

Traitement de la néphropathie à cylindres myélomateux

Investigateurs principaux :

Comité de pilotage : JP Femand (Paris), P Ronco (Paris), A Jaccard (Limoges), F Bridoux (Poitiers).

Biostatisticien :

Résumé du protocole :

Objectifs de l'étude :

*Objectif principal : évaluer l'effet sur la fonction rénale de malades ayant un myélome multiple (MM), compliqué d'insuffisance rénale par néphropathie à cylindres myélomateux (NCM):

- pour les malades ne nécessitant pas l'épuration extra-rénale : d'une chimiothérapie associant soit Bortezomib et Dexaméthasone soit Cyclophosphamide-Thalidomide et Dexaméthasone.

- pour les malades nécessitant une épuration extra-rénale, l'effet d'une hémodialyse soit par la membrane de dialyse Gambro HCO 1100, soit par une membrane traditionnelle, associée à une chimiothérapie par Bortezomib et Dexaméthasone

*Objectif secondaire : apprécier l'incidence, la typologie et l'évolution initiale des insuffisances rénales aiguës révélant une gammopathie monoclonale (objectif « épidémiologique »)

Type de l'essai : étude prospective randomisée multicentrique de phase III avec bénéfice individuel direct.

Nombre de centres :

L'ensemble des centres hospitaliers francophones habitués à la prise en charge du MM dans ses aspects immuno-hématologiques (groupes coopératifs IFM et MAG) et néphrologiques.

Nombre de patients:

312 patients (dont 107 x 2 non dialysés et 49 x 2 dialysés) de plus de 18 ans, atteints de NCM prouvée par biopsie rénale, ou probable (protéinurie constituée de $\geq 70\%$ de chaînes légères d'immunoglobulines).

Durée d'inclusion dans l'étude : trois ans

Critère de jugement principal :

Amélioration de la fonction rénale à 3 mois, évaluée :

- Pour les patients dialysés : par le taux de sortie de dialyse à 3 mois
- Pour les patients se présentant avec une insuffisance rénale aiguë ne nécessitant pas la dialyse : par l'obtention d'une valeur de la créatinémie $\leq 170 \mu\text{mol/l}$ et/ou d'un DFG estimé selon l'équation MDRD modifiée $\geq 40 \text{ ml/min}$ (critère

correspondant à un niveau de fonction rénale compatible avec un traitement intensif du myélome)

Autres critères de jugement :

Amélioration de la fonction rénale (mêmes critères) à 1 mois, 6 mois et un an

Récupération rénale complète, définie par le retour à la fonction rénale antérieure si connue, ou par un eDFG ≥ 60 ml/min/1.73m² à 1 mois, 3 mois, 6 mois et à un an

Fonction rénale, évaluée par le calcul débit de filtration glomérulaire estimé (eDFG) à 1 mois, 3 mois, 6 mois et à un an

Réponse hématologique à 1 mois, 3 mois, 6 mois, et à un an

Survie sans rechute

Survie globale

Promoteur : CHU

Version N°7 du 01/12/2008

Rationnel :

L'insuffisance rénale est une complication évolutive majeure du MM, survenant chez environ 50% des patients au cours de l'évolution de la maladie (Rayner 1991, Rota 1987). Dans plus de deux tiers des cas, elle est liée à la précipitation de cylindres formés par l'interaction des chaînes légères monoclonales dans la lumière du tubule distal avec la protéine de Tamm-Horsfall (Pirani 1987, Rota 1987, Sakhuja 2000). Les chaînes légères d'immunoglobulines, librement filtrées par le glomérule, sont normalement réabsorbées dans le tubule proximal par un mécanisme d'endocytose médiée par le tandem de récepteurs cubiline-mégaline, puis dégradées dans le compartiment endo-lysosomal de la cellule tubulaire proximale (Birn 2006). La NCM s'observe dans la quasi-totalité des cas au cours de MM de forte masse tumorale, responsables de la sécrétion de grandes quantités de chaînes légères par le clone plasmocytaire, dépassant alors les capacités de réabsorption tubulaire proximale. L'insuffisance rénale au cours de la NCM relève non seulement de l'obstruction tubulaire par les cylindres de chaînes légères, mais aussi de l'intensité de la réaction inflammatoire provoquée par les cylindres myélomateux, responsables d'un afflux de macrophages et de cellules géantes au contact des cylindres, entraînant des modifications morphologiques majeures du compartiment tubulo-interstitiel (Pirani 1987). L'inflammation tubulo-interstitielle est également favorisée par la réabsorption massive de chaînes légères dans la cellule tubulaire proximale, induisant la phosphorylation de MAP kinases (notamment p38 MAPK) et l'activation de facteurs de transcription (NF- κ B, AP-1) avec pour conséquence la production locale de cytokines inflammatoires, telles que tumor necrosis (TNF)- α , interleukines 6 et 8, ou protéine chemo-attractante des monocytes (MCP)-1 (Batuman 2007). Ce stress cellulaire s'accompagne de modifications morphologiques et fonctionnelles de la cellule tubulaire proximale avec des phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse (Li 2008). La NCM est habituellement déclenchée par un certain nombre de facteurs favorisants, tels que déshydratation, hypercalcémie, infections, injection de produits de contraste iodés, ou administration de médicaments potentiellement néphrotoxiques (anti-inflammatoires non-stéroïdiens, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, diurétiques...). Le risque de NCM est en outre proportionnel au débit urinaire de chaînes légères monoclonales et devient particulièrement important lorsque la protéinurie de chaînes légères (protéinurie de Bence Jones) dépasse 2 g/24 heures (Cohen 1984, Ronco 2001).

La NCM se révèle habituellement par une insuffisance rénale aiguë ou sub-aiguë « nue », ou accompagnée de manifestations extra-rénales associées au MM de forte masse tumorale (altération de l'état général, douleurs osseuses...).

Le pronostic rénal de la NCM demeure mal établi, avec des données très variables dans la littérature, liées notamment à l'absence de confirmation de la réelle nature des lésions histologiques rénales dans la quasi-totalité des séries. D'autre part, certaines études de la littérature sont anciennes, et il existe une grande disparité des protocoles de chimiothérapie utilisés, faisant appel ou non à de fortes doses de corticoïdes. Enfin, la relation entre réponse rénale et réponse hématologique, établie sur la base d'outils modernes tels que le dosage néphélogométrique des chaînes légères libres sériques, n'a été que rarement évaluée. Il est habituellement considéré qu'une amélioration de la fonction rénale survient chez environ 50 à 60% des patients (Knudsen 2000), et, pour ceux nécessitant l'hémodialyse, un sevrage possible dans 20 à 40% des cas (Clark 2005, Chanan-Khan 2007). Des données récentes suggèrent que ces résultats pourraient être nettement améliorés avec l'utilisation de molécules telles que le Bortezomib ou le thalidomide, en association avec de fortes doses de Dexaméthasone (Tosi 2004, Ludwig 2007, Kastiris 2007). Il est par ailleurs établi que la persistance d'une insuffisance rénale en dépit du traitement représente un facteur de mauvais pronostic vital au cours du MM.

Le traitement de la NCM repose sur des mesures symptomatiques et la mise en route rapide d'une chimiothérapie visant à réduire rapidement la production des chaînes légères monoclonales.

1. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique est capital, il vise à corriger les facteurs favorisants (réhydratation, traitement de l'hypercalcémie, traitement des infections) et à alcaliniser les urines pour obtenir un pH urinaire ≥ 7 . En effet, le pH urinaire acide contribue à la formation des cylindres myélomateux, en favorisant à la fois l'agrégation homotypique de la protéine de Tamm-Horsfall et sa fixation aux chaînes légères monoclonales. Certains agents pourraient s'avérer intéressants dans le traitement de la NCM, hors chimiothérapie, comme la colchicine, agent réducteur pouvant théoriquement inhiber l'agrégation de la protéine de Tamm-Horsfall aux chaînes légères monoclonales (Sanders 1992, Ronco 2001).

L'épuration rapide des chaînes légères monoclonales, soit par plasmaphèreses, soit à l'aide de membrane de dialyse de très haute perméabilité, constitue également une voie thérapeutique potentiellement intéressante au cours de la NCM. Dans une étude randomisée de 107 patients, avec une insuffisance rénale aiguë (dont la nature n'a cependant pas été déterminée par une biopsie rénale) contemporaine du diagnostic de MM, l'utilisation de plasmaphèreses (5 à 7 échanges de 50 ml/kg de poids), couplée à une chimiothérapie classique par VAD (Vincristine-Adriamycine-Dexaméthasone) ou Melphalan plus Prednisone, n'a pas eu d'influence significative sur un critère composite défini par la survenue du décès, d'une insuffisance rénale nécessitant la dialyse, ou d'une insuffisance rénale sévère avec un débit de filtration glomérulaire $< 30\text{ml/min}/1.73\text{ m}^2$ (Clark 2005). Récemment Leung et al. ont cependant suggéré que la confirmation du diagnostic histologique de NCM jouait un rôle important dans l'interprétation des effets du traitement du myélome avec insuffisance rénale. Sur une série de 40 patients analysés de façon rétrospective, la biopsie rénale, réalisée dans 28 cas, montrait une NCM pure chez 18 patients. Dans cette seule population de patients biopsiés, l'association échanges plasmatiques et chimiothérapie comportant de la Dexaméthasone à fortes doses permettait une amélioration de la fonction rénale dans 45% des cas, et plus de 75% des cas lorsque la concentration des chaînes légères libres sériques diminuait de plus de 50% avec le traitement. En revanche, il n'existait aucune corrélation entre la réponse rénale et la réduction des chaînes légères libres chez les patients sans NCM prouvée (Leung 2008). Ces données indiquent donc que la détermination de la nature histologique des lésions rénales pourrait avoir un intérêt majeur dans la prise en charge des patients atteints de myélome avec insuffisance rénale.

