

Compte rendu de la réunion des centres de référence/compétences « Amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobuline monoclonales » le 18 janvier 2013 à Paris

La sixième réunion des centres de référence/compétences « Amylose AL et autres maladies par dépôt d'immunoglobulines monoclonales » a eu lieu le 18 janvier 2013 à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Cinquante personnes, représentant 18 centres, ont assisté à cette réunion qui a permis des échanges entre les différentes spécialités présentes, hématologues, Internistes, immunologistes, néphrologues.

Programme

14 h - Introduction: Frank Bridoux

14h10 – Nouveau concept : MGRS, JP Fermand

14h30 – Cristaux d'immunoglobuline monoclonales, Guy Touchard

15h50 – Traitement du syndrome de Fanconi, Marguerite Vignon

15h15 – Amylose AL : point des traitements en 2013 : Arnaud Jaccard, David Lavergne

Bilan minimum

Base de données « amylose AL »

RTU velcade (ASN)

Stratégie thérapeutique : M-Dex avec ajout rapide de Velcade pour les non-répondeurs, Formalisation d'un protocole observationnel

15h45 Traitement consensuel pour le traitement du syndrome de Randall et protocoles prospectifs :

Bertrand Arnulf, Frank Bridoux, Jean Paul Fermand, Bruno Royer.

Pause Café

16h30 Amyloses IgM

Série rétrospective, Murielle Roussel

Consensus sur le traitement : Véronique Leblond/ JP Fermand

17 h 10 –Etudes en cours

Protocole Myre (myélome avec insuffisance rénale), état des lieux : Frank Bridoux et JP Fermand

Protocole POEMS, état des lieux

MLN-97-08, protocoles phase I /II et phase III

Amylorythme ; Dania Mohty

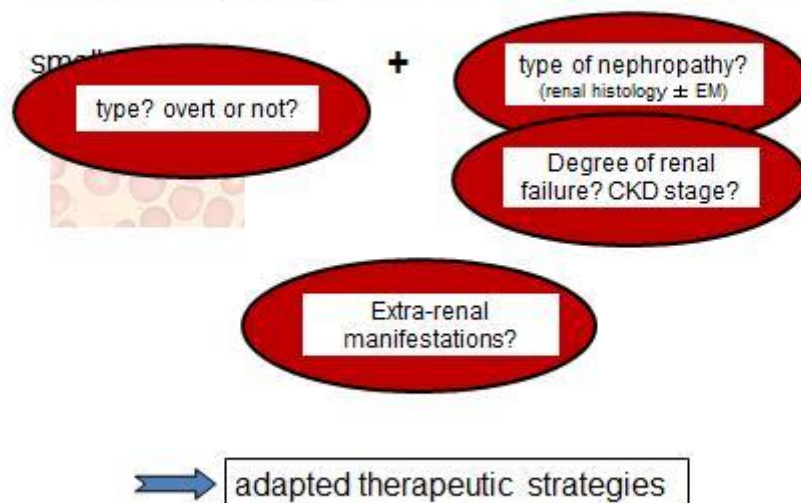
17h40 : Discussion et présentation dossiers



Nouveau concept : Monoclonal Gammopathies of Renal Significance (MGRS)

Ce nouveau concept a été formalisé par un groupe international dont faisaient partie Frank Bridoux et Jean-Paul Fermand : en présence des conséquences délétères de certaines gammopathies monoclonale au niveau rénal, le terme de MGUS ne paraît pas approprié et il est proposé de le remplacer par MGRS. Ce concept permet de souligner que l'absence de prolifération tumorale ne doit pas justifier une abstention thérapeutique du fait des conséquences graves pouvant être irréversibles sur le rein. Cela concerne l'amylose AL, les MIDD, les cryoglobulines de type I et type II, les GOMMID, les glomérulonéphrites membrano-prolifératives avec dépôt d'Ig, le syndrome de Fanconi, et les glomérulopathies à dépôts isolés de C3 associées aux gammopathies monoclonales.

