de mortalité d'après une étude multicentrique récente dont les résultats doivent cependant être confirmés afin d'asseoir l'absence de sur-risque d'émergence de souches à haut phénotype de résistance (109). Enfin, et bien que leur efficacité ne soit pas clairement démontrée, une supplémentation par immunoglobulines polyvalentes peut être discutée en cas d'hypogammaglobulinémie profonde et d'infections à répétition.

### *Hypercalcémie*

Le traitement de l'hypercalcémie est une urgence thérapeutique, en raison de l'engagement du pronostic vital en cas de symptomatologie neurologique, de troubles électrocardiographiques et du risque d'insuffisance rénale aiguë. La pierre angulaire du traitement repose sur l'hyperhydratation intraveineuse par sérum salé isotonique, qui permet un abaissement de la calcémie par un mécanisme volémique, ainsi qu'une inhibition de la réabsorption calcique paracellulaire au niveau de la branche ascendante large de l'anse de Henlé lors d'une augmentation de la charge délivrée en sodium.

### *Complications neurologiques*

Les fractures rachidiennes compliquées de compression médullaire représentent une urgence thérapeutique. Une corticothérapie forte dose par dexaméthasone à 20 ou 40mg/j pendant 4 jours est immédiatement débutée et associée selon le site lésionnel et de l'état général du patient à une chirurgie de décompression ou une radiothérapie focale si la chirurgie est jugée impossible (106).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique de la toxicité neurologique périphérique des traitements par IP et thalidomide. La prise en charge repose principalement sur une adaptation des doses des traitements (baisse de 100mg à 50mg par jour pour la thalidomide, de 1.3mg/m<sup>2</sup> à 1mg/m<sup>2</sup> voire 0.7mg/m<sup>2</sup> pour le bortezomib), voire à une interruption temporaire du traitement ou à leur arrêt définitif si l'aggravation se poursuit. Enfin, un traitement symptomatique par des molécules actives contre la composante neuropathique des douleurs pourra être associé telles que la gabapentine ou la prégabaline (110). Le carfilzomib semblerait moins pourvoyeur de toxicité neurologique (111).

### *Traitements de support hématopoïétique*

Une supplémentation en EPO doit être instaurée chez les patients dont le taux d'hémoglobine reste inférieur à 10g/dL après correction des éventuelles autres causes associées d'anémie. Ce traitement est associé à un moindre recours aux transfusions sanguines et à une meilleure qualité de vie des patients (112), mais peut également être associé à un risque accru d'évènements thrombo-emboliques et d'hypertension artérielle. L'objectif ciblé d'hémoglobine recommandé est donc de 10 à 12g/dL (113).

Un traitement par facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) peut être instauré en cas d'agranulocytose post-chimiothérapie afin d'obtenir une remontée rapide des polynucléaires neutrophiles au-dessus du seuil de 500/mm<sup>3</sup>, notamment en cas de sepsis associé (113).

### *Prophylaxie anti-thrombotique*

Selon les recommandations de l'IMWG, la mise en route d'un traitement pro-thrombogène (dexaméthasone forte dose, IMiDs ou doxorubicine) doit s'accompagner d'une prophylaxie au minimum par 100mg d'aspirine par jour chez les patients à faible risque (0 à 1 facteur de risque de thrombose), ou par un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou anti-vitamine K (AVK) pour les patients associant au moins 2 facteurs de risque (Table 5). L'utilisation des anticoagulants directs reste encore à valider dans cette indication (114).

### *Prise en charge de la douleur*

Le contrôle des douleurs passe fréquemment par l'utilisation d'antalgiques de pallier III. Les douleurs osseuses peuvent bénéficier d'une radiothérapie antalgique ou d'une cimentoplastie en cas de fracture vertébrale, en association si besoin avec une cure courte de corticoïdes.

**Table 5. Stratification du risque thrombotique dans la prise en charge du myélome multiple chez les patients traités par IMiDs (adapté de (106)).**

---

Facteurs de risque individuels :

- Obésité (IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>) ;
- Antécédent d'évènement thrombo-embolique artériel ou veineux ;
- Présence d'un cathéter veineux central ou d'un pacemaker ;
- Présence de comorbidités à risque (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, diabète, troubles de l'hémostase, syndrome inflammatoire chronique, syndrome myéloprolifératif, hémoglobinopathie) ;
- Évènements intercurrents : chirurgie, immobilisation prolongée, sepsis.

Facteurs associés à la pathologie myélomateuse :

- Diagnostic de myélome porté *de novo* ;
- Hyperviscosité.

Facteurs liés aux traitements associés :

- Erythropoïétine (indication d'insuffisance médullaire et/ou d'insuffisance rénale chronique) ;
- Dexaméthasone à fortes doses ( $\geq 480$ mg par mois) ;
- Doxorubicine ;
- Association de multiples chimiothérapies ;
- Traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Décision thérapeutique :

0-1 facteur de risque : aspirine ou équivalent (80-325mg/j) ;

$\geq 2$  facteurs de risque : HBPM (enoxaparine 40mg/j ou équivalent)

AVK (warfarine ou équivalent, INR cible 2-3).

---

## 2. Atteinte rénale du myélome multiple

### a) Introduction

Les gammopathies monoclonales se compliquent fréquemment de lésions rénales, et peuvent être séparées en deux grands groupes selon le caractère prolifératif ou non du clone B sous-jacent. Le premier groupe de maladies rénales est secondaire à une forte production d'Ig monoclonale, l'exemple typique étant la tubulopathie à cylindres myélomateux (TCM), cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë (IRA) au cours du MM (115). La TCM est considérée comme un évènement classant myélome car associée à une forte masse tumorale ainsi qu'à un mauvais pronostic rénal et vital. La seconde catégorie est représentée par des atteintes rénales satellites d'une prolifération plasmocytaire B de faible masse, longtemps considérée comme indolente et sans indication thérapeutique spécifique. Elles sont regroupées au sein des gammopathies monoclonales de signification rénale (MGRS), dont la définition a été instaurée afin de souligner l'importance d'initier une chimiothérapie chez ces patients afin de préserver le pronostic rénal, en dépit de l'absence d'indication purement hématologique (116). On considère en effet que seulement 8% des amyloses AL et 20% des maladies de Randall sont associées à un authentique MM symptomatique.

La classification des néphropathies liées aux dyscrasies plasmocytaires est basée sur le type d'atteinte (glomérulaire ou tubulaire) en microscopie optique (MO), sur l'isotype des chaînes monoclonales en immunofluorescence (IF) ainsi que sur le caractère organisé ou non des dépôts ou inclusions d'immunoglobulines monoclonales en microscopie électronique (ME). Les caractéristiques physicochimiques des immunoglobulines monoclonales jouent un rôle majeur dans l'apparition des lésions, comme en atteste la récurrence du même type de néphropathie après transplantation rénale. Leur pronostic dépend de la précocité du diagnostic et de la mise en route d'une chimiothérapie efficace ciblant le clone B sous-jacent pour contrôler rapidement la production de l'Ig monoclonale « néphrotoxique ».

### b) Epidémiologie de l'atteinte rénale du MM

L'atteinte rénale représente l'une des complications les plus fréquentes du MM. Elle est définie par une élévation de la créatininémie au-dessus de  $177\mu\text{mol/L}$  ( $2\text{mg/dL}$ ) et/ou d'une altération du DFG inférieure à  $40\text{mL/min/1,73m}^2$  selon les formules MDRD ou CKD-EPI (117).

30 à 40% des patients présentent une élévation de la créatininémie au moment du diagnostic initial, nécessitant dans 10% des cas la mise en route de l'hémodialyse (118). Les données épidémiologiques indiquent qu'environ un patient sur deux présentera une altération de sa fonction rénale au cours du suivi évolutif de sa maladie. La dépendance à l'hémodialyse chronique a un impact péjoratif sur la survie des patients (119,120). Les patients hémodialysés pour un MM présentent un taux de mortalité trois fois supérieur au cours de la première année comparativement aux autres patients hémodialysés pour une autre étiologie (121). On observe cependant une amélioration de la survie des patients depuis l'introduction du bortezomib et des IMiDs, bien que la dépendance à l'hémodialyse reste associée à un pronostic péjoratif avec une survie médiane de 18 mois (122). Les principales causes de mortalité sont principalement cancéreuses (34,4% des cas, comprenant les néoplasies secondaires et la progression de la pathologie myélomateuse initiale), les événements cardiovasculaires majeurs (18%), les infections (13,3%), et la cachexie (5,2%) (119,123).

### **c) Facteurs précipitants**

L'histoire clinique des patients retrouve très fréquemment une exposition à des facteurs d'agression rénale dans les jours précédant l'apparition de l'IRA. Ceux-ci peuvent être cliniques (déshydratation extracellulaire, souvent secondaire à une hypercalcémie ou à un sepsis), ou le plus souvent thérapeutiques, que ce soit dans le cadre du traitement de fond du patient (inhibiteurs du système rénine-angiotensine, inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine 2) ou prescrits lors de la survenue d'une complication du myélome (anti-inflammatoires non stéroïdiens, produits de contraste iodés, aminosides) (124).

Les biphosphonates sont également largement prescrits dans ces situations de découverte de MM, et sont associés à la survenue de nécroses tubulaires aiguës pour le zolédronate, ou de hyalinoses segmentaires et focales pour le pamidronate.

### **d) Atteintes tubulaires du MM**

#### *Syndrome de Fanconi*

En situation physiologique, les CLL passent librement la membrane basale glomérulaire, puis sont captées par endocytose au niveau du tube contourné proximal (TCP) après fixation à un récepteur hétérodimérique appelé complexe cubiline-mégaline, et enfin dégradées au sein du

compartiment endolysosomal. Seule une très faible quantité de CLL est finalement excrétée dans les urines, de l'ordre de 5 à 10mg par jour. Dans le MM, les capacités fonctionnelles de la cellule tubulaire proximale sont dépassées, aboutissant à la cristallisation intra-lysosomale de CLL monotypiques polymérisées entre-elles. Apparaît alors une tubulopathie proximale pouvant prendre la forme d'un syndrome de Fanconi plus ou moins complet associant hypokaliémie, hypophosphatémie, hypouricémie, acidose tubulaire proximale, glycosurie normoglycémique, protéinurie de bas poids moléculaire et amino-acidurie (125).

Il s'agit d'un syndrome rare, dont le mécanisme physiopathologique est sous-tendu par la présence de mutations non polaires ou hydrophobes au sein du domaine variable de la CLL monoclonale, très souvent restreinte au sous-groupe de variabilité V kappa-1. Ces mutations entraînent une résistance à la protéolyse par la cathépsine dans les cellules tubulaires proximales et favorisent la cristallisation du domaine variable dans le compartiment endolysosomal (126).

L'examen de la biopsie rénale en MO révèle typiquement des inclusions intracytoplasmiques dans l'épithélium tubulaire proximal, marquées par le conjugué anti- $\kappa$  en IF. En ME, ces inclusions localisées dans les vésicules endolysosomales sont organisées en cristaux losangiques, rhomboïde ou en forme d'aiguille (127).

### *TCM*

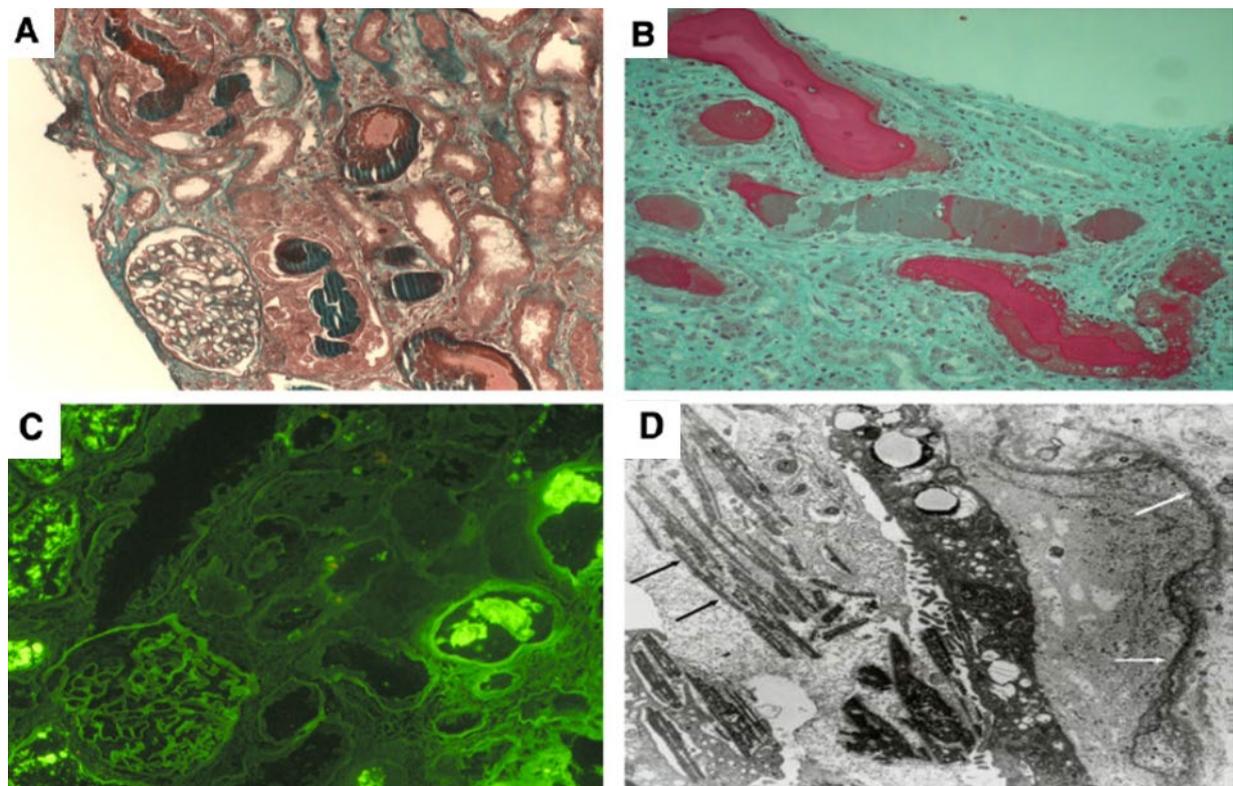
L'afflux massif de CLL au niveau du néphron distal entraîne leur précipitation avec la protéine de Tamm Horsfall ou uromoduline. Il s'agit d'une glycoprotéine produite dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, et représente la protéine majoritaire au sein de l'urine des mammifères (128). L'interaction se produit entre une série de 9 acides aminés portés par l'uromoduline et les régions variables des CLL kappa et lambda, plus précisément au niveau des *complementary-determination region 3* (CDR3) (129). La variabilité intrinsèque de ces régions joue un rôle important dans l'affinité des CLL avec l'uromoduline et explique de ce fait les différences d'atteintes rénales entre différents patients présentant un taux similaire de CLL circulantes.

La formation des cristaux est favorisée par un débit tubulaire de CLL supérieur à 2g/24h en présence de conditions locales favorisant l'interaction CLL-uromoduline telles que la présence d'une déshydratation extracellulaire, d'une exposition à des traitements néphrotoxiques, d'un

pH urinaire acide ou d'une augmentation du flux distal de sodium et de chlore en cas d'hypercalcémie et/ou d'utilisation de furosémide (130).

En plus de l'occlusion luminale par les cylindres, les CLL exercent une toxicité directe contre les cellules épithéliales par la génération de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et par l'activation de mécanismes moléculaires pro-apoptotiques impliquant le NF-Kb et les MAP-kinases, ainsi que par la production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages péri-lésionnels (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) contribuant *in fine* à l'évolution vers la fibrose rénale.

L'aspect histologique (Figure 2) retrouve des cristaux intraluminaux éosinophiles occluant la lumière du tube contourné distal et du canal collecteur. Il s'agit de compactations protéiques en pile d'assiettes, fracturées, biréfringentes rouge/vert en lumière polarisée. Des signes de néphrite interstitielle sont souvent présents avec une réaction macrophagique périphérique, parfois avec présence de cellules géantes. Une rupture de la membrane basale tubulaire ou une authentique nécrose tubulaire peuvent être présentes. La présence de la CLL monotypique est mise en évidence en IF. En ME, la structure cristalline est mieux visualisée.



**Figure 2. Aspects histologiques de la tubulopathie à cylindres myélomateux (adapté de (131)).** (A, B) MO avec coloration au trichrome de Masson montrant la présence de cylindres fracturés polychromatophiles avec réaction interstitielle adjacente. (C) IF directe avec marquage anti-CLL  $\lambda$ . (D) ME montrant l'organisation cristalline des chaînes légères (flèches noires).

### e) Atteintes glomérulaires du MM

#### *La maladie des dépôts d'immunoglobulines monoclonales (MIDD) ou maladie de Randall*

Trois sous-types différents de MIDD sont décrits : la maladie des dépôts de chaînes légères (LCDD pour *light chain deposition disease*), forme la plus fréquente des MIDD, dont les dépôts sont formés de chaînes légères monoclonales le plus souvent d'isotype kappa ; la maladie des dépôts de chaînes lourdes (HCDD pour *heavy chain deposition disease*) et la maladie des dépôts à la fois de chaînes légères et de chaînes lourdes (LHCDD).

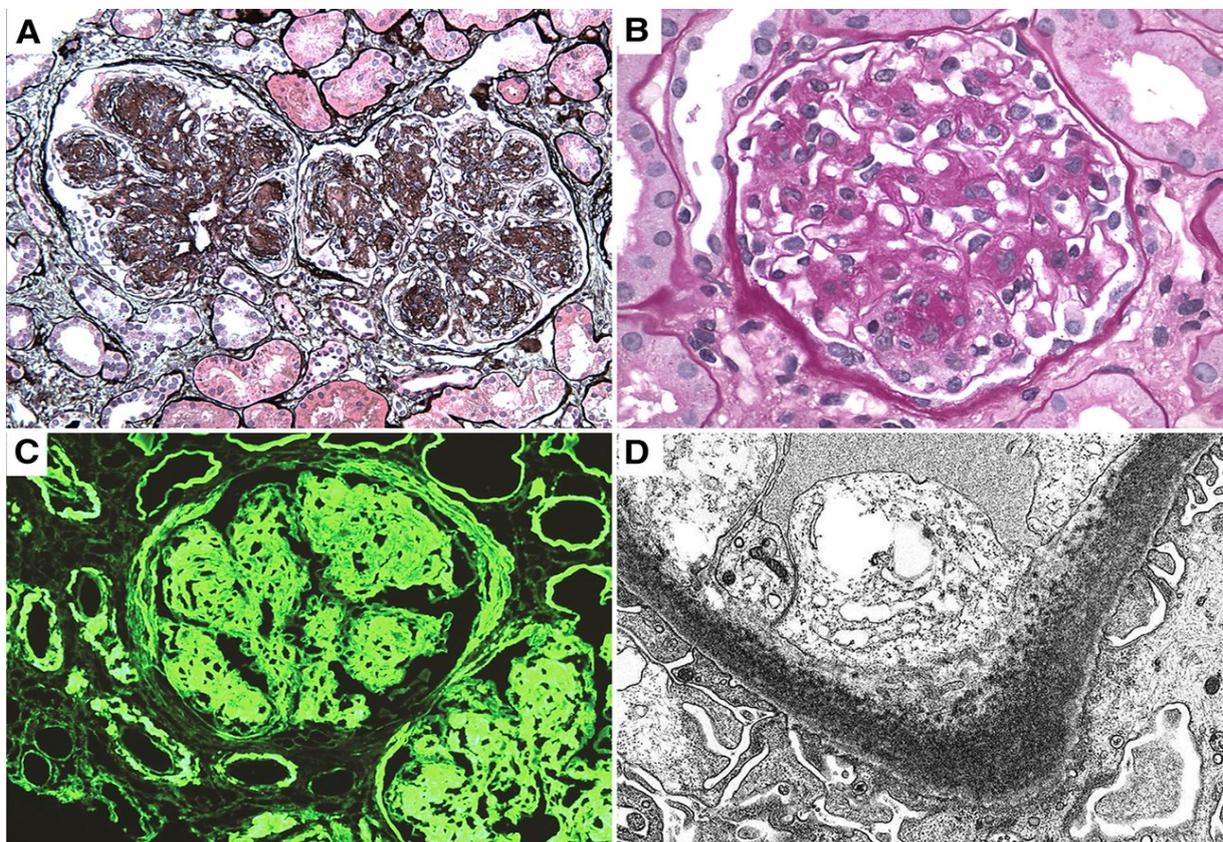
Le tableau clinico-biologique inaugural prend fréquemment la forme d'un syndrome glomérulaire subaigu avec insuffisance rénale, albuminurie souvent de rang néphrotique, HTA et hématurie microscopique. L'absence de protéinurie glomérulaire ne doit pas faire écarter le diagnostic en raison de formes de LCDD à prédominance vasculaire, associées à une dégradation de la fonction rénale, une HTA et une protéinurie inférieure à 0.5g/24h de profil tubulaire (132). A l'instar de l'amylose AL, la MIDD est une pathologie systémique à expression principalement rénale, mais pouvant également provoquer des lésions cardiaques, hépatiques et neurologiques.

La physiopathologie de la LCDD fait principalement intervenir les propriétés physico-chimiques des CLL, à savoir la présence de résidus hydrophobes et/ou de phénomènes de N-glycosylations anormales au sein des domaines variables, qui semble modifier la solubilité des CLL et favoriser ainsi leur précipitation intra-tissulaire (133). Comparativement aux CLL normales, les CLL impliquées dans la LCDD présentent également une charge nette positive, favorisant leur interaction avec les membranes basales chargées négativement et pouvant par ce biais expliquer la topographie des dépôts, prédominants sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire et externe des membranes basales tubulaires (134).

La délétion du premier domaine constant de la chaîne lourde de l'Ig (CH1) est un phénomène constamment observé dans les séries rapportées d'HCDD. Cela entraîne une absence de liaison de la protéine chaperonne *binding immunoglobulin protein* (BIP), physiologiquement impliquée dans la dégradation de la chaîne lourde dans le réticulum endoplasmique du plasmocyte par sa fixation avec le CH1, aboutissant donc à la sécrétion d'une chaîne lourde libre seule dans la circulation, non liée à sa chaîne légère. La présence d'un domaine variable (VH) complet est également un critère obligatoire à l'établissement des dépôts tissulaires de

la maladie (135). L'étude de modèles murins d'HCDD a permis de montrer le caractère pathogène de ces chaînes lourdes tronquées, et ce même à des taux plasmatiques très faibles, illustrant une fois de plus l'importance des caractéristiques intrinsèques des chaînes monoclonales sécrétées au cours des dyscrasies plasmocytaires (136).

