

Mémoire de Maîtrise en médecine N° 4397

# **Effet de l'hémodialyse prolongée avec membrane de très haute perméabilité sur la fonction rénale chez des patients avec une insuffisance rénale sévère sur néphropathie à cylindres myélomateux : expérience 2010-2016 au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois**

(Effect of high cut-off hemodialysis on renal function of patients with severe renal insufficiency secondary to myeloma cast nephropathy: 2010-2016 experience at the Centre Hospitalier Universitaire Vaudois)

## **Etudiant**

Sarrasin Luc

## **Tuteur**

PD Dr Pruijm Menno, médecin adjoint  
Département de médecine  
Service de Néphrologie, CHUV

## **Co-tuteur**

Dr Kissling Sébastien, médecin associé  
Département de médecine  
Service de Néphrologie, CHUV

## **Expert**

Pr Teta Daniel, chef de Service  
Service de Néphrologie  
Hôpital du Valais – Centre Hospitalier du Valais  
Romand – Sion

Lausanne, le 17 octobre 2017

## RÉSUMÉ

---

**Contexte et but :** En association avec une chimiothérapie, l'hémodialyse prolongée avec une membrane de très haute perméabilité (high cutoff, HCO) pourrait favoriser une récupération de la fonction rénale des patients nécessitant la dialyse en cas d'insuffisance rénale (IR) aiguë sévère sur néphropathie à cylindres myélomateux (NCM). Cette étude a pour objectif d'évaluer la qualité et la sécurité de ce nouveau traitement, le devenir rénal et la survie d'une série de patients traités dans le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV). **Matériel et méthodes :** Cette étude rétrospective porte sur une population de 19 patients avec un diagnostic d'IR aiguë sévère sur NCM et qui ont bénéficié d'un traitement d'hémodialyse HCO entre 2010 et 2016. Au total, 295 séances d'hémodialyse HCO ont été analysées. **Résultats :** Parmi les 19 patients de l'étude, 12 présentaient un myélome multiple inaugural et 7 souffraient d'une récurrence. La majorité (79 %) des patients a suivi un schéma de chimiothérapie incluant une association de bortezomib et dexaméthasone. La réduction médiane du taux de chaînes légères libres sériques (CLLs), évaluée 12 et 21 jours après la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO, atteint 83.9 et 76 %, respectivement. Parmi les patients encore vivants à 3 mois, 81.3 % (13/16) deviennent indépendants de la dialyse à 3, 6 ou 12 mois après la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO. Le taux de survie global est de 66.7 % à 12 mois. Une réduction du taux de CLLs  $\geq 75$  % à 12 jours semble être associée à une meilleure survie à 12 mois. **Conclusion :** Les taux de récupération de la fonction rénale ainsi que les taux de survie des patients avec NCM ayant reçu un traitement d'hémodialyse HCO sont comparables à ceux rapportés par d'autres études. L'hémodialyse HCO couplée à la chimiothérapie semble, ainsi, présenter un bon profil de sécurité et pourrait apporter un bénéfice en termes de récupération de la fonction rénale des patients avec une NCM dans le cadre d'un myélome multiple de présentation inaugurale ou récidivant.

### MOTS-CLÉS :

Hémodialyse HCO, insuffisance rénale sévère, néphropathie à cylindres myélomateux, chaînes légères libres sériques, myélome multiple

## TABLE DES MATIERES

---

1	Introduction .....	4
2	Matériel et méthodes .....	6
2.1	Population étudiée .....	6
2.2	Procédure d'hémodialyse HCO .....	6
2.3	Critères de jugement.....	7
2.4	Analyse statistique .....	7
3	Résultats.....	8
3.1	Population étudiée (table 1).....	8
3.2	Séances d'hémodialyse HCO (table 2).....	9
3.2.1	Caractéristiques techniques des traitements d'hémodialyse .....	9
3.2.2	Paramètres biologiques.....	9
3.2.3	Complications au cours des séances d'hémodialyse HCO.....	9
3.3	Résultats principaux (table 3).....	10
3.4	Réduction du taux de CLLs à 12 et 21 jours : facteurs prédictifs .....	10
3.5	Déterminants de l'indépendance de la dialyse à 3 mois.....	11
3.6	Déterminants de la survie à 12 mois.....	12
3.7	Réduction du taux de CLLs et indépendance de la dialyse.....	13
3.8	Séances d'hémodialyse HCO : durée.....	13
3.9	Séances d'hémodialyse HCO : type d'anticoagulation et qualité du traitement .....	14
3.10	Complications durant la période d'hémodialyses HCO.....	14
4	Discussion.....	15
5	Conclusion.....	19
6	Références .....	20
7	Annexe .....	22
8	Remerciements .....	27

# 1 INTRODUCTION

---

Le myélome multiple (MM) est une néoplasie hématologique maligne qui touche environ 4 sur 100.000 personnes par an (1). Il se caractérise par une prolifération monoclonale de plasmocytes, lesquels représentent alors plus de 10 % de la cellularité totale à la biopsie de moelle osseuse (2). Ces plasmocytes produisent une immunoglobuline (Ig) avec un excès variable de chaîne légère kappa ou lambda (rapport kappa/lambda pathologique) (3). Pour rappel, une Ig est composée de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, toutes deux de type soit kappa, soit lambda.

La chaîne lourde de l'Ig détermine la classe (G, A, M ou E) de celle-ci. Au cours du MM, l'Ig est monotypique, de type IgG, A, ou rarement M ou E (4). Un excès isolé de chaîne légère (kappa ou lambda), sans l'Ig complète caractérise le MM à chaînes légères (4). Les chaînes légères monoclonales peuvent se déposer dans différents organes dont elles peuvent perturber le fonctionnement. Les dépôts sont fréquents dans le rein si bien qu'une insuffisance rénale (IR) est retrouvée chez presque 50 % des patients avec un diagnostic récent de MM (1). La cause la plus fréquente d'IR sévère est causée par la formation de cylindres dans les tubules rénaux (5). Ces cylindres sont constitués des chaînes légères monotypiques (filtrées librement par les glomérules) et de matrice d'une protéine : la protéine Tamm Horsfall (6). L'accumulation de cylindres compacts conduit à une obstruction tubulaire ainsi qu'à une réaction inflammatoire importante. Les lésions qui en résultent constituent la néphropathie à cylindres myélomateux (NCM) ou *myeloma cast nephropathy* en anglais (6). La présentation clinique est celle d'une insuffisance rénale subaiguë voire aiguë avec protéinurie de débit variable constituée principalement de chaînes légères (1). En l'absence de traitement ciblant le clone responsable de la synthèse de la chaîne légère en excès, la NCM peut mener à une IR sévère nécessitant un recours à la dialyse (6).

Les agents thérapeutiques constituent la pierre angulaire du traitement du MM. Au cours de la dernière décennie, le développement de nouveaux agents a permis d'améliorer considérablement le pronostic de cette maladie (7). Les molécules les plus souvent utilisées sont les suivantes : dexaméthasone, bortézomib, lenalidomide, pomalidomide et cyclophosphamide mais d'autres sont apparues récemment (8).