Récemment, il a été montré que l'utilisation d'une membrane de dialyse de nouvelle génération de très large perméabilité aux protéines (Gambro HCO 1100) pouvait réduire de façon efficace (35 à 70% en 2 heures) la concentration de chaînes légères libres circulantes chez des patients avec un MM et une insuffisance rénale nécessitant la dialyse. Les mêmes auteurs ont utilisé cette membrane "à visée thérapeutique" chez 5 patients avec une NCM prouvée par biopsie rénale lors de séances d'hémodialyse quotidienne. La durée des séances variait de 2 à 12 heures, et deux dialyseurs étaient utilisés en série à partir de la seconde ou de la troisième séance d'hémodialyse. Chez ces 5 patients, tous traités par des protocoles de chimiothérapie variés contenant de la Dexaméthasone, une récupération de la fonction rénale permettant le sevrage de l'hémodialyse survenait dans 3 cas. La tolérance clinique de cette technique apparaît satisfaisante, même si, du fait de ses capacités d'épuration des grosses molécules, cette membrane induit une perte significative d'albumine de 20 à 40 g par séance d'hémodialyse (Hutchison 2007). Les données actuelles, encore préliminaires, indiquent que l'utilisation d'un seul dialyseur HCO 1100 par séance d'une durée de 4 à 6 heures de dialyse permet d'obtenir une épuration satisfaisante des chaînes légères libres sériques et

l'amélioration de la fonction rénale (Bachmann 2008). L'efficacité réelle de cette approche nécessite cependant d'être confirmée sur de plus grandes séries de patients, avec un diagnostic de NCM probable, ou, idéalement, prouvé par la biopsie rénale.

2. Chimiothérapie

Le choix et les modalités de la chimiothérapie initiale des patients avec une NCM demeurent mal définis. Un point capital est la nécessité d'introduire rapidement le traitement, dès le diagnostic, afin de réduire la production des chaînes légères monoclonales dans les meilleurs délais et d'obtenir une réponse rénale rapide, facteur pronostic essentiel.

L'amélioration de la fonction rénale, si elle peut être obtenue, permet d'envisager chez le sujet jeune l'utilisation d'un traitement intensif, qui est actuellement le traitement de référence des MM symptomatiques. Ce traitement inclut habituellement quelques cures d'une chimiothérapie « classique » puis une étape de mobilisation des cellules souches hématopoiétiques (CSP) par facteur de croissance avec ou sans chimiothérapie, et enfin le traitement intensif proprement dit, utilisant le plus souvent une forte dose de Melphalan suivie de la réinjection des CSP.

Chez les malades les plus âgés (> 65 ans), le traitement de référence actuel est une chimiothérapie orale associant des cures de 4 jours de Melphalan-Prednisone (MP) à la prise journalière de doses modérées de Thalidomide (Facon 2007).

La plupart des études randomisées ayant établi la supériorité des traitements intensifs par rapport aux chimiothérapies classiques, ont exclu les malades avec insuffisance rénale persistante avérée (créatininémie le plus souvent inférieure à 150 $\mu\text{mol/L}$). La faisabilité des traitements intensifs avec autogreffe est bien démontrée en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les malades hémodialysés, mais au prix d'une morbidité et d'une mortalité accrues (Badros 2001, Knudsen 2005). Au stade de l'insuffisance rénale nécessitant la dialyse, la procédure ne permet la récupération de la fonction rénale antérieure que chez un faible nombre de patients (Lee 2004). Le bénéfice/risque de l'autogreffe reste donc incertain et la place d'un traitement intensif en situation d'insuffisance rénale persistante avérée n'est pas établie.

Le choix de la chimiothérapie initiale à instaurer chez le malade dont le MM est révélé par une insuffisance rénale reste mal défini. L'utilisation de la Dexaméthasone, du fait de son action anti-inflammatoire, apparaît indiscutable (Kastritis 2007). La nature des cytotoxiques à lui associer n'a pratiquement pas été évaluée à ce jour. L'élimination rénale de certains d'entre eux limite l'utilisation; elle peut conduire à préférer, pour le choix d'un alkylant, le Cyclophosphamide au Melphalan. Les schémas de type VAD (Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone) ont longtemps été les plus employés, malgré la toxicité cardiaque de l'Adriamycine et neurologique de la Vincristine (Haubitz 2006).

L'introduction récente de nouveaux agents, d'abord le Thalidomide, puis un inhibiteur du protéasome, le Bortezomib et, plus récemment encore, un dérivé du Thalidomide, le Lenalidomide (ou Revlimid®), a modifié les données du choix du traitement optimal initial du MM avec insuffisance rénale. Le métabolisme du Thalidomide en cas d'insuffisance rénale est mal connu. Une toxicité neurologique centrale, dominée par le risque de convulsions, a été montrée, justifiant l'utilisation de doses en aucun cas supérieures à 200 mg par jour. D'autre part, la survenue possible d'une hyperkaliémie sévère chez les patients atteints de myélome avec une insuffisance rénale sévère traités par Thalidomide impose une surveillance attentive de la kaliémie (Fakhouri 2004). Le Bortezomib est utilisable sans adaptation de posologie pour le traitement du myélome chez l'insuffisant rénal, y compris nécessitant l'hémodialyse,

avec un profil d'efficacité et de tolérance comparable aux sujets à fonction rénale conservée (Jagannath 2005, Chanan-Khan 2007, San Miguel 2008). Sa toxicité reste essentiellement digestive, hématologique (thrombopénie) et neurologique périphérique. Cependant, du fait de son action inhibitrice sur la voie Nf-κB impliquée dans le déterminisme de réaction inflammatoire tubulo-interstitielle au cours de la NCM, le Bortezomib apparaît comme une molécule de choix dans le traitement de la NCM, en association avec la Dexaméthasone. Le Lenalidomide, éliminé par voie rénale, nécessite une adaptation de dose en fonction du degré de réduction néphronique. En l'absence d'insuffisance rénale, ces nouvelles molécules, habituellement associées à la Dexaméthasone, permettent une réponse hématologique rapide, souvent obtenue en moins d'un mois. Cette réponse est apparemment complète chez un pourcentage notable de malades, pouvant atteindre plus de 30% lorsqu'elles sont couplées à un alkylant (Mateos 2006). L'impact de ces rémissions rapides et souvent profondes, sur le pronostic rénal et vital des malades avec insuffisance rénale n'a pas été évalué, en particulier par des études randomisées prospectives.

Nous proposons d'effectuer une telle étude, de façon multicentrique, comparant 2 schémas de traitement comportant de la Dexaméthasone. L'un utilise un agent alkylant, le Cyclophosphamide renforcé par des doses modérées de Thalidomide, selon un schéma largement utilisé en Grande Bretagne (Kyriakou 2005, Sidra 2006). L'autre introduit le Bortezomib, facilement maniable en situation d'insuffisance rénale, y compris nécessitant l'hémodialyse (Jagannath 2005).

Pourront être inclus des malades ayant une insuffisance rénale contemporaine de la découverte du MM, ou survenant dans le cadre d'un MM connu et non traité. La randomisation sera faite de façon équilibrée en fonction de l'âge et du degré d'insuffisance rénale initiale, évalué selon les critères AKIN. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère nécessitant l'hémodialyse, l'intérêt d'une épuration potentiellement optimisée des chaînes légères libres circulantes sera étudié en comparant l'effet de la membrane Gambro HC0 1100 à une membrane de dialyse classique. Compte tenu du faible nombre de sujets potentiellement incluables dans des délais raisonnables, les patients recevront alors un seul protocole de chimiothérapie, basé sur l'association Bortezomib + Dexaméthasone.

L'étude débute par une phase d'inclusion qui concerne tout malade présentant l'association d'une insuffisance rénale aiguë et d'une gammopathie monoclonale non IgM. Cette phase doit permettre d'établir le diagnostic de NCM de façon raisonnablement fiable. Elle permet également d'envisager de mieux préciser l'épidémiologie des insuffisances rénales révélant une gammopathie, notamment la fréquence, la part respective des NCM, amyloses, maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales et autres étiologies, ainsi que les circonstances déclenchantes et l'évolution initiale.

SCHEMA DU PROTOCOLE

L'étude débute par une période d'inclusion d'au moins 4 jours, et de 15 jours au maximum.

Phase d'inclusion :

Peut-être **inclus** tout malade :

1. De plus de 18 ans
2. Ayant une immunoglobuline (Ig) monoclonale complète d'isotype IgG, IgA et/ou IgD et/ou une chaîne légère isolée, sérique et/ou urinaire.
3. Avec insuffisance rénale définie par une créatinine sérique $\geq 200\mu\text{mol/l}$
4. Ne présentant aucun des critères d'exclusion définis ci-dessous :

- a. âge > 80 ans
- b. Toute condition médicale, toute anomalie biologique, ou pathologie psychiatrique susceptible d'empêcher le patient de signer un formulaire de consentement éclairé
- c. Insuffisance rénale chronique préalable connue et sévère (eDFG < 30 ml/min/1.73 m²) non liée au MM (annexe 1)
- d. Pathologie associée grave, néoplasique (autre que le MM) ou autre (sauf cancer de la peau localisé de type carcinome basocellulaire ou épidermoïde)
- e. Sérologie HIV positive, hépatite B ou C évolutive
- f. Malade ayant reçu plus d'une cure d'une chimiothérapie habituellement utilisée en traitement du myélome
- g. Insuffisance hépato-cellulaire, cytolyse (SGPT > 10N) et/ou cholestase (phosphatases alcalines ou gammaGT > 5N) persistantes
- h. Neuropathie périphérique sévère préexistante
- i. Contre-indication à la prise de Thalidomide, en particulier :
 - Absence de contraception efficace, pour les malades en situation de possible procréation
 - Sujet masculin refusant d'utiliser un préservatif pendant 4 semaines après la prise de Thalidomide si sa partenaire est en âge de procréer.
 - Femme enceinte ou allaitant
 - Antécédent d'érythème noueux ou d'éruption urticarienne et désquamante lors de la prise de Thalidomide ou de dérivés du Thalidomide
- j. Contre-indication aux fortes doses de corticoïdes
- k. Contre-indication au traitement par Bortezomib

