

## Propositions pour nouveau référentiel pour la prise en charge du myélome multiple en Tunisie

### I- Bilan au Diagnostic :

#### *1- Bilan biologique standard :*

- ✓ NFS- plaquettes + VS
- ✓ GS + Phénotype
- ✓ Bilan d'hémostase
- ✓ Bilan rénal, ionogramme, glycémie à jeun, calcémie, uricémie et bilan hépatique.
- ✓ LDH et CRP
- ✓ Sérologies Hépatites B, C et HIV
- ✓  $\beta_2$  microglobuline
- ✓  $\beta$ HCG pour les femmes en âge de procréation
- ✓ Typage HLA pour les patients < 50 ans.

#### *2- Bilan immunoprotéique :*

- ✓ Electrophorèse des protéines (**avec cadrage**) et immunofixation sérique
- ✓ Electrophorèse des protéines immunoélectrophorèse urinaire.
- ✓ Protéinurie de 24 heures.
- ✓ Dosage des chaînes légères libres sériques : **Seulement cas particuliers** : MM à chaînes légères ou en cas de myélome non excréant.

#### *3- Bilan médullaire :*

- ✓ Myélogramme
- ✓ BOM si myélogramme non concluant
- ✓ Caryotype : Cytogénétique conventionnelle + FISH si âge < 65 ans (patients éligibles pour une intensification).
- ✓ FISH : Anomalies à rechercher :
  - del 17p
  - t(4 ; 14)
  - t(14 ; 16)

#### *4- Bilan radiologique :*

- ✓ Bilan radiologique standard : Crâne (F+P), rachis complet (F+P), Bassin, Grill costal, Rx thorax face, 2 Humérus et 2 fémurs (F+P).
- ✓ IRM du rachis : Si suspicion de compression médullaire ou MM stade I.
- ✓ Echographie cardiaque : Avant la cure d'Endoxan haute dose.

### II- Critères diagnostiques :

Critères de l'IMWG (BJH 2003)

### III- Critères pronostiques :

- ✓ Classification de Durie et Salmon
- ✓ Calcul de l'ISS en fonction des taux de l'albumine et la  $\beta_2$  microglobuline
- ✓ Identification d'un groupe Haut risque, pour les patients < 65 ans éligibles pour une intensification et ASCT, en fonction des anomalies cytogénétiques :
  - Hypodiploïdie
  - del 13q
  - del 17p
  - t(4 ; 14)
  - t(14 ; 16)

### IV- Traitement :

#### *A- Patients $\leq$ 65 ans et éligibles pour une intensification et ASCT :*

##### *1- Patients risque standard :*

Induction selon le même protocole Dexaméthasone + Thalidomide (x 3 cycles) :

- Dexaméthasone : (Dexasone® Voie orale cp à 4mg) :
  - 20 mg/m<sup>2</sup> (J1 à J4, J9 à J12 et J17 à J20 : 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> cycle.
  - 20 mg/m<sup>2</sup> de J1 à J4 pour le 2<sup>ème</sup>
  - Les cures seront répétées tous les 30 jours.
- Thalidomide (Myrin® 50mg ou 100mg) :  
200mg/jour pendant 75 jours : prise unique le soir.

##### *2- Patients à haut risque :*

Ce groupe est défini par la présence d'une des anomalies cytogénétiques suivantes :

- Hypodiploïdie
- del 13q
- del 17p
- t(4 ; 14)
- t(14 ; 16)

On propose un traitement d'induction comportant du Velcade en association avec le thalidomide : **Protocole VTD : Bortezomib-Thalidomide-Déxaméthasone x 4 cycles :**

- Bortezomib (Velcade®) : 1,3mg/m<sup>2</sup> à J1, J4, J8 et J11
- Thalidomide (Myrin®) : 100mg/jour le soir de J1 à J21

- Dexaméthasone : (Dexasone®) :
  - 40 mg/jour de J1 à J4 et de J8 à J11: 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> cycle
  - 40 mg/jour de J1 à J4: 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> cycle

### ***3- Evaluation de la réponse :***

En fin d'induction la réponse est évaluée selon les nouveaux critères de l'IMWG (*leukemia 2006 et 2009*).