Au cours de la NCM, la clairance rapide des chaînes légères monoclonales par une technique d'épuration extra-corporelle pourrait apporter un bénéfice en termes de survie rénale en comparaison avec les agents thérapeutiques seuls. Ce concept est investigué depuis plus de 25 ans. La diminution des taux plasmatiques des chaînes légères libres sériques (CLLs) pourrait diminuer leur toxicité rénale dans l'attente d'une baisse de leur production obtenue par les agents thérapeutiques. Une réduction

rapide et soutenue des taux plasmatiques de CLLs déterminerait ainsi le potentiel de récupération de la fonction rénale des patients dialysés pour une insuffisance rénale sur NCM (9). Dans ce sens, la plasmaphérèse a été proposée comme traitement adjuvant de la chimiothérapie dès la fin des années 80 (10). Une étude randomisée, contrôlée, incluant 97 patients et publiée en 2005 n'a toutefois pas réussi à démontrer un bénéfice clinique associé à cette technique d'épuration et a apporté un grand coup de frein à l'épuration des CLLs (11). Plus récemment, l'hémodialyse avec membrane de très haute perméabilité ('High Cut Off', HCO) est apparue comme un traitement d'épuration des CLLs plus efficace que les plasmaphérèses (12). Plusieurs séries de cas ont démontré la capacité de cette technique à abaisser rapidement les taux de CLLs, ce qui pourrait se traduire par une meilleure chance de récupérer une fonction rénale permettant l'arrêt des dialyses (5,13,14). Une étude multicentrique publiée en 2012, incluant 67 patients hémodialysés par membrane HCO pour IR aiguë dans le cadre d'un MM, a montré une indépendance de la dialyse chez 63 % d'entre eux (15). Deux études prospectives, randomisées, contrôlées évaluant le rôle de l'hémodialyse HCO dans la récupération de la fonction rénale de patients souffrant d'insuffisance rénale sur NCM ont récemment été conduites. Il s'agit de l'étude européenne multicentrique « EuLITE » (European Trial of Free Light Chain Removal by Extended Hemodialysis in Cast Nephropathy; NCT00700531) débutée en 2008 et de l'étude française « MYRE » (Studies in Patients With Multiple Myeloma and Renal Failure Due To Myeloma Cast Nephropathy; NCT01208818) débutée en 2011 (16,17). Si la première n'a pas permis de conclure à un bénéfice de cette approche, la seconde semble montrer une amélioration de la survie rénale à 6 mois, sous réserve que les résultats finaux n'ont pas encore été publiés dans une revue médicale.

Le service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) a introduit la technique d'hémodialyse HCO, à partir de 2010, en appliquant un protocole de traitement similaire à l'étude MYRE. Les particularités de notre centre concernent toutefois quelques aspects :

- Les hémodialyses HCO ont été proposées aussi à des patients avec une maladie (MM) récidivante pour laquelle il existe une option thérapeutique médicamenteuse présumée efficace.
- Le bortézomib n'est pas un agent thérapeutique requis. Un schéma thérapeutique optimisé sur une base individuelle est toutefois nécessaire.
- Une certaine proportion des séances d'hémodialyse HCO a été réalisée en ayant recours à une anticoagulation régionale du circuit par citrate, au lieu d'une anticoagulation systémique par héparine en cas de risque hémorragique élevé, comme c'est le cas après la ponction biopsie rénale.

Le but de cette étude rétrospective monocentrique, incluant des patients avec IRA sévère sur NCM est d'évaluer le devenir rénal et la survie globale des patients avec MM et NCM traités par la combinaison d'hémodialyses HCO et d'agents thérapeutiques selon un schéma optimal. La sécurité du traitement

et les différences éventuelles relatives aux différentes modalités d'anticoagulation (régionale et systémique) seront également évaluées.

## 2 MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

Cette étude rétrospective a été approuvée par la Commission cantonale (VD) d'Éthique de la Recherche sur l'être humain (CER-VD) et adhère complètement à la déclaration d'Helsinki. Les données médicales des patients ont été codées et archivées de manière anonyme.

### 2.1 POPULATION ÉTUDIÉE

Ont été inclus dans cette étude les patients de >18 ans (19 patients) ayant bénéficié d'une ou plusieurs séances d'hémodialyse par membrane HCO pour une NCM entre le premier janvier 2010 et le 31 décembre 2016 au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Les MM étaient des maladies nouvellement diagnostiquées (traitement inaugural, 12 patients) ou des récurrences (traitement de la récurrence, 7 patients). Les traitements de chimiothérapie étaient hétérogènes. Les patients hémodialysés par une membrane standard (non HCO) n'ont pas été inclus.

### 2.2 PROCÉDURE D'HÉMODIALYSE HCO

Les séances d'hémodialyse HCO ont été réalisées par un filtre à très haute perméabilité *Gambro HCO 2100 Theralite™ (High Cut-Off Dialyzer)* couplé à un générateur de dialyse. Une partie des séances a été réalisée en ayant recours à une anticoagulation régionale du circuit par citrate (ARC), l'autre par une anticoagulation systémique, classique par héparine. La méthode d'anticoagulation était décidée sur la base du risque hémorragique individuel le jour du traitement. Une anticoagulation régionale au citrate était notamment préférée jusqu'au 7<sup>ème</sup> jour après la ponction biopsie rénale. La durée du traitement d'hémodialyse n'est pas homogène sur l'ensemble de la période 2010-2016. Initialement de 8 heures, celle-ci a été réduite à 6 heures en principe sur la base de deux arguments : la volonté de mobiliser au maximum les patients et par analogie au protocole de l'étude multicentrique alors en cours (étude MYRE), la condition étant de respecter l'intensité du programme en termes de fréquence sur la période initiale. L'ensemble des séances a été effectué avec un débit de dialysat fixe de 500 ml/min (débit de dialysat standard). Des suppléments électrolytiques et d'albumine ont été prescrits sur une base individuelle.

## 2.3 CRITÈRES DE JUGEMENT

Les critères de jugement qui ont été utilisés sont les suivants :

Critère de jugement principal :

Amélioration ou non de la fonction rénale trois mois après la première séance d'hémodialyse HCO, évaluée par :

- Taux de sortie de dialyse après 3 mois
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) après 3 mois

Critères de jugement secondaires :

- Taux de sortie de dialyse après 6 et 12 mois
- Survie après 3, 6 et 12 mois
- Réduction du taux de CLLs après 12 et 21 jours
- Réponse hématologique après 3, 6 et 12 mois
- Durée et nombre de séances d'hémodialyse HCO administrées
- Tolérance des séances d'hémodialyse (évaluée par le taux de séances avec complications ou interruption)
- Tolérance et efficacité des séances d'hémodialyse selon la modalité d'anticoagulation (ARC ou systémique)

## 2.4 ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant *STATA 12.0* (Stata Corp, College Station, Texas, USA). Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart-type, ou en médiane, selon le cas. Les variables qualitatives ont été exprimées en nombre d'observations et en pourcentage. Les valeurs d'eGFR ont toutes été calculées selon la formule MDRD.

Pour le critère de jugement principal, deux modes d'analyse différents ont été appliqués pour évaluer les taux d'indépendance de dialyse, en fonction de l'inclusion ou de l'exclusion des patients décédés. Dans le premier cas, un « outcome combiné » (patients sortis de dialyse versus patients non sortis de dialyse ou décédés) a été déterminé. Dans le deuxième cas les patients décédés n'ont pas été pris en compte dans le calcul du taux d'indépendance de dialyse (patients décédés censurés). Le t-test de Student, le Chi-carré et le test de Wilcoxon-Mann-Whitney ont été utilisés, comme il convient, pour comparer les caractéristiques de base des patients et pour évaluer les différences entre groupes. L'influence sur le taux de survie à 12 mois des variables quantitatives a été évaluée par analyse de

régression logistique univariée et test de Wald. L'influence sur les courbes de survie des variables qualitatives a été évaluée par l'analyse de Kaplan-Meier et le test du log-rank. Les P values ont été considérées comme significatives si inférieures à 0,05.

## 3 RÉSULTATS

---

### 3.1 POPULATION ÉTUDIÉE (TABLE 1)

Cette étude se base sur une population de 19 patients ayant rempli les critères d'inclusion décrits dans la méthodologie. Celle-ci comporte 37 % de femmes. L'âge moyen des patients au début du traitement d'hémodialyse HCO est de  $69.2 \pm 8.4$  ans avec un âge médian de 74 ans chez les femmes et de 65.5 ans chez les hommes. Les caractéristiques détaillées de la population étudiée figurent en annexe, *Table 1*.

Parmi les 19 patients débutant un traitement d'hémodialyse HCO, 12 (63 %) présentent un MM inaugural (nouvellement diagnostiqué) et 7 (37 %) un MM récidivant.