La phase d'inclusion débute à J0. Durant cette phase, sont réalisés :

- Une correction adaptée des facteurs favorisants, incluant une réhydratation saline et alcaline, l'arrêt de tout médicament ou agent potentiellement néphrotoxique, et le traitement d'une hypercalcémie. La réhydratation alcaline visera à l'obtention d'un pH urinaire à la bandelette $\geq 6,5$. L'administration d'un biphosphonate n'est pas contre-indiquée. Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétamide) ne doivent pas être utilisés de façon systématique, et uniquement après réhydratation.
- Des bolus de méthylprednisolone (Solumedrol®) 400 mg de J1 (ou J2 ou J3) à J4 (ou J5 ou J6)
- Un myélogramme, complété par les études moléculaires (FISH et/ou PCR) habituellement effectuées dans le centre de prise en charge, et tout examen jugé nécessaire pour établir le diagnostic de myélome
- A chaque fois que le contexte clinique évoque une amylose: une biopsie des glandes salivaires accessoires ou toute autre biopsie adaptée (ponction de graisse abdominale....)
- A chaque fois que l'électrophorèse des protéines urinaires montre que celles-ci sont constituées à $\geq 30\%$ d'albumine, ou lorsque l'albuminurie est ≥ 500 mg/j, ou si le rapport albumine/créatinine urinaire est ≥ 300 mg/g, une ponction biopsie rénale doit être effectuée de façon systématique. Elle doit être également systématique chez les patients se présentant initialement avec une anurie ou nécessitant une épuration extra-rénale. Dans les autres cas, l'indication d'une ponction biopsie rénale est laissée à l'appréciation de l'investigateur. Elle est fortement conseillée lorsque l'insuffisance rénale révèle un myélome en l'absence de circonstance favorisante avérée.

Randomisation:

Elle sera réalisée entre le 4^{ème} jour et le 16^{ème} jour au plus tard suivant l'inclusion

Critères de randomisation :

Peut être randomisé tout malade :

1. Présentant une insuffisance rénale définie par une créatininémie $\geq 200 \mu\text{mol/l}$
2. Liée à une NCM probable (protéinurie constituée à $< 30\%$ d'albumine, avec albumine $< 500 \text{ mg/j}$ et rapport albumine/créatinine urinaire $< 300 \text{ mg/g}$), ou, à chaque fois que le contexte clinique ou l'analyse de la protéinurie le justifie, prouvée histologiquement.
3. Complicant un myélome multiple. Le diagnostic de MM implique la mise en évidence d'une infiltration plasmocytaire médullaire. Le myélome doit être excréteur de façon suffisante i.e. avec :
 - présence d'une immunoglobuline monoclonale sérique décelable par électrophorèse
 - et/ou des chaînes légères monoclonales urinaires à un taux supérieur à $0.5\text{g}/24\text{h}$
 - et/ou un taux d'une des chaînes légères libres sériques au moins 2 fois supérieur aux valeurs normales avec rapport kappa/lambda anormal
4. Ne présentant aucun des critères de non-inclusion mentionnés plus haut
5. Ayant été informé et donné son consentement écrit.
6. Capable d'adhérer au programme de visites de l'étude et aux autres contraintes liées au protocole
7. Avec un hémogramme montrant:
 - Nombre absolu de neutrophiles $\geq 1.0 \times 10^9/\text{l}$
 - Plaquettes $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$

Schémas de randomisation

Les randomisations seront effectuées à l'aide d'enveloppes pré-établies pour chacun des groupes. Deux situations seront distinguées dans l'étude :

1. Les malades ne nécessitant pas d'épuration extra-rénale au moment de la randomisation, seront randomisés selon le type de la chimiothérapie : **Bortezomib-Dexaméthasone** ou **Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexaméthasone**
Pour ces malades, la randomisation sera équilibrée pour l'âge (plus ou moins de 65 ans), et le stade d'insuffisance rénale selon la classification AKIN (annexe 2). Lorsque la créatininémie de base ne sera pas connue, sa valeur sera déterminée à l'aide de la formule MDRD simplifiée, en prenant l'hypothèse d'une valeur de DFG basal de $75 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$, selon les recommandations de l'ADQI workgroup (Bellono 2004).

2. Les malades qui nécessitent, au moment de la randomisation, une épuration extra-rénale, seront soumis à une randomisation selon le type de membrane de dialyse utilisée : membrane HCO 1100, ou membrane conventionnelle. En raison du faible nombre de patients potentiellement incluables, seul le protocole de chimiothérapie associant **Bortezomib-Dexaméthasone** sera employé. La randomisation sera équilibrée pour l'âge (plus ou moins de 65 ans).

Le médecin en charge du patient enverra par Fax, la feuille de randomisation incluse dans ce cahier de protocole à la Délégation à la Recherche Clinique de l'Hôpital Saint Louis à

Paris. Le résultat de la randomisation lui sera renvoyé par Fax avec le numéro d'inclusion du patient.

TRAITEMENT DES MALADES NE NECESSITANT PAS D'EPURATION EXTRA-RENALE

Les malades ne nécessitant pas d'épuration extra-rénale au moment de la randomisation recevront, selon les données de la randomisation, soit l'association **Bortezomib-Dexaméthasone (groupe BD)**, soit l'association **Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexaméthasone (groupe CTD)**

1. Modalités du traitement par Bortezomib-Dexaméthasone (groupe BD)

Le traitement est débuté dès la randomisation. Le protocole BD associe :

*Bortezomib 1.3 mg/m² deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11), suivi d'une période de 10 jours sans traitement (jours 12 - 21). Cette période de 3 semaines est considérée comme un cycle de traitement. Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib.

*Dexaméthasone 20 mg/jour per os en une prise le matin à J 1, J2, J 4, J5, J8, J9, J11 et J12, i.e. le jour et le lendemain de chaque injection de Bortezomib. La présence ou la survenue de troubles digestifs (vomissements) peut (doit) conduire à administrer transitoirement le traitement corticoïde par voie intra-veineuse (en utilisant, par exemple, le Solumedrol 200 mg pour 20 mg de Dexaméthasone).

Ce traitement est poursuivi pendant 3 cycles sauf effet secondaire grave. Les mesures associées, notamment celles justifiées par la corticothérapie, sont laissées à l'appréciation du médecin responsable du malade. Il est conseillé de prévoir systématiquement une protection gastrique et une antibiothérapie (Bactrim® fort).

Les agents néphrotoxiques (aminosides, amphotéricine B, diurétiques, AINS) et les injections de produits de contraste iodés seront, autant que possible, évités.

Adaptation du traitement :

La dose de Bortezomib reste identique quelque soit le niveau de l'insuffisance rénale. La survenue de complications imputables à la corticothérapie peut conduire à moduler les doses de Dexaméthasone, à l'appréciation du clinicien en charge du malade.

Le traitement par Bortezomib doit être interrompu si apparaît :

- Une toxicité non hématologique de grade OMS 3 (cf annexe 3)
- Une toxicité hématologique de grade 4 (plaquettes < 30 x 10⁹/l, ou neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l).

Le Bortezomib est alors interrompu jusqu'à la date prévue du cycle suivant. A ce moment là :

- Si les symptômes liés à la toxicité ont disparu, le Bortezomib est réinitialisé en utilisant une dose réduite de 25% (1,3 mg/m² réduit à 1mg/m²; 1 mg/m² réduit à 0,7mg/m²).
- En cas de persistance ou de récurrence de la toxicité à la dose inférieure, l'arrêt du Bortezomib doit être envisagé.

Les patients traités par Bortezomib qui présentent une douleur neuropathique et/ou une neuropathie périphérique doivent être pris en charge selon le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Modifications recommandées* de la posologie de Bortezomib en cas de douleur neuropathique et/ou de neuropathie sensitive périphérique:	
Sévérité de la neuropathie périphérique	Modification de la posologie et du schéma thérapeutique
Grade 1 (paresthésies et/ou perte des réflexes) sans douleur ou sans perte de fonction	Aucune action
Grade 1 avec douleur ou grade 2 (perturbant les fonctions mais pas les activités de la vie quotidienne)	Réduire à 1 mg/m ²
Grade 2 avec douleur ou grade 3 (perturbant les activités de la vie quotidienne)	Suspendre le traitement par Bortezomib jusqu'à disparition des symptômes. Réinitier alors le traitement par Bortezomib, réduire la dose à 0,7 mg/m ² et réduire le rythme d'administration à une fois par semaine
Grade 4 (perte sensitive permanente qui perturbe la fonction)	Arrêter Bortezomib

* Sur la base des modifications de doses lors des études de phase II et III dans le myélome multiple

A la fin de chaque cycle, la survie des patients, la tolérance au traitement, la réponse rénale (obtention ou non d'une créatinémie $\leq 170 \mu\text{mol/l}$ et/ou d'un eDFG $\geq 40 \text{ ml/min}$) et la réponse hématologique seront évaluées.