Monoclonal gammopathies of renal significance (MGRS)



La stratégie thérapeutique est fonction de l'hémopathie, du type histologique de la néphropathie, du degré d'insuffisance rénale et de l'existence de manifestation extra rénale. Ce concept a fait l'objet d'une publication dans Blood fin 2012.

blood

2012 120: 4292-4295
Prepublished online October 9, 2012;
doi:10.1182/blood-2012-07-445304

Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant

Nelson Leung, Frank Bridoux, Colin A. Hutchison, Samih H. Nasr, Paul Cockwell, Jean-Paul Fermand, Angela Dispenzieri, Kevin W. Song and Robert A. Kyle

Plusieurs participants ont fait remarquer que le terme de « Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance » aurait été plus approprié étant donné la fréquence des atteintes extra-rénales dans ces pathologies.

Typage des maladies de dépôts

Guy Touchard a montré 7 observations illustrant le très grand intérêt des techniques de microscopie électronique dans le typage des maladies de dépôts.

L'immunofluorescence (IF) est performante le plus souvent dans le diagnostic des maladies rénales liées aux immunoglobulines monoclonales (IgMo), en précisant la topographie des dépôts et leur monotypie pour les chaînes légères d'immunoglobulines et les sous classes de chaînes lourdes gamma ou alpha, mais elle est moins performante dans l'identification des cristaux d'Ig monoclonales.

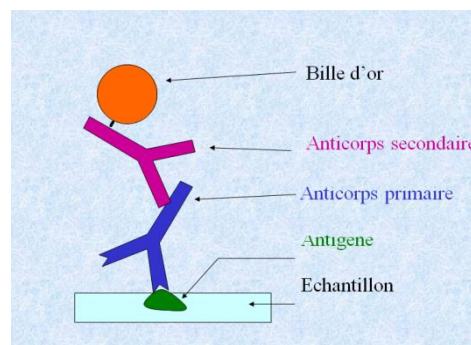
L'immunoélectronique (IE) ou immunogold combine la spécificité et la sensibilité de l'immunomarquage pour typer les cristaux ou les dépôts organisés à la précision topographique concernant la localisation des cristaux ou des substructures d'Ig monoclonale. L'immunomarquage ultrastructural est une technique cytochimique qui permet de révéler à l'échelle de la microscopie électronique, la présence d'antigènes dans un tissu grâce à la réaction AG-AC

Intérêt

- Localisation précise de certaines protéines
- Etude de leur lieu de synthèse et leur compartimentation
- Observation de leur cheminement cellulaire ou tissulaire, transport membranaire...

Protocole :

- coupes à partir de matériel fixé et inclus (glutaraldéhyde et Araldite): conservation optimale des structures
- perméabilisation de la résine
- incubation avec les AC primaires et secondaires
- contraste
- Contrôles de spécificité
- Études rétrospectives possibles



L'immunogold est également possible sur des prélèvements conservés sous des formes très variées, en particulier pour les prélèvements congelés. Elle peut être réalisée dans le service d'anatomopathologie du CHU de Poitiers dans les cas où la caractérisation précise des dépôts n'a pu être faite par les techniques usuelles.

Modèle animaux

Les travaux réalisés jusqu'à aujourd'hui dans l'UMR CNRS de Michel Cogné à Limoges ont permis d'obtenir des souris transgéniques sécrétant des chaînes légères humanisées, par différentes méthodes dont le remplacement des gènes V-Kappa murins par un gène humain (domaine variable ou chaîne légère entière), en général cloné chez un patient atteint de maladies de dépôts d'immunoglobulines. Il a ainsi été obtenu un modèle du syndrome de Fanconi avec des cristaux dans les cellules tubulaires murines tout à fait similaires à ceux du patient CHEB dont la chaîne légère avait été utilisée. Ce modèle permet une étude fine de la physiopathologie de ce syndrome en collaboration avec une équipe belge. Il a ainsi été récemment montré l'induction très spécifique par la chaîne légère CHEB à des taux très

faibles de la translocation dans le noyau du facteur de transcription ZONAB, non retrouvé avec d'autres types de chaînes légères même à des taux importants. Cela pourrait expliquer la dé-différentiation des cellules tubulaires proximales et les anomalies de la réabsorption tubulaire proximale.