Une ponction biopsie rénale (PBR) a été effectuée dans notre centre chez 17 des 19 patients avant ou immédiatement après le début du traitement d'hémodialyse HCO et confirmait chez tous le diagnostic de NCM. Une NCM a également été confirmée à la PBR chez les deux patients restants. Pour l'un, le geste a été réalisé dans un autre centre alors que pour l'autre, il a été réalisé à l'occasion d'un premier épisode d'IRA au cours de l'année précédant l'épisode évalué.

Les concentrations moyennes de créatinine plasmatique, mesurées avant la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse, atteignent  $636.4 \pm 379$   $\mu\text{mol/l}$  (médiane : 482.5  $\mu\text{mol/l}$ ). Les valeurs médianes de CLLs, également mesurées avant la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO, atteignent 3700 mg/l avec une valeur médiane de 4535 mg/l chez les MM nouvellement diagnostiqués et de 1510 mg/l pour les récidives.

Les schémas de traitements conduits durant la période d'hémodialyses HCO étaient hétérogènes puisqu'ils ont compris des agents thérapeutiques et des combinaisons variés. L'ensemble des patients a suivi un schéma de traitement comportant au moins deux agents chimio-thérapeutiques et 9 d'entre eux (47.4 %) ont reçu une association de trois agents.

Sur l'ensemble des patients, 6/19 ont subi une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues périphériques dans l'histoire de leur MM. Chez 3 de ces 6 patients la transplantation a précédé d'au moins 3 ans la période d'hémodialyses HCO. Un seul patient a subi une transplantation

dans l'année (7 mois) avant la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO et 2 patients ont subi une transplantation entre 4 et 5 mois après le début du traitement d'hémodialyse.

Finalement, un nombre moyen de  $17.5 \pm 10.5$  (médiane : 16) séances d'hémodialyse HCO a été administré par patient avec une médiane de 14.5 séances pour les myélomes nouvellement diagnostiqués et de 18 séances pour les récidives.

## 3.2 SÉANCES D'HÉMODIALYSE HCO (TABLE 2)

### 3.2.1 Caractéristiques techniques des traitements d'hémodialyse

Au total, 295 séances d'hémodialyse HCO ont été administrées aux 19 patients de l'étude. Parmi celles-ci, 151 (51.4 %) ont été effectuées en ayant recours à une anticoagulation systémique par héparine et 143 (48.6 %) en ayant recours à une ARC. Une très grande majorité des séances a été conduite sur une durée de 6h ou plus.

### 3.2.2 Paramètres biologiques

Les médianes des concentrations plasmatiques des CLLs avant et après traitement étaient respectivement de 1720 mg/l et 463.5 mg/l. La moyenne des pourcentages de réduction des CLLs par traitement (après versus avant séance HCO) pour l'ensemble des séances de dialyse atteint  $70.5 \pm 13.9$  %. La part de séances avec une réduction du taux de CLLs supérieure à 65 % atteint 75.5 %.

### 3.2.3 Complications au cours des séances d'hémodialyse HCO

Des épisodes hypotensifs ont été documentés à l'occasion de 14/295 traitements (4.75 %). Une interruption précoce du traitement pour raison médicale ou incident technique a concerné 3/295 séances (1.02 %). Le taux de séances avec complication rythmique atteint 1.02 %, soit 3 séances également (deux épisodes d'arythmie supraventriculaire et un arrêt cardio-respiratoire sur intervalle QT long). Enfin un épisode d'œdème aigu du poumon a été également observé lors d'une séance.

Les séances effectuées avec une anticoagulation systémique n'ont pas présenté un taux d'épisodes hypotensifs différent comparé avec celle effectuées avec ARC ( $p=0.788$ ). Signalons toutefois que les 3 séances avec complication rythmique ont été effectuées avec une ARC.

Les caractéristiques détaillées des séances HCO ainsi que les différences relatives au type d'anticoagulation figurent en annexe, *Table 2*.

### 3.3 RÉSULTATS PRINCIPAUX (TABLE 3)

Au total, onze patients avaient acquis une indépendance de dialyse à 3 mois ce qui représente 57.9 % de la population étudiée. Ce taux atteint 68.8 % en considérant uniquement les patients encore vivants à 3 mois. Neuf patients étaient sortis de dialyse à 6 mois (50 % de la population, 69.2 % des patients toujours en vie à 6 mois). L'indépendance de dialyse concernait 10 patients à 12 mois (55.6 % de la population, 83.3 % des patients toujours en vie à 12 mois). Enfin, dans le but d'évaluer la qualité de vie des patients traités, une dernière analyse a considéré les patients devenant indépendants de la dialyse en tout temps au cours des 12 mois suivant la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO et encore vivants à 3 mois. Parmi les 16 patients analysés, 13 (81.3%) sont devenus indépendants de la dialyse.

Les taux de CLLs ont été évalués à 12 et 21 jours après la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO effectuée. Pour le calcul du taux de réduction des CLLs au 12<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> jour, nous avons considéré les valeurs des CLLs au moins 12 à 24 heures après la dernière hémodialyse HCO, ceci afin d'obtenir un rebond de redistribution. L'introduction des agents thérapeutiques du MM et l'initiation de l'hémodialyse HCO étaient contemporaines pour la grande majorité des patients. Pour l'ensemble de la population, la médiane du taux de réduction des CLLs atteint 83.9 % à 12 jours et 76 % à 21 jours. Chez les patients avec un MM inaugural, elle est de 89.6 % et 81.3 % respectivement. Chez les patients avec un MM récidivant, cette réduction est de 13.9 % à 12 jours alors qu'une augmentation de 51.2 % est observée à 21 jours.

L'eGFR moyen des patients sortis de dialyse à 3 mois correspond à  $48.1 \pm 22$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. A 6 et 12 mois respectivement, l'eGFR moyen chez les patients indépendants de la dialyse correspond à  $49.6 \pm 26.8$  ml/min/1.73m<sup>2</sup> et  $49.7 \pm 21.4$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

Enfin, le taux de survie global atteint 84.2 % (16/19) à 3 mois, 72.2 % (13/18) à 6 mois et 66.7 % (12/18) à 12 mois. Une analyse plus détaillée des différents taux de survie sera présentée plus loin.

### 3.4 RÉDUCTION DU TAUX DE CLLS À 12 ET 21 JOURS : FACTEURS PRÉDICTIFS

Comme mentionné plus haut, les taux de CLLs basaux (prélevés juste avant la séance d'hémodialyse HCO) ont été évalués aux 12<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> jours après la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO. Cette convention se justifie par le caractère simultané de l'introduction des agents thérapeutiques et de l'hémodialyse HCO. Dans la population étudiée, la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO a été effectuée entre 9 jours avant et 13 jours après le début du traitement de chimiothérapie. Un patient a débuté son traitement de chimiothérapie 24 jours avant sa 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse. Ce dernier n'a cependant pas obtenu une

réduction soutenue du taux de CLLs à 12 et 21 (réduction de 12.6 % à 12 jours et augmentation de 56.3 % à 21 jours). En considérant ce patient comme « outlier », on obtient une population gaussienne d'intervalles entre le début du traitement de chimiothérapie et la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO. Ce patient n'a donc pas été inclus dans l'analyse suivante. On obtient ainsi, pour l'ensemble des patients, un intervalle moyen entre le début du traitement de chimiothérapie et la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO de  $1.4 \pm 5$  jours.

L'influence des facteurs suivants sur l'obtention d'une réduction du taux de CLLs  $\geq 25$  % à 12 et/ou 21 jours, a été évaluée par analyse de régression logistique univariée : âge, MM nouvellement diagnostiqué ou récédive, nombre de séances d'hémodialyse HCO effectuées à 12 et 21 jours, taux de CLLs avant 1<sup>ère</sup> hémodialyse HCO.