### ***4- Mobilisation des CSP :***

La mobilisation sera faite après la phase d'induction par l'association chimiothérapie : Cyclophosphamide haute dose avec GCSF à la dose de 5γ/kg/jour.

Un minimum de **6 10<sup>6</sup> CD34/kg/poids** receveur est recommandé (suffisante pour une éventuelle double autogreffe).

En cas d'échec, discuter au cas par cas :

- GCSF seul HD : 10γ/kg/jour.
- EDX (4gr/m<sup>2</sup> ou 1.5gr/m<sup>2</sup> + GCSF: 10γ/kg/jour).
- Plerixafor : Mozobil®

### ***5- Traitement de rattrapage en cas d'échec de l'induction :***

Pour les patients ayant reçu une induction à base de thalidomide + Dexaméthasone et dont la réponse est < à 50%, on propose un traitement de rattrapage avant ASCT, pour améliorer la réponse, à base de Revlimid :

- Lenalidomide (Revlimid®) : 25mg/jour x 21jours/cycle de 28 jours pour 2 cycles.
- dexaméthasone : 20 mg J1, J8, J15, J22 pour chaque cycle.

### ***6- Autogreffe des CSP :***

Elle sera réalisée chez tous les patients de moins de 65 ans et ce quelque soit la nature de la réponse au traitement d'induction et celle du rattrapage.

Le conditionnement standard est : MELPHALAN HD : 200mg/m<sup>2</sup>. Le GCSF à la dose de 5γ/kg/jour est débuté à J+6.

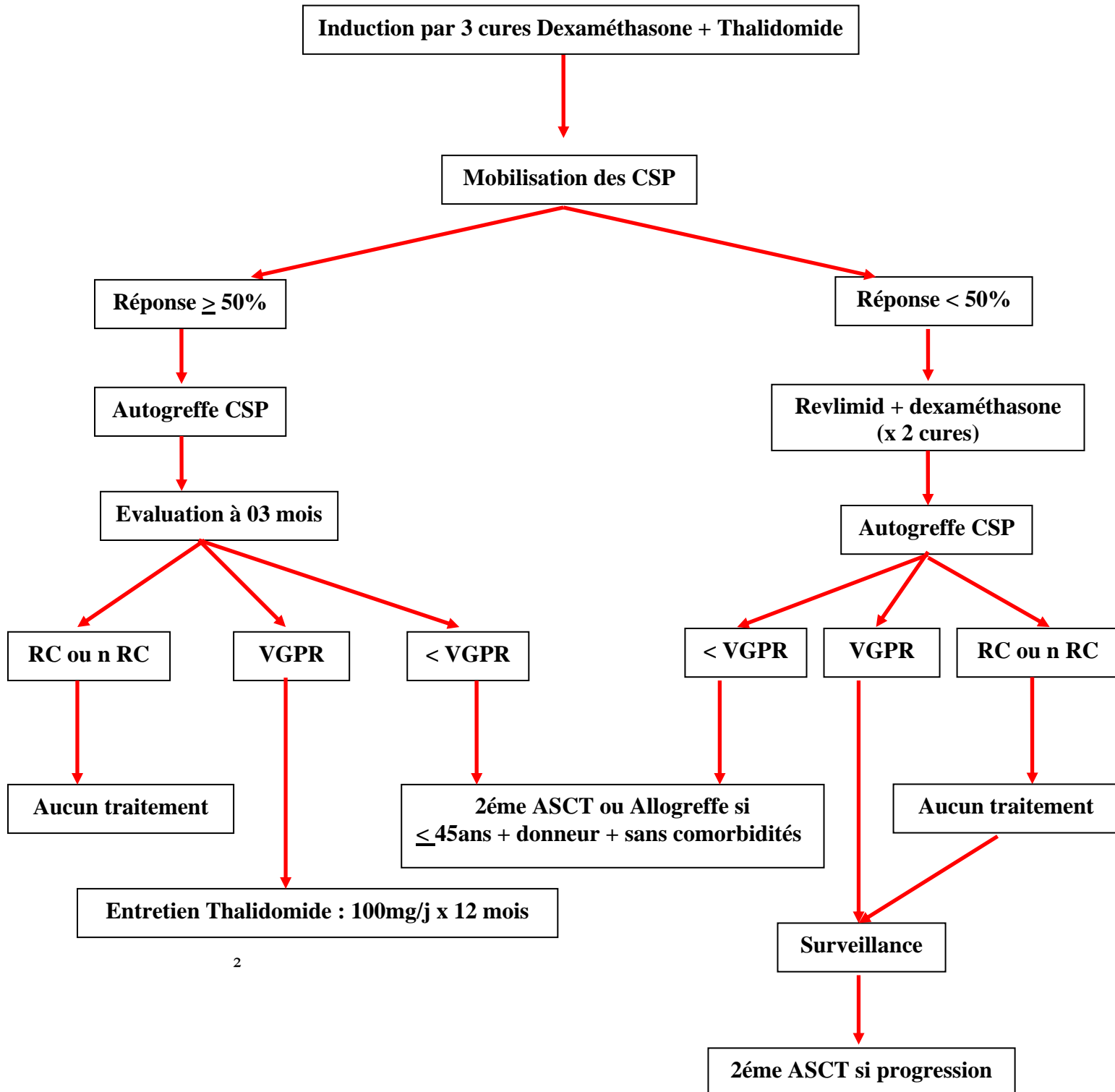
Une deuxième autogreffe dans les 06 mois de la 1<sup>ère</sup> est proposée pour tous les patients qui n'ont pas atteint une très bonne réponse partielle (VGPR) après la 1<sup>ère</sup> ASCT.