Histologiquement, cette entité est caractérisée par la présence de dépôts non organisés de fragments d'Ig monoclonales le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires, ainsi que le long des parois vasculaires (Figure 3). Ces dépôts sont rouge Congo négatifs, *periodic acid-Schiff* (PAS) positifs. Ces dépôts sont souvent associés à un épaissement des membranes basales et peuvent prendre la forme d'une glomérulosclérose nodulaire dont le principal diagnostic différentiel est la néphropathie diabétique (135).



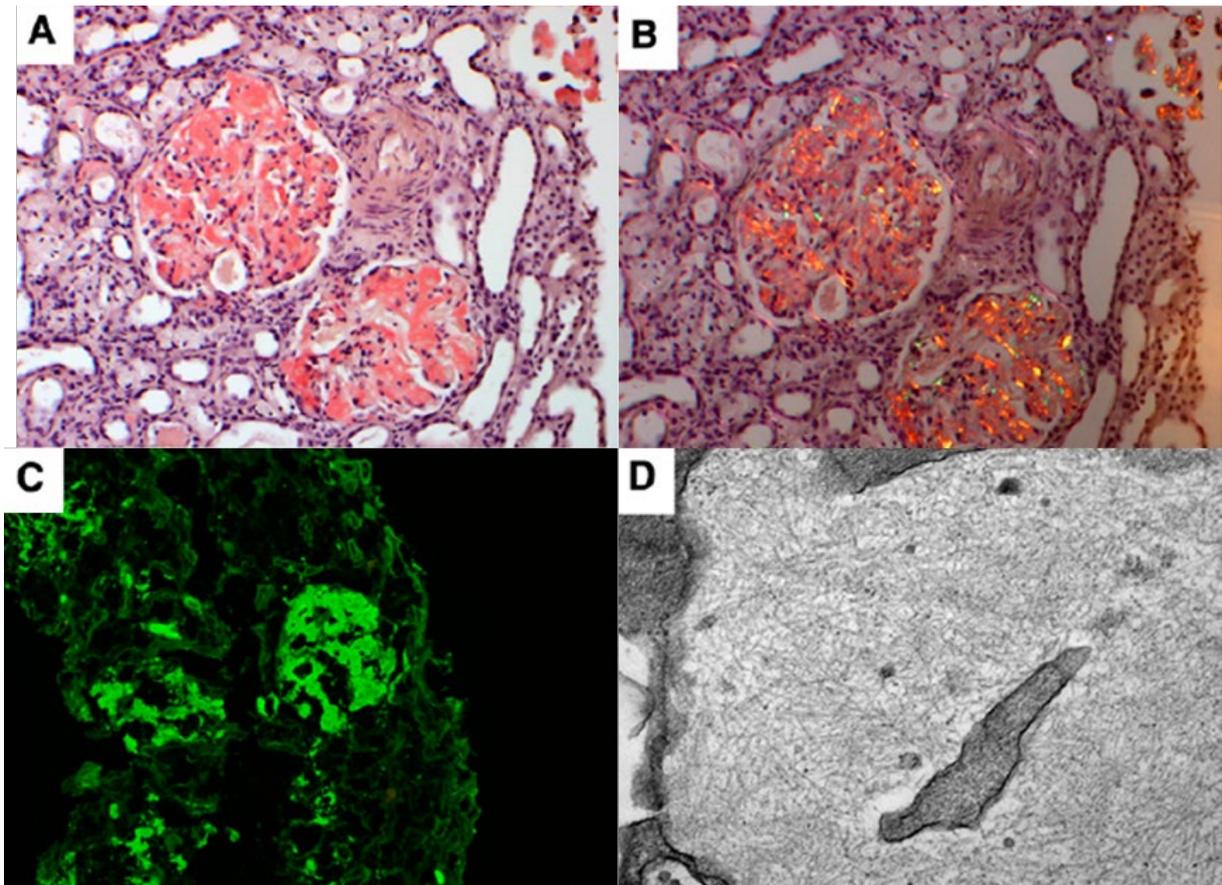
**Figure 3. Aspects histologiques des MIDD (adapté de (137)).** (A) MO (coloration de Jones) montrant la présence d'une prolifération mésangiale nodulaire. (B) MO montrant la présence de dépôts glomérulaires fortement PAS-positifs. (C) IF directe montrant la présence de dépôts de CLL  $\kappa$  au niveau des membranes basales glomérulaires et tubulaires ainsi que des parois vasculaires. (D) ME montrant la répartition punctiforme caractéristique le long du versant interne de la membrane basale glomérulaire.

### *Amylose rénale*

Les gammopathies monoclonales représentent la principale cause d'amyloses rénales. On distingue ainsi les amyloses AL, AH et AHL en présence respectivement de dépôts de CLL, de chaîne lourde ou des deux (138), l'amylose AL étant de loin la plus fréquente. Plus de 75% des amyloses AL sont de spécificité lambda. La physiopathologie de celle-ci est encore mal comprise, mais fait intervenir des mutations au sein des gènes codants pour les domaines variables des CLL (VL) dont la spécificité est directement impliquée dans la topographie des dépôts amyloïdes (en particulier V lambda 6 en ce qui concerne le rein) (139).

L'amylose rénale se traduit par une albuminurie souvent de rang néphrotique, classiquement sans hématurie associée, avec dégradation subaigüe de la fonction rénale. L'aspect en MO retrouve la présence de dépôts acellulaire amorphes, PAS négatifs, bleu-vert en trichrome de Masson, non révélés par la coloration argentique. De manière caractéristique, les dépôts présentent une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée et sont rouge Congo positifs. L'amylose peut toucher toutes les structures rénales : les dépôts sont glomérulaires et vasculaires dans la majorité des cas, plus rarement interstitiels, et de manière plus rare uniquement vasculaires. En ME, les dépôts amyloïdes sont organisés en amas fibrillaires de 7 à 14nm et peuvent prendre la forme de spicules amyloïdes sous-épithéliales, perpendiculaires aux membranes basales glomérulaires (Figure 4). Le type d'amylose peut être déterminé par immunohistochimie et/ou par immunofluorescence avec une sensibilité de 80% (138). Les cas difficiles ou douteux doivent être analysés par microdissection laser couplée à une analyse protéomique par spectrométrie de masse qui présente les meilleures performances diagnostiques à ce jour dans le diagnostic des amyloses rénales (140).

Parmi les manifestations systémiques extrarénales, l'atteinte cardiaque conditionne le pronostic de patients avec une médiane de survie des patients inférieure à 6 mois. Elle est représentée par une cardiopathie hypertrophique restrictive pouvant se compliquer de troubles de conduction et d'anomalies rythmiques. Un score biologique proposé par la Mayo Clinic permet de stratifier le pronostic des patients et de guider leur prise en charge selon leur taux de fraction terminale du peptide natriurétique B (NT-proBNP) et de troponine (141). Les autres atteintes systémiques de l'amylose AL sont nombreuses, à savoir muqueuses (macroglossie), neurologiques (neuropathie périphérique, dysautonomie), hépatiques, digestives, cutanées, *etc.* (142).



**Figure 4. Aspects histologiques de l'amylose AL rénale (adapté de (143)).** (A, B) MO montrant la présence de dépôts amyloïdes au niveau du mésangium et des capillaires glomérulaires, rouge Congo positifs (à gauche) et biréfringents en lumière polarisée (à droite). (C). IF directe montrant la positivité du marquage des CLL  $\lambda$  au niveau des dépôts glomérulaires. (D). ME montrant la présence de dépôts amyloïdes fibrillaires, à orientation aléatoire et perpendiculaires à la membrane basale glomérulaire.

#### f) MGRS

En dehors de la TCM qui survient préférentiellement en présence d'un MM symptomatique de forte masse tumorale, la grande majorité des complications rénales des dyscrasies plasmocytaires surviennent en présence d'un clone B de faible masse et sont regroupées au sein de l'entité des MGRS (116). Leur classification est basée sur le type de structures atteintes (tubulo-interstitielles ou glomérulaires), la composition des dépôts ou inclusions ainsi que le caractère organisé ou non de ceux-ci en ME (Table 6).

**Table 6. Néphropathies associées aux MGRS.**

Nom de la pathologie	Symptômes rénaux	Symptômes extra-rénaux	Histologie
<b>Néphropathies tubulo-interstitielles</b>			
Syndrome de Fanconi	Dysfonction tubulaire proximale (hypokaliémie, hypophosphatémie, hypouricémie, amino-acidurie, protéinurie de bas poids moléculaire, acidose tubulaire proximale), IRC progressive	Ostéomalacie	Inclusions cristallines ( $\kappa>\lambda$ ) dans le compartiment endolysosomal des cellules du TCP
Histiocytose cristallinienne de surcharge	Dysfonction tubulaire proximale, IRC	Moelle osseuse, organes lymphoïdes secondaires, foie, rate, poumon, peau, cornée	Inclusions cristallines ( $\lambda>\kappa$ ) dans les histiocytes de l'interstitium et de la graisse peri-rénale
<b>Néphropathies glomérulaires</b>			
<b>A dépôts organisés d'Ig monoclonale</b>			
<u>Fibrillaires :</u>			
Amyloses immunoglobuliniques (AL, AH, AHL)	Protéinurie, SN, IRC Hématurie inhabituelle	Fréquents : cœur, foie, SNP/SNA, système digestif	Dépôts rouge Congo +, biréfringents, localisation mésangiale et vasculaire ++, organisation microfibrillaire en ME. IF : CLL lambda++ (AL), chaîne lourde gamma++ (AH), les deux (AHL)
<u>Microtubulaires :</u>			
Glomérulopathies des cryoglobulinémies de type I et II	Protéinurie, SN, IRC, hématurie, HTA, Possible syndrome néphritique avec IRA	Fréquents : peau, articulations, SN périphérique	GNMP, microthrombi intra-glomérulaires, atteinte vasculaire fréquente, dépôts microtubulaires en ME. IF : monotypie IgG>IgA, dépôts C3, C4, C1q+
Glomérulonéphrites immunotactoïdes (GOMMID)	Protéinurie, SN, IRC, hématurie, HTA	Peu fréquents : SN périphérique, peau	GNMP, GEM, organisation microtubulaire en ME, infiltrat tumoral interstitiel possible

**Table 6. Néphropathies associées aux MGRS (suite).**

Nom de la pathologie	Symptômes rénaux	Symptômes extra-rénaux	Histologie
<b>A dépôts non organisés d'Ig monoclonale</b>			
MIDD de type Randall (LCDD, HCDD, LHCDD)	Protéinurie, SN, IRC, hématurie, HTA	Fréquents mais souvent asymptomatiques : cœur, foie, poumon	Glomérulosclérose nodulaire, dépôts linéaires le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires. Dépôts linéaires osmiophiles en ME. IF : CLL (LCDD), chaîne lourde (HCDD), les deux (LHCDD)
GN proliférative à dépôts non organisés d'Ig monoclonale (PGNMID)	Protéinurie, SN, IRC, hématurie, HTA	Aucun	Dépôts glomérulaires exclusifs d'Ig entière, discontinus osmiophiles en ME
<b>Sans dépôts d'Ig monoclonale</b>			
GN à dépôts isolés de C3	Protéinurie, SN, IRC, hématurie, HTA	Aucun	Dépôts glomérulaires de C3 sans dépôts d'Ig associés, dépôts denses osmiophiles en ME

CLL : chaînes légères libres, GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, GN : glomérulonéphrite, GNMP : glomérulonéphrite membrano-proliférative, HTA : hypertension artérielle, IF : immunofluorescence, Ig : immunoglobuline, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, ME : microscopie électronique, SN : syndrome néphrotique, SNP/SNA : système nerveux périphérique/autonome

### 3. Démarche diagnostique et thérapeutique de l'atteinte rénale du myélome multiple

#### a) Examens paracliniques

##### *Biologie*

La démarche diagnostique devant une altération de la fonction rénale chez un patient nouvellement diagnostiqué ou porteur connu d'un MM repose principalement sur la quantification du débit de protéinurie et sur l'électrophorèse des protéines urinaires. La présence d'une protéinurie non sélective faite de protéines de bas poids moléculaire avec une proportion d'albuminurie <25% est fortement évocatrice d'une TCM, tandis que la présence d'un syndrome glomérulaire doit faire évoquer une MIDD ou une amylose AL (144). Il est important de noter qu'en cas d'altération du débit de filtration glomérulaire, les normes du ratio de CLL kappa/lambda fournies pour le kit Freelite® par l'IMWG sont modifiées, passant de 0,26-1,65 chez le normoréal à 0,37-3,17 (53,117). Le taux de CLL circulantes est utile afin de statuer sur le risque de TCM mais ne permet pas de poser un diagnostic de certitude. Le diagnostic est très peu probable pour un taux de CLL impliquée <50mg/L, tandis qu'une élévation très importante de ce taux n'est pas forcément synonyme de TCM (145).

##### *Biopsie rénale*

La réalisation de ce geste à potentiel risque hémorragique ne fait pas partie des critères obligatoires pour porter le diagnostic de MM, et n'est pas indispensable au diagnostic de TCM devant un tableau clinique typique. Il s'agit cependant de la seule méthode fiable permettant de prouver le diagnostic, notamment dans le cadre d'essais cliniques, et d'apporter des informations pronostiques sur le potentiel de récupération rénale après traitement. La réalisation d'une biopsie reste indiscutable en cas de suspicion de MGRS ou d'albuminurie significative afin de rechercher une pathologie glomérulaire à tropisme potentiellement extrarénal (131).

## b) Prise en charge thérapeutique de l'IRA associée au MM

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë dans un contexte de MM symptomatique nouvellement diagnostiqué ou en cours de traitement est une urgence thérapeutique (118). La réussite du traitement de la TCM repose sur une réduction rapide du taux de CLL circulantes (146), nécessitant d'une part la mise en route précoce d'une chimiothérapie et d'autre part par l'élimination des CLL circulantes par différentes techniques d'épuration extra-rénale (EER). Les critères de réponse rénale aux traitements sont définis dans la Table 7.

**Table 7. Critères de réponse rénale au traitement selon l'IMWG (adapté de (117)).**

Réponse	DFG estimé au moment du diagnostic (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	Meilleure clairance de la créatinine obtenue après traitement (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )
Complète (CR)	<50	≥60
Partielle (PR)	<15	30-59
Mineure (MR)	<15	15-29
	15-29	30-59

### *Mesures générales*

Afin de limiter la précipitation de CLL au niveau du tube contourné distal, des mesures simples doivent être mises en place le plus rapidement possible, à savoir :

- hyperhydratation intraveineuse par soluté cristalloïde de 2L/m<sup>2</sup>/j (soit environ 3L/24h). L'alcalinisation des urines réduit la charge nette positive des CLL et leur interaction avec la protéine de Tamm-Horsfall, mais aucune étude clinique n'a permis de démontrer l'efficacité de cette attitude de manière certaine ;
- correction de l'hypercalcémie par hyperhydratation, corticothérapie, biphosphonates, voire denosumab afin de limiter la vasoconstriction intrarénale et la déplétion volémique secondaire au diabète insipide néphrogénique induit par l'hypercalcémie ;
- éviction des traitements interagissant avec le DFG à savoir inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, ainsi que tous les traitements néphrotoxiques ;
- éviction du furosémide (augmentation du sodium et du chlore délivrés au TCP favorisant la précipitation des CLL *in vitro*).

### *Traitement spécifique du clone tumoral*

L'administration de dexaméthasone à forte dose (40mg/j pendant 4 jours) doit être systématiquement réalisée du fait de son action anti-inflammatoire et son potentiel de réduction rapide du taux de CLL circulantes (147).

Le bortezomib s'est imposé comme la molécule de choix dans cette indication de par son action rapide, son absence d'ajustement de dose au niveau de fonction de la fonction rénale, ainsi que ses capacités d'inhibition du NF- $\kappa$ B et de réduction de cytokines pro-inflammatoires, impliqués dans l'apoptose des cellules tubulaires rénales (148). L'utilisation du bortezomib permettrait de diminuer à lui seul l'impact pronostic négatif de l'insuffisance rénale au moment du diagnostic chez les patients nouvellement diagnostiqués pour un MM (149).

L'équipe de Dimopoulos a évalué l'efficacité des traitements par bortezomib, thalidomide et lénalidomide dans la réversibilité de l'IRA. Les résultats montrent que ces trois molécules sont efficaces dans cette indication, avec cependant un avantage donné au bortezomib en termes de taux de récupération rénale (77% des cas contre 55 et 43% pour la thalidomide et le lénalidomide, respectivement) et de délai avant obtention d'une réponse rénale au moins partielle (1,34 mois contre 2,7 mois et plus de 6 mois pour la thalidomide et le lénalidomide, respectivement). En analyse multivariée les facteurs associés à une meilleure réponse rénale étaient le DFG avant traitement  $\geq 30$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>, l'âge  $\leq 65$  ans et le degré de réponse hématologique au traitement (150).

L'utilisation d'un schéma thérapeutique comportant une troisième molécule au socle de traitement par VD permet d'augmenter le taux de récupération rénale, y compris chez les patients dépendant de l'hémodialyse (151). La stratégie de traitement actuelle repose sur le VRD, mais la thalidomide ou le cyclophosphamide peuvent également être utilisés dans cette indication.

Parmi les molécules de nouvelle génération, l'efficacité du pomalidomide a été évaluée de manière rétrospective dans une analyse de sous-groupe de l'essai de phase III MM-003 comparant l'efficacité de l'association pomalidomide-dexaméthasone faible dose contre dexaméthasone forte dose dans le cadre du traitement des MM en rechute, en stratifiant les patients selon leur DFG (supérieur ou inférieur à 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>). En dépit d'un meilleur taux de réponse hématologique dans le groupe pomalidomide, il n'existait pas de différence

en termes d'amélioration de la fonction rénale dans le groupe  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (42 vs 47%) (152). Une seule étude prospective de phase II s'est à ce jour intéressée à l'utilisation de ce traitement chez les patients avec un  $\text{DFG}<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  et dialysés, et a obtenu des profils d'efficacité et de tolérance tout à fait satisfaisants, devant toutefois être confirmés par des études supplémentaires (153).

Parmi les nouveaux inhibiteurs du protéasome, le carfilzomib et l'ixazomib ont démontré leur efficacité en termes de réponse hématologique chez les patients présentant des clairances supérieures à 15 et  $30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (essais ENDEAVOR et TOURMALINE-MM1, respectivement), sans modification de dose selon le niveau de dégradation de la fonction rénale (93,97).

#### *ASCT chez le patient insuffisant rénal*

Les patients porteurs d'une insuffisance rénale avancée au diagnostic sont fréquemment récusés pour la réalisation d'une ASCT, notamment les patients dialysés. Des études montrent cependant que l'ASCT est efficace dans ce sous-groupe de patients, bien qu'étant associée à une morbidité plus importante, notamment infectieuse (154). La dose de melphalan doit être diminuée à 100 à  $140\text{mg}/\text{m}^2$ . Une étude rétrospective publiée par la Mayo Clinic étudiant l'efficacité de l'ASCT chez les patients dialysés ou présentant une IRC avec créatininémie  $>3\text{mg}/\text{L}$  attribuable au myélome a montré que l'autogreffe donne des résultats satisfaisants en termes de réponse hématologique, bien que le sevrage de l'hémodialyse reste exceptionnel chez ces patients présentant des lésions vraisemblablement fixées (155).

#### *Épuration des CLL circulantes*

Un autre bras du traitement de la TCM est l'épuration des CLL circulantes par différentes techniques d'EER afin de limiter les dommages tubulaires dans l'attente de l'action de la chimiothérapie.

Les résultats concernant l'efficacité des échanges plasmatiques (EP) dans cette indication sont inconstants. La plus large étude prospective publiée à ce jour est celle de l'équipe de Clark *et al.* en 2005, qui a montré des résultats négatifs (156). Les principales limites de cette étude sont l'absence de preuve histologique de TCM au moment de l'inclusion des patients, ainsi que l'absence d'utilisation concomitante de bortezomib du fait de l'ancienneté de l'étude.

Une méta-analyse de 3 essais randomisés contrôlés publiée en 2015 a montré un avantage en termes de sevrage de dialyse dans le groupe EP plus chimiothérapie comparativement au groupe chimiothérapie seule (15,6 vs 37,2%, respectivement), sans toutefois montrer de différence significative au niveau de la survie à 6 mois (157).

L'hémodialyse utilisant des membranes à haute perméabilité (HCO-HD) permet l'épuration des molécules dont le poids moléculaire est inférieur à environ 60,000 daltons, dont les CLL. Des résultats encourageants ont été apportés par des études pilotes ouvertes et non contrôlées de faibles effectifs. Elles ont conduit à la réalisation de deux études prospectives de grande ampleur : les essais européen EuLite (European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Dialysis) et français MYRE (Multiple Myeloma and Renal failure Due to Cast Nephropathy). Les résultats de MYRE n'ont cependant pas montré de différence de récupération rénale à 3 mois (objectif principal) dans le groupe de patients avec une TCM prouvée histologiquement, traité par HCO-HD vs hémodialyse conventionnelle en association à une chimiothérapie par VD. Il était cependant observé une différence significative à 6 et 12 mois. Ces résultats font probablement suite à un manque de puissance de l'essai (158).

D'autres techniques d'épuration des CLL ont été testées, utilisant des combinaisons de techniques convectives et adsorptives. Des modalités telles que l'hémodiafiltration en ligne post-dilution (159), l'hémodiafiltration en ligne avec membrane à HCO (160), ou avec réinfusion endogène du dialysat (161) ou encore l'hémodialyse avec membrane adsorbante en polyméthylmethacrylate (162) ont seulement montré un potentiel de réduction des CLL dans des essais sans groupes contrôles de faibles effectifs, et ne peuvent être considérées à ce jour comme de réelles alternatives thérapeutiques.

L'impact bénéfique du bortezomib dans la récupération rénale reste à ce jour le facteur le plus puissant au cours de la prise en charge du MM avec atteinte rénale, rendant probablement difficile la mise en évidence de l'effet propre aux techniques d'épuration des CLL qui ne sauraient être étudiées seules dans un protocole d'étude sans association à ce type de chimiothérapie.