A 21 jours, la probabilité d'obtenir une réduction du taux de CLLs  $\geq 25$  % est significativement plus importante chez les patients avec un MM nouvellement diagnostiqué ( $p=0.016$ ). Aucune différence n'est observée à 12 jours.

Dans la population étudiée, aucun des autres paramètres énumérés ci-dessus ne semble prédire une réduction du taux de CLLs  $\geq 25$  % à 12 ou 21 jours.

### 3.5 DÉTERMINANTS DE L'INDÉPENDANCE DE LA DIALYSE À 3 MOIS

L'indépendance de la dialyse à 3 mois a été évaluée par analyse de régression logistique univariée en différenciant deux groupes : le premier incorpore les patients sortis de dialyse à 3 mois, le second, les patients non sortis de dialyse ou décédés à ce stade (outcome combiné). L'influence des paramètres suivants sur l'acquisition d'une indépendance de dialyse à 3 mois a ainsi été évaluée : âge, taux de fibrose interstitielle, MM nouvellement diagnostiqué ou récédive, nombre de séances d'hémodialyse HCO effectuées, taux de CLLs avant 1<sup>ère</sup> HCO, réduction du taux de CLLs à 12 et 21 jours.

Une influence significative de l'âge sur une indépendance de dialyse acquise à 3 mois n'a ainsi pas été observée ( $p=0.835$ ). Il en va de même pour le taux de fibrose interstitielle ( $p=0.856$ ), le type de myélome (nouvellement diagnostiqué versus récédive) ( $p=0.316$ ), le nombre d'hémodialyses HCO effectuées ( $p=0.263$ ), les valeurs de CLLs avant 1<sup>ère</sup> hémodialyse HCO ( $p=0.557$ ) ou le degré de réduction des CLLs à 12 et 21 jours ( $p=0.315$  et  $0.347$  respectivement).

En résumé, aucun de ces paramètres ne semble influencer de manière significative l'acquisition d'une indépendance de la dialyse à 3 mois chez les patients de la population étudiée.

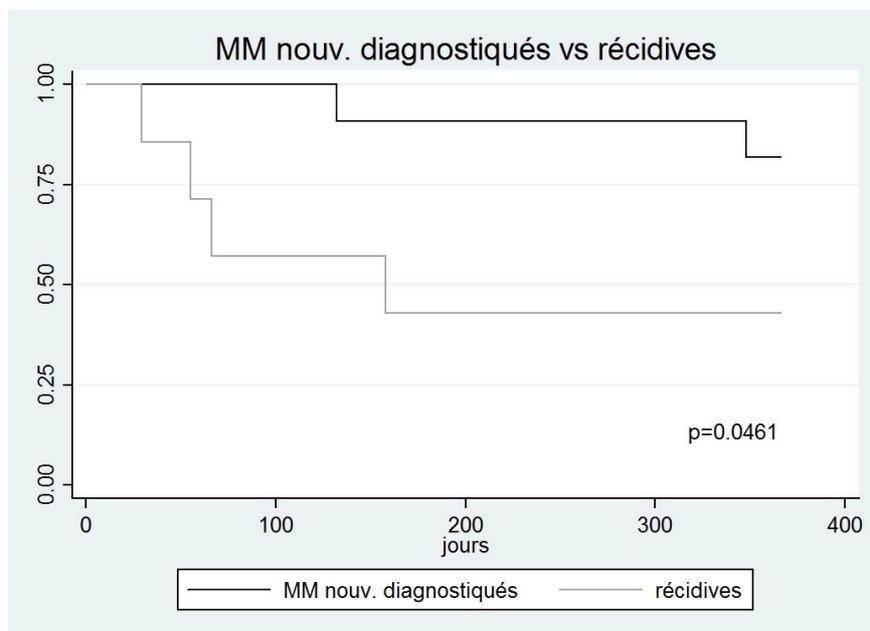
### 3.6 DÉTERMINANTS DE LA SURVIE À 12 MOIS

La survie a été analysée en fonction de variables quantitatives (âge, taux de CLLs avant 1<sup>ère</sup> séance HCO, nombre de séances d'hémodialyse HCO effectuées) et qualitatives (sexe, MM nouvellement diagnostiqué ou récidive, réduction du taux de CLLs  $\geq 75\%$  à 12 ou 21 jours).

L'âge ne semble ainsi pas exercer d'influence significative sur la survie à 12 mois ( $p=0.663$ ). Il en va de même pour le taux de CLLs avant 1<sup>ère</sup> hémodialyse HCO ( $p=0.905$ ) ou le nombre de séances HCO effectuées ( $p=0.898$ ).

Un avantage de survie à 12 mois statistiquement significatif a été observé en faveur des patients souffrant de MM nouvellement diagnostiqué en comparaison avec les patients souffrant d'une récidive ( $p=0.0461$ , *Figure 1*).

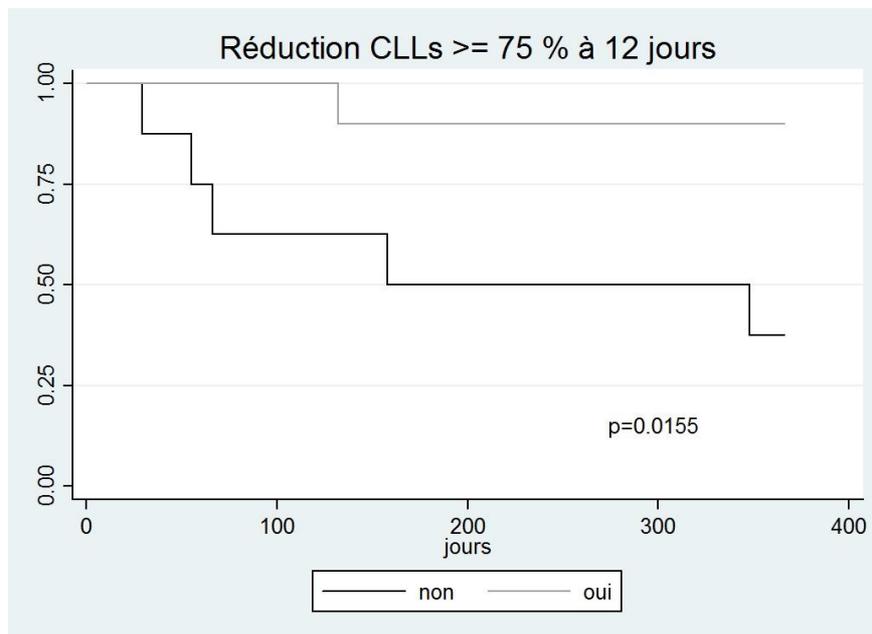
**Figure 1 :**



La tendance à une meilleure survie des hommes observée au test du log-rank n'est quant à elle pas significative ( $p$ -value de 0.0647).

Un avantage de survie à 12 mois statistiquement significatif a été observé pour les patients qui ont obtenu une réduction du taux de CLLs  $\geq 75\%$  à 12 jours en comparaison aux patients qui n'ont pas obtenu cette réduction ( $p=0.0155$ , *Figure 2*). La même analyse conduite avec les seuils de réduction suivants n'a pas montré de résultats significatifs : réduction  $\geq 0, 25, 50\%$ .

**Figure 2 :**



Cette différence de survie à 12 mois n'est pas observée lorsque le critère de réduction des CLLs (> 75%) est évalué à 21 jours plutôt que 12 jours ( $p=0.1785$ ).

En résumé, le fait de présenter un MM inaugural et l'observation d'une réduction du taux de CLLs  $\geq 75$  % à 12 jours apparaissent comme les seuls facteurs associés à une survie favorable à 12 mois chez les patients de la population étudiée.

### 3.7 RÉDUCTION DU TAUX DE CLLS ET INDÉPENDANCE DE LA DIALYSE

L'influence du degré de réduction des CLLs à 12 ou 21 jours sur l'acquisition d'une indépendance de la dialyse dans les 12 mois suivant la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO a été évaluée par analyse de régression logistique univariée. Cette analyse inclut uniquement les patients encore vivants à 3 mois.