### ***7- Allogreffe des CSH :***

Elle sera réservée aux patients de moins de 45 ans et si présence d'un donneur HLA compatible intra familial et sans comorbidités.

- Non répondeurs à l'autogreffe (< VGPR après une ASCT).
- En rechute tardive ( $\geq 12$  mois) post autogreffe sensible au traitement du rattrapage.

Schéma général du traitement du MM du sujet  $\leq 65$  ans à risque standard



***B- Patients > 65 ans et inéligibles pour une intensification et ASCT :***

- On propose le protocole MPT (Melphalan, Prednisone et Thalidomide) en 1<sup>ère</sup> ligne selon le schéma suivant : 12 cures MPT (toutes les 6 semaines) :

- Melphalan : 0.25 mg/kg/jour de J1 à J4
- Prednisone : 2mg /kg/jour de J1 à J4
- Thalidomide : 100 mg/jour (pendant 18 mois).

- En cas de progression ou intolérance au traitement, pas de place pour les nouvelles drogues (Revlimid + Velcade).

**V- Traitement du MM réfractaire ou en rechute :**

**Propositions :**

1- Patients âgés (> 65 ans) et inéligibles pour une intensification :

- ▶ Si rechute  $\leq$  12 mois de la fin du traitement : Traitement palliatif
- ▶ Si rechute > 12 mois de la fin du traitement : reprendre MPT
- ▶ Si échec du MPT : Traitement palliatif

2- Patients éligibles pour une deuxième intensification :

▶ Si rechute < 12 mois de la 1<sup>ère</sup> intensification : traitement palliatif quelque soit le traitement d'induction.