Les multiples constructions faites par la suite pour obtenir un modèle murin d'amylose AL ont été des échecs. Cela a été initialement attribué à un taux trop faible de chaînes légères libres sériques circulantes du fait d'une sécrétion insuffisante ou d'une association avec les chaînes lourdes de souris. Les tentatives suivantes, notamment en utilisant des souris transgéniques où le gène des chaînes lourdes est remplacé par le gène LMP2A du virus EBV qui mime le signal du BCR, ont permis d'obtenir des taux de CLL sériques plus élevés, proches de celui des patients, mais des dépôts amyloïdes n'ont pu être observés que sur une seule souris. Des essais sont toujours en cours, les raisons de la difficulté pour obtenir un modèle murin d'amylose AL, les tentatives d'autres équipes n'étant pas plus concluantes, restent non comprises.

HCDD

Nous avons colligé une série d'une vingtaine de maladies par dépôts de chaînes lourdes d'immunoglobulines (HCDD). Cette pathologie se traduit en général par une atteinte rénale avec des dépôts non organisés le long des membranes glomérulaires et tubulaires de type Randall. Il existe des lésions glomérulaires typiques chez tous les patients avec une glomérulosclérose avec des dépôts mésangiaux et en ME des dépôts linéaires denses sur le versant interne des membranes basales des capillaires glomérulaires. Un modèle murin par Knock-in dans le locus kappa a été réalisé avec la chaîne lourde gamma CROU isolée d'un patient. Un croisement avec la lignée CMV CRE permet une délétion à la demande du CH1, indispensable pour une sécrétion de la chaîne lourde non couplée à une chaîne légère. Les premiers résultats encourageants montrent un marquage par IF au niveau des glomérules uniquement après délétion du CH1.

Un autre projet du laboratoire vise à étudier la toxicité particulière des chaînes légères responsables de dépôts sur des lignées de plasmocytomes murins, leur mécanisme et la sensibilité aux différentes drogues dont les inhibiteurs du protéasome.

Base de données du centre de référence

Les données de 562 patients ont été saisies dans cette base dont 482 patients avec une amylose AL systémique.

Ces données sont issues de 39 centres (courriers de suivi et saisie sur site). La base sera progressivement mise à disposition des différents centres qui en feront la demande. Les données pourront être saisies soit directement au niveau du site soit par l'ARC du centre de référence qui se rendra sur place, en particulier pour la mise en place. Une information et l'obtention d'un consentement du patient sont nécessaires pour inclure ses données dans la base.

Données TOTAL 562 PTS	Nombre
Amylose AL systémique	482
Amylose AL localisée	32
Maladie de Randall chaines lourdes	20
Maladie de Randall chaines légères	17
Cryoglobuline type I	2
Dépôts non organisé non Randall d'Ig monoclonale	2
Gommid	1
Maladie de Randall chaines lourdes et chaines légères	1
Syndrome de Fanconi	1

Les données indispensables au diagnostic et dans le suivi ont été rappelées

- Taille, poids
- TA, dyspnée selon NYHA, PS
- NT-proBNP ou BNP et troponine +++
 - troponine US ou autre, à préciser
- FLC à chaque cycle (préciser si kits Binding-Site ou Siemens)
- Electrophorèse des protides
- myélogramme au diagnostic
- Echo cœur +- IRM initiale (+ Holter si atteinte cardiaque)
- Créatinine + albumine + protéinurie (avec EP)
- Phosphatases alcalines+ bilirubine + taille du foie
- Ferritine (pour détecter les saignements digestifs)

Cette base de données est fonctionnelle et a été utilisée pour plusieurs études dont une étude portant sur la prise en charge de 242 patients depuis 2007 dans 28 centres français (abstract à l'IMW et au congrès de la SFH).

Amylose IgM

Les résultats d'une étude rétrospective réalisée sur une cohorte de 263 patients (UK, Italie, France) atteint d'une amylose AL systémique associée à une IgM monoclonale ont été présentés, 12% des cas analysés dans cette étude étaient issus de notre base de données. L'étude montre une hétérogénéité de prise en charge avec 18 schémas thérapeutiques différents en première ligne, en partie due à l'hétérogénéité des présentations cliniques et à la période de prise en charge (1990-2012). L'étude conclut sur la difficulté d'obtenir une réponse hématologique dans cette population et suggère un possible intérêt du bortezomib et

de l'autogreffe. La gravité de l'atteinte cardiaque et l'âge sont les principaux facteurs influençant la survie.