- En cas d'aggravation de l'insuffisance rénale imposant la mise en place de séances d'épuration extra-rénale, le traitement est poursuivi jusqu'à l'étape d'évaluation suivante (cf infra). Si l'hémodialyse est nécessaire entre la fin de la première cure et le début de la seconde, le malade pourra être randomisé pour recevoir soit la membrane de dialyse HCO 1100, soit une membrane traditionnelle. En cas de refus du patient, les séances d'hémodialyse seront obligatoirement réalisées à l'aide d'une membrane de dialyse traditionnelle, les modalités de dialyse étant laissées à l'appréciation de l'investigateur. De même, si le recours à l'hémodialyse s'avère nécessaire après le début de la seconde cure de chimiothérapie, le patient ne pourra pas être randomisé pour recevoir la membrane HCO 1100 et les séances d'hémodialyse seront obligatoirement réalisées à l'aide d'une membrane de dialyse traditionnelle, les modalités de dialyse étant laissées à l'appréciation de l'investigateur.
- En cas de survenue d'une complication iatrogène imposant l'arrêt du Bortezomib, le patient sera sorti de l'étude. Le protocole de chimiothérapie ultérieure sera laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Après le troisième cycle de chimiothérapie, au moment de la 4^{ème} cure :

1. Pour les malades répondeurs aux plans immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée $\geq 50\%$) **et** rénal (créatininémie $\leq 170 \mu\text{mol/l}$ et/ou DFG estimé $\geq 40 \text{ ml/min}$) : en l'absence de contre-indication, il sera réalisé : *Prélèvement de cellules souches périphériques (CSP) sous G-CSF seul, puis une chimiothérapie intensive par Melphalan (200 mg/m²) suivie d'autogreffe*
2. Pour les malades répondeurs au plan immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée $\geq 50\%$)

- Présentant une contre-indication au traitement intensif
 - Ou dont la fonction rénale ne répond pas aux critères ci-dessus (i.e. créatininémie > 170 µmol/l et DFG estimé < 40 ml/min), y compris si elle se détériore (même en imposant l'instauration ou la reprise de séances d'hémodialyse) :
Administration de 3 cycles supplémentaires de Bortezomib et Dexaméthasone
3. Pour les malades **non** répondeurs au plan immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée < 50% (ou ≥ 50%, mais avec, par ailleurs, signes indiscutables d'évolution de la maladie myélomateuse), quelle que soit l'évolution de la fonction rénale, il sera réalisé :
- Renforcement du traitement par l'adjonction d'Adriamycine* i.e. introduction d'un schéma de type PAD (Bortezomib (= PS341), Adriamycine, Dexaméthasone) en prévoyant la réalisation de 3 cycles (cf annexe 4).
- En cas de contre-indication à l'utilisation de l'Adriamycine (annexe 4), le patient sera sorti de l'étude et le protocole de chimiothérapie sera laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Après le 6^{ème} cycle de chimiothérapie:

1. Pour les malades qui auront pu être mis en réponse immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée ≥ 50%) **et** rénale (créatininémie ≤ 170 µmol/l et/ou DFG estimé ≥ 40 ml/min) et qui ne présenteront pas de contre-indication, il sera réalisé :
Prélèvement de cellules souches périphériques (CSP) sous G-CSF seul, puis chimiothérapie intensive par Melphalan (200 mg/m²) suivie d'autogreffe
2. Dans tous les autres cas, le malade est sorti de l'étude et le traitement est laissé à l'appréciation de l'investigateur

2. Modalités du traitement par Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexaméthasone (groupe CTD):

Le traitement est débuté dès la randomisation. Le protocole CTD associe:

- Cyclophosphamide per os, avant un repas : 500 mg de dose totale, une fois par semaine (J1, J8 et J14). La présence ou la survenue de troubles digestifs (vomissements) peut (doit) conduire à administrer transitoirement le cyclophosphamide par voie intra-veineuse à la dose de 300 mg dose totale, en une courte perfusion, au lieu des 500 mg prévus per os. Pour les patients dialysés, le cyclophosphamide sera administré en fin de séance par voie intra-veineuse à la dose de 300 mg dose totale, en une courte perfusion.
- Thalidomide en une prise, chaque soir : 100 mg/j pendant 15 jours, puis si le traitement est bien toléré, augmentation de 50 mg/j tous les 15 jours jusqu'à un maximum de 200 mg/j
- Dexaméthasone 40 mg/j en une prise matinale de J1 à J4 et de J15 à J18. La présence ou la survenue de troubles digestifs (vomissements) peut (doit) conduire à administrer transitoirement le traitement corticoïde par voie intra-veineuse (en utilisant, par exemple, le Solumedrol 400 mg pour 40 mg de Dexaméthasone).

Ce traitement sera administré sur une période de 21 jours (J1-J21), correspondant à un cycle. Les mesures associées, notamment celles justifiées par la corticothérapie et celles concernant

la prophylaxie des accidents thrombo-emboliques, sont laissées à l'appréciation du médecin responsable du malade. Il est conseillé de prévoir systématiquement une protection gastrique et une antibiothérapie (Bactrim® fort).

Les agents néphrotoxiques (aminosides, amphotéricine B, diurétiques, AINS) et les injections de produits de contraste iodés seront, autant que possible, évités.

Adaptation du traitement :

La dose de Cyclophosphamide reste identique quel que soit le niveau de fonction rénale.

L'administration hebdomadaire de Cyclophosphamide ne doit pas être effectuée en présence de :

- Une toxicité non hématologique de grade OMS 3 (cf annexe 3)
- Une toxicité hématologique de grade 4 (plaquettes $< 30 \times 10^9/l$, ou neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$).

Si les symptômes liés à la toxicité disparaissent, le traitement est poursuivi au rythme d'une cure non plus tous les 21 jours, mais **tous les 28 jours**. En cas de persistance ou de récurrence de la toxicité, l'arrêt du Cyclophosphamide doit être envisagé.

En présence de symptômes imputables au Thalidomide, à l'appréciation du clinicien en charge du malade, la dose de Thalidomide peut (doit) être réduite par paliers de 50 mg, jusqu'à arrêt éventuel.

De même, en présence de complications imputables à la corticothérapie, la dose de Dexaméthasone peut (doit) être réduite, en administrant non plus 40 mg, mais 20 mg par prise.

A la fin de chaque cycle, la survie des patients, la tolérance au traitement, la réponse rénale (obtention ou non d'une créatinémie $\leq 170 \mu\text{mol/l}$ et/ou d'un eDFG $\geq 40 \text{ ml/min}$) et la réponse hématologique seront évaluées.

- En cas d'aggravation de l'insuffisance rénale imposant la mise en place de séances d'épuration extra-rénale :
 1. Si l'hémodialyse est nécessaire entre la fin de la première cure et le début de la seconde, le malade pourra être randomisé pour recevoir soit la membrane de dialyse HCO 1100, soit une membrane traditionnelle. Le traitement par Cyclophosphamide-Thalidomide et Dexaméthasone ne sera pas réintroduit, et le patient sera obligatoirement traité par l'association Bortezomib + Dexaméthasone selon les modalités décrites page 9.
 2. En cas de refus du patient, le traitement par Cyclophosphamide-Thalidomide et Dexaméthasone sera poursuivi, et les séances d'hémodialyse seront obligatoirement réalisées à l'aide d'une membrane de dialyse traditionnelle, les modalités de dialyse étant laissées à l'appréciation de l'investigateur. De même, si le recours à l'hémodialyse s'avère nécessaire après le début de la seconde cure de chimiothérapie, le patient ne pourra pas être randomisé pour recevoir la membrane HCO 1100, le traitement par Cyclophosphamide-Thalidomide et Dexaméthasone sera poursuivi, et les séances d'hémodialyse seront obligatoirement réalisées à l'aide d'une membrane de dialyse traditionnelle, les modalités de dialyse étant laissées à l'appréciation de l'investigateur.
- En cas de survenue d'une complication iatrogène imposant l'arrêt du Cyclophosphamide et du Thalidomide, le patient sera sorti de l'étude. Le protocole de chimiothérapie ultérieure sera laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Après le troisième cycle de chimiothérapie, au moment de la 4^{ème} cure :

1. Pour les malades répondeurs aux plans immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée $\geq 50\%$) **et** rénal (créatininémie ≤ 170 $\mu\text{mol/l}$ et/ou DFG estimé ≥ 40 ml/min) : en l'absence de contre-indication, il sera réalisé :
Prélèvement de cellules souches périphériques (CSP) sous G-CSF seul, puis chimiothérapie intensive par Melphalan (200 mg/m²) suivie d'autogreffe
2. Pour les malades répondeurs au plan immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée $\geq 50\%$)
 - Présentant une contre-indication au traitement intensif
 - Ou dont la fonction rénale ne répond pas aux critères ci-dessus (i.e. créatininémie > 170 $\mu\text{mol/l}$ et DFG estimé < 40 ml/min), y compris si elle s'aggrave (même en imposant l'instauration ou la reprise de séances d'hémodialyse) :
Administration de 3 cycles supplémentaires de Cyclophosphamide, Thalidomide et Dexaméthasone
3. Pour les malades **non** répondeurs au plan immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée $< 50\%$ (ou $\geq 50\%$, mais avec, par ailleurs, signes indiscutables d'évolution de la maladie myélomateuse), quelle que soit l'évolution de la fonction rénale, il sera réalisé :
Renforcement du traitement par l'adjonction d'Adriamycine i.e. introduction d'un schéma de type C-TAD (Cyclophosphamide, Thalidomide, Adriamycine, Dexaméthasone) en prévoyant la réalisation de 3 cycles. Ce traitement sera effectué sous couvert de l'injection d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM), ou de calciparine (obligatoire si la clairance de la créatinine selon Cockcroft est < 30 ml/min).
En cas de contre-indication à l'utilisation de l'Adriamycine (annexe 4), le patient sera sorti de l'étude et le protocole de chimiothérapie sera laissé à l'appréciation de l'investigateur.