L'acquisition d'une indépendance de dialyse au cours des 12 mois suivant la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse ne semble ainsi pas être influencée par le degré de réduction des CLLs à 12 ou 21 jours chez les patients de cette étude ( $p=0.599$  et  $0.920$  respectivement).

### 3.8 SÉANCES D'HÉMODIALYSE HCO : DURÉE

La majorité des séances d'hémodialyse HCO effectuées étaient d'une durée de 6 h (150/295, 50.9 %) ou de 8 h (117/295, 39.7 %). Dans le but d'évaluer l'influence de la durée d'hémodialyse sur la qualité

des séances, la réduction des taux d'urée et de CLLs a été comparée entre le groupe de séances ayant duré 6 h et celles ayant duré 8 h.

Le taux de réduction moyen d'urémie atteint, ainsi,  $83.8 \pm 6.3$  % pour les séances de 6 h et  $89.2 \pm 6.6$  % pour les séances de 8 h (différence significative au test de Wilcoxon-Mann-Whitney :  $p \leq 0.0001$ ).

Les séances de 6 h ont permis une réduction moyenne du taux de CLLs de  $70.7 \pm 13.9$  %, les séances de 8 h, une réduction de  $70.6 \pm 14.2$  % (différence non significative au test de Wilcoxon-Mann-Whitney :  $p = 0.9992$ ).

### 3.9 SÉANCES D'HÉMODIALYSE HCO : TYPE D'ANTICOAGULATION ET QUALITÉ DU TRAITEMENT

Dans le but d'évaluer l'influence du type d'anticoagulation sur la qualité du traitement, nous avons analysé la durée des séances d'hémodialyse HCO et la réduction du taux de CLLs par séance en fonction des deux méthodes d'anticoagulation appliquées (héparine systémique et anticoagulation régionale par citrate).

La durée d'hémodialyse moyenne atteint  $412 \pm 65.5$  minutes pour les séances effectuées à l'héparine et  $399.1 \pm 71$  minutes pour les séances effectuées au citrate (différence non significative au test de Wilcoxon-Mann-Whitney :  $p = 0.1562$ ). Les séances effectuées à l'héparine n'ayant statistiquement pas duré plus longtemps que celles effectuées au citrate, on peut raisonnablement comparer la réduction du taux de CLLs entre ces deux groupes sans biais qui serait dû à une durée d'hémodialyse différente.

Le taux moyen de réduction des CLLs par séance est de  $70.3 \pm 14.8$  % pour les séances effectuées à l'héparine contre  $70.6 \pm 12.9$  % (différence non significative au test de Wilcoxon-Mann-Whitney :  $p = 0.7117$ ) pour les séances effectuées au citrate. Le type d'anticoagulation ne semble ainsi pas influencer de manière significative la réduction du taux de CLLs.

### 3.10 COMPLICATIONS DURANT LA PÉRIODE D'HÉMODIALYSES HCO

Les complications médicales relevées durant la période d'hémodialyse HCO seront exprimées en nombre d'observations et en pourcentage de patients. Signalons que ces complications n'ont pas forcément un lien de causalité avec le traitement d'hémodialyse HCO mais ont néanmoins été observées durant la période de traitement. Pour ces raisons, l'analyse portera sur l'ensemble de la population étudiée et ne sera pas détaillée par groupes de patients.

Une complication infectieuse a concerné 8/19 (42.1%) patients. Un patient (5.3 % de la population) a ainsi présenté une bactériémie à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline associée au cathéter. Sept patients (36.8 % de la population) ont présenté une autre complication infectieuse (2 épisodes de colite à *Clostridium difficile*, 1 épisode de colite à CMV, 1 épisode de sepsis à *Klebsiella pneumoniae*, 1 épisode de sepsis à *Bacteroides fragilis*, 1 épisode d'état fébrile avec sepsis d'origine indéterminée et 1 épisode de pneumonie nosocomiale à germe indéterminé).

Deux patients (10.5 % de la population) ont présenté une complication hémorragique : un épisode d'hématome pectoral sur déchirure musculaire sous liquémine prophylactique et un épisode d'hémorragie rénale post ponction-biopsie rénale.

Deux patients (10.5 % de la population) ont présenté des épisodes de complication rythmique : des épisodes de tachycardie atrioventriculaire par réentrée nodale (AVNRT) pour l'un (avec un épisode survenu au cours d'une séance d'hémodialyse HCO effectuée avec une ARC) et un arrêt cardio-respiratoire sur QT long pour l'autre. L'arrêt cardio-respiratoire est survenu au cours d'une séance d'hémodialyse HCO effectuée avec ARC. Aucun lien n'a pu être fait avec la séance d'hémodialyse : la calcémie et le pH sanguin étaient dans la norme au moment de l'arrêt cardio-respiratoire. La conclusion des pharmacologues cliniques était que l'arrêt cardiaque était secondaire à des interactions médicamenteuses non liées au traitement d'hémodialyse et à un QT long congénital.

Enfin, un patient a présenté un épisode de réaction allergique (de type III) à un traitement d'immunoglobulines intraveineuses à dose substitutive.

## 4 DISCUSSION

---

Cette étude observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée en vue d'évaluer la qualité, la sécurité et l'efficacité d'un traitement combiné associant le traitement biologique optimisé à l'hémodialyse prolongée par une membrane HCO chez les patients souffrant d'une NCM sévère nécessitant un recours à la dialyse au CHUV. L'étude avait pour objectif principal d'évaluer l'effet de l'hémodialyse HCO sur la fonction rénale et la survie de ces patients ainsi que leur tolérance au traitement selon la modalité d'anticoagulation per dialytique (systémique ou ARC).

En résumé, 57.9 % de la population étudiée avait acquis une indépendance de dialyse à 3 mois et 55.6 % était dialyse-indépendant à 12 mois. Ces taux étaient respectivement de 68.8 et 83.3 % en considérant uniquement les patients encore vivants à 3 et 12 mois. Le fait de présenter un MM inaugural et l'observation d'une réduction du taux de CLLs  $\geq 75$  % à 12 jours apparaissent comme les

seuls facteurs associés à une survie favorable à 12 mois. Aucune différence d'épuration des CLLs n'a été mise en évidence entre les séances effectuées avec une anticoagulation systémique et celles effectuées avec une ARC. Les deux types de traitement semblent présenter le même profil de sécurité.

En 2008, Hutchinson *et al.* démontraient l'efficacité de l'hémodialyse avec un filtre à très haute perméabilité (*Gambro High Cutoff HCO 1100*) pour l'épuration des CLLs chez 14 patients avec MM et insuffisance rénale sévère nécessitant un recours à la dialyse (18). La durée des séances était de 2 à 12 heures (médiane supérieure à 6 heures) pour une réduction médiane des CLLs de 65-73 %.

Les 295 séances d'hémodialyse HCO réalisées auprès de la population de 19 patients de notre centre ont permis une réduction moyenne du taux de CLLs par séance de  $70.5 \pm 13.9$  %, ce qui correspond donc aux attentes. Tant le type d'anticoagulation (héparine versus citrate) que la durée des séances (8 heures versus 6 heures) n'ont pas déterminé de différence de réduction de ce taux (p values = 0.7117 et 0.9992 respectivement). Rappelons que, à l'état d'équilibre, seuls environ 20 % de la totalité des CLLs se trouvent dans le compartiment vasculaire et sont donc directement accessibles par l'hémodialyse (12). Après une réduction rapide de leur concentration plasmatique au cours de la première heure d'hémodialyse et lorsque le phénomène de redistribution équivaut à la clairance dialytique, la concentration des CLLs se stabilise (19). Ainsi, la prolongation de la séance d'hémodialyse permet de soustraire davantage de CLLs bien que la concentration plasmatique reste stable.