Amylose à chaînes légères libres normales

Les amyloses présentant un taux de chaînes légères normales posent des difficultés de diagnostic et de suivi, en particulier thérapeutique. Il est proposé un recueil des cas au niveau national (réseau du centre de référence national) pour étudier le profil de ces patients, les organes touchés (essentiellement le rein semble-t-il), l'évolution (paraissant en général assez lente), la réponse aux traitements et la survie ainsi que l'analyse des caractéristiques des chaînes légères impliquées.

Amylose AL : consensus sur la prise en charge en 2013

La classification des patients suivant leur degré d'atteinte cardiaque est indispensable pour les décisions thérapeutiques et repose sur le staging de la Mayo Clinic basée sur les valeurs de NT-proBNP et de troponine T ou I (stade I : les 2 normaux, stade II : 1 des 2 élevé, stade III : les 2 élevés). L'utilisation de plus en plus courante de la troponine T ultra-sensible (hs cTnT) pose un problème puisque le seuil utilisable dans ce staging n'est pas défini. Une analyse des données disponibles pour les patients français a été réalisée. Après discussion, un seuil de 0.070 µg/L a été retenu en attendant un consensus international.

L'évaluation de la qualité de la réponse au traitement est essentiellement réalisée par le suivi du taux de chaînes légères libres sériques. L'introduction du kit Siemens dans la pratique pose une question d'équivalence des 2 tests. Une étude sur les sérums (au diagnostic et après C3) de 76 patients pris en charge à Limoges et Poitiers et comparant les résultats obtenus avec les Kit FreeLite de Binding Site et N-Latex de Siemens a donc été réalisée. Les données ont été comparées avec une étude semblable faite par le centre de référence italien de G. Merlini. Les résultats obtenus montrent une sensibilité à peu près équivalente des 2 kits pour le diagnostic mais, en particulier en France, un taux médian sérique inférieur avec le kit Siemens et une classification des réponses différentes, un certain nombre de patients étant répondeurs avec le kit Binding-Site et pas avec le kit Siemens comme montré dans ce tableau des patients de Pavie :

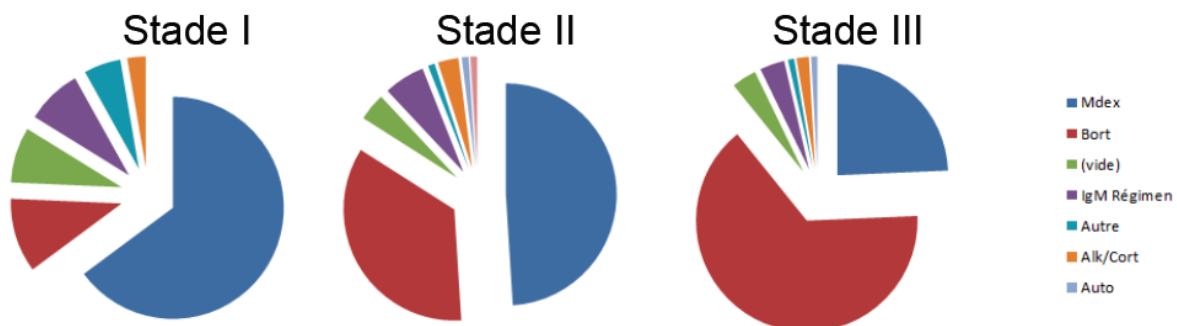
Response by the Binding Site assay	Number responding by the Siemens assay			
	CR	VGPR	PR	NR
CR (22 patients)	21	1	0	0
VGPR (29 patients)	1	16	5	7
PR (37 patients)	0	3	18	16
NR (58 patients)	0	3	3	52

Une analyse est en cours, combinant les patients français et italiens pour définir le seuil de baisse de la dFLC avec le test Siemens correspondant à une réponse partielle, probablement 25% (50% avec le test Binding-Site).