Après le 6^{ème} cycle de chimiothérapie:

1. Pour les malades qui auront pu être mis en réponse immuno-hématologique (réduction du taux de la chaîne légère libre sérique impliquée $\geq 50\%$) **et** rénale (créatininémie ≤ 170 $\mu\text{mol/l}$ et/ou DFG estimé ≥ 40 ml/min) et qui ne présenteront pas de contre-indication, il sera réalisé :
Prélèvement de cellules souches périphériques (CSP) sous G-CSF seul, puis chimiothérapie intensive par Melphalan (200 mg/m²) suivie d'autogreffe
2. Dans tous les autres cas, le malade est sorti de l'étude et le traitement est laissé à l'appréciation de l'investigateur

TRAITEMENT DES MALADES NECESSITANT DES SEANCES D'HEMODIALYSE

Pour les malades nécessitant une épuration extra-rénale, 2 situations seront distinguées :

1. Les patients nécessitant une épuration extra-rénale au moment de leur inclusion.
 - a. Ils sont soumis à une randomisation déterminant le type de membrane de dialyse à utiliser, membrane HCO 1100, ou membrane conventionnelle. La randomisation sera effectuée dès la première séance d'hémodialyse après confirmation histologique du diagnostic de NCM, ou dès la seconde en cas d'indication urgente de l'hémodialyse.
 - b. Le protocole de chimiothérapie à utiliser sera alors obligatoirement **Bortezomib-Dexaméthasone (BD)**
2. Les malades non hémodialisés au moment de l'inclusion justifiant secondairement de la mise en place de séances d'épuration extra-rénale. Ils pourront être randomisés pour le type de membrane de dialyse à utiliser, à condition que la randomisation « membrane de dialyse » ait lieu au plus tard avant le début de la seconde cure de chimiothérapie. Pour les patients du groupe CTD, le protocole CTD sera alors interrompu et obligatoirement remplacé par l'association Bortezomib + Dexaméthasone dès la seconde cure.

Modalités de la chimiothérapie chez les patients hémodialisés

- Le traitement par Bortezomib-Dexaméthasone (BD) est identique à celui des malades ne nécessitant pas l'hémodialyse (cf page 8). Les injections de Bortezomib seront systématiquement effectuées à la fin d'une séance d'épuration extra-rénale. Trois cures de BD seront administrées, suivies d'une évaluation à 3 mois et 6 mois. Les modalités d'adaptation du traitement seront identiques à celles décrites page 11 et 12.

Modalités du traitement par hémodialyse :

Indications du traitement par hémodialyse

L'indication du traitement par hémodialyse sera laissée à l'appréciation de l'investigateur, selon les habitudes locales. Elle ne sera pas basée sur les valeurs absolues des concentrations sériques de créatinine et d'urée. Les critères suivants sont recommandés :

- Hyperkaliémie sévère (kaliémie > 6 mmol/l) ou élévation rapide de la kaliémie
- Acidose métabolique sévère (pH artériel < 7.1)
- Signes cliniques de mauvaise tolérance de l'insuffisance rénale (encéphalopathie, rétention hydro-sodée sévère)
- Anurie persistant plus de 24 heures

Voie d'abord

Le choix de la voie d'abord à utiliser, cathéter de dialyse tunnelisé ou non, sera laissé à l'appréciation de l'investigateur.

En fonction de la randomisation fixant le type de membrane à utiliser, le traitement par hémodialyse sera réalisé :

- soit avec la membrane de dialyse Gambro HCO 1100 de 2 m² de surface (groupe HCO)
- soit avec une membrane conventionnelle, dont le choix sera laissé à l'appréciation de l'investigateur, en fonction des disponibilités locales (groupe contrôle). L'utilisation de

membranes de haute perméabilité hydraulique, avec un coefficient d'ultrafiltration > 14 ml/min (Eknoyan 2002), de surface ≥ 1.8 m² et biocompatibles est recommandée. Il est suggéré d'utiliser un seul des types de membranes suivants pour un malade donné : AN69, polyacrylonitrile, polysulfone, ou PMMA.

Modalités du traitement par hémodialyse :

1. Groupe « HCO »:

a. Au total, en l'absence de critères de sortie de dialyse, 8 séances d'hémodialyse seront réalisées les 10 premiers jours après la randomisation.

Les séances d'hémodialyse seront réalisées sur une durée de 5 heures avec un seul dialyseur HCO 1100 de 2 m² de surface, avec un débit sanguin d'au moins 250 ml/min et un débit dialysat d'au moins 300 ml/min. La perte de poids sera laissée à l'appréciation de l'investigateur, en évitant d'entraîner une hypovolémie. L'héparinisation, (identique à celle requise pour une membrane de haute perméabilité classiqueselon le constructeur), sera laissée à l'appréciation de l'investigateur. Une perfusion de 20 grammes d'albumine (à 4g/100 ml, soit 500 ml) sera effectuée en fin de séance.

b. A partir du 11ème jour, les séances d'hémodialyse seront réalisées 3 fois par semaine, selon les modalités décrites pour les séances de J2 à J10.

2. Groupe contrôle.

Les séances d'hémodialyse seront réalisées selon les habitudes du centre, avec des dialyseurs bio-compatibles et de haute perméabilité, selon les caractéristiques recommandées plus haut. La durée de chaque séance est de 5 heures. Huit séances d'hémodialyse seront réalisées les 10 premiers jours après l'inclusion, en l'absence de critères de sortie de dialyse. A partir du 11ème jour, les séances seront réalisées 3 fois par semaine. La perte de poids sera laissée à l'appréciation de l'investigateur, en évitant d'entraîner une hypovolémie. L'héparinisation sera effectuée selon les habitudes locales.

Modalités de surveillance des séances d'hémodialyse :

Les séances d'hémodialyse seront surveillées sur les critères cliniques habituels. Les bilans biologiques à réaliser seront :

- Avant la séance : ionogramme plasmatique (Na, K, Cl, HCO₃), calcémie phosphorémie, protides totaux, albumine, gammaglobulines, chaînes légères libres sériques, NFS
- Après la dialyse : idem, sauf NFS et gammaglobulines

La mesure des paramètres d'efficacité de dialyse (dialysance ionique,) est recommandée.

Bilan initial, examens complémentaires :

Avant le début du traitement, entre J1 et J3, les patients auront une évaluation clinique et paraclinique du myélome et une évaluation de la fonction rénale déterminée par le calcul du DFG estimé selon la formule MDRD simplifiée (annexe 1).

Le stade du myélome sera défini selon la classification de Salmon et Durie et ISS (annexe 5).

Un examen clinique complet sera réalisé avec mesure des paramètres vitaux : pouls, pression artérielle, diurèse des 24 heures, poids, performance status selon l'échelle ECOG (annexe 6). Les anomalies de l'examen clinique initial seront notées.

Il sera réalisé (tableau 1):

Bilan sanguin :

- NFS plaquettes
- Bilan de coagulation (TP, TCA)
- Créatininémie, urée
- Ionogramme sanguin (Na, K, Cl, HCO₃)
- Calcémie, phosphorémie, calcémie ionisée
- Albuminémie
- Electrophorèse des protides (EP) sériques
- Dosage des chaînes légères libres sériques
- β 2 microglobuline
- CRP
- Immunoélectrophorèse (IEP) ou immunofixation (IF) sérique
- Bilan hépatique

Bilan urinaire (urines des 24 heures), si applicable:

- Ionogramme urinaire (Na, K, Cl), urée, créatinine
- Protéinurie des 24 heures
- EP et IEP ou IF urinaires
- Bandelettes urinaires avec détermination du pH

Autres :

- myélogramme (avant traitement si non fait auparavant),
- biopsie médullaire (non obligatoire)
- radiographies du squelette (crâne, rachis complet, bassin, fémurs, humérus)

Les examens suivants seront réalisés à J15, J30, puis tous les mois pendant 6 mois, puis à 1 an :

- NFS plaquettes
- Bilan de coagulation (TP, TCA)
- Créatininémie, urée
- Ionogramme sanguin (Na, K, Cl, HCO₃)
- Calcémie, phosphorémie
- Albuminémie
- Electrophorèse des protides (EP) sériques
- Dosage des chaînes légères libres sériques
- β 2 microglobuline
- CRP

- Ionogramme urinaire (Na, K, Cl), urée, créatinine
- Protéinurie des 24 heures
- Bandelettes urinaires
- EP urinaire

Une NFS sera réalisée tous les 15 jours, une IEP ou une IF sérique et urinaire tous les 3 mois.

Critères d'évaluation :

L'évolution de la fonction rénale sera évaluée tout les mois pendant 6 mois et à un an. Elle sera déterminée par la mesure mensuelle de la créatininémie, le calcul du DFG estimé selon la formule MDRD simplifiée, la nécessité ou non d'une hémodialyse, la mesure de la protéinurie des 24 heures, les bandelettes urinaires et l'examen clinique (le dernier jour de chaque cure).

La sortie du traitement par hémodialyse sera défini par l'obtention d'un eDFG > 15 ml/min/1.73 m², 72 heures après la dernière séance d'hémodialyse

L'efficacité du traitement sera évaluée après 3 et 6 cures, puis à un an dans chaque bras en fonction de l'obtention ou non d'une réponse hématologique (déterminée sur la mesure du pic monoclonal par électrophorèse des protéines sériques, et urinaires si applicable, et la concentration des chaînes légères libres sériques par néphélométrie et du rapport kappa/lambda sérique). La réponse hématologique complète est définie de la façon suivante:

- disparition de tout composant monoclonal détectable dans le sang et les urines concentrées par EP et IEP ou IF
- et normalisation du taux de chaînes légères libres sériques dosé par néphélométrie
- et plasmocytose médullaire < 5% dans une moelle non diluée.

La survie des patients, avec et sans rechute hématologique sera calculée dans chaque groupe à 3 mois, à 6 mois et à un an.

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Pour les patients hémodialysés, le critère de jugement principal est l'incidence cumulée de sortie de dialyse à 3 mois. En supposant qu'elle est de 30% dans le bras de référence, il faut inclure deux groupes de 49 malades pour démontrer un bénéfice de 30% (soit une incidence de 60%) du bras expérimental, aux risques d'erreur consentis de type I et II respectivement de 5% et 20%.

Pour les patients non dialysés, le critère de jugement principal est la réponse rénale à 3 mois. En supposant qu'elle est de 40% dans le bras de référence, il faut inclure deux groupes de 107 malades pour démontrer un bénéfice de 20% (soit un pourcentage de réponse de 60%) dans le bras expérimental, aux risques d'erreur consentis de type I et II respectivement de 5% et 20%.