La tolérance des traitements d'hémodialyse était globalement bonne. La proportion de séances avec épisode de chute de pression artérielle a été de 4.75 %, ce qui est similaire aux observations antérieures (6.7 %) d'une population de patients en hémodialyse conventionnelle (20). Une interruption précoce pour raison médicale ou incident technique n'a concerné que 3 des 295 séances de l'étude (1.02 %). Les diverses complications infectieuses ont été résolues alors que le projet d'épuration par membranes HCO a pu être poursuivi.

Pour proposer ce traitement et par analogie aux protocoles d'études récents, la ponction biopsie rénale était exigée. Un diagnostic de NCM était confirmé chez les 19 patients de l'étude, ce qui représente un des points forts de notre étude. Sept patients souffraient d'une récurrence de leur MM. La proposition de réaliser des hémodialyses HCO dans cette condition représente une des caractéristiques de notre centre. Si cette démarche peut être questionnée, ce traitement est réservé aux patients pour lesquels il existe une disponibilité d'un traitement de la récurrence supposé efficace et un profil clinique par ailleurs favorable. Concernant les schémas de chimiothérapie suivis, 84.2 % des patients (16/19) ont reçu un traitement comportant du bortezomib. Cette proportion concerne 100 % des MM de diagnostic inaugural (1<sup>ère</sup> ligne). Parmi ces derniers, 5/11 (45.5 %) ont reçu une association de 3 agents biologiques, contre 2 agents pour les patients de l'étude MYRE. Les trois patients restants

qui ont reçu des schémas ne comprenant pas le bortezomib ont toutefois reçu des nouvelles molécules biologiques en bithérapie (2 patients) voire en triplet (1 patient). Au total, il faut considérer que le traitement biologique a été intensif dans cette population.

En cas d'association d'un traitement biologique à des dialyses HCO au cours de la NCM, il a été suggéré dans une étude que la survie rénale semble proportionnelle à l'importance du pourcentage médian de réduction des CLLs à 12 jours aussi bien qu'à 21 jours (9). Si bien que chaque incrément de 10 % du pourcentage de réduction pourrait correspondre à un incrément de probabilité d'indépendance à la dialyse de 60 %, avec une relation linéaire. Dans cette étude, une réduction des CLLs de 60 % était associée à une probabilité d'indépendance de la dialyse de 80 % (9).

Pour notre population, le pourcentage médian de réduction du taux de CLLs, évalué 12 et 21 jours après la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO, est de 83.9 et 76 % respectivement lorsque mesuré après rebond. Une réduction du taux de CLLs  $\geq$  75 % a concerné 57.9 % (11/19) des patients à 12 jours et 55.6 % (10/18) des patients à 21 jours. Chez les patients avec un MM inaugural, cette amplitude de réduction ( $\geq$  75%) a été observée chez 83.3 % (10/12) à 12 jours et 81.8 % (9/11) à 21 jours. Dans une étude publiée en 2012 et incluant 67 patients de 9 pays et 16 centres différents (patients dialysés pour une insuffisance rénale secondaire au MM), une réduction du taux de CLLs  $\geq$  25 % à 12 jours concernait 67 % des patients (15), alors que seulement 30 % des patients avaient obtenu une réduction supérieure à 75 % à 12 jours. Trois quarts des patients de cette étude avaient un diagnostic de MM récent et 58 % avaient reçu un traitement de chimiothérapie incluant du bortezomib. Dans une étude prospective incluant 21 patients avec MM inaugural et insuffisance rénale traités par hémodialyse HCO couplée à la chimiothérapie, Zannetti *et al.* avaient relevé une réduction médiane du taux de CLLs de plus de 93 % après le 1<sup>er</sup> cycle de chimiothérapie soit environ 26 jours après la 1<sup>ère</sup> séance HCO (14). L'ensemble des patients avaient reçu un traitement comportant du bortezomib. Les résultats pour les patients de la population de notre centre se comparent favorablement avec ces observations.

Une indépendance de la dialyse, évaluée à 3 mois, a concerné 57.9 % de la population étudiée (11/19) et 68.8 % des patients encore vivants à ce stade (11/16). Le taux de patients, parmi ceux encore vivants à 3 mois, qui ont pu être sortis de dialyse 3, 6 ou 12 mois après la 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO atteint 81.3 % (13/16) pour l'ensemble de la population, 83.3 % (10/12) pour les MM de diagnostic inaugural et 3/4 (75 %) pour les patients avec MM récidivant. Les études précédentes avaient rapporté une sortie de dialyse chez 15/24 patients (62.5 %) (9), 42/67 patients (63 %) (15), 16/21 patients (76 %) (14), 14/19 patients (74 %) (13) et 9/10 patients (90 %) (19). Toutes ces études ont été effectuées selon des schémas de traitement associant chimiothérapie et hémodialyse HCO. Dans chaque étude, la majorité des patients avaient reçu un traitement de chimiothérapie incluant du bortezomib. Seule

la deuxième étude a incorporé uniquement des patients avec MM inaugural (21 patients). La dernière étude a inclus 3 patients ne répondant pas absolument aux critères de MM mais à ceux d'autres gammopathies monoclonales. Une atteinte de type *cast nephropathy* a toutefois été observée à la PBR chez ces patients. Certaines études ont relaté l'existence de facteurs prédictifs concernant l'acquisition d'une indépendance de dialyse. Comme facteur prédictif d'une indépendance de la dialyse, Hutchinson *et al.* avaient mis en évidence le degré de réduction des CLLs à 12 et 21 jours, mais aussi le délai avant l'initiation du traitement d'hémodialyse HCO (15). Heyne *et al.* avaient également montré l'influence négative d'un délai d'initiation sur la récupération de la fonction rénale (13). Buus *et al.*, enfin, avaient observé une relation linéaire entre le taux de réduction final des CLLs et les valeurs de créatinine plasmatiques mesurées 1 et 9 mois après la dernière séance d'hémodialyse (19). Les valeurs de créatinine les plus basses étaient mesurées chez les patients avec les taux de réduction des CLLs les plus importants. Le petit collectif de notre étude n'a toutefois pas pu mettre en évidence de facteur prédictif d'une indépendance de la dialyse.

Concernant l'analyse de la survie, un taux de survie globale de 84.2 % (16/19) à 3 mois, 72.2 % (13/18) à 6 mois et 66.7 % (12/18) à 12 mois a été relevé. En ne considérant que les MM inauguraux, le taux de survie global à 12 mois est de 81.8 % (9/11). Le fait de ne pas souffrir d'une récurrence mais d'un myélome inaugural ainsi que l'obtention d'une réduction du taux de CLLs  $\geq 75$  % à 12 jours semblent avoir une influence favorable sur la survie globale à 12 mois des patients de l'étude ( $p=0.0461$  et  $0.0155$  respectivement). Dans les études citées précédemment, Zannetti *et al.* observaient un taux de survie global à 3 ans de 67 % (14/21), alors que Buus *et al.* rapportaient un taux de 78 % à 12 mois (7/9) (14,19), ce qui compare favorablement avec nos résultats.

Les principales complications observées durant la période d'hémodialyses HCO étaient d'ordre infectieux et sont jugées d'importance modérée. Aucun lien n'a pu être établi entre les diverses complications et l'ajout de la thérapie d'épuration des CLLs au seul traitement conventionnel par agents biologiques. Les complications relatives à la mise en place d'un cathéter d'épuration extra-rénale (hémorragie) et à son maintien (bactériémie) ne peuvent être mises directement en relation avec cette thérapie spécifique puisque l'accès était requis dans tous les cas pour permettre une substitution de la fonction rénale. Il faut néanmoins considérer que la mise en place d'un programme d'hémodialyse HCO impose au patient une restriction très significative en termes d'immobilisation, au moins en phase précoce, puisque ce programme prévoit en principe 8 séances d'hémodialyse longue au cours des 10 premiers jours. Un déconditionnement secondaire à un catabolisme induit par la maladie et les corticostéroïdes ainsi qu'une dénutrition rapide sont des facteurs de risque d'évènements défavorables. Il est ainsi primordial de veiller à assurer une nutrition et une activité

physique optimales chez ces patients soumis à de multiples agressions et pour lesquels les projets thérapeutiques sont très souvent lourds, longs et complexes.