Un certain nombre de patients avec une chaîne légère libre lambda ont un dosage de chaînes légères libres dans le sérum non informatif par l'un ou l'autre kit alors que la chaîne légère est retrouvée dans le sang et/ou les urines par immunofixation. Dans ce cas, l'autre kit permet quelquefois d'avoir un résultat interprétable et il faut alors réaliser un dosage avec ce deuxième kit si le premier ne permet pas un suivi optimum de la réponse. Il ne semble pas pour ces patients particuliers qu'un kit soit meilleur que l'autre.

Attitude thérapeutique consensuelle pour le traitement de l'amylose AL :

Depuis début 2010 une stratégie de traitement a été proposée basée sur le staging de la Mayo Clinic et l'évaluation précoce de la réponse. Cette stratégie utilisant le M-Dex pour les patients de stade I-II avec rajout de bortezomib pour les non répondeurs après 3 ou 1 cycle et le VCD pour les stades III, en abandonnant les traitements intensifs a été globalement respectée comme en témoigne ces graphiques des patients traités depuis 2010 en France :



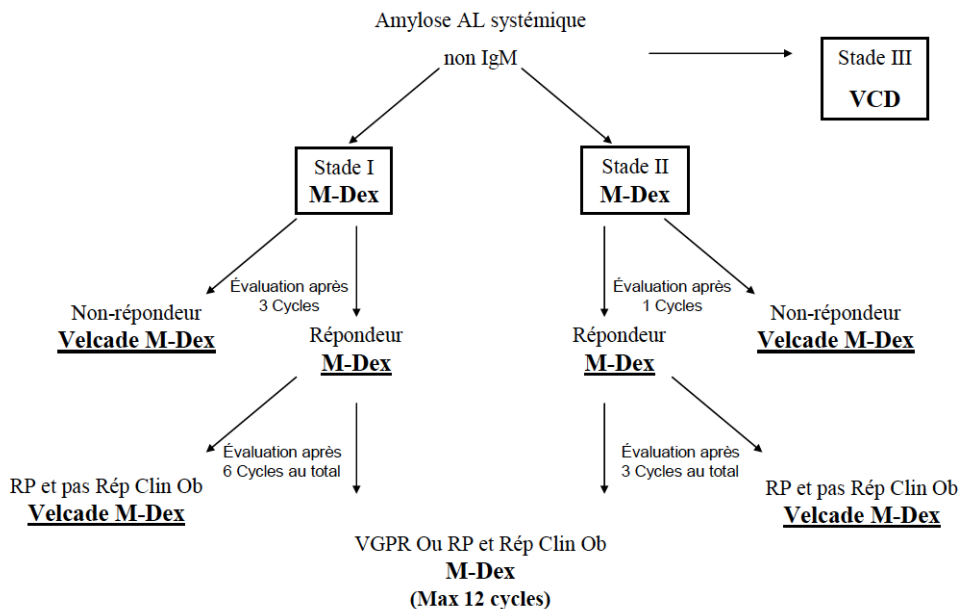
Etant donnée la mise en place progressive de la base de données sur l'ensemble des centres français et le RTU du bortezomib dans l'amylose AL (cf infra) il paraît important que les patients soient traités de façon homogènes pour permettre une exploitation des données. Le consensus a été rediscuté et précisé en séparant les patients suivant l'isotype de l'immunoglobuline monoclonale, IgM ou non.

Traitement de première ligne des patients avec une gammopathie monoclonale non IgM :

Dans les stades I et II de la Mayo Clinic, les patients reçoivent un traitement par M-Dex. Les patients non répondeurs (baisse de d-FLC < 50%) reçoivent une association M-Dex + bortezomib après 3 cures pour les patients de stade I et après 1 cure pour les patients de stade II. Si le dosage des chaînes légères n'est pas obtenu avant le début du 2ème ou 4ème cycle il sera laissé à l'appréciation du médecin en charge du patient si le bortezomib est débuté pour les non-répondeurs pendant le cycle en cours, ou au début du cycle suivant. Il devra