Méthodologie statistique :

Les patients seront analysés en intention de traiter et en analyse per protocole. Une analyse descriptive classique sera effectuée avec calculs de fréquences, de moyennes et leurs intervalles de confiance. L'analyse principale concernant la survie rénale sera effectuée par la méthode de Kaplan-Meier et le test du Log-Rank. Eventuellement, une analyse multivariée par modèle de Cox sera réalisée. L'adéquation du modèle sera recherchée. Des comparaisons entre les groupes seront également effectuées par les tests t de Student, U de Mann et Whitney, en fonction des effectifs. Des corrélations entre les variables quantitatives seront recherchées par l'estimation du coefficient de corrélation linéaire ou le test des rangs de Spearman. Des analyses secondaires concernant la réponse hématologique et la survie des patients seront effectuées. L'effet centre sera étudié. Le seuil de significativité sera fixé à 5% pour l'ensemble des analyses.

Comité de surveillance :

Un comité de surveillance indépendant, constitué d'un hématologue () d'un néphrologue () et d'un bio-statisticien () non impliqués dans la conduite du protocole se réunira deux fois par an pour décider de la poursuite ou de l'arrêt de l'étude suivant les données fournies par les coordonateurs de l'étude et le biostatisticien.

Les événements indésirables graves liés aux traitements donnés dans le cadre du protocole seront rapidement signalés à l'investigateur principal qui informera le promoteur et le comité de surveillance .

REFERENCES

1. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114: 822-829.
2. Bachmann U, Schindler R, Storr M, Kahl A, Joerres A, Sturm I. Combination of bortezomib-based chemotherapy and extracorporeal free light chain removal for treating cast nephropathy in multiple myeloma. *Nephrol Dial Transplant* 2008. doi: 10.1093/ndtplus/sfm 053.
3. Batuman V. Proximal tubular injury in myeloma. *Contrib Nephrol* 2007; 153: 87-104.
4. Bellono R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004 ; 8 : R204-R212.
5. Birn H, Christensen EI. Renal albumin absorption in physiology and pathology. *Kidney Int* 2006; 69:440-449.
6. Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, Richardson PG, Miller KC, Lonial S, Munshi NC, Schlossman R, Tariman J, Singhal S. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study. *Blood* 2007; 109: 2604-2610.
7. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure. *Ann Intern Med* 2005; 143: 777-784.
8. Cohen DJ, Sherman WH, Osserman EF, Appel GB. Acute renal failure in patients with multiple myeloma. *Am J Med* 1984; 76: 247-256.
9. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347:2010-2019.
10. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007; 370:1209-1218.
11. Fakhouri F, Guerraoui H, presne C, Peltier J, Delarue R, Muret P, Knebelmann B. Thalidomide in patients with multiple myeloma and renal failure. *Br J Haematol* 2004; 125: 96-97.
12. Haubitz M, Peest D. Myeloma - new approaches to combined nephrological-haematological management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:582-590.
13. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: *in vitro* and *in vivo* studies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 886-895.
14. Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer*. 2005;103:1195-1200.
15. Kastritis E, Agnastopoulos 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.
16. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 2000; 65: 175-181.

17. Knudsen LM, Nielsen B, Gimsing P, Geisler C. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: outcome in patients with renal failure. *Eur J Haematol.* 2005;75:27-33.
18. Kyriakou C, Thomson K, D'Sa S, et al. Low-dose thalidomide in combination with oral weekly cyclophosphamide and pulsed dexamethasone is a well tolerated and effective regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2005; 129:763-770.
19. Lee CK, Zangari M, Barlogie B, Fassas A, et al. Dialysis-dependent renal failure in patients with myeloma can be reversed by high-dose myeloablative therapy and autotransplant. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 33: 823-828.
20. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Fervenza FC, Kumar S, Lacy MQ, Lust JA, Greipp PR, Witzig TE, Hayman SR, Russel SJ, Kyle RA, Winters JL. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int* 2008; 73: 1211-1213.
21. Li M, Hering-Smith KS, Simon EE, Batuman V. Myeloma light chains induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 860-870.
22. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2007; 92: 1411-1414.
23. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006; 108: 2165-2172.
24. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
25. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16:3832-42.
26. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, Chander P, Striker LM. Renal lesions in plasma cell dyscrasias: ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 208-221.
27. Rayner HC, Haynes AP, Thompson JR, Russel N, Fletcher J. Perspectives in multiple myeloma: survival, prognostic factors and disease complications in a single centre between 1975 and 1988. *Q J Med* 1991; 79:517-525.
28. Ronco PM, Aucouturier P, Mougnot B. Monoclonal gammopathies : multiple myeloma, amyloidosis, and related disorders. In : Schrier, Gottschalk. *Diseases of the Kidney*, 2001: 2205-2253
29. Rota S, Mougnot B, Baudouin B, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathologic study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987; 66: 126-137.
30. Sakhuja V, Jha V, Varma S, Joshi K, Gupta KL, Sud K, Kohli HS. Renal involvement in multiple myeloma: a 10-year study. *Ren Fail* 2000; 22: 465-477.
31. San Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, Harousseau JL, Ben-Yehuda D, Lonial S, Goldschmidt H, Reece D, Bladé J, Boccadoro M, Cavenagh JD, Neuwirth R, Boral AL, Esseltine DL, Anderson KC. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 2008; 22: 842-849.
32. Sanders PW, Booker BB. Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 1992; 89: 630-639.

33. Sidra G, Williams CD, Russell NH, Zaman S, Myers B, Byrne JL. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone for patients with refractory, newly diagnosed or relapsed myeloma. *Haematologica* 2006; 91: 862-863.
34. Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Cangini D, Tachetti P, Tura S, Baccarani M, Cavo M. Thalidomide alone or in combination with dexamethasone in patients with advanced, relapsed or refractory multiple myeloma and renal failure. *Eur J Haematol* 2004; 73: 98-103.

ANNEXE 1:

Formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée:

1. Si la créatinine sérique est mesurée par la méthode colorimétrique de Jaffé :

DFG estimé (ml/min/1.73m²): $186,3 \times [\text{créatinine sérique (mg/dl)}]^{-1.154} \times [\text{âge (années)}]^{0.203} \times 0.742$ (si sexe féminin) $\times 1.212$ (si sujet de race noire).

2.: Si la créatinine sérique est mesurée par méthode enzymatique :

DFG estimé (ml/min/1.73m²): $175 \times [\text{créatinine sérique (mg/dl)}]^{-1.154} \times [\text{âge (années)}]^{-0.203} \times 0.742$ (si sexe féminin) $\times 1.212$ (si sujet de race noire).

Formule de Cockcroft et Gault

Clairance de la créatinine, en ml/min :

$\frac{[140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kgs)} \times K}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$

K = 1.23 si sexe masculin, 1.04 si sexe féminin

ANNEXE 2 :**Stades d'insuffisance rénale aiguë selon la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network)**

Stade	Critère créatinine sérique	Critère diurèse
1	Elévation de la créatinine sérique ≥ 150 à 200% (1.5 à 2 fois) par rapport au taux de base, ou élévation de la créatininémie $\geq 26 \mu\text{mol/l}$	Diurèse $< 0.5 \text{ ml/kg/heure}$ pendant plus de 6 heures
2	Elévation de la créatinine sérique ≥ 200 à 300% (2 à 3 fois) par rapport au taux de base	Diurèse $< 0.5 \text{ ml/kg/heure}$ pendant plus de 12 heures
3	Elévation de la créatinine sérique $> 300\%$ par rapport au taux de base, ou créatinine sérique $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ (avec une élévation rapide $\geq 44 \mu\text{mol/l}$)	Diurèse $< 0.3 \text{ ml/kg/heure}$ pendant 24 heures, ou anurie pendant 12 heures

D'après Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11: R31.

Le critère le plus sévère (créatininémie ou diurèse) doit être considéré pour définir le stade d'insuffisance rénale aiguë.

Lorsque le taux de créatinine sérique de base est inconnu, il peut être calculé à partir de la formule MDRD simplifiée en prenant l'hypothèse d'une valeur de DFG basal de 1.73 ml/min/m^2 , selon les recommandations de l'ADQI workgroup (Bellono 2004).

ANNEXE 3. Classification de la sévérité des évènements indésirables

Grade	Définition
1	Mild: Awareness of sign, symptom, or event, usually transient, requiring no special treatment and generally not interfering with usual daily activities
2	Moderate: Discomfort that causes interference with usual activities; usually ameliorated by basic therapeutic manoeuvres
3	Severe: Incapacitating with inability to do usual activities or significantly affects clinical status and warrants intervention. Hospitalization may or may not be required
4	Life-threatening: Immediate risk of death; requires hospitalization and clinical intervention.
5	Death

ANNEXE 4.