Cette étude avait également pour but d'évaluer la qualité et l'efficacité du traitement d'hémodialyse HCO selon le type d'anticoagulation prodiguée. Comme déjà cité, les séances effectuées avec une anticoagulation régionale au citrate n'ont pas montré de différence en termes de réduction du taux de CLLs avec celles effectuées avec une anticoagulation systémique classique par héparine ( $p=0.7117$ ), ni une durée plus courte. La très grande majorité des patients a effectué à la fois des séances sous citrate et sous héparine, fréquemment dans des proportions similaires. Le citrate a été logiquement privilégié lors des premières séances suivant la PBR dans le but de réduire le risque hémorragique. S'il est intéressant de vérifier l'équivalence de l'anticoagulation régionale par le citrate en termes d'efficacité (durée des séances, épuration des CLLs), il n'est évidemment pas légitime de comparer les 2 modalités d'anticoagulation en termes de complications hémorragiques. Malgré ce biais de sélection, les séances effectuées avec une anticoagulation régionale au citrate n'ont pas montré plus d'hémorragies. De plus, elles n'ont pas montré une réduction différente du taux de CLLs en comparaison à celles effectuées avec une anticoagulation classique par héparine ( $p=0.7117$ ), ni n'ont été d'une durée plus courte. Ceci souligne la sécurité de l'anticoagulation au citrate, une technique qui est plus exigeante au niveau technique. On peut se réjouir de pouvoir réaliser des séances d'hémodialyse prolongées de bonne qualité sans exposer à une anticoagulation systémique des patients dont le risque hémorragique est élevé.

## 5 CONCLUSION

---

Cette étude a montré que le traitement d'hémodialyse HCO proposé par le Centre Hospitalier Universitaire Vaudois aux patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë sévère sur néphropathie à cylindres myéломateux est de qualité et d'efficacité au moins similaire aux données de littérature disponibles jusqu'à présent. Il a notamment permis l'arrêt des dialyses chez 58 % des 19 patients de l'étude 3 mois après la première hémodialyse HCO. Il faudra, toutefois, attendre les résultats définitifs des deux études prospectives, randomisées, contrôlées, « EuLITE » et « MYRE » pour mieux comprendre le rôle propre de l'hémodialyse par membrane de très haute perméabilité sur la récupération de la fonction rénale chez ce type de patients (16,17).

## 6 RÉFÉRENCES

---

1. Korbet SM, Schwartz MM. Multiple myeloma. *J Am Soc Nephrol JASN*. sept 2006;17(9):2533-45.
2. Singhal S, Mehta J. Multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. nov 2006;1(6):1322-30.
3. Grandjean A-P, Dettwiler S, Saudan P. Paraproteinemia and renal diseases. *Rev Med Suisse*. 3 mars 2010;6(238):460-6.
4. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. juin 2003;121(5):749-57.
5. Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. avr 2009;4(4):745-54.
6. Dimopoulos MA, Kastiris E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. août 2008;22(8):1485-93.
7. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Psimenou E, Eleutherakis-Papaiakovou E, Migkou M, et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. *Am J Hematol*. mai 2016;91(5):499-502.
8. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2016;34(13):1544-57.
9. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2011;22(6):1129-36.
10. Zucchelli P, Pasquali S, Cagnoli L, Ferrari G. Controlled plasma exchange trial in acute renal failure due to multiple myeloma. *Kidney Int*. juin 1988;33(6):1175-80.
11. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 6 déc 2005;143(11):777-84.
12. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2007;18(3):886-95.
13. Heyne N, Denecke B, Guthoff M, Oehrlein K, Kanz L, Häring H-U, et al. Extracorporeal light chain elimination: high cut-off (HCO) hemodialysis parallel to chemotherapy allows for a high proportion of renal recovery in multiple myeloma patients with dialysis-dependent acute kidney injury. *Ann Hematol*. mai 2012;91(5):729-35.

14. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, De Sanctis LB, Tacchetti P, Mancini E, et al. Bortezomib-based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. *Am J Hematol.* juill 2015;90(7):647-52.
15. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* oct 2012;27(10):3823-8.
16. Hutchison CA, Cook M, Heyne N, Weisel K, Billingham L, Bradwell A, et al. European trial of free light chain removal by extended haemodialysis in cast nephropathy (EuLITE): A randomised control trial. *Trials.* 28 sept 2008;9:55.
17. Bridoux F, Femand J-P. Optimizing treatment strategies in myeloma cast nephropathy: rationale for a randomized prospective trial. *Adv Chronic Kidney Dis.* sept 2012;19(5):333-41.
18. Hutchison CA, Harding S, Mead G, Goehl H, Storr M, Bradwell A, et al. Serum free-light chain removal by high cutoff hemodialysis: optimizing removal and supportive care. *Artif Organs.* déc 2008;32(12):910-7.
19. Buus NH, Rantanen JM, Krag SP, Andersen NF, Jensen JD. Hemodialysis Using High Cut Off Filters in Light Chain Cast Nephropathy. *Blood Purif.* 2015;40(3):223-31.
20. Kuipers J, Oosterhuis JK, Krijnen WP, Dasselaar JJ, Gaillard CAJM, Westerhuis R, et al. Prevalence of intradialytic hypotension, clinical symptoms and nursing interventions - a three-months, prospective study of 3818 haemodialysis sessions. *BMC Nephrol [Internet].* 27 févr 2016 [cité 3 juin 2017];17. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769826/>

## 7 ANNEXE

**Table 1 Population étudiée**

<i>Caractéristiques</i>	<b>Nbre</b>	<b>Pourcentage (%)</b>	<b>Moyenne</b>	<b>DS (±)</b>	<b>Médiane</b>
<b>Sexe</b>					
hommes	12	63.2			
femmes	7	36.8			
<b>Age (ans)</b>					
hommes			67.1	9.7	65.5
femmes			72.9	4.2	74
<b>BMI (Body Mass Index, kg·m<sup>-2</sup>)</b>					
hommes			25.9	6.4	23.4
femmes			25.6	6.9	24
<b>Surface corporelle<sup>1</sup> (m<sup>2</sup>)</b>					
hommes			1.95	0.23	1.86
femmes			1.6	0.19	1.55
<b>Présentation MM</b>					
MM inaugural	12	63.2			
MM récidivant	7	36.8			
<b>Type de myélome</b>					
IgG	8	42.1			
IgA	3	15.8			
IgD	1	5.3			
chaînes légères uniqu.	7	36.8			
Kappa	10	52.6			
Lambda	9	47.4			
<b>Créatinine<sup>2</sup> (μmol/l)</b>					
population totale			636.4	379	482.5
<b>eGFR<sup>2,3</sup> (ml/min/1.73m<sup>2</sup>)</b>					
population totale			9.9	6	9.5
<b>CLLs<sup>2</sup> (mg/l)</b>					
MM inauguraux			6290	4998.8	4535
MM récidivants			5029.6	7221.1	1510
population totale			5825.6	5748.2	3700
<b>PBR : Fibrose interstitielle<sup>4</sup> (%)</b>					
MM inauguraux			34.6	19.1	27.5
MM récidivants			21	15.2	20
population totale			30.6	18.7	25
<b>Traitement chimiothérapeutique<sup>5</sup></b>					
incluant du bortezomib	16	84.2			
incluant bortezomib et dexaméthasone	15	78.9			

**Ligne de chimiothérapie**

traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne	11	57.9
traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne	4	21.1
traitement de 3 <sup>ème</sup> ligne	2	10.5
traitement de 4 <sup>ème</sup> ligne	2	10.5