absolument être débuté pour les non répondeurs au plus tard au début du cycle 3 pour les patients de stade II, et au début du cycle 5 pour les patients du groupe I, sans atteinte cardiaque détectable. La situation sera réévaluée pour les patients répondeurs qui ont continué le M-Dex, après 3 cycles pour les patients de stade II et 6 cycles pour les patients de stade I. Les patients n'ayant pas obtenu au moins une VGPR et qui n'ont pas une réponse clinique objectivable (baisse de plus de 30% du NT-proBNP ou diminution par 2 de la protéinurie sans augmentation > 25% de la créatinine) recevront une association de M-Dex et bortezomib pour un minimum de 3 cures supplémentaires. Le nombre de traitements reçus dépendra de la réponse hématologique, 6 cycles pour les patients en RC avant le 3ème cycle, et 3 cycles après obtention de la meilleure réponse pour les autres, sans dépasser 12 cycles de traitement. Dans les stades III, les patients recevront un traitement de type VCD. Les non répondeurs après 3 cures seront traités à l'appréciation du médecin en charge du patient. Il est conseillé d'utiliser des associations contenant le lenalidomide.

Schéma de traitement des patients avec une amylose non IgM :



Rép Clin Ob : Réponse Clinique Objectivable
 Baisse > 30% du NTproBNP
 Baisse > 50% de la protéinurie/24H sans élévation de la créatinémie > 25%

M-Dex : Cycles de 28 jours

Melphan 10 mg/m² J1 à J4
 Dexaméthasone 40 mg J1 à J4

Velcade-M-Dex : Cycles de 28 à 35 jours

Velcade 1.3 mg/m² SC J1, J8, J15, J22
 Melphan 10 mg/m² J1 à J4
 Dexaméthasone 40 mg J1 à J4

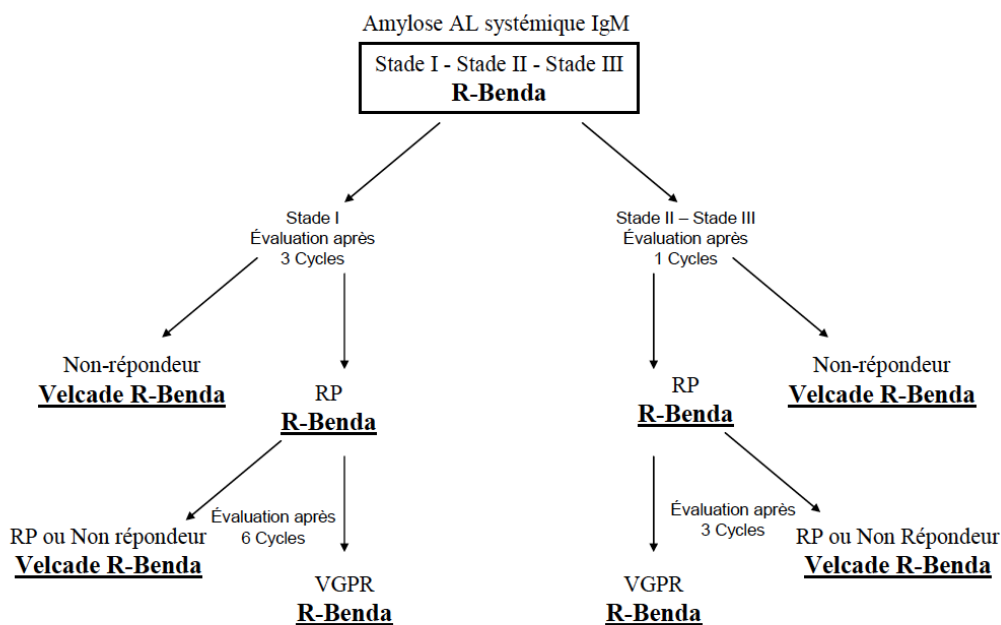
VCD : Cycles de 28 à 35 jours

Velcade 1.3 mg/m² SC J1, J8, J15, J22
 Endoxan 300 mg/m² J1, J8, J15 (max 500 mg)
 Dexaméthasone 20mg J1, J2, J8, J9, J15, J16, J22, J23

Traitement de première ligne des patients avec une gammopathie monoclonale IgM:

Plusieurs possibilités de traitement des amyloses associées à une IgM monoclonale et donc à une prolifération plutôt de type lympho-plasmocytaire ont été discutées. Le protocole DRC n'a pas été retenu devant une efficacité trop lente. Une association de bendamustine et rituximab a été jugée comme le traitement le plus intéressant pour l'ensemble des patients devant son excellente efficacité dans le traitement de la maladie de Waldenström, avec une réévaluation après 1 cycle pour les patients de stade II et III de la Mayo Clinic et après 3 cycles pour les patients de stade I. Un traitement par bortezomib sera rajouté en cas de non réponse, ou si la réponse est inférieure à une VGPR après 3 et 6 cycles pour les patients de stade II, III et I respectivement.

Schéma de traitement des patients avec une amylose IgM :



R-Benda : Cycles de 28 jours

Bendamustine 90 mg/m² I.V., J1, J2

Rituximab 375 mg/m² I.V. J1

Attitude thérapeutique consensuelle du syndrome de Randall

Devant la rareté de ce syndrome et l'absence d'étude prospective il paraît important d'avoir une attitude consensuelle et de colliger l'ensemble des cas français.

Avec les chimiothérapies classiques, longtemps utilisées, de type melphalan-prednisone (MP), ou vincristine-adriamycine-dexaméthasone (VAD), la médiane de survie des patients était

d'environ 4 ans et la médiane de survie rénale proche de 2 ans. Ces résultats médiocres impliquent donc le recours à de nouvelles stratégies. Comme dans l'amylose, celles-ci doivent tenir compte à la fois de la nature de la prolifération B sous-jacente et du statut rénal, en particulier, du degré de réduction néphronique. L'évaluation des réponses hématologiques est identique à celle proposée dans l'amylose AL pour les malades avec une gammopathie monoclonale isolée.

L'obtention de la meilleure réponse hématologique possible apparaît aussi important que dans l'amylose AL, car elle permet d'obtenir la régression des dépôts histologiques d'Ig monoclonale, lorsqu'une rémission complète et prolongée peut être obtenue. Contrairement à l'amylose AL, des études rétrospectives sur un faible nombre de malades atteints de LCDD, suggèrent que le traitement intensif par melphalan haute dose suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, permet d'induire un taux élevé de réponses hématologiques, avec une mortalité liée à la procédure minimale. Ces data ont cependant été publiées pour la plupart avant l'ère des nouveaux agents thérapeutiques utilisés dans le myélome. Des résultats préliminaires indiquent que les schémas à base de bortezomib pourraient permettre d'obtenir des taux de réponse hématologique proches de ceux induits par le traitement intensif.

Pour les patients avec une gammopathie non IgM (la grande majorité), les recommandations actuelles, basées sur des avis d'experts, et tenant compte de la sévérité de l'atteinte rénale, peuvent être déclinées de la façon suivante :

- Chez les patients avec une maladie rénale chronique de stade 1-3 (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD [Modification of Diet in Renal Disease] supérieur à 30 ml/min/1.73m²), l'objectif du traitement est de préserver la fonction rénale. Il est alors recommandé d'utiliser un schéma de type VCD en première ligne. Après 3 à 4 cycles, un traitement intensif doit être considéré chez les patients âgés de moins de 65 ans, en bon état général, en particulier lorsqu'une réponse hématologique seulement partielle a été obtenue avec le traitement initial.
- Chez les patients avec une maladie rénale chronique de stade 4 ou 5 (débit de filtration glomérulaire <30 ml/min/1.73m²), la probabilité de réponse rénale est faible. Pour les patients non éligibles à une transplantation rénale ultérieure, le but du traitement est de préserver les autres organes, notamment le cœur. Un traitement de type VCD est indiqué. Lorsqu'une transplantation rénale est programmée, le but est de préserver la fonction du greffon à long terme, ce qui implique l'obtention d'une réponse hématologique optimale. Un traitement intensif doit alors être considéré, après quelques cycles d'un schéma de type VCD.