Protocole PAD (Bortezomib + Adriamycine + Dexaméthasone)

- Bortezomib 1.3 mg/m² deux fois par semaine pendant deux semaines (jours 1, 4, 8 et 11), suivi d'une période de 10 jours sans traitement (jours 12 - 21). Au moins 72 heures doivent s'écouler entre deux doses consécutives de Bortezomib.
- Dexaméthasone 20 mg/jour per os en une prise le matin à J 1, J2, J 4, J5, J8, J9, J11 et J12, i.e. le jour et le lendemain de chaque injection de Bortezomib. La présence ou la survenue de troubles digestifs (vomissements) peut (doit) conduire à administrer transitoirement le traitement corticoïde par voie intra-veineuse (en utilisant, par exemple, le Solumedrol 200 mg pour 20 mg de Dexaméthasone).
- Adriamycine 18 mg/m² en bolus IV lent à J1

Protocole CTAD (Cyclophosphamide + Adriamycine + Dexaméthasone)

- Cyclophosphamide per os, avant un repas : 500 mg de dose totale, une fois par semaine (J1, J8 et J14). La présence ou la survenue de troubles digestifs (vomissements) peut (doit) conduire à administrer transitoirement le cyclophosphamide par voie intra-veineuse à la dose de 300 mg dose totale, en une courte perfusion, au lieu des 500 mg prévus per os. Pour les patients dialysés, le cyclophosphamide sera administré en fin de séance par voie intra-veineuse à la dose de 300 mg dose totale, en une courte perfusion.
- - Thalidomide en une prise, chaque soir : 100 mg/j pendant 15 jours, puis si le traitement est bien toléré, augmentation de 50 mg/j tous les 15 jours jusqu'à un maximum de 200 mg/j
- Dexaméthasone 40 mg/j en une prise matinale de J1 à J4 et de J15 à J18. La présence ou la survenue de troubles digestifs (vomissements) peut (doit) conduire à administrer transitoirement le traitement corticoïde par voie intra-veineuse (en utilisant, par exemple, le Solumedrol 400 mg pour 40 mg de Dexaméthasone).
- Adriamycine 18 mg/m² en bolus IV lent à J1

Contre-indications de l'adriamycine:

- Absolue(s) :

- Grossesse
- Hypersensibilité aux anthracyclines
- Allaitement
- Cardiopathie aux anthracyclines
- Doses cumulées maximales atteintes par une autre anthracycline

- Relative(s) :

- Insuffisance cardiaque

ANNEXE 5.**Classification du myélome: critères de Durie Salmon et ISS.**

Stade	Critères de Durie-Salmon	Critères ISS
I	Présence de tous les critères suivants : <ul style="list-style-type: none">-Hg >10 g/dL- IgG sérique <50 g/L- IgA sérique <30 g/L- calcémie normale (< 3 mmol/l)- absence de lésions osseuses lytiques- protéinurie de Bence-Jones < 4 g/jour	Béta2-microglobuline sérique < 3,5 mg/l et albumine sérique > 35 g/l
II	Ni stade I ni stade III	Ni stade I ni stade III
III	Présence d'au moins un des critères suivants : <ul style="list-style-type: none">- Hg < 8.5 g/dl- IgG sérique > 70 g/l- IgA sérique > 50 g/l- calcémie > 3 mmol/l- lésions osseuses multiples- protéinurie de Bence-Jones > 12 g/jour	Béta2-microglobuline sérique > 5,5 mg/l
Sous-classification Durie et Salmon: <ul style="list-style-type: none">- Stade A : créatininémie < 180 µmol/l- Stade B : créatininémie > 180 µmol/l		

ANNEXE 6:

Echelle d'activité de l'ECOG, mesure du performans status

0 : activité normale

1 : capable de réaliser de petits travaux

2 : incapable de travailler, capable de s'occuper de lui même, **debout plus de 50% du**

temps

3 : confiné au lit ou dans un fauteuil plus de 50 % du temps

4 : confiné au lit, incapable de s'occuper de lui même

ANNEXE : critères de la NYHA :

- Classe I : aucune gêne fonctionnelle. Il s'agit de patients porteurs d'une dysfonction ventriculaire gauche détectable par les techniques quantitatives (angiographie, échographie) mais n'ayant pas encore entraîné d'insuffisance cardiaque proprement dite.
- Classe II : limitation à l'accomplissement d'exercices physiques habituellement perçus comme des efforts (montée rapide d'un escalier, port d'une charge lourde, activités sportives ...)
- Classe III : limitation, par la fatigabilité musculaire ou la dyspnée, des gestes usuels de la vie quotidienne : marche d'un pas normal, port d'une charge légère, etc.
- Classe IV : gêne au moindre effort (déshabillage, conversation ...) et dyspnée de repos.

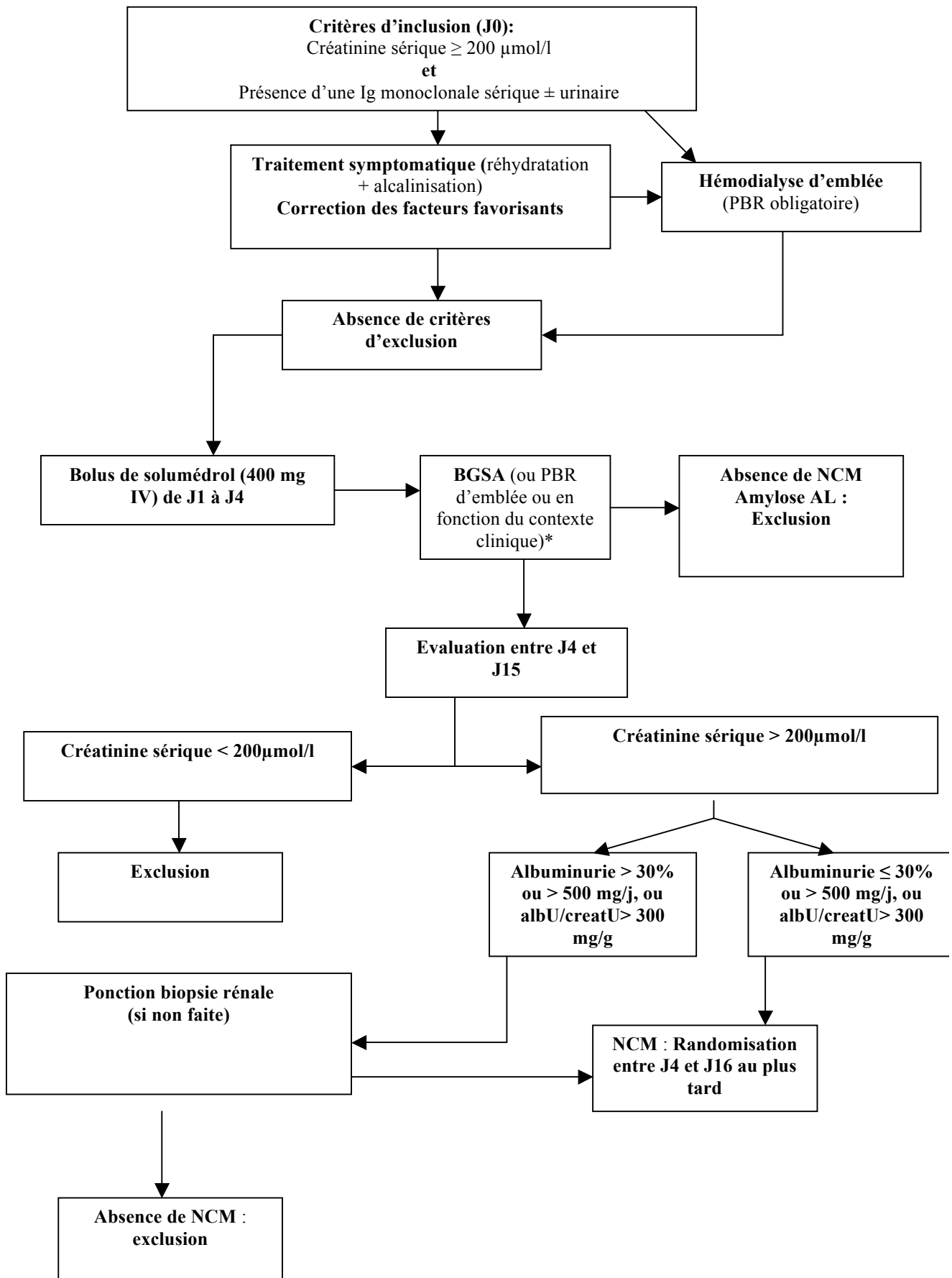
ANNEXE:

Liste des centres investigateurs, néphrologues et hématologues appartenant aux groupes IFM (intergroupe français du myélome) et MAG (myélome auto-greffe). **A COMPLETER**