---

<sup>1</sup> selon formule de Dubois

<sup>2</sup> avant 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO

<sup>3</sup> calculé selon MDRD

<sup>4</sup> évalué au début du traitement HCO

<sup>5</sup> traitement chimio. durant période d'hémodialyses HCO

**Table 2 Séances d'hémodialyse HCO**

<b>Caractéristiques</b>	<b>Ensemble des séances</b>	<b>Séances avec anticoagulation systémique</b>	<b>Séances avec ARC<sup>1</sup></b>
<b>Nombre</b>	295	151 (51.4)	143 (48.6)
<b>Durée (nbre de séances)</b>			
8 h	117 (39.7)	66 (43.7)	51 (35.7)
7 h	9 (3.1)	1 (0.7)	8 (5.6)
6 h	150 (50.9)	74 (49.1)	76 (53.2)
5 h ou inférieur	13 (4.4)	5 (3.3)	7 (4.9)
autre durée	6 (2)	5 (3.3)	1 (0.7)
<b>Débit sang (ml/min)</b>	325.7 (33.7)	341.8 (29.8)	308.8 (29.1)
<b>Débit dialysat (ml/min)</b>	500 (0)	500 (0)	500 (0)
<b>Urée (mmol/l)</b>			
avant séance	9.7 (6.5 - 14.2)	9.7 (7.3 - 13.2)	9.5 (5.3 - 14.8)
après séance	1.2 (0.6 - 2.2)	1 (0.6 - 1.8)	1.4 (0.7 - 2.4)
<b>Réduction urémie (%)</b>	86.9 (82 - 90.6)	87.9 (83 - 92.3)	85.9 (81.3 - 90)
<b>CLLs (mg/l)</b>			
avant séance	1720 (714 - 3420)	1080 (510 - 2710)	2280 (1340 - 4720)
après séance	463.5 (171 - 976)	300 (90 - 780)	558.5 (338 - 1200)
<b>Réduction CLLs (%)</b>	74.2 (65.2 - 80.4)	74.5 (64.4 - 81.3)	74 (67.3 - 78.7)
<b>Séance avec ép. de chute de pression<sup>2</sup></b>	14 (4.75)	6 (3.97)	8 (5.59)
<b>Séance interrompue précocément<sup>3</sup></b>	3 (1.02)	1 (0.66)	2 (1.4)
<b>Séance avec complication rythmique</b>	3 (1.02)	0	3 (2.1)
<b>Séance avec autre complication</b>	1 (0.34)	1 (0.66)	0

Valeurs exprimées en nombre (%), moyenne (DS), médiane (25e - 75e percentile)

<sup>1</sup> anticoagulation régionale du circuit par citrate

<sup>2</sup> chute de pression artérielle systolique >20 mmHg avec symptômes ou intervention (NaCl ou Trendelenburg)

<sup>3</sup> séance interrompue pour raison médicale ou incident technique

**Table 3 Population étudiée, suivi et résultats principaux**

Patient	Age	Sexe	Type de myélome	Présentation	eGFR initial <sup>1,2</sup>	Taux CLLs initial <sup>1,3</sup>	Traitement chimio <sup>4</sup>	Ligne de chimio
1	68	F	IgGk	inaugural	4	3330	bortezomib-dexamethasone	1
2	83	M	chaîne légère kappa	inaugural	22	5560	bortezomib-dexamethasone	1
3	74	M	chaîne légère lambda	récidive	19	1510	pomalidomide-dexamethasone	3
4	58	M	IgGk	récidive	9	687	carfilzomib-dexamethasone-cyclophosphamide	4
5	73	M	IgGI	inaugural	4	2760	bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	2
6	61	M	IgAI	récidive	7	1350	bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	3
7	79	F	IgAk	récidive	10	1090	bortezomib-dexamethasone	2
8	69	F	chaîne légère kappa	récidive	3	4280	lenalidomide-dexamethasone	2
9	75	F	chaîne légère lambda	récidive	3	20900	bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	2
10	59	M	IgGk	inaugural	<i>n/d</i>	3700	bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	1
11	74	F	IgGI	récidive	8	5390	bortezomib-pomalidomide	4
12	66	M	IgGk	inaugural	12	15900	bortezomib-lenalidomide-dexamethasone	1
13	82	M	chaîne légère lambda	inaugural	14	1840	bortezomib-dexamethasone	1
14	71	M	chaîne légère kappa	inaugural	12	11600	bortezomib-dexamethasone	1
15	52	M	chaîne légère lambda	inaugural	10	2450	bortezomib-dexamethasone	1
16	61	M	IgGk	inaugural	3	14900	bortezomib-lenalidomide-dexamethasone	1
17	76	F	IgDI	inaugural	16	5790	bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	1
18	69	F	IgGI	inaugural	18	2280	bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone	1
19	65	M	IgAk	inaugural	4	5370	bortezomib-dexamethasone	1
<b>Population totale<sup>5</sup>:</b>	69.2 ± 8.4	hommes: 12 (63.2 %)		inauguraux: 12 (63.2 %)	9.9 ± 6	3700	bortezomib-dexaméthasone (au moins): 15 (78.9 %)	1 <sup>ère</sup> ligne: 11 (57.9 %)

**Table 3 Suite**

Patient	Séances HCO (nbre)	Variation taux CLLs à 12 j. (%)	Variation taux CLLs à 21 j. (%)	eGFR <sup>2</sup> (3 mois)	Taux CLLs <sup>3</sup> (3 mois)	Hors dialyse (3 mois)	Hors dialyse (6 mois)	Hors dialyse (12 mois)	Survie (3 mois)	Survie (6 mois)	Survie (12 mois)
1	10	-90	<i>n/d</i>	91	60	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
2	28	-13	-26	22	<i>n/d</i>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
3	27	-13	+56	30	1100	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
4	16	+1	+60	62	941	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
5	16	-81	-72	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
6	18	+102	+160	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	non	non	non
7	17	-62	-83	60	245	<b>oui</b>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<b>oui</b>	non	non
8	31	-84	-85	<i>dialysé</i>	<i>n/d</i>	non	non	non	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
9	9	-14	-5	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	non	non	non
10	48	+10	-6	<i>dialysé</i>	560	non	non	<i>décédé</i>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	non
11	18	-60	+51	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	non	non	non
12	13	-86	-81	34	498	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
13	16	-88	-77	<i>dialysé</i>	<i>n/d</i>	non	non	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
14	22	-89	-75	52	800	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
15	3	-99	-98	64	2	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
16	17	-96	-91	<i>dialysé</i>	75	non	non	non	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
17	6	-94	-97	22	2600	<b>oui</b>	<i>décédé</i>	<i>décédé</i>	<b>oui</b>	non	non
18	9	-93	-93	<i>dialysé</i>	29	non	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>	<b>oui</b>
19	9	-98	-99	44	68	<b>oui</b>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>	<b>oui</b>	<i>n/d</i>	<i>n/d</i>
<b>Population totale<sup>5</sup>:</b>	16	-83.9	-76	48.1 ± 22 <sup>6</sup>	371.5	oui: 11 (57.9 %)	oui: 9 (50 %)	oui: 10 (55.6 %)	oui: 16 (84.2 %)	oui: 13 (72.2 %)	oui: 12 (66.7 %)

<sup>1</sup> avant 1<sup>ère</sup> séance d'hémodialyse HCO

<sup>2</sup> en ml/min/1.73m<sup>2</sup>

<sup>3</sup> en mg/l

<sup>4</sup> traitement chimio. reçu durant la période d'hémodialyses HCO

<sup>5</sup> moyenne ± SD, médiane ou nbre d'observations et pourcentage selon le cas

<sup>6</sup> patients sortis de dialyse à 3 mois uniquement

*n/d*: non disponible

f: féminin, m: masculin

## **8 REMERCIEMENTS**

---

Dre Isabelle Guilleret, Centre de recherche clinique de Lausanne

M. Pierre Chodanowski, Informaticien, Centre de recherche clinique de Lausanne

Toute l'équipe de la dialyse aigue du CHUV : infirmières, aides soignants, et médecins