RTU du bortezomib pour le traitement de l'amylose AL et de la maladie de Randall :

Les recommandations temporaires d'utilisation de spécialités pharmaceutiques (RTU) remplacent les ATU en encadrant l'utilisation hors indication des spécialités pharmaceutiques avec AMM. Une RTU est accordée pour 3 ans et implique une demande d'AMM à l'issue de cette période. Une surveillance précise de l'efficacité et de la tolérance du médicament dans

les indications retenues est obligatoire. Pour les maladies rares elle peut être confiée au centre de référence de la pathologie.

L'ANSM a donné son accord pour une RTU du bortezomib dans le traitement des amyloses AL et du syndrome de Randall. Elle a conseillé que le suivi soit assuré par notre centre. Une collaboration entre le centre et le laboratoire Janssens a débuté pour l'écriture de cette RTU et pour le suivi ultérieur qui devra porté sur l'ensemble des patients français traités par bortezomib dans ces indications.

Syndrome de Fanconi

Une série de 20 patients atteints de syndrome de Fanconi sur une période 25 ans a été présentée et comparée aux résultats d'une série de 32 patients publiée en 2004. Le syndrome de Fanconi entraîne une tubulopathie proximale, liée à des dépôts de chaînes légères Kappa (le plus souvent cristallisées) dans le tube contourné proximal. Il se caractérise par une insuffisance rénale chronique modérée et des anomalies tubulaires proximales tel que hypouricémie (72%), hypophosphatémie (83%), hypokaliémie (39%), aminoacidurie (87%), glycosurie orthoglycémique (94%).

Un élargissement de la cohorte serait souhaitable car étant donné la faible taille des séries existantes, il reste difficile d'identifier une prise en charge optimale. Quelques points sont à retenir : la prise en charge optimale associe un diagnostic et un traitement précoce de l'hémopathie responsable des dépôts ainsi que la mise en route rapide des traitements symptomatiques, en particulier de l'ostéomalacie. Les traitements à base d'agents alkylants semblent peu efficaces pour la récupération rénale. L'intérêt du bortezomib ou des IMiD reste à démontrer.

Actualités des protocoles :

BMDex : comparaison M-Dex et M-Dex + bortezomib, 5 centres sont ouverts (Limoges, Nantes, Lyon, Lille, Paris-Saint Louis), 2 patients inclus en France, une vingtaine en Europe. L'essai parallèle mené au Etats-Unis a été interrompu du fait des inclusions insuffisantes.

Millenium C16007 : essai de phase I/II testant le MLN9708 dans l'amylose : 1 centre ouvert en France (Limoges). 1 Patient inclus en France, recrutement terminé.

Millenium C16011 : essai de phase III testant le MLN9708 dans l'amylose : MLN9708 + dex versus un traitement choisi par l'investigateur parmi 4 possibilités, 5 centres prévus (Limoges, Nantes, Lille, Paris, Toulouse). Meeting investigateur le 14 février 2013 à Rome. Ouverture prochaine.

Amylorythme : Etude des troubles du rythme et de la conduction des patients avec une amylose cardiaque par pose d'un Holter implantable. Le projet n'a pas été retenu pour un financement par le PHRC National. En attente d'un autre financement.

POEMS : essai de phase I/II testant le Lénalidomide pour le traitement du syndrome POEMS : 10 centres ouverts, 9 en cours d'ouvertures, 4 patients inclus.

Pour participer à l'étude: fabienne.auroy@CHU-Limoges.fr ; 05 55 05 86 33

MYRE : étude portant sur les insuffisances rénales associées aux myélomes, 50 sites ouverts, 141 patients inclus dans la partie épidémiologique, dont 86 randomisés dans la partie thérapeutique (59 pts non-dialysés (30 Bortezomib + Dex (BD) et 29 Cyclophosphamide + BD), 27 pts dialysés (14 avec membrane classique et 13 avec membrane de haute perméabilité : Theralite)

Les inclusions représentent 61% du potentiel d'inclusion théorique. Afin d'améliorer le recrutement, un élargissement des critères est prévu.

Rappel des critères d'inclusion de l'étude épidémiologique

Toutes Ig monoclonale et créatininémie > 170 $\mu\text{mol/L}$ et eDFG < 40 ml/min/1.73m²