### *Spécificités de traitements de support en cas d'insuffisance rénale*

En cas de lésions ostéolytiques nécessitant un traitement par biphosphonates chez un patient porteur d'une IRC préexistante, plusieurs degrés d'adaptation posologiques existent (107).

Chez les patients présentant un DFG estimé entre 30 et 60mL/min, la dose d'acide zolédronique doit être diminuée à 3mg par injection, sans modification de la durée d'administration, tandis que la durée d'injection du pamidronate doit être allongée à 4 heures, sans modification de dose. Les biphosphonates IV n'ont pas l'AMM en dessous de 30mL/min. Le clodronate peut être utilisé jusqu'à 12mL/min à dose réduite (800mg/j).

Tous les patients doivent recevoir une supplémentation calcique et en vitamine D native en association à ce traitement, ainsi qu'un état d'hydratation adapté avant l'injection.

En hémodialyse chronique sans possibilité de récupération, les biphosphonates peuvent être utilisés avec un monitoring rapproché du taux de sanguin de calcémie, tout en adaptant les doses de calcium oral et/ou dans le dialysat.

Le denosumab, anticorps monoclonal anti-RANKL a fait la preuve de sa non-infériorité vis-à-vis de l'acide zolédronique dans le traitement des complications osseuses du MM (163). Ce traitement, prescrit à la dose de 160mg toutes les 4 semaines, représente une alternative intéressante aux biphosphonates chez les patients porteurs d'une IRC en raison de l'absence d'adaptation des doses selon la fonction rénale et d'une incidence moindre d'épisodes d'insuffisance rénale aiguë. Le dénosumab partage les effets secondaires principaux des biphosphonates, avec au premier plan le risque d'hypocalcémie qu'il convient de surveiller de manière rapprochée, notamment chez les patients dont le DFG est inférieur à 15mL/min.

Tous les traitements utilisés dans le cadre de la prophylaxie anti-infectieuse peuvent s'accompagner d'une toxicité rénale. Une réévaluation régulière des doses de chacune de ces molécules doit être réalisée en fonction de l'évolution de la maladie afin d'éviter tout risque de surdosage, voire aboutir à une suspension de ces traitements prophylactiques en cas d'altération de la fonction rénale si les patients se trouvent en dehors des périodes à haut risque infectieux (*i.e.* 6 mois post-traitement d'induction ou post-ASCT).

### *Transplantation rénale*

Les données sont peu nombreuses dans la littérature en raison du faible nombre de patients porteurs d'une IRC terminale secondaire à un myélome à avoir bénéficié d'une transplantation rénale dans cette indication, notamment en raison du risque de récurrence de la maladie sur le greffon (164). L'obtention de plus longues durées de réponse complète à l'ère de l'utilisation des nouvelles molécules à notre disposition pourrait cependant modifier ce constat. L'évaluation de la MRD prend actuellement une place de plus en plus importante dans l'identification des patients à faible risque de rechute, pouvant éventuellement bénéficier d'une transplantation rénale seule, voire couplée avec une allogreffe de moelle osseuse.

## **4. Justification de l'étude**

La survenue d'une insuffisance rénale représente une complication évolutive majeure de la maladie myélomateuse et un facteur pronostic péjoratif bien établi dans la littérature, *a fortiori* en cas d'absence de récupération après instauration de la chimiothérapie.

De plus, l'incidence du MM est en constante augmentation en France, et bien que des progrès très importants aient été réalisés dans la prise en charge thérapeutique de la maladie, le pronostic du MM reste péjoratif. Peu d'études récentes ont cependant étudié au niveau épidémiologique l'évolution de l'atteinte rénale du myélome ainsi que son impact sur la survie des patients, à l'ère de l'emploi des molécules de nouvelle génération.

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'incidence de l'atteinte rénale du myélome et son impact pronostic, en s'intéressant à deux échelles de population : au niveau départemental par le biais du Registre des Hémopathies Malignes de l'Institut Bergonié, recensant tous les cas de MM nouvellement diagnostiqués chez les patients girondins et pris en charge dans les différents centres de référence, ainsi qu'au niveau institutionnel avec une description de tous les cas de MM pris en charge au sein du service de néphrologie du CHU de Bordeaux.

## 5. Annexe

### Classification pronostique de Salmon et Durie, adapté de la publication de 1975 (165).

Stade	Critères	Masse tumorale
I	Tous les critères doivent être présents : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine &gt; 10g/dL</li> <li>- Calcémie normale (<math>\leq 120</math>mg/L)</li> <li>- Absence d'anomalie osseuse ou plasmocytome isolé</li> <li>- Pic monoclonal IgG &lt; 50g/L ou pic monoclonal IgA &lt; 30g/L, Ig monoclonale urinaire &lt; 4g/24h</li> </ul>	Faible masse tumorale < 0.6 cellules $\times 10^{12}/m^2$
II	Aucun des critères de stade I ou III	Masse tumorale intermédiaire
III	Au moins un des critères suivants doit être présent : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hémoglobine &lt; 8.5g/dL</li> <li>- Calcémie &gt; 120mg/L</li> <li>- Multiples lésions ostéolytiques</li> <li>- Pic IgG &gt; 70g/L, IgA &gt; 50g/L, Ig monoclonale urinaire <math>\geq 12</math>g/24h</li> </ul>	Forte masse tumorale > 1.2 cellules $\times 10^{12}/m^2$
Sous-classification	A. Fonction rénale normale (créatininémie < 20mg/L) B. Fonction rénale anormale (créatininémie $\geq 20$ mg/L)	

## Revised- International Scoring System (R-ISS), adapté de Palumbo et al. (73)

<b>Score ISS</b>	
I	Bêta-2-microglobuline < 3,5 mg/l <b>et</b> albumine > 35 g/l
II	Ni stade I, ni stade III
III	Bêta-2-microglobuline ≥ 5,5 mg/l

---

<b>Anomalies cytogénétiques par FISH</b>	
Haut risque	Présence d'une del(17p) <b>et/ou</b> d'une t(4;14) <b>et/ou</b> d'une t(14;16)
Risque standard LDH sériques	Absence d'anomalie cytogénétique à haut risque Normales / augmentées

---

<b>Score R-ISS</b>	
I	Score ISS I <b>et</b> cytogénétique de risque standard <b>et</b> LDH normales
II	Ni R-ISS I ni R-ISS III
III	Score ISS III <b>et</b> cytogénétique à haut risque <b>et/ou</b> LDH élevées

---

## 6. Bibliographie

1. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA oncology* 2018;
3. De Angelis R, Minicozzi P, Sant M et al. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: Results of EURO CARE-5 population-based study. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 2015; 51: 2254–2268.
4. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 2 – Hémopathies malignes – Synthèse. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 8 p.
5. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009; 113: 5412–5417.
6. Landgren O, Gridley G, Turesson I et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood* 2006; 107: 904–906.
7. Van Valkenburg ME, Pruitt GI, Brill IK et al. Family history of hematologic malignancies and risk of multiple myeloma: differences by race and clinical features. *Cancer Causes & Control* 2016; 27: 81–91.
8. Sergentanis TN, Zagouri F, Tsilimidos G et al. Risk Factors for Multiple Myeloma: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2015; 15: 563-577.e1-3.
9. Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N et al. Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005–2011). *Cancer Epidemiology* 2017; 49: 175–185.
10. Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer* 2017; 17.
11. Landgren O, Zeig-Owens R, Gircz O et al. Multiple Myeloma and Its Precursor Disease Among Firefighters Exposed to the World Trade Center Disaster. *JAMA oncology* 2018;
12. Perrotta C, Kleefeld S, Staines A et al. Multiple myeloma and occupation: A pooled analysis by the International Multiple Myeloma Consortium. *Cancer Epidemiology* 2013; 37: 300–305.
13. Acquavella J, Garabrant D, Marsh G, Sorahan T, Weed DL. Glyphosate epidemiology expert panel review: a weight of evidence systematic review of the relationship between glyphosate exposure and non-Hodgkin's lymphoma or multiple myeloma. *Critical Reviews in Toxicology* 2016; 46: 28–43.
14. Furukawa Y, Kikuchi J. Molecular pathogenesis of multiple myeloma. *International Journal of Clinical Oncology* 2015; 20: 413–422.
15. van Nieuwenhuijzen N, Spaan I, Raymakers R, Peperzak V. From MGUS to Multiple Myeloma, a Paradigm for Clonal Evolution of Premalignant Cells. *Cancer Research* 2018; 78: 2449–2456.
16. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nature Reviews. Cancer* 2012; 12: 335–348.
17. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. *Nature Reviews. Clinical Oncology* 2018;
18. Brioli A, Melchor L, Cavo M, Morgan GJ. The impact of intra-clonal heterogeneity on the treatment of multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2014; 165: 441–454.
19. Bianchi G, Munshi NC. Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3049–3058.

20. Hideshima T, Mitsiades C, Tonon G, Richardson PG, Anderson KC. Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets. *Nature Reviews. Cancer* 2007; 7: 585–598.
21. Podar K, Tai YT, Davies FE et al. Vascular endothelial growth factor triggers signaling cascades mediating multiple myeloma cell growth and migration. *Blood* 2001; 98: 428–435.
22. Storti P, Bolzoni M, Donofrio G et al. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  suppression in myeloma cells blocks tumoral growth in vivo inhibiting angiogenesis and bone destruction. *Leukemia* 2013; 27: 1697–1706.
23. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proceedings* 2003; 78: 21–33.
24. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1046–1060.
25. Arnulf B. [Multiple bone myeloma]. *La Revue Du Praticien* 2013; 63: 101–108.
26. Harada S, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature* 2003; 423: 349–355.
27. Roodman GD. Pathogenesis of myeloma bone disease. *Leukemia* 2009; 23: 435–441.
28. Giuliani N, Rizzoli V. Myeloma cells and bone marrow osteoblast interactions: role in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Leukemia & Lymphoma* 2007; 48: 2323–2329.
29. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *Journal of Bone Oncology* 2013; 2: 59–69.
30. Toscani D, Bolzoni M, Accardi F, Aversa F, Giuliani N. The osteoblastic niche in the context of multiple myeloma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015; 1335: 45–62.
31. Roodman GD. Osteoblast function in myeloma. *Bone* 2011; 48: 135–140.
32. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *European Journal of Haematology* 2006; 77: 378–386.
33. Silvestris F, Cafforio P, Tucci M, Dammacco F. Negative regulation of erythroblast maturation by Fas-L(+)/TRAIL(+) highly malignant plasma cells: a major pathogenetic mechanism of anemia in multiple myeloma. *Blood* 2002; 99: 1305–1313.
34. König C, Kleber M, Ihorst G et al. Prevalence of iron overload vs iron deficiency in multiple myeloma: resembling or different from MDS--and stem cell transplant (SCT)--patients? *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2013; 13: 671-680.e3.
35. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ (Clinical research ed.)* 2015; 350: h2723.
36. Dumontet C, Hulin C, Dimopoulos MA et al. A predictive model for risk of early grade  $\geq 3$  infection in patients with multiple myeloma not eligible for transplant: analysis of the FIRST trial. *Leukemia* 2018; 32: 1404–1413.
37. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist U-H et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica* 2015; 100: 107–113.
38. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 2016; 67: 21–37.
39. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2007; 138: 563–579.
40. Castella B, Foglietta M, Riganti C, Massaia M. V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T Cells in the Bone Marrow of Myeloma Patients: A Paradigm of Microenvironment-Induced Immune Suppression. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 1492.
41. Srkalovic G, Cameron MG, Rybicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Hussein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of venothromboembolic disease. *Cancer* 2004; 101: 558–566.

42. Zangari M, Berno T, Zhan F, Tricot G, Fink L. Mechanisms of thrombosis in paraproteinemias: the effects of immunomodulatory drugs. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2012; 38: 768–779.
43. Auwerda JJA, Sonneveld P, de Maat MPM, Leebeek FWG. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 279–280.
44. Pal R, Monaghan SA, Hassett AC et al. Immunomodulatory derivatives induce PU.1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia. *Blood* 2010; 115: 605–614.
45. Dumas G, Merceron S, Zafrani L et al. [Hyperviscosity syndrome]. *La Revue De Medecine Interne* 2015; 36: 588–595.
46. Wong PN, Mak SK, Lo KY, Tong GM, Wong AK. Acute tubular necrosis in a patient with Waldenström’s macroglobulinaemia and hyperviscosity syndrome. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2000; 15: 1684–1687.
47. Kwaan HC. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2013; 55: 75–83.
48. Kalayoglu-Besisik S. The use of emergency apheresis in the management of plasma cell disorders. *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis* 2018; 57: 35–39.
49. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet. Oncology* 2011; 12: 431–440.
50. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology* 2014; 15: e538-548.
51. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356: 2582–2590.
52. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365: 474–475.
53. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 941–946.
54. Hillengass J, Fechtner K, Weber M-A et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 1606–1610.
55. Muchtar E, Kumar SK, Magen H, Gertz MA. Diagnosis and management of smoldering multiple myeloma: the razor’s edge between clonality and cancer. *Leukemia & Lymphoma* 2018; 59: 288–299.
56. Mateos M-V, Hernández M-T, Giraldo P et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2013; 369: 438–447.
57. Mateos M-V, Lopez JM, Rodriguez-Otero P et al. Curative Strategy for High-Risk Smoldering Myeloma (GEM-CESAR): Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (KRd) As Induction Followed By HDT-ASCT, Consolidation with Krd and Maintenance with Rd. *Blood* 2017; 130: 402–402.
58. Hofmeister CC, Chari A, Cohen Y et al. Daratumumab Monotherapy for Patients with Intermediate or High-Risk Smoldering Multiple Myeloma (SMM): Centaurus, a Randomized, Open-Label, Multicenter Phase 2 Study. *Blood* 2017; 130: 510.
59. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354: 1362–1369.
60. Kyle RA, Larson DR, Therneau TM et al. Long-Term Follow-up of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *The New England Journal of Medicine* 2018; 378: 241–249.

61. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar SV et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24: 1121–1127.
62. Finsinger P, Grammatico S, Chisini M, Piciocchi A, Foà R, Petrucci MT. Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma. *British Journal of Haematology* 2016; 172: 554–560.
63. Jelinek T, Kryukov F, Rihova L, Hajek R. Plasma cell leukemia: from biology to treatment. *European Journal of Haematology* 2015; 95: 16–26.
64. Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BGM et al. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2013; 27: 780–791.
65. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology* 2017; 92: 814–829.
66. Fouquet G, Guidez S, Richez V et al. Myélome multiple. *EM Premium* 2017. *Hématologie* - 13-014-E-10 2017;
67. Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 657–664.
68. Kastritis E, Moulopoulos LA, Terpos E, Koutoulidis V, Dimopoulos MA. The prognostic importance of the presence of more than one focal lesion in spine MRI of patients with asymptomatic (smoldering) multiple myeloma. *Leukemia* 2014; 28: 2402–2403.
69. Derlin T, Peldschus K, Münster S et al. Comparative diagnostic performance of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *European Radiology* 2013; 23: 570–578.
70. Cavo M, Terpos E, Nanni C et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *The Lancet Oncology* 2017; 18: e206–e217.
71. Muchtar E, Dagan A, Robenshtok E et al. Bone mineral density utilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Hematological Oncology* 2017; 35: 703–710.
72. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM et al. International staging system for multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005; 23: 3412–3420.
73. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 2863–2869.
74. Palumbo A, Bringhen S, Mateos M-V et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015; 125: 2068–2074.
75. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA oncology* 2017; 3: 28–35.
76. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology* 2016; 17: e328–e346.
77. Ludwig H, Delforge M, Facon T et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2018;
78. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28: iv52–iv61.
79. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma

- without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England) 2017; 389: 519–527.
80. Mai EK, Bertsch U, Dürig J et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAd) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2015; 29: 1721–1729.
  81. Cavo M, Pantani L, Pezzi A et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Leukemia* 2015; 29: 2429–2431.
  82. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2017; 376: 1311–1320.
  83. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology* 2010; 11: 29–37.
  84. Byun JM, Lee J, Shin S-J, Kang M, Yoon S-S, Koh Y. Busulfan plus melphalan versus high-dose melphalan as conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood Research* 2018; 53: 105–109.
  85. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B et al. Comparison of Autologous Hematopoietic Cell Transplant (autoHCT), Bortezomib, Lenalidomide (Len) and Dexamethasone (RVD) Consolidation with Len Maintenance (ACM), Tandem Autohct with Len Maintenance (TAM) and Autohct with Len Maintenance (AM) for up-Front Treatment of Patients with Multiple Myeloma (MM): Primary Results from the Randomized Phase III Trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 - StaMINA Trial). *Blood* 2016; 128: LBA-1.
  86. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2017; 35: 3279–3289.
  87. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2012; 30: 2946–2955.
  88. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016; 127: 2955.
  89. Cavo M, Petrucci MT, Di Raimondo F et al. Upfront Single Versus Double Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Intergroup, Multicenter, Phase III Study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial). *Blood* 2016; 128: 991.
  90. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018; 131: 301–310.
  91. Mateos M-V, Dimopoulos MA, Cavo M et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2018; 378: 518–528.
  92. Cavo M, Terpos E, Bargay J et al. The multiple myeloma treatment landscape: international guideline recommendations and clinical practice in Europe. *Expert Review of Hematology* 2018; 11: 219–237.
  93. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The Lancet. Oncology* 2016; 17: 27–38.
  94. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2014; 15: 1195–1206.
  95. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375: 754–766.

96. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016; 127: 2833–2840.
97. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2016; 374: 1621–1634.
98. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2016; 375: 1319–1331.
99. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2015; 372: 142–152.
100. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373: 621–631.
101. Giralt S, Garderet L, Durie B et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015; 21: 2039–2051.
102. Laubach J, Garderet L, Mahindra A et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 2015; 30: 1005.
103. Trudel S, Lendvai N, Popat R et al. Deep and Durable Responses in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM) Treated with Monotherapy GSK2857916, an Antibody Drug Conjugate Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA): Preliminary Results from Part 2 of Study BMA117159. *Blood* 2017; 130: 741.
104. Cohen AD, Garfall AL, Stadtmauer EA et al. Safety and Efficacy of B-Cell Maturation Antigen (BCMA)-Specific Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART-BCMA) with Cyclophosphamide Conditioning for Refractory Multiple Myeloma (MM). *Blood* 2017; 130: 505.
105. Mhaskar R, Kumar A, Miladinovic B, Djulbegovic B. Bisphosphonates in multiple myeloma: an updated network meta-analysis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; 12: CD003188.
106. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al. European Myeloma Network Guidelines for the Management of Multiple Myeloma-related Complications. *Haematologica* 2015; 100: 1254–1266.
107. Anderson K, Ismaila N, Flynn PJ et al. Role of Bone-Modifying Agents in Multiple Myeloma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36: 812–818.
108. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *British Journal of Cancer* 2000; 82: 1261–1265.
109. Drayson MT, Bowcock S, Planche T et al. Tackling Early Morbidity and Mortality in Myeloma (TEAMM): Assessing the Benefit of Antibiotic Prophylaxis and Its Effect on Healthcare Associated Infections in 977 Patients. *Blood* 2017; 130: 903–903.
110. Richardson PG, Delforge M, Beksac M et al. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia* 2012; 26: 595–608.
111. Mushtaq A, Kapoor V, Latif A et al. Efficacy and toxicity profile of carfilzomib based regimens for treatment of multiple myeloma: A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018; 125: 1–11.
112. Richardson P, Schlag R, Khuageva N et al. Characterization of haematological parameters with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in newly diagnosed myeloma, with evaluation of long-term outcomes and risk of thromboembolic events with use of erythropoiesis-stimulating agents: analysis of the VISTA trial. *British Journal of Haematology* 2011; 153: 212–221.
113. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *British Journal of Haematology* 2011; 154: 76–103.

114. Man L, Morris A, Brown J, Palkimas S, Davidson K. Use of direct oral anticoagulants in patients on immunomodulatory agents. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2017; 44: 298–302.
115. Nasr SH, Valeri AM, Sethi S et al. Clinicopathologic correlations in multiple myeloma: a case series of 190 patients with kidney biopsies. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2012; 59: 786–794.
116. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney International* 2015; 87: 698–711.
117. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1544–1557.
118. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 4976–4984.
119. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P 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 ERA-EDTA Registry study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010; 25: 1200–1206.
120. Evison F, Sangha J, Yadav P et al. A population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2018; 180: 588–591.
121. Reule S, Sexton DJ, Solid CA, Chen S-C, Foley RN. ESRD due to Multiple Myeloma in the United States, 2001-2010. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2016; 27: 1487–1494.
122. Uttervall K, Duru AD, Lund J 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: e101819.
123. Decourt A, Gondouin B, Delaroziere JC et al. Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2016; 11: 431–441.
124. Sprangers B. Aetiology and management of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2018; 33: 722–724.
125. Sanders PW. Mechanisms of light chain injury along the tubular nephron. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2012; 23: 1777–1781.
126. Leboulleux M, Lelongt B, Mougenot B et al. Protease resistance and binding of Ig light chains in myeloma-associated tubulopathies. *Kidney International* 1995; 48: 72–79.
127. Al-Hussain T, Hussein MH, Al Mana H, Akhtar M. Renal involvement in monoclonal gammopathy. *Advances in Anatomic Pathology* 2015; 22: 121–134.
128. Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoprotein: biology and clinical relevance. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 2003; 42: 658–676.
129. Ying W-Z, Allen CE, Curtis LM, Aaron KJ, Sanders PW. Mechanism and prevention of acute kidney injury from cast nephropathy in a rodent model. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122: 1777–1785.
130. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews. Nephrology* 2011; 8: 43–51.
131. Ecotièrre L, Thierry A, Debiais-Delpech C et al. Prognostic value of kidney biopsy in myeloma cast nephropathy: a retrospective study of 70 patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2016; 31: 64–72.