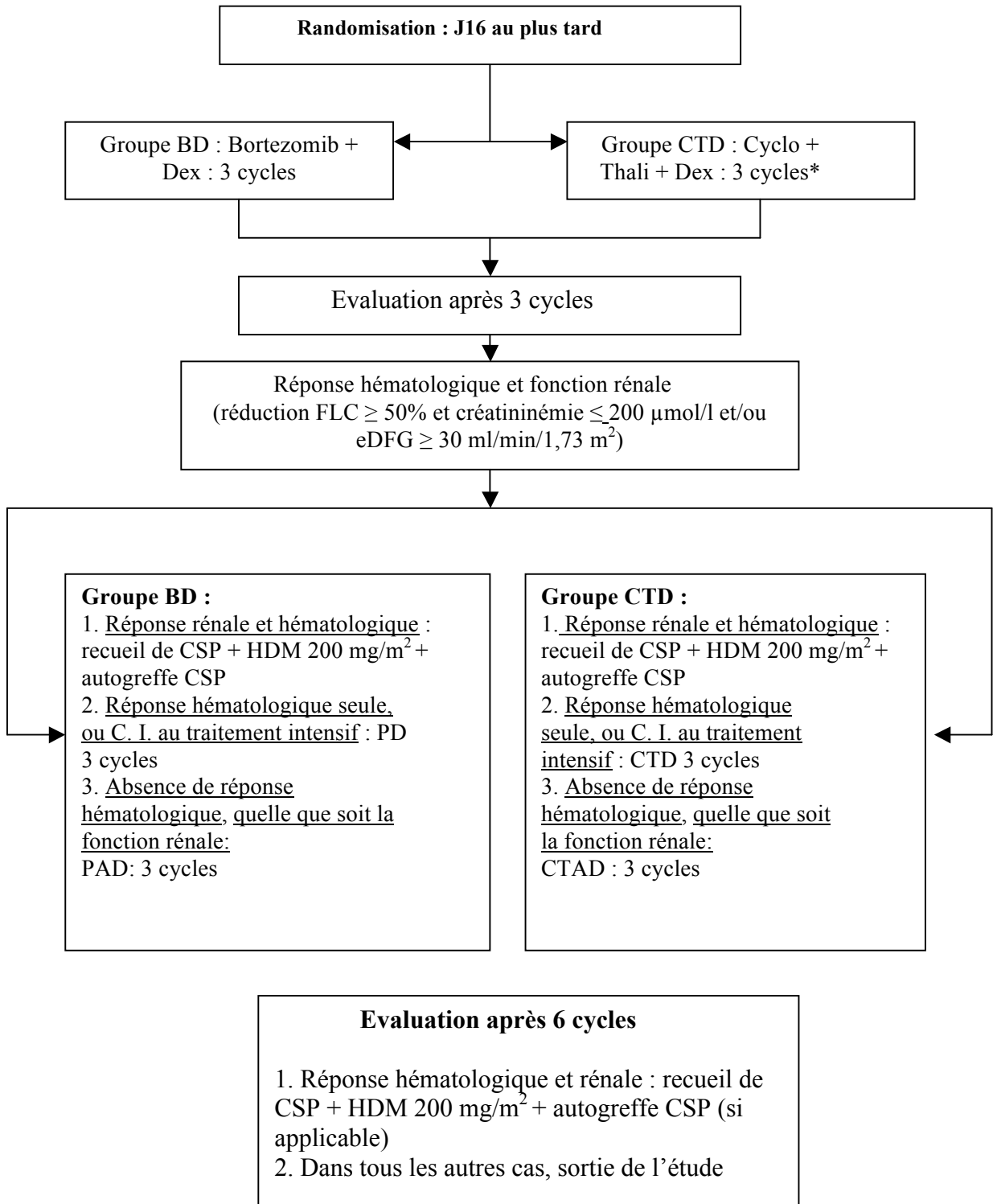
N°	Centre	Investigateur(s)	Ville
1	GROUPE HOSPITALIER SUD CHU AMIENS	Pr G. CHOUKROUN Service de Néphrologie	AMIENS
2	HOPITAL HOTEL DIEU CHU ANGERS	Pr JF SUBRA Service de Néphrologie	ANGERS
3	HOPITAL JEAN MINJOZ CHU BESANCON		BESANCON
4	HOPITAL AVICENNE (APHP)		BOBIGNY
5	HOPITAL MORVAN CHU BREST	Pr Y. LEMEUR Service de néphrologie	BREST
6	HOPITAL CLEMENCEAU CHU CAEN	Pr B. HURALT DE LIGNY, Dr T. LOBBEDEZ Service de néphrologie	CAEN
7	HOPITAL HOTEL DIEU CHU CLERMONT FERRAND		CLERMONT FERRAND
8	HOPITAL BEAUJON (APHP)		CLICHY
10	HOPITAL DU BOCAGE CHU DIJON		DIJON
11	HOPITAL ALBERT MICHALLON CHU GRENOBLE		GRENOBLE
12	CHU LILLE	Pr. C. NOEL, Dr F. PROVOT Service de néphrologie	LILLE
13	HOPITAL DUPUYTREN CHU LIMOGES	Pr JC ALDIGIER, Pr M ESSIG Service de Néphrologie Pr A. JACCARD Service d'Hématologie Clinique	LIMOGES
14	CENTRE HOSPITALIER DE LYON SUD (HCL)		LYON
15	CRLC Institut Paoli Calmette		MARSEILLE
16	HOPITAL HOTEL DIEU CHU NANTES	Pr M. HOURMANT, Dr. M. LINO Service de Néphrologie Pr P. MOREAU Service d'Hématologie Clinique	NANTES
17	CHU NICE		NICE
18	HOPITAL AMBROISE PARE (APHP)		PARIS
19	HOPITAL COCHIN (APHP)		PARIS
20	HOPITAL PERCY		CLAMART
21	HOPITAL HENRI MONDOR (APHP)		CRETEIL
22	CHU BICETRE (APHP)		PARIS
23	GROUPE HOSPITALIER NECKER (APHP)	Pr B KNEBELMANN Service de Néphrologie Pr O. HERMINE	PARIS

		Service d'Hématologie Clinique Adulte	
24	GROUPE HOSPITALIER PITIE – SALPETRIERE (APHP)		PARIS
25	HOPITAL SAINT ANTOINE (APHP)		PARIS
26	HOPITAL SAINT LOUIS (APHP)	Pr JP. FERMAND Service d'Immunologie Clinique Pr M. N. PERALDI Service de néphrologie	PARIS
27	CHU BORDEAUX	Pr C. COMBE Service de néphrologie	PESSAC
28	CHU POITIERS	Pr F BRIDOUX, Dr E DESPORT, Pr G TOUCHARD Service de Néphrologie Dr E RANDRIAMALALA, Dr L ROY, Pr F GUILHOT-GAUDEFFROY Service d'Hématologie et Oncologie Médicale	POITIERS
29	HOPITAL ROBERT DEBRE CHU REIMS		REIMS
30	CHU RENNES		RENNES
32	CENTRE HENRI BECQUEREL		ROUEN
33	HOPITAL NORD CHU SAINT ETIENNE		St ETIENNE
34	HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG	Pr B MOULIN Service de Néphrologie	STRASBOURG
35	HOPITAL DE PURPAN CHU TOULOUSE	Pr J. POURRAT, Pr. D. CHAUVEAU Service de néphrologie	TOULOUSE
36	HOPITAL BRETONNEAU CHU TOURS	Pr H. NIVET, Pr M. BUCHLER Service de néphrologie	TOURS
37	HOPITAL D'ADULTE HOPITAUX BRABOIS CHU NANCY		VANDOEUVRE
38	HOPITAL EDOUARD HERRIOT (HCL)		LYON
39	CENTRE HOSPITALIER VALENCIENNES	Dr P. VANHILLE Service de Néphrologie	VALENCIENNES

Synopsis de l'étude : phase d'inclusion

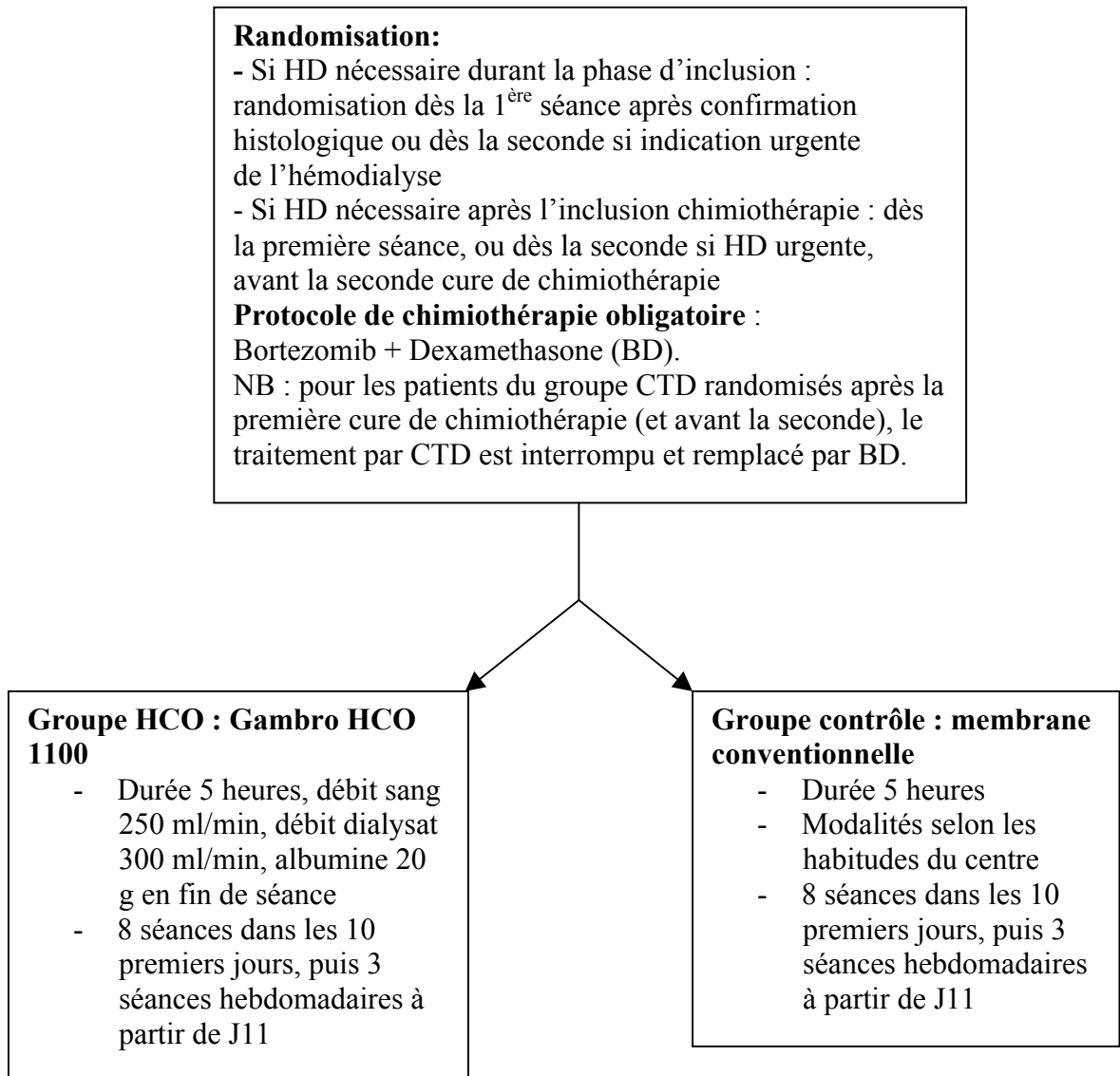


MALADES NON DIALYSES : RANDOMISATION CHIMIOOTHERAPIE



* Pour les malades nécessitant l'hémodialyse avant le début de la seconde cure, et randomisés pour le type de membrane, le CTD est interrompu et remplacé par l'association BD à la seconde cure (voir page 33).

MALADES DIALYSES : RANDOMISATION MEMBRANE DE DIALYSE



Evaluation après 3 et 6 cycles de chimiothérapie: cf page précédente