▶ Si rechute  $\geq$  12 mois de la 1<sup>ère</sup> intensification :

- rattrapage : 3 à 4cures

- i. TD : si TD sensible et si pas de toxicité au thalidomide
- ii. Rd : Si TD ou VTD résistant (induction ou rattrapage) ou Neuropathie périphérique grade  $\frac{3}{4}$
- iii. VTD : si Thal ou Rev résistant ou IR sévère (clairance < 30 ml/mn) (intérêt de l'association du velcade au thalidomide)
- iv. VD : si Thal ou Rev résistant avec VTE

- 2<sup>ème</sup>

chimiosensible

**VI- Traitement de support :**

**Propositions :**

1. Prise en charge de l'hypercalcémie :

- ▶ Hyperhydratation saline + Diurèse forcée et corticoïdes
- ▶ Biphosphonates : Zoledronate ou Ibandronate
- ▶ Calcitonine : Si hypercalcémie maligne ou à défaut des Biphosphonates

2. Biphosphonates :

► Ne pas oublier de demander un **examen stomato** avant toute prescription de BP.

► Zometa 4mg en IVL 15 mn par mois

► Durée : Pour les patients en RC ou en plateau : 2 ans, pour les patients réfractaires après 2 ans : Pas de consensus, espacer les injections tous les 3 mois.

► Bilan : Clairance de la créatinine avant chaque perfusion (adaptation de la dose). Faire une Albuminurie tous les 3 à 6 mois.

► Traitement adjuvant : Apport journalier de Ca<sup>++</sup> (Calperos : 1cp/jour) et vitamine D3 (400UI/ VO) après normalisation de la calcémie.

► Hygiène bucco-dentaire ++++ et suspendre le traitement si soins dentaires obligatoires

► Si insuffisance rénale sévère : Cl Créât : < 30ml/mn : Indication à l'Ibandronate à la dose de 2mg/mois en IVL 2 heures.

3. Prise en charge de la douleur : 3 paliers habituels.

4. Prise en charge de l'anémie : L'érythropoïétine n'est pas recommandée.

5. Prophylaxie des infections : Immunoglobulines non recommandées sauf cas particuliers.

En cas de prescription du Velcade, il est recommandé d'associer l'Aciclovir à la dose de 800 mg/jour.

6- Traitement anticoagulant : le choix est basé sur un calcul de risque de thrombose en fonction de différents facteurs : (*Leukemia 2009*)

<u>Individual risk factors:</u> -Obesity -Previous VT -Central venous catheter or pacemaker -Cardiac disease, Chronic renal disease, Diabetes, Acute infection or immobilisation -General surgery, any anaesthesia or trauma. -Medications: EPO -Blood clotting disorders	- If no risk factor or any one risk factor is present: <b>Aspirin 81 – 325 mg once daily (usually: 100mg/day)</b>  - If two or more risk factors are present: <b>LMWH: enoxaparin 40mg once daily or Full dose Warfarin (target INR: 2-3).</b>
<u>Myeloma-related risk factors:</u> -Diagnosis -Hyperviscosity	
<u>Myeloma therapy:</u> -High dose dexamethasone:(480mg/month) -Doxorubicin -Multiagent chemotherapy	<b>LMWH: enoxaparin 40mg once daily or Full dose Warfarin (target INR: 2-3).</b>

VII: Prise en charge du MM avec insuffisance rénale sévère

Clearance < 30ml/min:

1- Mesures préventives: - Bonne hydratation

- proscrire les injections de produits de contraste
- proscrire les médicaments nephrotoxiques (AINS, IEC,

HBPM...)

- Prévention et traitement de l'hypercalcémie
- Traitement des épisodes infectieux

2- Mesures correctives:

- réhydratation rigoureuse (solutions salines)
- respect des indications de dialyse

3- Traitement d'induction:

- Fortes doses de corticoïdes
- Thalidomide sans dépasser 200mg/j
- Velcade si disponible est le traitement standard du MM avec insuffisance rénale

- Pas de place pour le Revlimid

- Si besoin d'un alkylant: privilégier l'endoxan au melphalan

4- Pas d'utilisation de Zometa (voir traitement de support)