132. Cohen C, Javaugue V, Joly F et al. [Randall-type monoclonal immunoglobulin deposition disease: From diagnosis to treatment]. *Nephrologie & Therapeutique* 2016; 12: 131–139.
133. Déret S, Chomilier J, Huang DB, Preud'homme JL, Stevens FJ, Aucouturier P. Molecular modeling of immunoglobulin light chains implicates hydrophobic residues in non-amyloid light chain deposition disease. *Protein Engineering* 1997; 10: 1191–1197.
134. Kaplan B, Livneh A, Gallo G. Charge differences between in vivo deposits in immunoglobulin light chain amyloidosis and non-amyloid light chain deposition disease. *British Journal of Haematology* 2007; 136: 723–728.
135. Bridoux F, Javaugue V, Bender S et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney International* 2017; 91: 423–434.
136. Sirac C, Herrera GA, Sanders PW et al. Animal models of monoclonal immunoglobulin-related renal diseases. *Nature Reviews Nephrology* 2018; 14: 246–264.
137. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2016; 11: 2260–2272.
138. Said SM, Sethi S, Valeri AM et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2013; 8: 1515–1523.
139. Abraham RS, Geyer SM, Price-Troska TL et al. Immunoglobulin light chain variable (V) region genes influence clinical presentation and outcome in light chain-associated amyloidosis (AL). *Blood* 2003; 101: 3801–3808.
140. Vrana JA, Gamez JD, Madden BJ, Theis JD, Bergen HR, Dogan A. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens. *Blood* 2009; 114: 4957–4959.
141. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004; 22: 3751–3757.
142. Jaccard A, Desport E, Mohty D, Bridoux F. [AL amyloidosis]. *La Revue De Medecine Interne* 2015; 36: 89–97.
143. Leung N, Drosou ME, Nasr SH. Dysproteinemias and Glomerular Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2018; 13: 128–139.
144. Leung N, Gertz M, Kyle RA et al. Urinary albumin excretion patterns of patients with cast nephropathy and other monoclonal gammopathy-related kidney diseases. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2012; 7: 1964–1968.
145. Leung N, Behrens J. Current approach to diagnosis and management of acute renal failure in myeloma patients. *Advances in Chronic Kidney Disease* 2012; 19: 297–302.
146. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2011; 22: 1129–1136.
147. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M 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: 546–549.
148. Sarközi R, Perco P, Hochegger K et al. Bortezomib-induced survival signals and genes in human proximal tubular cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008; 327: 645–656.
149. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH 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: 148–154.

150. Dimopoulos MA, Roussou M, Gkatzamanidou M et al. The role of novel agents on the reversibility of renal impairment in newly diagnosed symptomatic patients with multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27: 423–429.
151. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *American Journal of Hematology* 2016; 91: 499–502.
152. Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P et al. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2016; 101: 872–878.
153. Dimopoulos M, Weisel K, van de Donk NWCJ et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Results From a Phase II Trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2018; 36: 2035–2043.
154. Waszczuk-Gajda A, Lewandowski Z, Drozd-Sokołowska J et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in dialysis-dependent multiple myeloma patients - DAUTOS Study of the Polish Myeloma Study Group. *European Journal of Haematology* 2018;
155. Glavey SV, Gertz MA, Dispenzieri A et al. Long-term outcome of patients with multiple [corrected] myeloma-related advanced renal failure following auto-SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2013; 48: 1543–1547.
156. Clark WF, Stewart AK, Rock GA et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143: 777–784.
157. Yu X, Gan L, Wang Z, Dong B, Chen X. Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2015; 53: 391–397.
158. Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 2099–2110.
159. Granger Vallée A, Chenine L, Leray-Moragues H et al. Online high-efficiency haemodiafiltration achieves higher serum free light chain removal than high-flux haemodialysis in multiple myeloma patients: preliminary quantitative study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011; 26: 3627–3633.
160. Kleeberg L, Morgera S, Jakob C et al. Novel renal replacement strategies for the elimination of serum free light chains in patients with kappa light chain nephropathy. *European Journal of Medical Research* 2009; 14: 47–54.
161. Pasquali S, Iannuzzella F, Corradini M et al. A novel option for reducing free light chains in myeloma kidney: supra-hemodiafiltration with endogenous reinfusion (HFR). *Journal of Nephrology* 2015; 28: 251–254.
162. Fabbrini P, Sirtori S, Casiraghi E et al. Polymethylmethacrylate membrane and serum free light chain removal: enhancing adsorption properties. *Blood Purification* 2013; 35 Suppl 2: 52–58.
163. Raje N, Terpos E, Willenbacher W et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *The Lancet. Oncology* 2018; 19: 370–381.
164. Spitzer TR, Sykes M, Tolkoff-Rubin N 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: 672–676.
165. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842–854.

## 7. ARTICLE

### **Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of multiple myeloma patients presenting with renal impairment.**

#### **Authors**

Maxime Courant, MD,<sup>a,b</sup>, Sebastien Orazio, PhD,<sup>c,d</sup>, Alain Monnerau, MD, PhD,<sup>c,d</sup>, Julie Preterre, MD,<sup>a,e</sup>, Christian Combe, MD, PhD,<sup>a,e</sup>, Claire Rigother, MD, PhD,<sup>a,e</sup>.

#### **Affiliation**

<sup>a</sup>CHU de Bordeaux, Service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse-Aphérèse, Hôpital Pellegrin, 33000, Bordeaux, France ; <sup>b</sup>CNRS UMR 5164, ImmunoConcEpT, Université de Bordeaux, 33000, Bordeaux, France ; <sup>c</sup>Registre des Hémopathies Malignes de la Gironde, Institut Bergonié, 33000, Bordeaux, France ; <sup>d</sup>INSERM U1219, Team EPICENE, Université de Bordeaux, 33000, Bordeaux, France ; <sup>e</sup>INSERM U1026, BioTis, Université de Bordeaux, 33000, Bordeaux, France.

#### **Corresponding author**

Maxime Courant, MD.

CHU de Bordeaux, Service de Néphrologie-Transplantation-Dialyse-Aphérèse

Hôpital Pellegrin, 2 place Amélie Raba Léon, 33000, Bordeaux, France

Tel +33 5-56-79-54-62. Email: maxime.courant@chu-bordeaux.fr

#### **Running title**

Renal impairment incidence and prognostic impact in multiple myeloma patients.

#### **Key words**

Multiple myeloma, kidney injury, prognosis

## ABSTRACT

**Background.** Renal impairment (RI), a common and severe complication in multiple myeloma (MM), is considered as a poor prognostic factor. MM incidence is increasing worldwide. Patients' survival has increased in the last decade with the use of novel drugs and autologous stem cell transplantation (ASCT). However, specific evolution of the incidence of MM with RI and its impact on prognosis remain unclear.

**Methods.** Two studies were conducted. Using a population-based registry of 1038 newly-diagnosed MM in Gironde from 2002 to 2015, we evaluated the incidence trends of RI in MM patients, and assessed standardized net survival according to factors of interest using Pohar Perme method. To complete these data with specific nephrologic parameters, we reviewed 114 cases of MM with RI followed in Bordeaux's Nephrology reference center from 2002 to 2017 to precisely describe their clinical outcomes.

**Results.** In our population-based study, 24.6% of patients presented with RI. 12.9% of them required hemodialysis. Incidence trends in patients with RI were not significantly different from patients without RI. Median survival time was 21 months in patients with RI vs not reached at three years for other patients ( $p < 0.01$ ). Age  $> 73$  years, RI, Adult Comorbidity Evaluation index 27 score 2-3, and absence of use of bortezomib, immunomodulatory drugs or ASCT were associated with excess mortality risk. The effect of RI on excess mortality rates was maximum in the first six months after diagnosis. Factors associated with renal response identified in multivariate analysis, in our observational study, were hematologic response [Odds ratio (OR) 6.81, 95% confidence interval (CI) 2.33-22.88  $p < 0.01$ ] and previous chronic kidney disease (OR 0.26, 95% CI 0.06-0.93,  $p = 0.04$ ). Median follow-up time was 22.5 months. Factors associated with one-year overall survival in Cox model were hematological response (Hazard ratio (HR) 0.13, 95% CI 0.03-0.43,  $p < 0.01$ ) and renal response (HR 0.27, 95% CI 0.06-0.90,  $p = 0.03$ ). In 38 patients requiring long-term hemodialysis, median survival time was 12 months, compared to 50 months in other patients ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** RI represents an independent negative prognostic factor in MM patients, mostly in the first 6 months after diagnosis. Triple-molecule regimens and ASCT eligibility should be largely discussed in patients with RI, as renal recovery and hematologic response are the strongest markers associated with patient survival.

## INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) represents 2% of cancers and is the second most frequent hematologic malignancy after non-Hodgkin lymphoma (1). Renal impairment (RI) is one of the most common complications of symptomatic MM, affecting between 20 and 30% of patients at the time of diagnosis (2). Around 10% of these require hemodialysis at the discovery of MM, with a negative impact on prognosis (3,4). In addition, one half of patients will present with at least one episode of acute kidney injury during the course of their disease.

Acute kidney injury mostly reflects a high tumor burden disease. In this condition, a massive flow of monoclonal free light chains (FLC) precipitates with the Tamm Horsfall protein in the distal tubules of the kidneys, leading to cast nephropathy. Precipitating factors such as dehydration, induced by hypercalcemia, and the use of nephrotoxic agents frequently favor this phenomenon (5).

The use of novel antimyeloma agents such as proteasome inhibitors (PI) and immunomodulatory agents (IMiDs) as well as the improvement in supportive care has resulted in a substantial increase in patient survival with MM. However, RI reversibility is still closely associated with disease prognosis. The persistence of severe RI is associated with significant morbidity and mortality, and remains one of the factors associated with early death (6). Whereas registries reveal an incremental incidence of MM worldwide (7), the evolution of MM-related renal impairment incidence remains unclear.

In order to evaluate the local incidence of MM patients presenting with RI and its influence on global survival, we conducted two complementary studies. The first one evaluated the incidence of RI and the standardized net survival of all patients living in Gironde newly-diagnosed with MM using a population-based registry. To complete these data, our second study evaluated retrospectively all the cases of MM with RI followed in the Nephrology department of Bordeaux's University Hospital. We then precisely described the characteristics of this high-risk group of patients, their hematological response profile to chemotherapy as well as their renal outcomes, with a focus on hemodialyzed patients.

## **MATERIAL AND METHODS**

### *Data source for population-based study*

Clinical data from all consecutive patients living in Gironde and newly diagnosed with MM from January 2002 to December 2015 were collected from the local population-based registry of hematologic malignancies (Registre des Hémopathies Malignes de la Gironde, Institut Bergonié, Bordeaux). Patients diagnosed with smoldering multiple myeloma (SMM), *de novo* plasma cell leukemia or solitary plasmacytoma were excluded. Clinical data were extracted from prospectively maintained databases. A review of medical records produced data regarding age, gender, type of myeloma, CRAB criteria and first-line treatment procedure. In patients presenting with renal impairment, kidney biopsy performance and hemodialysis initiation for myeloma-associated kidney injury were recorded. Comorbidities were graded using the Adult Comorbidity Evaluation-27 index (ACE 27), in which diseases and conditions were classified into 1 of 3 levels of comorbidity, grade 1 (mild), grade 2 (moderate), or grade 3 (severe), according to the severity of individual organ decompensation and prognostic impact. Once the patient's individual diseases or comorbid conditions were classified, an overall comorbidity score (none, mild, moderate, or severe) was assigned based on the highest ranked single ailment (8).

MM diagnosis was made according to International Myeloma Working Group (IMWG) criteria (9). Clinical stage was determined based on Durie-Salmon definition (10). Vital status was determined from the date of diagnosis to patient death, or until 31<sup>st</sup> December 2017, using the national death registry (Repertoire National d'Identification des Personnes Physiques). There were no missing data regarding the patients' vital status. All patients had consented to the use of their medical records. The study was conducted with the approval of the Institutional Review Board and in accordance with the Declaration of Helsinki.

### *Data source for observational study*

A retrospective, single-center and observational study was conducted in the Nephrology department of Bordeaux University Hospital. All cases of MM presenting with RI as defined by IMWG and referred to our unit from January 2002 to 31<sup>st</sup> July 2017 were included. Patients were excluded if they did not fulfill IMWG criteria for renal involvement, presented with differential renal diagnosis, had too many missing data or had a follow-up time

of less than one year after the first contact with our team. Data regarding gender, age, CRAB criteria at the time of MM diagnosis and at the time of RI were collected, as well as therapeutic agents used, hematologic response and renal outcomes regarding each line of treatment.

### *Definitions*

New-onset and refractory/relapsing multiple myeloma diagnoses were defined following revised IMWG criteria (9). The disease was classified as new-onset myeloma if the diagnosis was made outside of our unit less than 30 days prior to acute kidney injury and with less than one complete cycle of chemotherapy administered to patients.

Renal impairment was defined as an increase in serum creatinine above 2mg/L (or 177 $\mu$ mol/L), a decline in estimated glomerular filtration rate (eGFR) under 40mL/min/1.73m<sup>2</sup> using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, or a biopsy-proven kidney disease related to the underlying myeloma (11). Chronic kidney disease patients within the myeloma-related RI group were required to have a serum creatinine increase above 20%.

Hematologic response was assessed based on IMWG international criteria (12). Partial hematologic response (PR) was defined by a monoclonal protein (M-protein) or serum FLC level reduction of 50% or more in serum and 90% in urine. A very good partial hematologic response (VGPR) was defined by a serum and urine M-protein detectable by immunofixation but not on electrophoresis or by a  $\geq$ 90% reduction in serum M-protein or FLC level plus urine M-protein level <100 mg/24 h. Complete hematologic response (CR) was defined as a normal serum-free light chain level and a normal  $\kappa/\lambda$  ratio with negative serum and urine immunofixation. Minimal response (MR) was defined as <50% reduction in M-protein and/or FLC in serum or <90% in urine. Progressive disease (PD) was defined when M-protein and/or FLC increased by 25% in serum or urine, considering an absolute increase of 5g/L for M-protein, 100mg/L for involved FLC, or 200 mg/24 h in monoclonal proteinuria.

To assess renal response to treatment, IMWG criteria were also used: renal complete response (renal CR) was defined as a sustained increase in baseline eGFR to >60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, renal partial response (renal PR) as an increase in eGFR from <15 to 30–50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and renal minor response (renal MR) as a sustained improvement in baseline eGFR of <15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> to 15–29 mL/min/1.73m<sup>2</sup> or whether baseline eGFR was

15–29 mL/min/1.73m<sup>2</sup> with improvement to 30–59 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Major renal response was defined by at least renal PR or renal MR associated with hemodialysis withdrawal.

Patients were staged using the Revised-International Staging System (R-ISS) prognostic score (13) when sufficient data were available.

### *Statistical analysis*

Continuous variables were expressed using mean and standard deviations or median and quartiles/range, then compared using Student's t-test or Mann-Whitney U-test when appropriate. Categorical variables were expressed using percentages and compared using chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. Age-standardized rates were estimated using the World Standard Population and expressed as per 100,000 person-years. The annual percent change (APC) for incidence rates was used to quantify the time trends and analyzed using joinpoint regression (14). Significance was assessed using Monte Carlo Permutation method. In the population-based study, standardized net survival was assessed using Pohar Perme method (15). Net survival was defined as the survival that would be observed if the only possible underlying cause of death was the studied disease. It was derived from the excess mortality rate, *i.e.* the difference between the all-cause mortality of the study group and the "expected" mortality of a disease-free group having the same demographic characteristics (age, sex, year of diagnosis and geographical localization) as the study group. These last data were obtained from the general population life tables (*Institut national de la statistique et des études économiques*). Net survival curves were compared using a log-rank type specific test (16). Factors identified as significantly associated with lower net survival were thereafter tested in a dedicated statistical model in order to adjust survival rates on confounding factors, and then identify independent factors of excess mortality.

In the observational study, overall survival was assessed using Kaplan-Meier method and compared with log-rank test. Additionally, factors associated with overall survival were identified using Cox proportional hazards model. Associations between clinical, histological or immunological factors and outcomes of interest (treatment initiation, renal recovery) were explored by univariate analysis. Factors identified as significant were thereafter tested in multivariate analysis to identify independent factors. The ability of FLC-reduction rate to predict renal recovery after the first cycle of chemotherapy was evaluated using receiver operating characteristics (ROC) curves. All tests were two-sided and a p-value  $\leq 0.05$  was

considered statistically significant. Statistical analyses were performed using JMP (SAS, version 11.0), GraphPad Prism version 6.00 (GraphPad Software version 6.00) and R (version 3.4) statistical software.

## RESULTS

### I. Incidence and prognostic impact of renal impairment in newly-diagnosed multiple myeloma: a population-based study.

As previously explained, we first conducted a population-based study in which the primary objectives were: (i) to evaluate the incidence rate of RI among patients newly-diagnosed with MM during our period of inclusion, (ii) to determine if the presence of a kidney injury at the time of diagnosis was an independent risk factor of death in this population of patients. The secondary objectives were to describe the first-line treatments received by patients in the kidney-impaired group compared to controls and to describe subgroup survival within patients requiring dialysis at the time of diagnosis.

#### *Description of the study population*

Between January 2002 and December 2015, 1298 cases were recorded as newly-diagnosed MM in our local registry of hematologic malignancies. According to our selection criteria, we excluded 249 cases presenting with differential diagnosis [223 SMM, 15 monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), 8 *de novo* plasma cell leukemia, 2 plasmablastic lymphomas, 1 monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS)], 7 cases where the renal criterion was not reported in patients' medical files and 4 cases with undetermined hematologic diagnosis (Figure 1, panel A). According to IMWG criteria, 1038 patients presenting with active MM were included in our study. Among them, 255 (24.6%) presented with RI. The characteristics of the two groups of patients are summarized in Table 1.

Kidney biopsy was performed in 35 cases. Diagnoses were myeloma cast nephropathy (n=13), amyloidosis (n=7), monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD, n=5), aspecific acute tubular necrosis (n=3), C3 glomerulonephritis (n=1) and isolated interstitial

fibrosis and tubular atrophy (n=1). Other biopsies were non-contributive (n=3) or led to differential diagnoses unrelated to underlying monoclonal gammopathy (n=2).

Within the kidney-impaired group, hemodialysis was required in 33/255 patients (12.9%). Diagnosis of AL amyloidosis associated with MM at the time of diagnosis was mentioned in 23/1038 cases (2.2%) with renal tropism in 13 of them.

As described in Table 1, patients with RI were older than patients without RI (median 72 vs 76 years, respectively,  $p<0.01$ ), presented with a higher frequency of free-light chain myeloma ( $p<0.01$ ) and were associated with higher proportion of myeloma-defining events (Supplemental Table). The ACE 27 comorbidity score was higher in this group ( $p<0.01$ ). Durie-Salmon prognostic score was not significantly different between the two groups ( $p=0.11$ ).

#### *Incidence of MM with renal impairment*

From 2002 to 2015, standardized incidence rate of MM was 2.5 per 100,000 person-years in our population. After splitting our population into renal impaired and non-renal impaired patients, standardized incidence rates for MM were then calculated as 0.5 and 1.9 per 100,000 person-years, respectively. Analysis of incidence trends showed a constant increase in MM incidence rate across our inclusion period, with a global annual percent change of +0.9%. In renal impaired MM patients, the annual percent change was +3% vs 0.5% in patients with normal kidney function. However, comparison between trends did not reach statistical significance (Figure 2,  $p>0.05$ ).

#### *First-line treatment eligibility*

In our cohort, 92% of patients (955/1038) received at least one line of chemotherapy (e.g. alkylating agents, anthracycline, PI and/or IMiDs), and 21.6% (224) were eligible for intensification with autologous stem cell transplantation (ASCT).

Among patients who received chemotherapy, 59.7% (570/955) were treated by PI and/or IMiDs. A bortezomib-based regimen was more frequently used in the RI group than in the control group (54.1 vs 42.8%, respectively,  $p<0.01$ ), while IMiDs were preferred in the absence of kidney injury (12.8 vs 29.7%,  $p<0.01$ ). The patients who did not receive these new-generation molecules were treated by alkylating agent-based regimen in 30% of cases and by anthracycline-based regimen in 10.3% of cases, without significant difference according to RI presence or no RI (31.7 vs 29.4%,  $p=0.64$  and 6.9 vs 11.3%,  $p=0.11$ , respectively).

After induction therapy, ASCT was carried out in 10.1% of patients in the RI group (22/218) vs 27.4% in the other group (202/737,  $p<0.01$ ).

The decision to start chemotherapy was negatively correlated with the presence of RI (85.5% in RI group vs 94.1% in no RI group, respectively,  $p<0.01$ ). In univariate analysis, the decision to initiate treatment by chemotherapy was negatively associated with RI, anemia, ACE 27 score 2-3 and age at diagnosis above the median value of 73 years. In multivariate analysis, all factors except anemia remained independently associated with an absence of initiation of treatment (Table 2).

#### *Standardized net survival according to renal status, patients' characteristics and treatments*

After three years of follow-up, the standardized net survival was significantly lower in patients with RI, with a median survival time of 21 months, compared to patients without RI in whom median survival time was not reached (Figure 3,  $p<0.01$ ).

Among MM patients with RI, baseline patients' characteristics associated with lower three-year net survival were age at diagnosis  $>73$  years (Supplemental Figure 1,  $p<0.01$ ) and ACE 27 score 2-3 (Supplemental Figure 2,  $p=0.02$ ). There was no difference in net survival according to patients' sex (Supplemental Figure 3,  $p<0.01$ ). Durie-Salmon score was not discriminant in this population (Supplemental Figure 4,  $p=0.61$ ). In patients with RI receiving chemotherapy, the use of PI and/or IMiDs was associated with a better outcome at three years compared to another regimen of treatment combining alkylating agents or anthracyclines (Figure 4, panel A,  $p<0.01$ ). Intensification with ASCT was also correlated with a better net survival (Figure 4, panel B,  $p<0.01$ ). These results were consistent in the control group (data not shown).

Interestingly, net survival between patients requiring hemodialysis did not differ significantly (Figure 5,  $p=0.10$ ). This result remained consistent after stratification on PI and/or IMiDs use (data not shown).

#### *Adjusted excess mortality rate dynamics in the three years following diagnosis*

After adjustment for confounding factors in our excess mortality estimation model, renal impairment, age, use of PI and/or IMiDs, ACE 27 score and ASCT were identified as independent factors associated with over-risk of excess mortality in the three years following

diagnosis. Time-dependent interaction between renal impairment and excess mortality rates during follow-up is represented in Figure 6 and Supplemental Figure 5. Strikingly, the over-risk of mortality in RI patients compared to patients with normal kidney function was consistent during the entire follow-up period. Relative risk of excess mortality was maximum in the first 6 months after diagnosis (Figure 6, panel A). The interaction between the use of PI and/or IMiDs and excess mortality was also time-dependent and represented a protective factor compared to other treatment regimens (Figure 6, panel B).

ACE 27 score 2-3 was associated with an excess mortality hazard ratio (HR) of 1.36 [standard error (SE) 0.10,  $p < 0.01$ ]. ASCT represented a protective factor (HR 0.40, SE 0.22,  $p < 0.01$ ). Taking patients under 62 years old as reference, 73-81 year-old and  $>81$  year-old patients presented with a higher excess mortality risk (HR 1.47, SE 0.19,  $p = 0.045$  and HR 2.33, SE 0.19,  $p < 0.01$ , respectively).

## **II. Patients' characteristics and clinical outcomes of multiple myeloma patients presenting with renal impairment: a single-center experience.**

In the second part of the study we focused on some specific nephrologic parameters in our institutional MM cohort, to identify factors involved in RI evolution. The primary objective of our study was to describe one-year survival of patients referred to our center for a MM with RI. The secondary objectives were: (i) to describe myeloma history of patients at the time of first nephrological contact and their hematologic and renal response to treatment, (ii) to compare survival within patients requiring hemodialysis to that of other patients, and (iii) to determine the factors associated with RI reversibility, with a focus on hemodialysis independence.

### *Description of the study population*

From January 2002 to July 2017, 165 medical cases were recorded in our institutional database as symptomatic MM. According to our selection criteria, 51 cases were excluded: 18 due to early loss of follow-up, 13 cases of MM with acute or chronic kidney injury unrelated to the hemopathy, 8 with missing clinical data, 6 MGRS, 2 MGUS, 2 SMM, 1 solitary plasmocytoma and 1 diagnosis made prior to the inclusion period. Finally, 114 patients were

included in our study. Around 90% (102/114) of patients were included after the beginning of 2009 (Figure 1, panel B). The characteristics of patients at the time of their first nephrological contact are summarized in Table 3.

Median age of all patients was 69 years with 25% of patients over 75 years old. 2/3 of patients presented with new-onset MM (n=75) and 1/3 with relapsing/refractory disease (n=39). Median time from diagnosis for relapsing/refractory patients was 32 months (range 1-202, 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile: 9-56). Patients received a median of two chemotherapy lines before the first contact with our unit.

Patients were addressed for acute kidney injury in 86% of cases, proteinuria with mild elevation in creatinine serum in 9% of cases, and chronic kidney disease in 5% of cases. The median estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 12.2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, with 38 patients (33.3%) requiring initiation of dialysis. 42 patients were exposed to at least one nephrotoxic drug in the days prior to AKI, mainly to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (56.8%), bisphosphonates (19.0%) and iodinated contrast media (11.9%).

Kidney biopsy was performed in 48 cases with the following diagnoses: myeloma cast nephropathy (n=26), amyloidosis (n=6), acute tubular necrosis (n=5), C3 glomerulonephritis (n=2), MIDD (n=2). The remaining samples were non-contributive, with mainly isolated interstitial fibrosis and tubular atrophy (n=7).

#### *First-line treatment*

During follow-up, 101/114 patients (88.6%) received at least one line of chemotherapy (*i.e.* alkylating agents, anthracycline, PI and/or IMiDs), with a median of 2 treatment lines (range 1-7, 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile: 1-3). Induction/ASCT was performed in 11 cases (9.6%).

Among patients who received chemotherapy, a large proportion received a bortezomib-based regimen (85/101, 84.2%). Fifty-two patients received a three-drug therapy combination: 17 (32.7%) melphalan prednisone bortezomib (MPV), 15 (28.8%) bortezomib cyclophosphamide dexamethasone (VCD), 12 (23.1%) bortezomib thalidomide dexamethasone (VTD), 4 (7.7%) bortezomib lenalidomide dexamethasone (VRd), 2 (3.8%) melphalan prednisone thalidomide (MPT), 1 (1.9%) ixazomib lenalidomide dexamethasone (IRd) and 1 (1.9%) bortezomib dexamethasone pabinostat (FVD). Plasmapheresis was used in

combination with chemotherapy in 21 cases (16 new-onset and 5 relapsing-refractory patients), with a median of 4.5 sessions (range 1-12).

Newly-diagnosed MM patients received chemotherapy in 96% of cases, while relapsing/refractory patients were treated in 74.4% of cases ( $p < 0.01$ ). Among treated patients, bortezomib-based regimens were more frequently used in new-onset MM patients than in relapsing/refractory patients (90.3 vs 69.0%, respectively,  $p = 0.01$ ), as well as three-drug combinations (56.0 vs 25.6%,  $p < 0.01$ ). ASCT was performed in 10 new-onset MM patients and 1 relapsing/refractory patient. There was no difference between groups according to the use of IMiDs, alkylating agents and anthracycline-based regimens (data not shown).

### *Treatment response*

Among patients who received chemotherapy, major renal response (*i.e.* at least renal PR and/or MR with hemodialysis discontinuation) was recorded in 53.5% of cases. Renal CR was recorded in 25.7% of cases and renal PR in 21.8%. Among the 38 patients who were on dialysis at diagnosis, 16 (42.1%) became dialysis independent. Patients' treatment regimens were bortezomib dexamethasone (VD,  $n = 10$ ), VTD ( $n = 2$ ), VRD ( $n = 2$ ), MPV ( $n = 1$ ) and VCD ( $n = 1$ ). Four patients underwent ASCT after hemodialysis withdrawal.

Factors associated with renal response in patients under chemotherapy were then analyzed using univariate analysis. Three-drug combination was more frequently associated with major renal response than a two-drug combination [OR 2.13, 95% confidence interval (CI) 1.01-5.05,  $p = 0.04$ ] and ASCT (OR 4.4, 95% CI 1.06-29.94,  $p = 0.04$ ). However, previous chronic kidney disease was negatively correlated with major renal response (OR 0.32, 95% CI 0.10-0.89,  $p = 0.03$ ). Finally, hematologic response  $\geq$ PR was strongly associated with renal response (OR 5.09, 95% CI 2.08-13.26,  $p < 0.01$ ). Indeed, ROC curve indicated that FLC reduction  $\geq 50\%$  after the first chemotherapy cycle predicted major renal response with a sensitivity of 86.5% and a specificity of 59.5% (area under curve 0.75,  $p < 0.01$ ). In multivariate analysis, only hematologic response and previous chronic kidney disease remained statistically significant (OR 6.81, 95% CI 2.33-22.88  $p < 0.01$  and OR 0.26, 95% CI 0.06-0.93,  $p = 0.04$ , respectively), as triplet therapy and ASCT were closely correlated with hematologic response.

In patients requiring hemodialysis, hematologic response and FLC reduction  $\geq 50\%$  were also associated with a higher probability of dialysis discontinuation ( $p < 0.01$ ).

### *Overall survival*

Sixty-three patients died during follow-up (all-cause mortality rate: 55.3%) and 32 patients died within one year of the first nephrological contact. Median follow-up time was 22.5 months (range 0.5-147, 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile: 8.5-43.3).

In untreated patients, survival was less than 25% after the first month of follow-up (range 0.5-11 months). The only factor associated with the absence of chemotherapy was the status of relapsing/refractory disease ( $p < 0.01$ ). There was no difference between treated and untreated patients according to age ( $p = 0.22$ ), R-ISS score ( $p = 0.35$ ), hypercalcemia ( $p = 0.82$ ), anemia ( $p = 0.16$ ), bone lesions ( $p = 0.21$ ), hemodialysis requirement ( $p = 0.62$ ) or preexisting chronic kidney disease ( $p = 0.93$ ). In patients who received chemotherapy, median overall survival time was 50 months.

In order to isolate factors associated with one-year overall survival, we excluded untreated patients from Cox proportional hazards regression model. Furthermore, intensification/ASCT could not be assessed because of the absence of death events in patients who received this treatment. Three risk factors were then identified: age at the time of renal injury, achievement of hematologic response  $\geq$ PR and achievement of major renal response (Table 4). In multivariate analysis, two factors remained independently associated with one-year overall survival: hematologic response (HR 0.13, 95% CI 0.03-0.43,  $p < 0.01$ ) and renal response (HR 0.27, 95% CI 0.06-0.90,  $p = 0.03$ ).

### *Effect of hemodialysis-requirement on prognosis*

Thirty-eight patients required hemodialysis initiation: 23 in the new-onset MM group and 15 in the relapsing/refractory myeloma group. Median age of patients who required hemodialysis was 69 years (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile: 62-75 years). All patients received hemodialysis with regular filters except for 7 patients who received high cut-off hemodialysis.

After excluding untreated patients, we aimed to determine the overall survival of patients regarding their initial dialysis dependence at the first contact with the nephrological reference center. Overall survival of hemodialyzed patients at the time of inclusion was significantly lower at one year (Figure 7, panel A,  $p < 0.01$ ), and when considering the whole follow-up period (Figure 7, panel B,  $p < 0.01$ ). Patients who achieved hemodialysis-withdrawal presented with comparable survival to non-hemodialyzed patients.

## DISCUSSION

Our study aimed to provide data concerning the prognostic impact of renal impairment in MM patients, in a two-scale perspective. Within the 1038 medical files reviewed in our population-based study, 24.6% of patients newly-diagnosed with MM presented with RI according to IMWG criteria, with a minority of patients requiring hemodialysis initiation, which is consistent with the literature (2). Conversely, AL amyloidosis was only reported in 2.2% of cases, which can be explained by the absence of its systematic record in our registry. From 2002 to 2015, MM incidence rate constantly increased, with an annual percent change of +0.9% in our study, which is consistent with the epidemiological trends reported worldwide (7,17). However, the number of studies evaluating specifically the incidence of myeloma-related kidney injury remains very limited. Our results showed an increasing incidence trend of +3% per year for MM with RI, compared to +0.5% per year for MM without RI. Nevertheless, there was no statistical significance between these two progressions. As our registry exhaustively recorded all MM cases during this period, the absence of difference can hardly be explained by a lack of power. Further studies with longer follow-up time are still needed to explain this observation, as a RI breakthrough in MM patients would represent a real matter of concern.

Patients with RI presented a higher risk of combined myeloma complications at the time of diagnosis, such as anemia and hypercalcemia. This phenomenon can be explained by the high tumor burden often associated with RI (18).

ACE 27 score was evaluated in hematologic malignancies such as myelofibrosis (19), and represents an interesting comorbidity-grading tool. To our knowledge, this score has never been evaluated in MM. In our study, patients with RI presented with more severe comorbidities than non-renal impaired patients, as illustrated by a higher ACE 27 score. These discrepancies could possibly lead to a high propensity of developing acute kidney injury. As comorbidities included in the ACE 27 survey were not directly available, detailed analyses of discrepancies between patients could not be made. Also, severe renal impairment or acute hemodialysis were included in the score, and could have overestimated this evaluation. However, ACE 27 still represented an independent factor associated with net survival after adjustment on renal impairment. This evaluation remains to be evaluated in interventional studies to assess its utility in therapeutic choices and eventually generalize its use in routine.

Regarding prognostic surveys, our two studies illustrated that Durie-Salmon and R-ISS scores were not discriminant in patients with RI. Indeed, close to 70% of patients included in the population-based study were Durie-Salmon stage 3, regardless of the presence of kidney injury. This high proportion can be explained by the high sensitivity of recent imaging techniques which can easily detect more than 3 osteolytic lesions and therefore lead to stage 3 classification of patients. On the other hand, R-ISS score presents an important bias in presence of RI, as beta-2-microglobulin and serum albumin levels are closely correlated with kidney function, interfering with tumor burden estimation by the score (20).

As largely described in the literature, aging is associated with MM and RI occurrence, and with a higher risk of comorbidities. Evaluating precisely the factors associated with survival in MM patients was then challenging. Using Pohar Perme epidemiological approach, we were able to estimate the excess mortality rate observed in MM patients, after general population-matching with the same age, sex, year of diagnosis and geographical localization. In univariate analysis, our study showed that RI, age, ACE 27 score 2-3, use of PI and/or IMiDs and ASCT were significantly associated with net survival. Analysis of changes in the relative risk of excess mortality showed that the negative effect of RI on prognosis was consistent during the three years following MM diagnosis. Notably, RI was strongly associated with excess mortality in the first six months after diagnosis, with a relative risk of excess mortality above 4 in the first month. The inner negative impact on the prognosis of acute kidney injury in hospitalized patient, regardless of etiology, has already been described in several studies (21,22). In the context of MM, this phenomenon could also be related to first-line treatment choice: patients with RI usually receive low-dose chemotherapy in order to reduce toxicity risk. Moreover, our results showed that RI was associated with a less frequent initiation of chemotherapy, alongside age and comorbidities. However, net survival was significantly higher in patients who received effective molecules such as bortezomib and IMiDs, as described by other teams (6,23). ASCT was less frequently performed in patients with RI than in patients with normal kidney function. However, ASCT was strongly associated with better prognosis in RI patients, suggesting that patients with RI could still represent solid candidates for intensification procedure. These results support the need for close hematological and nephrological cross-talk in order to optimize treatment decision-making in these high-risk patients.

In our population-based study, hemodialysis was not associated with poor survival rates. Data concerning outcomes for patients with MM requiring hemodialysis remain scarce in the literature. Indeed, all large intervention studies to date excluded patients with an estimated glomerular filtration rate  $<15\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  and/or requiring hemodialysis. In a population-based study conducted by Evison *et al.* in England between 2006 and 2014, 36,000 newly-diagnosed MM patients were included. Among them, 1240 required hemodialysis initiation in the first month after diagnosis. An increased mortality rate was observed in patients requiring dialysis with a median survival of 1.4 years compared to 3 years in the non-dialysis group (4). Hopefully, several teams (6,11) have highlighted a significant improvement in survival of hemodialyzed MM patients with the generalization of bortezomib use. However, testing the impact of novel therapeutics on net survival in hemodialyzed patients was not achievable in our study because of too small effectives. Furthermore, hemodialyzed patients' prognosis is strongly correlated with the persistence or not of dialysis dependence, as described in our observational study. Indeed, the prognosis of patients in whom dialysis could be discontinued was satisfactory, with a median overall survival time above 4 years. In patients remaining on dialysis, median overall survival was 12 months, with similar results described from the French Renal Epidemiology and Information Network Registry for the 2002-2011 period (24).

In our observational study, factors associated with renal recovery could be described. Our results emphasize that the strongest factor associated with major renal response was hematologic response, which represents the main goal of MM treatment strategies. In this manner, and in accordance with Dimopoulos *et al.*, triplet utilization was positively associated with renal recovery (25), as well as ASCT. These two treatment regimens were indeed associated with the best response rates in clinical routine, even in renal impaired patients (23). The impact of renal recovery and hematologic response were confirmed in multivariate analysis. These two therapeutic milestones were independently associated with a better one-year overall survival.

The strength of our population-based study lies in its robust statistical methodology. To our knowledge, this is the first study using Pohar-Perme method to evaluate the specific impact of RI on net survival in MM patients. Adjustment on the general population as well as confounding factors allowed for a precise and bias-limited evaluation of factors associated with excess mortality in our local population.

Our observational study provided detailed data on the daily practice of our Nephrology reference center, with complementary results on specific topics, such as renal recovery and treatment regimen. This analysis also included refracting/refractory patients and was conducted until recent years (2017). However, this observational study presents classical limitations related to its retrospective and monocentric characteristics.

## **CONCLUSION**

In our analysis combining two populations, renal impairment was confirmed as a negative prognostic factor in MM patients. Incidence of MM with RI at diagnosis did not increase significantly compared to overall MM incidence during our inclusion period. However, RI was independently associated with lower three-year net survival in newly-diagnosed patients. In order to reach hematologic and renal responses, factors associated with longer overall survival, patients with RI should receive an effective treatment regimen combining three molecules as frequently as possible and eligibility to ASCT should be systematically discussed.

## BIBLIOGRAPHY

1. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 88 p.
2. Dimopoulos MA, Terpos E, Chanan-Khan A et al. Renal impairment in patients with multiple myeloma: a consensus statement on behalf of the International Myeloma Working Group. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 4976–4984.
3. Tsakiris DJ, Stel VS, Finne P 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 ERA-EDTA Registry study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2010; 25: 1200–1206.
4. Evison F, Sangha J, Yadav P et al. A population-based study of the impact of dialysis on mortality in multiple myeloma. *British Journal of Haematology* 2018; 180: 588–591.
5. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nature Reviews. Nephrology* 2011; 8: 43–51.
6. Uttervall K, Duru AD, Lund J 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: e101819.
7. Cowan AJ, Allen C, Barac A et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncology* 2018;
8. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291: 2441–2447.
9. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology* 2014; 15: e538-548.
10. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975; 36: 842–854.
11. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1544–1557.
12. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet. Oncology* 2016; 17: e328–e346.
13. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of*

- Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 2015; 33: 2863–2869.
14. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine* 2000; 19: 335–351.
  15. Perme MP, Stare J, Estève J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics* 2012; 68: 113–120.
  16. Pavlič K, Perme MP. On comparison of net survival curves. *BMC medical research methodology* 2017; 17: 79.
  17. Turesson I, Bjorkholm M, Blimark CH, Kristinsson S, Velez R, Landgren O. Rapidly changing myeloma epidemiology in the general population: increased incidence, older patients, and longer survival. *European Journal of Haematology* 2018;
  18. Sakhuja PV, Jha V, Varma S et al. Renal Involvement in Multiple Myeloma: A 10-Year Study. *Renal Failure* 2000; 22: 465–477.
  19. Bartoszko J, Panzarella T, McNamara CJ et al. Distribution and Impact of Comorbidities on Survival and Leukemic Transformation in Myeloproliferative Neoplasm-Associated Myelofibrosis: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2017; 17: 774–781.
  20. Rajkumar SV. Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. *American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting* 2016; 35: e418-423.
  21. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2013; 8: 347–354.
  22. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical Care Medicine* 2006; 34: 1913–1917.
  23. Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH 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: 148–154.
  24. Decourt A, Gondouin B, Delaroziere JC et al. Trends in Survival and Renal Recovery in Patients with Multiple Myeloma or Light-Chain Amyloidosis on Chronic Dialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2016; 11: 431–441.
  25. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *American Journal of Hematology* 2016; 91: 499–502.

## TABLES

**Table 1. Baseline characteristics of patients in the population-based study (n=1038).**

Characteristics	Patients without RI (n=783)	Patients with RI (n=255)	p-value
<b>Age</b> (median, 25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> percentile)	72 (61-80)	76 (67-84)	<b>&lt;0.01</b>
<b>Sex</b>			0.21
- Male	419 (53.5%)	148 (58.0%)	
- Female	364 (46.5%)	107 (42.0%)	
<b>Myeloma type</b>			<b>&lt;0.01</b>
- Whole immunoglobulin	676 (86.3%)	172 (67.5%)	
- <b>Light chain only</b>	107 (13.7%)	83 (32.5%)	
<b>Light chain isotype</b>			<0.01
- Kappa	515 (65.8%)	136 (53.3%)	
- Lambda	239 (30.5%)	97 (38.0%)	
- Missing data	29 (3.7%)	22 (8.6%)	
<b>Secreted monoclonal immunoglobulin</b> (n, % of whole immunoglobulin myeloma)			0.45
- IgG	488 (62.3%)	124 (48.6%)	
- IgA	177 (22.6%)	42 (16.5%)	
- IgD	6 (0.6%)	3 (1.2%)	
- IgM	4 (0.5%)	0 (0%)	
- Missing data	2 (0.3%)	3 (1.2%)	
<b>Number of non-kidney related criteria present at diagnosis</b>			<b>&lt;0.01</b>
- 0	63 (8.0%)	17 (6.7%)	
- 1	499 (63.7%)	84 (32.9%)	
- 2	197 (25.2%)	197 (37.6%)	
- 3	24 (3.1%)	58 (22.8%)	
<b>ACE 27 score</b>			<b>&lt;0.01</b>
- 0	203 (25.9%)	42 (16.5%)	
- 1	350 (44.7%)	105 (41.2%)	
- 2	128 (20.2%)	57 (22.4%)	
- 3	83 (9.2%)	51 (20%)	
<b>Durie-Salmon Stage</b>			0.11
- 1	107 (13.7%)	23 (9.0%)	
- 2	135 (17.2%)	41 (16.1%)	
- 3	541 (69.1%)	191 (74.9%)	

RI: renal impairment. ACE 27: Adult Comorbidity Evaluation 27.

**Table 2. Univariate and multivariate analyses of factors associated with the absence of initiation of chemotherapy in the population-based study, using a logistic regression model.**

<b>Univariate analysis variables</b>	<b>Odds ratio (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
<b>Age at diagnosis &gt;73 years</b>	<b>5.38 (3.07-10.08)</b>	<b>&lt;0.01</b>
Sex (M vs F)	1.15 (0.73-1.83)	0.54
<b>CRAB criteria</b>		
- Hypercalcemia	1.61 (0.89-2.77)	0.11
- <b>Renal impairment</b>	<b>2.72 (1.71-4.29)</b>	<b>&lt;0.01</b>
- <b>Anemia</b>	<b>2.40 (1.50-3.91)</b>	<b>&lt;0.01</b>
- Bone lesions	1.34 (0.73-2.67)	0.36
<b>ACE 27 score 2-3</b>	<b>2.54 (1.61-4.00)</b>	<b>&lt;0.01</b>
Durie-Salmon stage (3 vs 1)	0.56 (0.31-1.07)	0.11
Period of diagnosis (2008-2015 <i>versus</i> 2002-2007)	1.22 (0.76-1.99)	0.42
<b>Multivariate analysis</b>		
<b>Age at diagnosis &gt;73 years</b>	<b>4.23 (2.38-8.05)</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Presence of renal impairment</b>	<b>2.14 (1.31-3.49)</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>ACE 27 score 2-3</b>	<b>1.74 (1.08-2.79)</b>	<b>0.02</b>
Anemia	1.46 (0.88-2.45)	0.15

CI: confidence interval. ACE 27: Adult Comorbidity Evaluation 27.

**Table 3. Characteristics of patients included in the observational study (n=114).**

<b>Characteristics</b>	
Age, median (IQR)	69 (62-75)
Sex	
- Male	73 (64.0%)
- Female	41 (36.0%)
<b>Medical history</b>	
- High blood pressure	56 (50.5%)
- Diabetes	19 (13.2%)
- Preexisting chronic kidney disease (eGFR <60mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	23 (20.2%)
- Known MGUS or SMM	10 (8.8%)
<b>Multiple myeloma</b>	
Myeloma type	
- Whole immunoglobulin	68 (60.0%)
- Light chain	46 (40.0%)
Light chain isotype	
- Kappa	58 (50.9%)
- Lambda	56 (49.1%)
Serum involved-free light chain level, median (IQR), mg/L	2860 (516-6403)
Bone marrow plasma cells, median (IQR), % <sup>(1)</sup>	40 (23-68)
β2-microglobulin >5.5mg/L, No./total (%)	36/52 (69.2%)
LDH level above the upper limit of normal, No./total (%)	44/79 (55.7%)
Albumin, median (IQR), g/L	32.9 (26.9-37.2)
C-reactive protein, median (IQR), mg/L	17.4 (7.9-52)
Cytogenetics, No./total (%)	
- Standard risk	45/57 (78.9%)
- High risk <sup>(2)</sup>	12/57 (21.1%)
R-ISS score, 1/2/3/NA, % <sup>(1)</sup>	6.1/32.5/27.2/34.2
Associated CRAB criteria	
- Hypercalcemia	29 (25.4%)
- Anemia	85 (74.6%)
- Bone lesions	70 (61.4%)
<b>Kidney presentation</b>	
Serum creatinine, median (IQR), μmol/L	381.5 (230.0-648.5)
eGFR, median (IQR), mL/min/1.73m <sup>2</sup> <sup>(3)</sup>	12.2 (7.3-23.3)
Ratio of urine protein to creatinine, median (IQR), mg/mmol	315.9 (150.5-607.4)
Ratio of urine albumin to protein, median (IQR), %	7.1 (2.8-24.7)
Exposure to at least one AKI-precipitating drug <sup>d</sup>	42 (36.8%)

AKI: acute kidney injury. eGFR: estimated glomerular filtration rate. IQR: interquartile range. LDH : lactate dehydrogenase. MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance. NA: non-available data. R-ISS: revised international staging system SMM: smoldering multiple myeloma.

(1) Data from the initial diagnosis were considered for relapsing/refractory multiple myeloma cases. (2) Presence of at least one of the following abnormalities: del(17p), t(4;14) or t(14;16). (3) Calculated from the Modified Diet in Renal Disease formula. (4) Nonsteroidal anti-inflammatory, bisphosphonates, iodinated contrast media, anticalcineurin inhibitors, and/or high-dose amoxicillin.

**Table 4. Univariate and multivariate analyses of factors associated with one-year overall survival in treated patients in the observational study, using Cox proportional hazards regression model.**

Univariate analysis variables	Hazard ratio (95% CI)	p-value
<b>Patients' characteristics</b>		
- Sex (male vs female)	2.35 (0.85-8.24)	0.10
- <b>Age at renal injury episode <sup>(1)</sup></b>	<b>1.63 (1.04-2.69)</b>	<b>0.03</b>
<b>Multiple myeloma</b>		
- Whole immunoglobulin vs light chain	1.40 (0.56-3.77)	0.47
- Relapsing/refractory vs new-onset	2.09 (0.81-5.17)	0.12
- R-ISS score (3 vs 1)	1.39 (0.25-25.98)	0.75
- Hypercalcemia	2.14 (0.83-5.30)	0.11
- Anemia	3.42 (0.98-21.59)	0.05
- Bone lesions	1.10 (0.42-3.20)	0.85
<b>Kidney presentation</b>		
- eGFR <sup>(2)</sup>	0.97 (0.93-1.00)	0.06
- Hemodialysis initiation	2.00 (0.79-4.97)	0.14
- Urine protein specificity (glomerular vs tubular)	1.72 (0.39-5.62)	0.43
<b>Treatment</b>		
- Bortezomib-based regimen	3.63 (0.75-65.28)	0.13
- IMiD-based regimen	0.73 (0.21-2.00)	0.56
- Three-drug therapy vs double-drug	0.64 (0.25-1.59)	0.34
- Plasmapheresis	1.04 (0.30-2.88)	0.94
- High-cutoff hemodialysis	2.79 (0.65-8.48)	0.15
<b>Treatment response</b>		
- <b>Renal response <math>\geq</math>PR and/or MR with hemodialysis discontinuation</b>	<b>0.13 (0.03-0.40)</b>	<b>&lt;0.01</b>
- <b>Hematologic response <math>\geq</math>PR after the first line of treatment</b>	<b>0.08 (0.02-0.26)</b>	<b>&lt;0.01</b>
<b>Multivariate analysis</b>		
Age at renal injury episode <sup>(1)</sup>	1.34 (0.86-2.26)	0.21
<b>Renal response <math>\geq</math>PR and/or MR with hemodialysis discontinuation</b>	<b>0.27 (0.06-0.90)</b>	<b>0.03</b>
<b>Hematologic response <math>\geq</math>PR after the first line of treatment</b>	<b>0.13 (0.03-0.43)</b>	<b>&lt;0.01</b>

CI: confidence interval. eGFR: estimated glomerular filtration rate. IMiD: immunomodulatory drug. MR: minor response. PR: partial response. R-ISS: revised international staging system.

(1) Each ten-year increase. (2) Each additional mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

## FIGURE LEGENDS

**Figure 1. Flow chart of the population-based study (panel A) and the observational study (panel B).** MM: multiple myeloma. MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance. MGRS: monoclonal gammopathy of renal significance. RI: renal impairment.

**Figure 2. Trends of age-standardized incidence rate between multiple myeloma patients with and without renal impairment, in the population-based study.** Results are expressed in annual percent change (APC).

**Figure 3. Three-year standardized net survival of patients with multiple myeloma according to their renal status at the time of diagnosis, in the population-based study (n=1038).**

**Figure 4. Three-year net survival according to the first-line treatment procedure in patients with renal impairment eligible for chemotherapy, in the population-based study (n=218).**

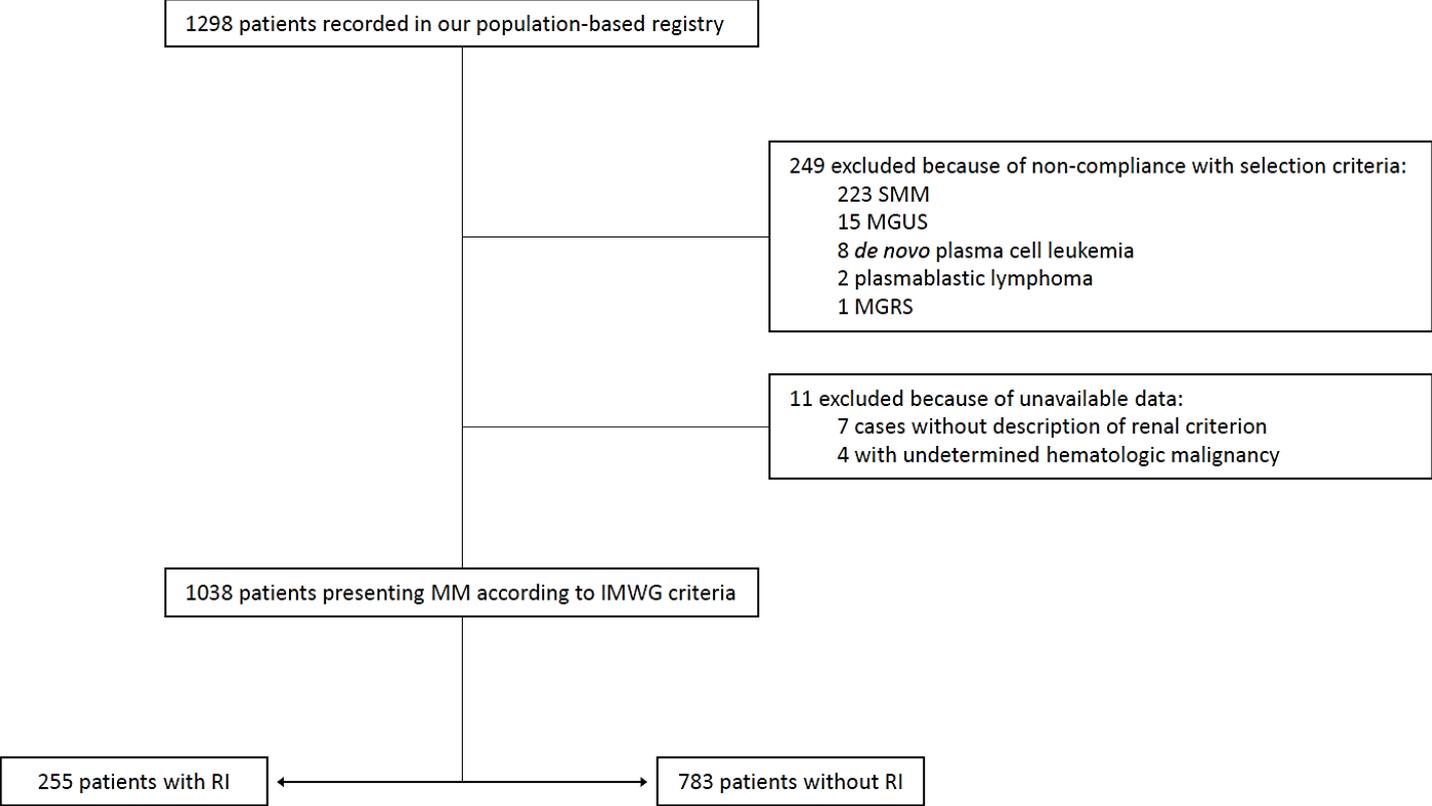
**Figure 5. Three-year net survival according to the hemodialysis requirement at diagnosis in patients eligible for chemotherapy, in the population-based study (n=218).**

**Figure 6. Three-year excess mortality risk dynamics in patients according to RI presence and use of PI and/or IMiDs, in patients eligible for chemotherapy, after adjustment for confounding factors (n=955).** RI: renal impairment. PI: proteasome inhibitors. IMiDs: immunomodulatory drugs. Panel A represents excess mortality rates in patients with and without RI. Y-axis is expressed in percentage of over-risk of excess mortality compared to the general population reference-level of 0. Panel B represents excess mortality rates in patients treated by PI and/or IMiDs compared to other regimens.

**Figure 7. Overall survival of patients according to the requirement of hemodialysis in patients who were eligible for chemotherapy, in the observational study (n=101).** HD: hemodialysis. One-year (panel A) and long-term (panel B) overall survival of hemodialyzed patients at the first renal contact. Patients were split according to hemodialysis discontinuation or chronic dependence.

**Figure 1**

**A.**



**B.**

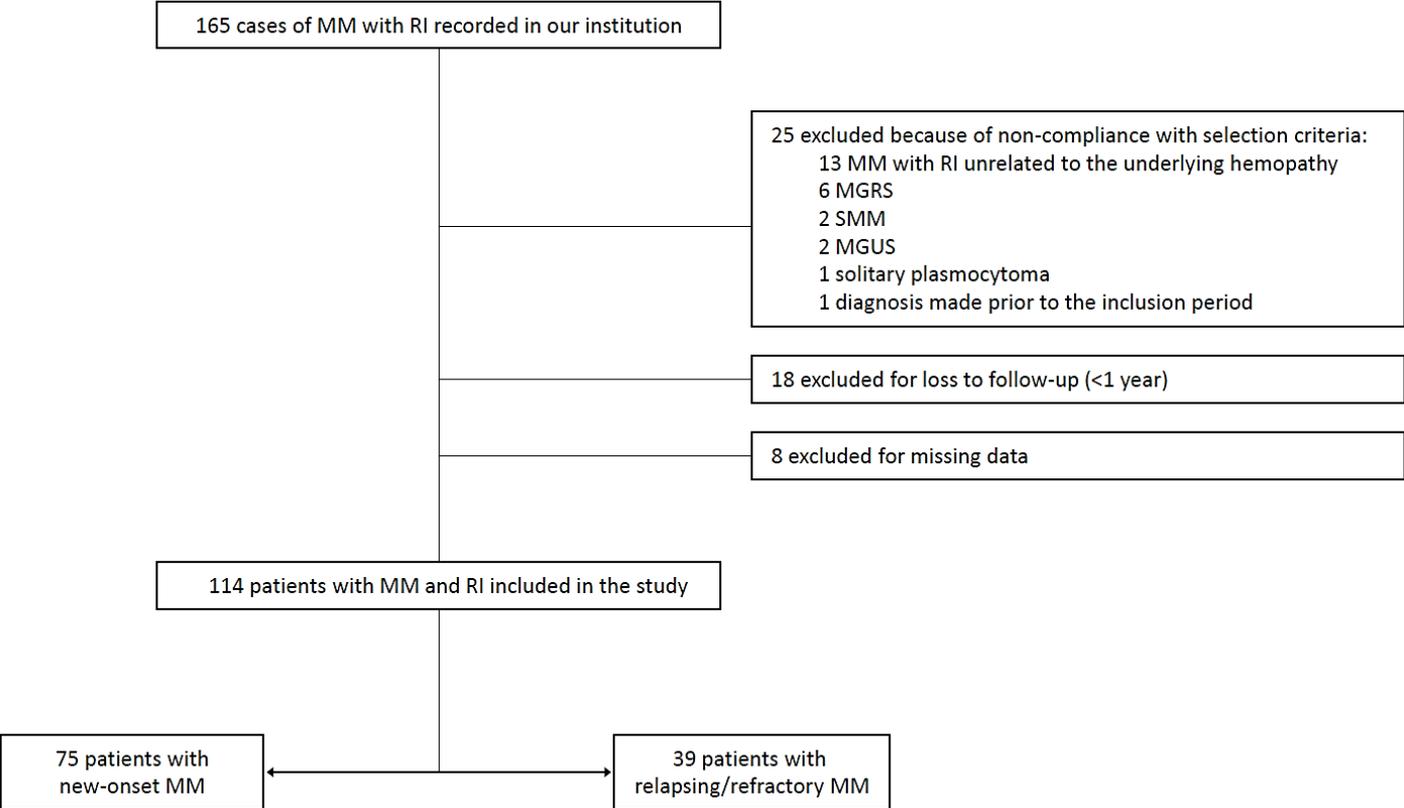


Figure 2

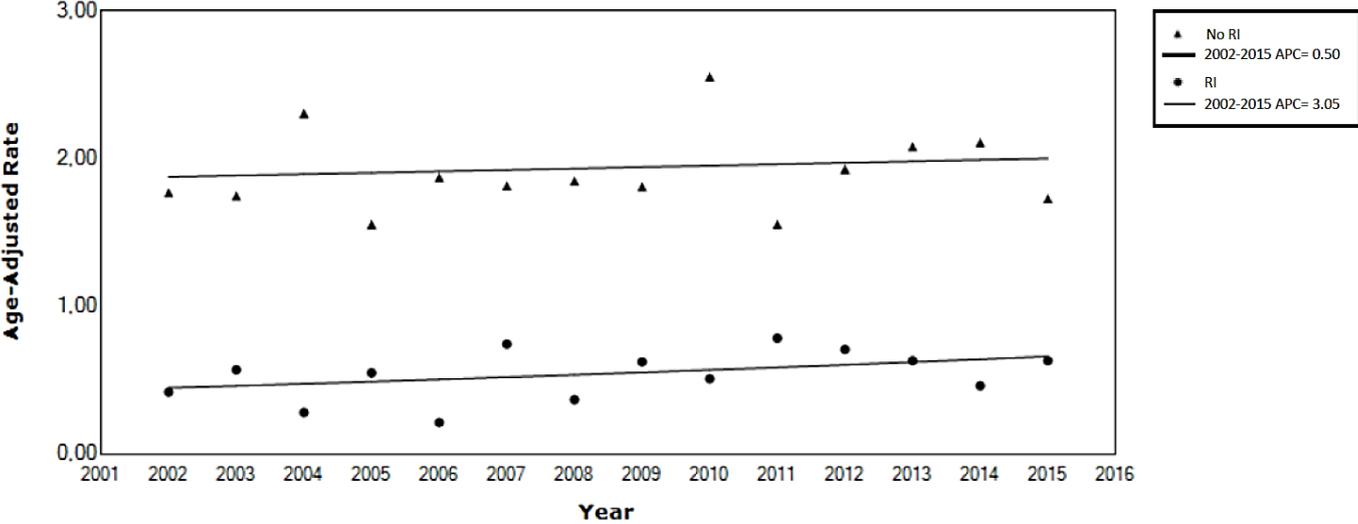
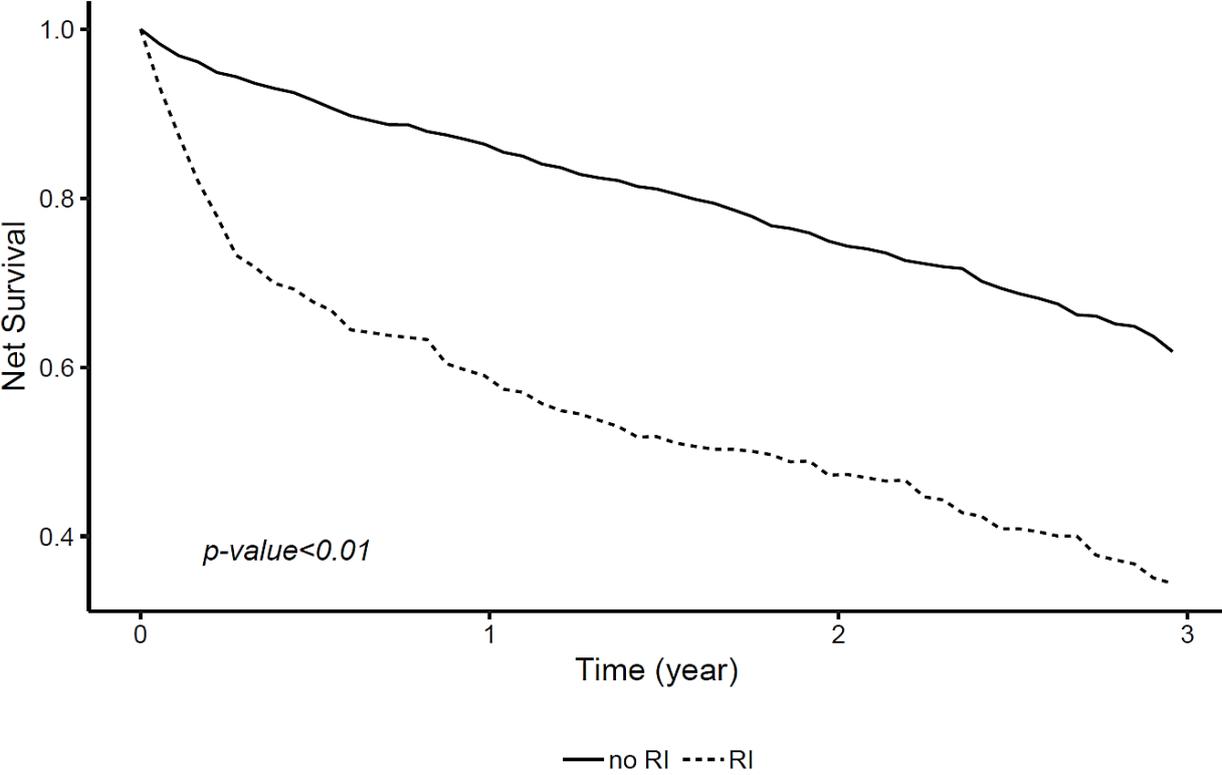
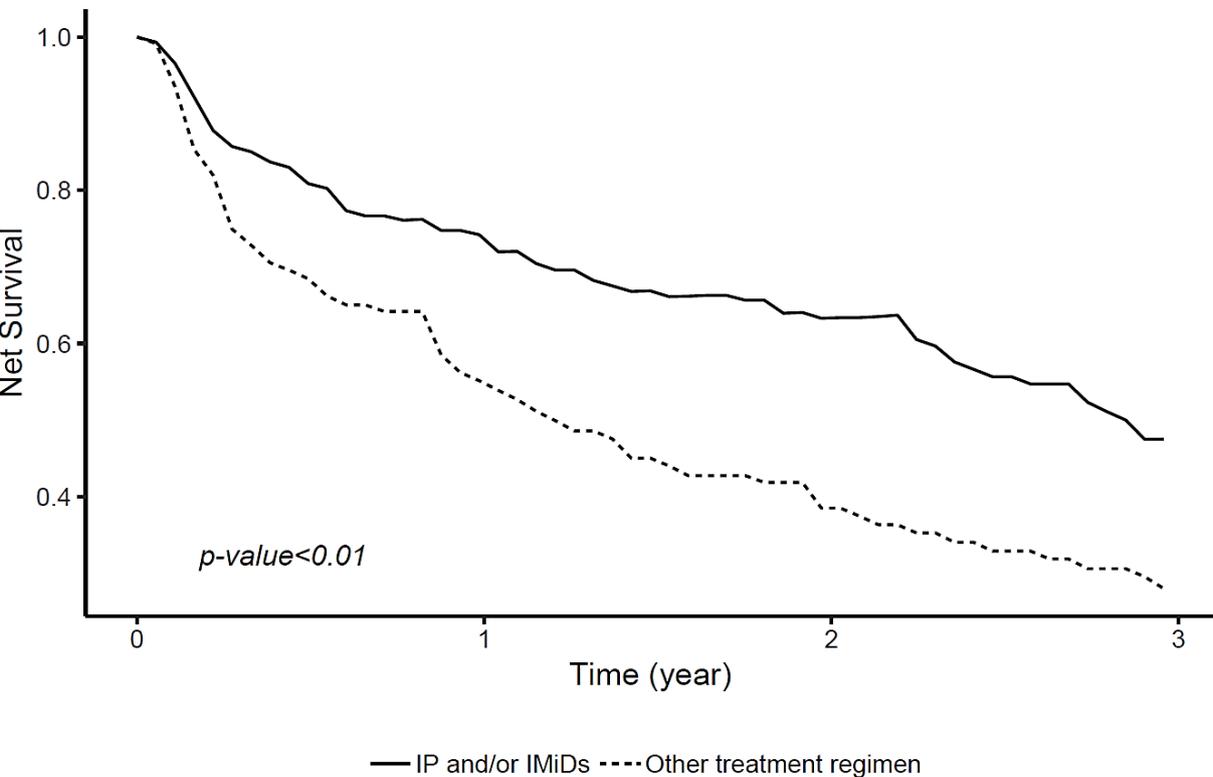


Figure 3



**Figure 4**

**A.**



**B.**

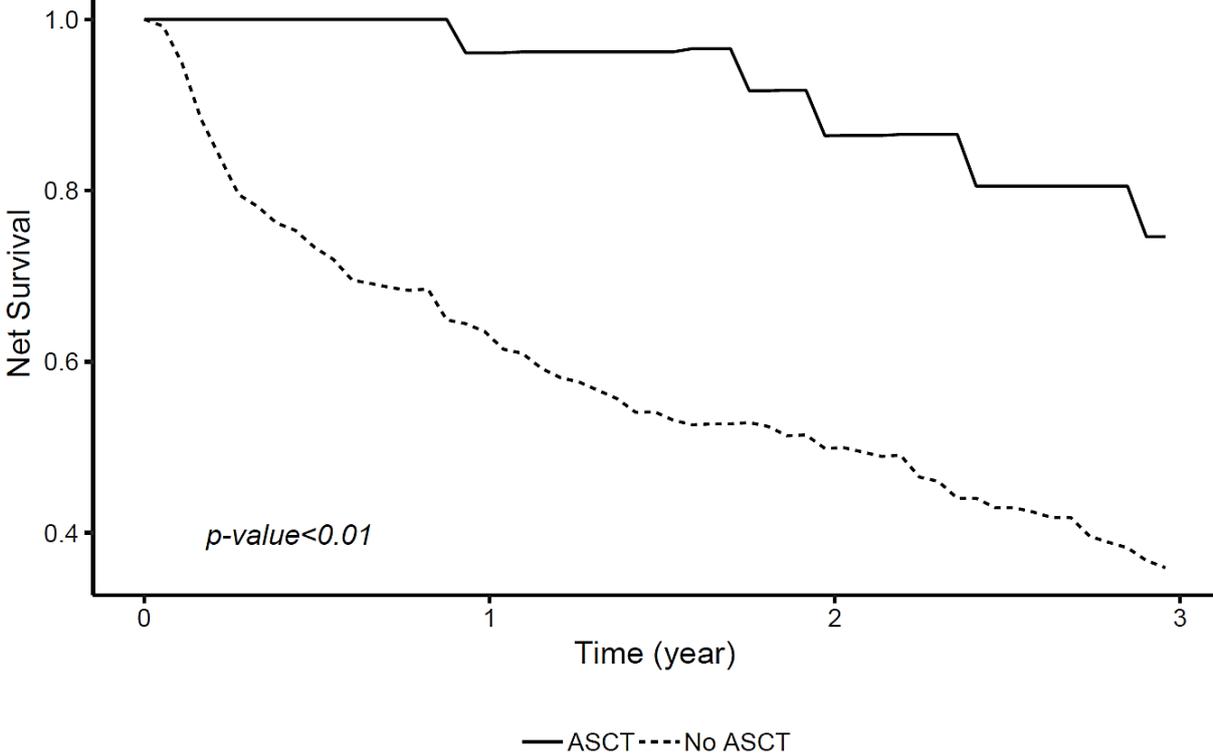
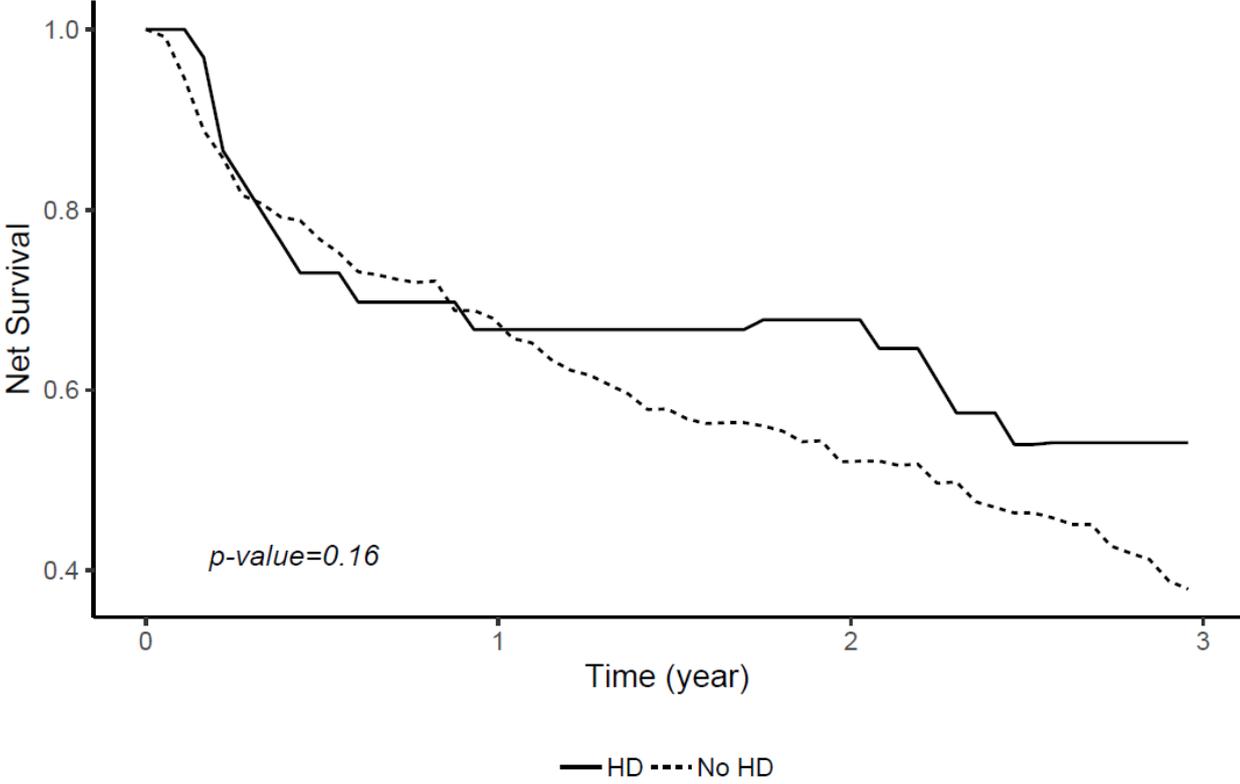
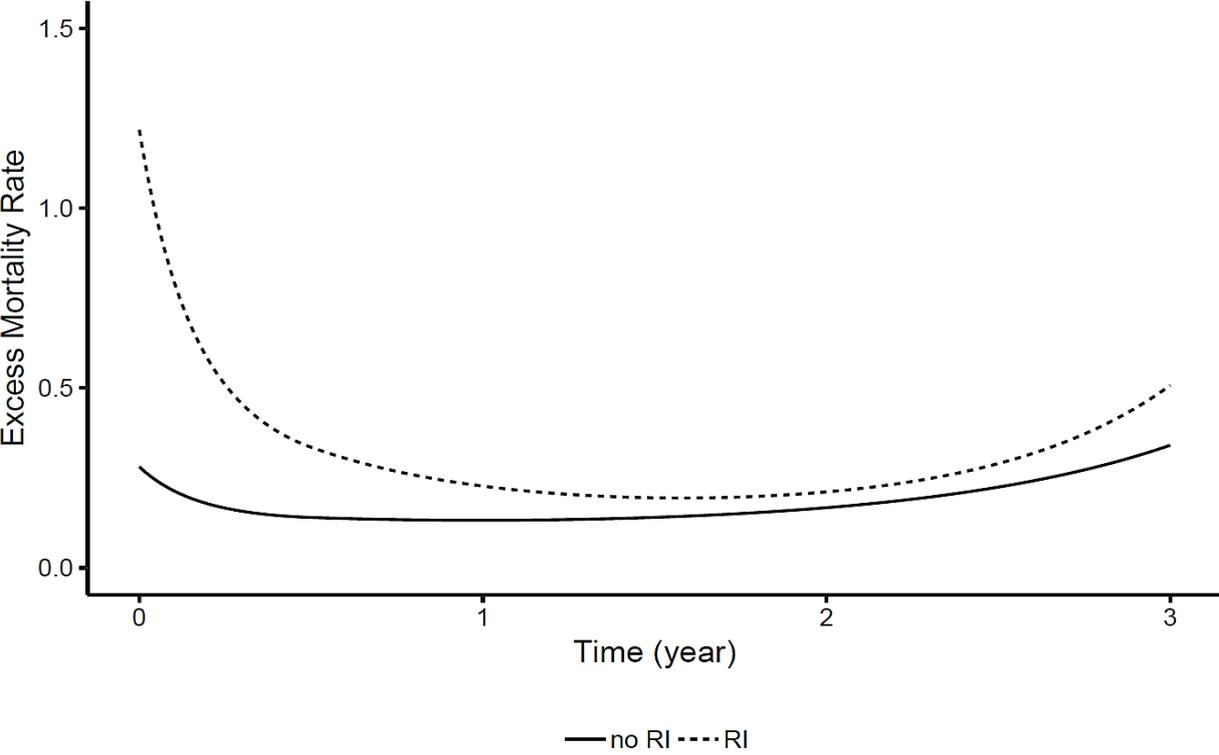


Figure 5



**Figure 6**

**A.**



**B.**

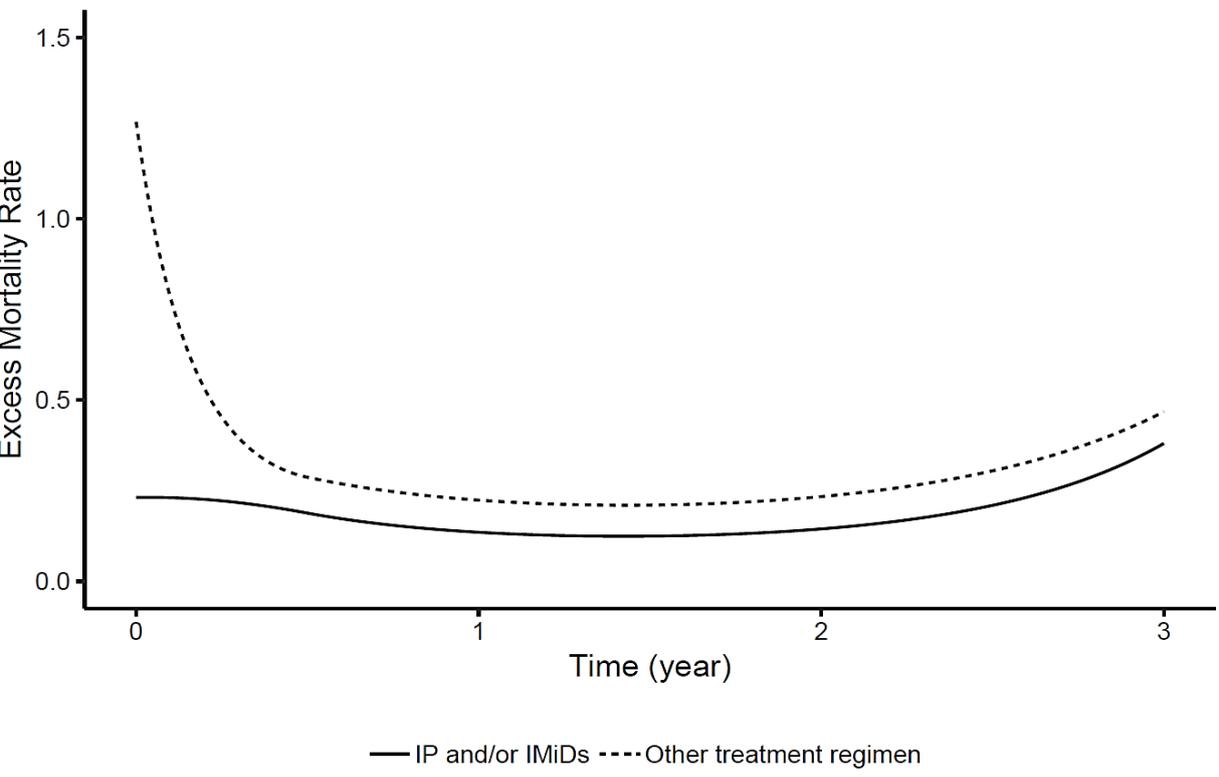
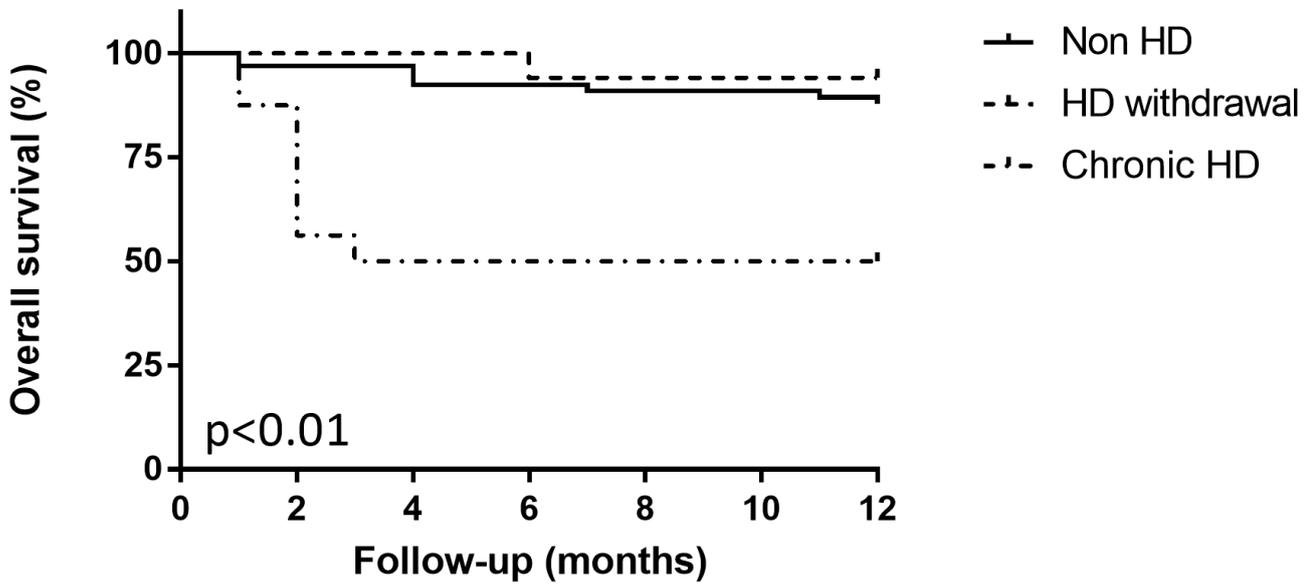
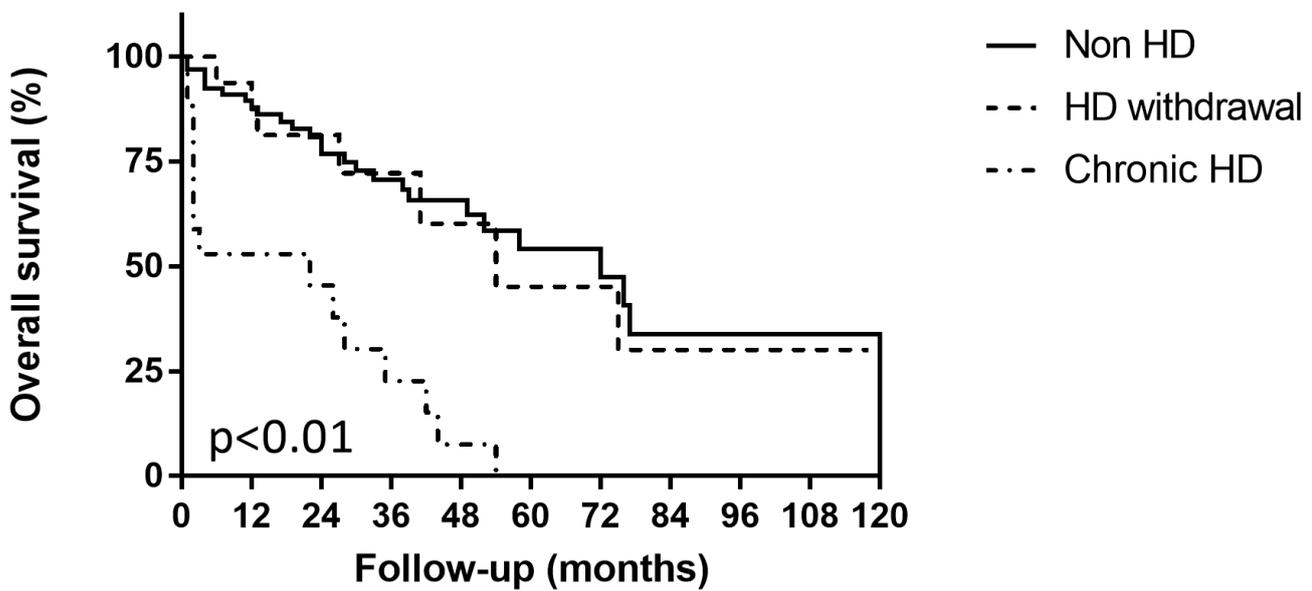


Figure 7

A.



B.



## SUPPLEMENTAL MATERIALS

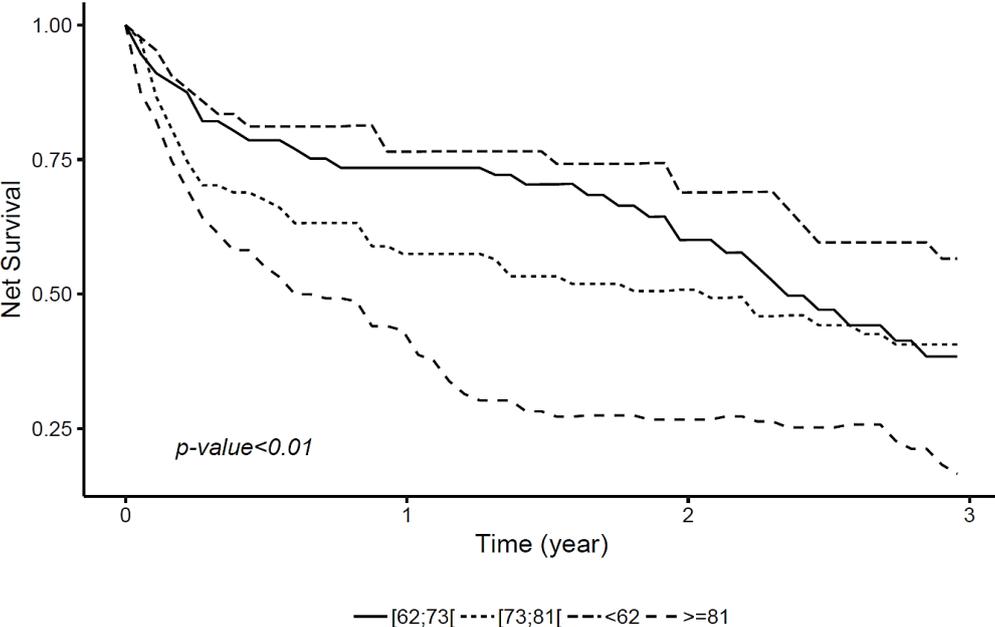
**Supplemental Table. Comparison of myeloma-related complications between patients with and without renal impairment.**

<b>CRAB criteria</b>	<b>Patients without RI (n=783)</b>	<b>Patients with RI (n=255)</b>	<b>p-value</b>
Hypercalcemia	57 (7.3%)	98 (38.4%)	p<0.01
Missing data	6 (0.8%)	7 (2.7%)	
Anemia	315 (40.2%)	184 (72.2%)	p<0.01
Missing data	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Bone lesions	595 (76.0%)	169 (66.3%)	p<0.01
Missing data	24 (3.1%)	18 (7.1%)	

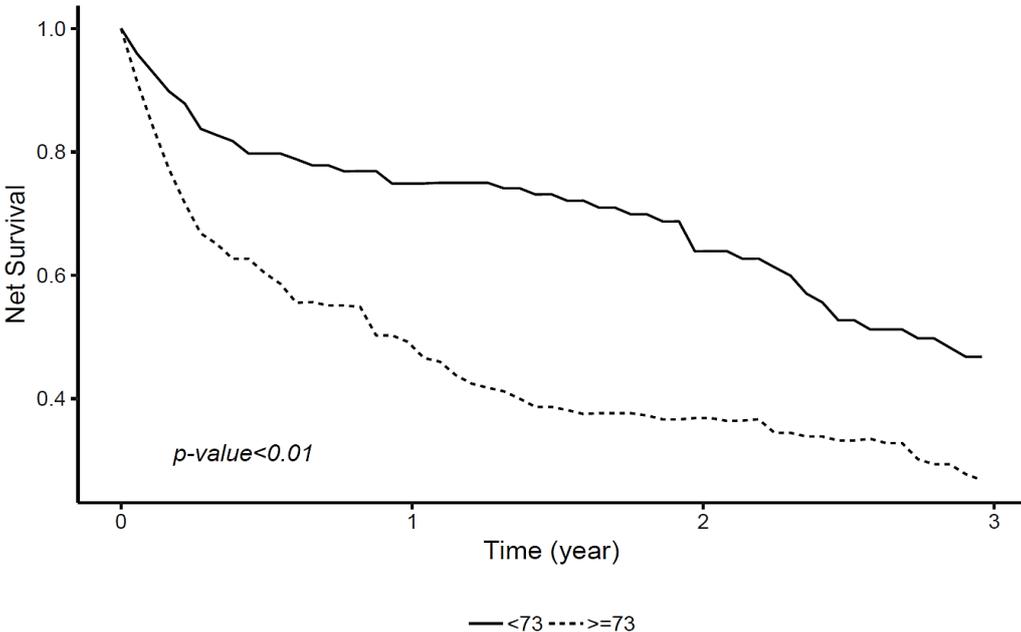
RI: renal impairment.

**Supplemental Figure 1. Three-year standardized net survival of patients with multiple myeloma according to their age at the time of diagnosis, in the population-based study (n=1038).** Net survival was analyzed by splitting patients' population into quartiles according to age distribution (panel A). The analysis was repeated by splitting patients' population according to median age value of 73 year-old (panel B).

**A.**

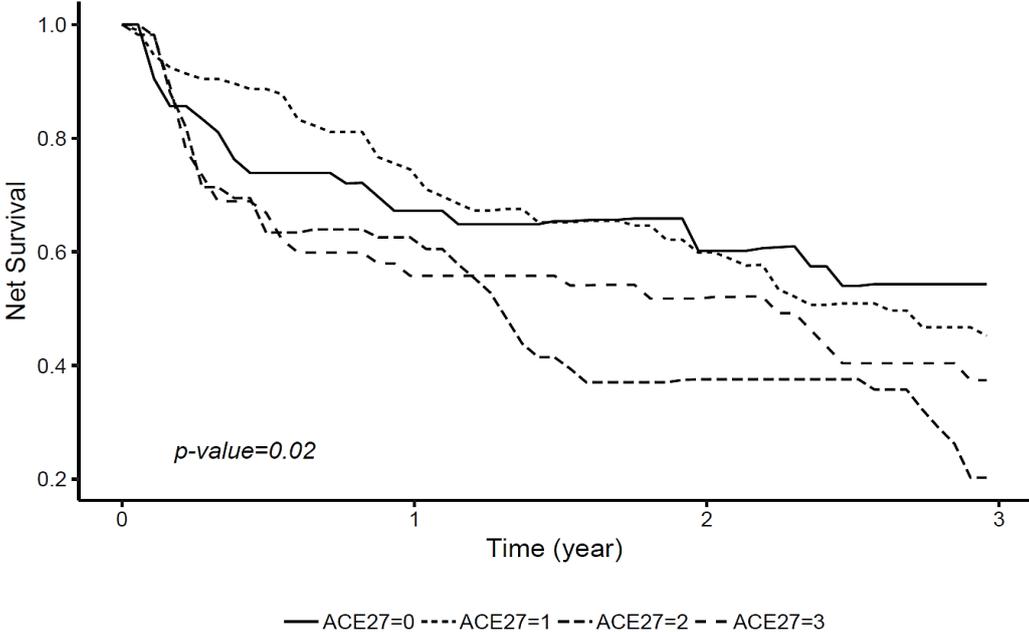


**B.**

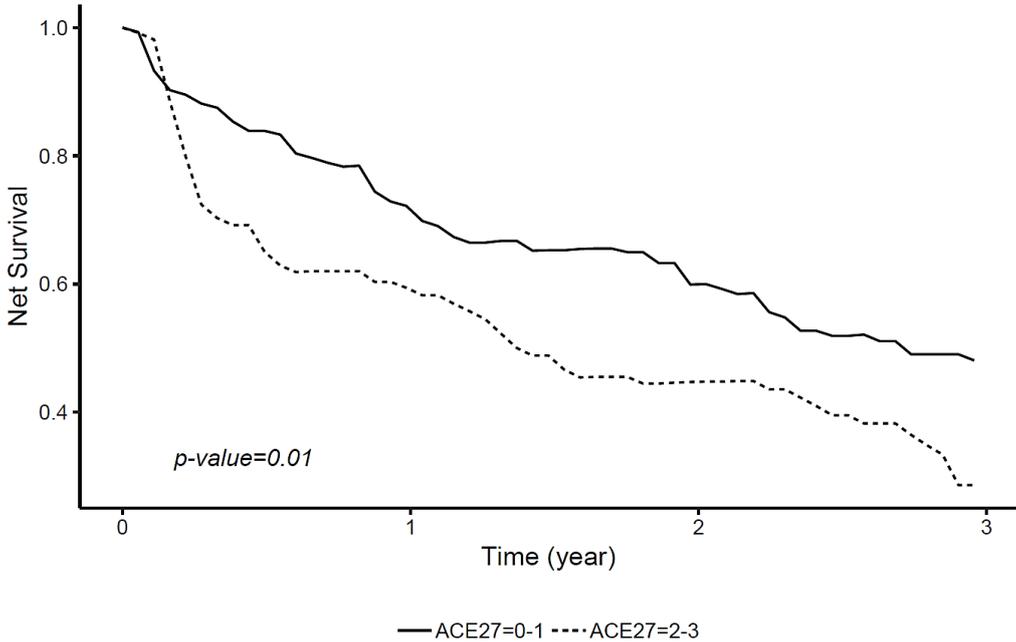


**Supplemental Figure 2. Three-year standardized net survival of patients with multiple myeloma according to ACE 27 score, in the population-based study (n=1038).** ACE 27: Adult Comorbidity Evaluation index 27. Net survival was analyzed by splitting patients' population into quartiles according to ACE 27 distribution (panel A). The analysis was repeated by splitting patients' population in two groups (0-1 vs 2-3, panel B).

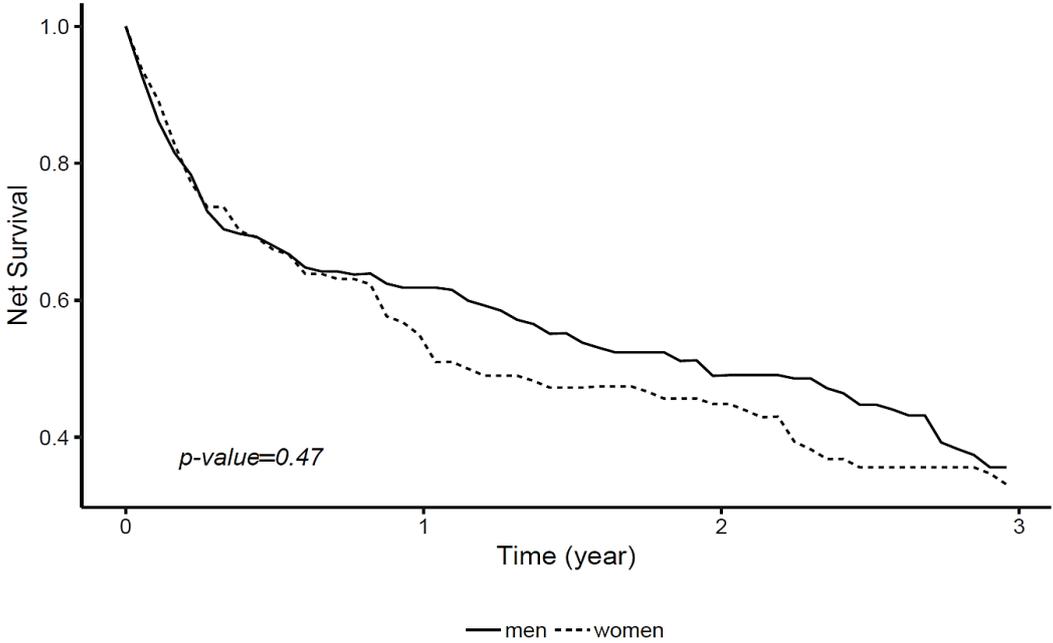
**A.**



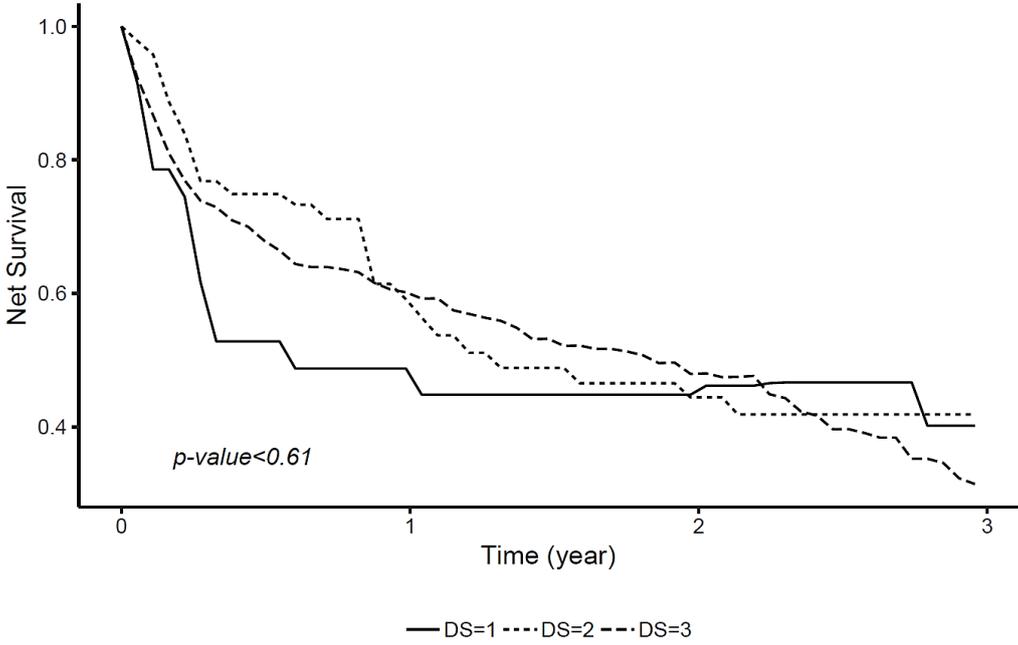
**B.**



**Supplemental Figure 3. Three-year net survival according to patients' gender, in the population-based study (n=1038).**



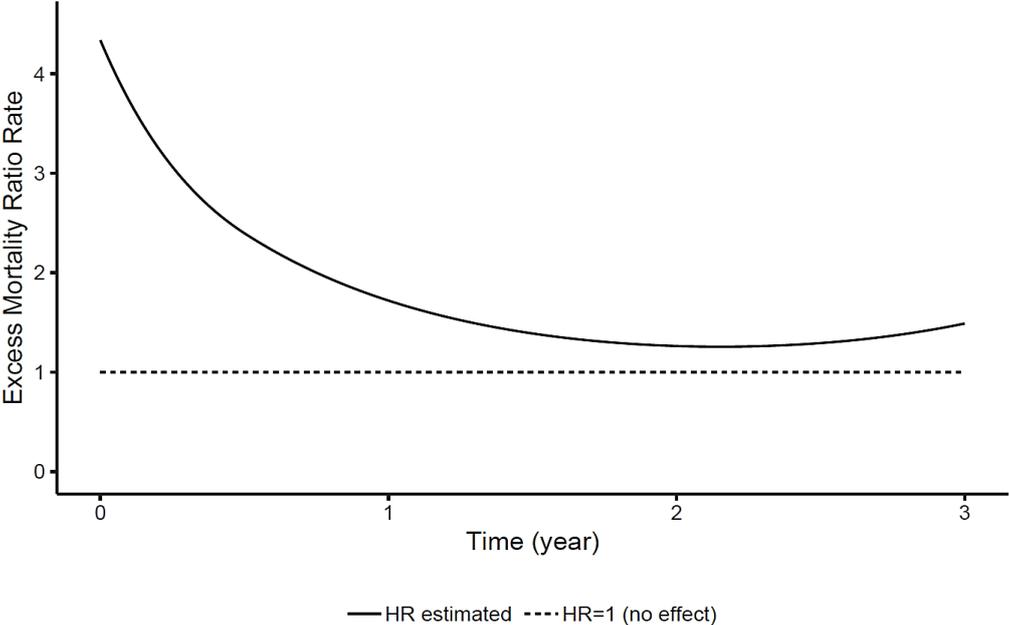
**Supplemental Figure 4. Three-year standardized net survival of patients with multiple myeloma according to Durie-Salmon score, in the population-based study (n=1038).**



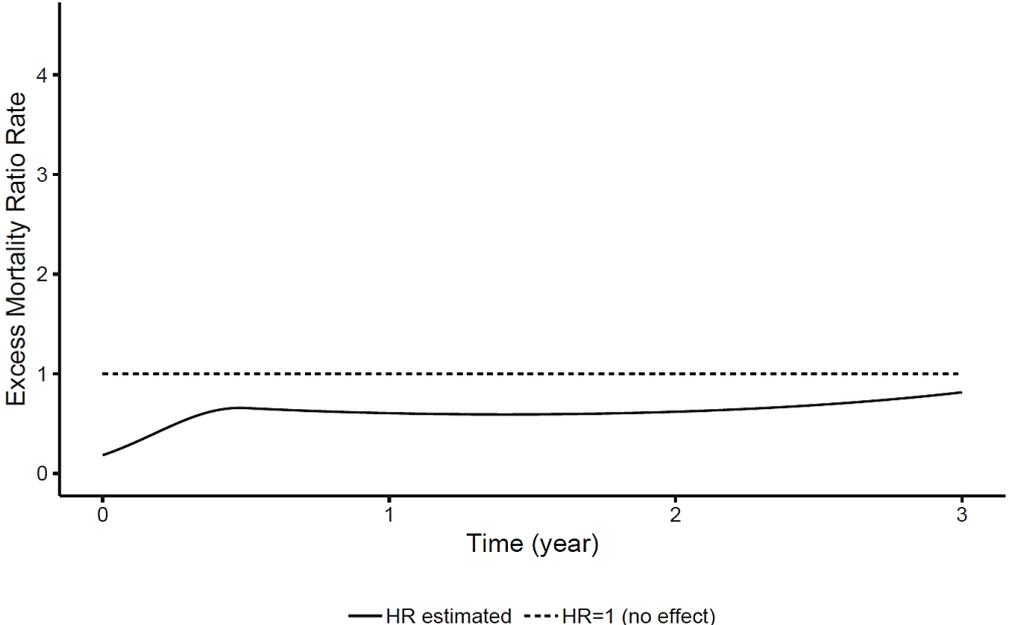
**Supplemental Figure 5. Three-year excess mortality risk ratio dynamics in patients according to RI presence and use of PI and/or IMiDs, after adjustment for confounding factors (n=218).**

RI: renal impairment. PI: proteasome inhibitors. IMiDs: immunomodulatory drugs. HR: hazard ratio. Panel A represents the excess mortality ratio rate between RI and non-RI patients over time. Panel B represents excess mortality rates in patients treated by PI and/or IMiDs compared to other regimens other time. Dotted lines represent the hazard ratio reference level of 1.

**A.**



**B.**



## APPENDIX (1)

### Adult Comorbidity Evaluation-27

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index.  
Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment, except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems. In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Cogent comorbid ailment	Grade 3	Grade 2	Grade 1
	Severe Decompensation	Moderate Decompensation	Mild Decompensation
<b>Cardiovascular System</b>			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP < 90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥ 6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
<b>Respiratory System</b>			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O <sub>2</sub> <input type="checkbox"/> CO <sub>2</sub> retention (pCO <sub>2</sub> > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO <sub>2</sub> < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
<b>Gastrointestinal System</b>			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers (≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

## APPENDIX (2)

### Adult Comorbidity Evaluation-27

Identify the important medical comorbidities and grade severity using the index. Overall Comorbidity Score is defined according to the highest ranked single ailment, except in the case where two or more Grade 2 ailments occur in different organ systems. In this situation, the overall comorbidity score should be designated Grade 3.

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
<b>Renal System</b>			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
<b>Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)</b>			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
<b>Neurological System</b>			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
<b>Psychiatric</b>			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
<b>Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)</b>			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDs or no treatment
<b>Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)</b>			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4+ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV+ w/o h/o AIDS defining illness. CD4+ > 200/μL
<b>Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)</b>			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 <sup>st</sup> remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
<b>Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)</b>			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
<b>Body Weight</b>			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

**OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.)**      **0**      **1**      **2**      **3**      **9**  
 None      Mild      Moderate      Severe      Unknown

## 8. Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail nous avons analysé les données de la cohorte girondine des patients diagnostiqués d'un MM afin de démontrer l'impact pronostique péjoratif de la présence d'une atteinte rénale chez ces patients. A notre connaissance, il s'agit de la première étude ayant évalué l'incidence de l'atteinte rénale spécifique de la maladie au cours d'une période donnée. De plus, l'exhaustivité du recensement des cas, l'absence de perdus de vue et l'utilisation de la méthode de Pohar Perme apportent une robustesse statistique notable à ce travail.

L'augmentation de l'incidence du MM en Gironde ne s'explique qu'en partie par le vieillissement de la population et les mouvements démographiques dans le département. L'impact des facteurs étiologiques, professionnels et environnementaux, mérite d'être étudié.

Dans notre étude, le recours à l'hémodialyse n'était pas associé à un sur risque de mortalité en excès chez les patients présentant une atteinte rénale, ce qui contraste avec les données de la littérature. Un élément de réponse a pu être apporté par notre étude rétrospective des cas suivis au CHU de Bordeaux, chez qui la distinction entre les patients sevrés ou non de l'hémodialyse après la première ligne de traitement a permis de montrer une association nette entre l'absence de récupération rénale et la mortalité toutes causes. Cependant, l'absence d'impact de l'hémodialyse sur le pronostic demeure une information intéressante qu'il conviendrait de relier à l'utilisation de nouvelles molécules au cours d'études spécifiques.

Nos données institutionnelles soulignent l'intérêt des triplets thérapeutiques et du recours à l'autogreffe chez les patients éligibles car associés à une meilleure survie. L'impact de l'autogreffe était également net dans notre étude de registre. Ces données sont intimement liées à l'amélioration constante de la survie des patients atteints de MM, et sont de ce fait génératrices d'espoir. L'autorisation de mise sur le marché de molécules toujours plus efficaces dans le cadre du traitement du MM inaugural ou à rechutes contribuera très probablement à poursuivre cette amélioration du pronostic de la maladie au cours des prochaines années.

Les patients à DFG altéré étant fréquemment exclus des essais prospectifs, répéter la même stratégie d'étude que la nôtre permettra d'apporter de nouvelles données concernant la prise en charge des patients insuffisants rénaux, et guider nos pratiques vers une meilleure prise en charge de ce groupe de patients à haut risque de mortalité au cours du MM.

## 9. Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## Incidence et impact pronostique de l'atteinte rénale sur le devenir des patients suivis pour un myélome multiple.

**Contexte.** L'atteinte rénale au cours du myélome multiple (MM) est considérée comme un facteur de mauvais pronostic. L'incidence du MM augmente dans le monde. La survie des patients s'est améliorée au cours des dix dernières années avec l'utilisation de nouvelles molécules thérapeutiques et de l'autogreffe. Cependant, l'évolution de l'incidence de l'atteinte rénale spécifique du MM et son impact pronostique restent incertains.

**Méthodes.** Deux études ont été conduites. A partir d'un registre départemental de 1038 cas de MM nouvellement diagnostiqués chez les patients girondins de 2002 à 2015, nous avons mesuré l'incidence de l'atteinte rénale du MM et évalué l'impact sur la survie nette standardisée de différents facteurs d'intérêt par la méthode de Pohar Perme. Pour compléter ces données avec des paramètres néphrologiques, nous avons repris 114 cas de MM avec atteinte rénale suivi au CHU de Bordeaux entre 2002 et 2017 afin de décrire précisément leur évolution clinique.

**Résultats.** Dans notre registre, 24.6% des patients présentaient une atteinte rénale. 12,9% nécessitaient l'hémodialyse. L'incidence du MM n'était pas significativement différente selon la présence ou non d'une atteinte rénale. La survie médiane était de 21 mois chez les patients avec atteinte rénale et n'était pas atteinte à 3 ans chez les autres patients ( $p < 0.01$ ). L'âge  $> 73$  ans, l'atteinte rénale, un Adult Comorbidity Evaluation index 27 de score 2-3 et l'absence d'utilisation de bortezomib, d'immunomodulateurs ou d'autogreffe étaient des facteurs associés à la mortalité en excès. L'effet de l'atteinte rénale sur la mortalité en excès était maximal dans les 6 mois suivant le diagnostic. Dans notre étude observationnelle, les facteurs associés à la réponse rénale en analyse multivariée étaient la réponse hématologique [Odds ratio (OR) 6,81, intervalle de confiance (IC) 2,33-22,88,  $p < 0.01$ ] et l'insuffisance rénale chronique (OR 0.26, IC 0.06-0.93,  $p = 0.04$ ). La médiane de suivi était de 22,5 mois. Selon le modèle de Cox, les facteurs associés à la mortalité toutes causes à un an étaient la réponse hématologique [Hazard ratio (HR) 0.13, 95% IC 0.03-0.43,  $p < 0.01$ ] et la réponse rénale (HR 0.27, 95% IC 0.06-0.90,  $p = 0.03$ ). Chez 38 patients hémodialysés au long cours, la médiane de survie était de 12 mois, contre 50 mois chez les autres patients ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** L'atteinte rénale représente un facteur indépendant de mortalité chez les patients atteints de MM, principalement au cours des 6 premiers mois après le diagnostic. L'utilisation de triplets thérapeutiques et de l'autogreffe doit être systématiquement discutée, la récupération rénale et la réponse hématologique au traitement représentant les marqueurs les plus significativement associés à la survie globale de ces patients à haut risque.

---

## Incidence, prognostic impact and clinical outcomes of multiple myeloma patients presenting with renal impairment.

**Background.** Renal impairment (RI), a common and severe complication in multiple myeloma (MM), is considered as a poor prognostic factor. MM incidence is increasing worldwide. Patients' survival has increased in the last decade with the use of novel drugs and autologous stem cell transplantation (ASCT). However, specific evolution of the incidence of MM with RI and its impact on prognosis remain unclear.

**Methods.** Two studies were conducted. Using a population-based registry of 1038 newly-diagnosed MM in Gironde from 2002 to 2015, we evaluated the incidence trends of RI in MM patients, and assessed standardized net survival according to factors of interest using Pohar Perme method. To complete these data with specific nephrologic parameters, we reviewed 114 cases of MM with RI followed in Bordeaux's Nephrology reference center from 2002 to 2017 to precisely describe their clinical outcomes.

**Results.** In our population-based study, 24.6% of patients presented with RI. 12.9% of them required hemodialysis. Incidence trends in patients with RI were not significantly different from patients without RI. Median survival time was 21 months in patients with RI vs not reached at three years for other patients ( $p < 0.01$ ). Age  $> 73$  years, RI, Adult Comorbidity Evaluation index 27 score 2-3, and absence of use of bortezomib, immunomodulatory drugs or ASCT were associated with excess mortality risk. The effect of RI on excess mortality rates was maximum in the first six months after diagnosis. Factors associated with renal response identified in multivariate analysis, in our observational study, were hematologic response [Odds ratio (OR) 6.81, 95% confidence interval (CI) 2.33-22.88  $p < 0.01$ ] and previous chronic kidney disease (OR 0.26, 95% CI 0.06-0.93,  $p = 0.04$ ). Median follow-up time was 22.5 months. Factors associated with one-year overall survival in the Cox model were hematological response (Hazard ratio (HR) 0.13, 95% CI 0.03-0.43,  $p < 0.01$ ) and renal response (HR 0.27, 95% CI 0.06-0.90,  $p = 0.03$ ). In 38 patients requiring long-term hemodialysis, median survival time was 12 months, compared to 50 months in other patients ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** RI represents an independent negative prognostic factor in MM patients, mostly in the first 6 months after diagnosis. Triple-molecule regimens and ASCT eligibility should be largely discussed in patients with RI, as renal recovery and hematologic response are the strongest markers associated with patient survival.

---

**Mots-clés :** myélome multiple, insuffisance rénale, incidence, facteurs pronostiques.

---

**Discipline :** Néphrologie

---

**Adresse :** Université de Bordeaux – UFR des Sciences Médicales 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex