

# REFERENTIELS

## Myélome multiple ● ● ●

*Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels du réseau ONCOLOR conformément aux données acquises de la science au **11 juillet 2006**.*

- ▶ Généralités p.1
- ▶ Bilan initial p.2
- ▶ Diagnostic p.3
- ▶ Classifications p.4
- ▶ Traitement p.5
- ▶ Traitements symptomatiques p.9
- ▶ Essais cliniques p.10

[Cliquez-ici](#)

Date de révision : **11 juillet 2006**

## ■ Principes généraux

Ce référentiel décrit les principes de prise en charge du myélome multiple. Il contient notamment deux arbres de décision, relatifs aux stades II et III de la [classification de Durie et Salmon](#)<sup>p.4</sup>, chez les patients :

- ▶ de [moins de 65 ans](#) p.5
- ▶ entre [65 et 75 ans](#) p.7
- ▶ de [plus de 75 ans](#). p.7

p.7

Des propositions sont également présentées pour les patients en situation de [rechute](#).

# REFERENTIELS

## Myélome multiple ●●●

Date de révision : 11 juillet 2006

### ■ Bilan initial

| Le bilan initial doit comprendre : |  |
|------------------------------------|--|
| ▶                                  | NFS, Plaquettes  |
| ▶                                  | Ionogramme, créatinine, calcémie, bilan hépatique  |
| ▶                                  | Electrophorèse des protéines sériques et urinaires et immunoélectrophorèse des protéines sériques et urinaires                     |
| ▶                                  | Protéinurie des 24 heures  |
| ▶                                  | Dosage pondéral des immunoglobulines   |
| ▶                                  | LDH, Béta 2 microglobuline, protéine C-réactive  |
| ▶                                  | Eventuellement dosage des chaînes légères libres sériques  |
| ▶                                  | Myélogramme + ou moins biopsie ostéo-médullaire  |
| ▶                                  | Caryotype sur moëlle   |
| ▶                                  | Bilan radiologique osseux (squelette axial plus autres clichés orientés selon la clinique)   |
| ▶                                  | IRM pelvi-rachidienne à discuter selon l'âge   |
| ▶                                  | Bilan pré-thérapeutique : ECG , échocardiographie, bilan respiratoire, + ou moins EMG si indication de Thalidomide, sérologie VIH. |

| Les principaux facteurs pronostiques sont : |  |
|---|--|
| ▶   | la masse tumorale selon Durie et Salmon  |
| ▶   | le taux de Béta-2 microglobuline   |
| ▶   | l'existence d'une anomalie cytogénétique : t (4; 14) et del 17 sont des facteurs de mauvais pronostic. |

# REFERENTIELS

## Myélome multiple ●●●

Date de révision : 11 juillet 2006

### ■ Diagnostic

Le diagnostic est établi à partir des critères élaborés par le South West Oncology Group.

#### Critères majeurs

- I - Plasmocytome sur biopsie tissulaire
- II - Plasmocytose médullaire supérieure à 30 %
- III - Composant monoclonal :
  - ▶ supérieur à 35 g/l s'il s'agit d'une IgG
  - ▶ supérieur à 20 g/l s'il s'agit d'une IgA
  - ▶ supérieur ou égal à 1 g/24 h s'il s'agit de l'excrétion urinaire de chaîne lambda ou kappa en l'absence d'amylose.

#### Critères mineurs

- a - Plasmocytose médullaire comprise entre 10 et 30 %
- b - Pic monoclonal présent, mais de niveau inférieur à III
- c - Lésion(s) osseuse(s) lytique(s)
- d - Baisse des autres immunoglobulines : IgM < 0,5 g/l, IgA < 1 g/l, IgG < 6g/l

**Le diagnostic est confirmé, si sont associés au moins un critère majeur + 1 critère mineur ou 3 critères mineurs dont au moins a + b.**

- 1 - I + b, I + c, I + d (I + a non suffisant)
- 2 - II + b, II + c, II + d
- 3 - III + a, III + c, III + d
- 4 - a + b + c, a + b + d

# REFERENTIELS

## Myélome multiple ●●●

Date de révision : 11 juillet 2006

### ■ Classification

Cette classification, dite de **Durie et Salmon**, est basée sur la masse tumorale. Elle comprend trois stades et une sous-classification.

#### Stade I - Myélome de faible masse tumorale

Tous les critères suivants sont présents :

- ▶ 1 - Hémoglobine > 100 g/l
- ▶ 2 - Calcémie < 120 mg/l (3 mmol/l)
- ▶ 3 - Absence de lésion osseuse ou un plasmocytome osseux isolé
- ▶ 4 - Taux d'Ig monoclonale faible :
  - IgG < 50 g/l
  - IgA < 30 g/l
  - Protéinurie de Bence Jones < 4 g/24 h.

#### Stade II - Myélome de masse tumorale intermédiaire

Ne répond à la définition ni du stade I, ni du stade III.

#### Stade III - Myélome de forte masse tumorale

Présence d'au moins un des critères suivants :

- ▶ 1 - Hémoglobine < 85 g/l
- ▶ 2 - Calcémie > 120 mg/l (3 mmol/l)
- ▶ 3 - Lésions osseuses multiples
- ▶ 4 - Taux élevé d'Ig monoclonale :
  - IgG > 70 g/l
  - IgA > 50 g/l
  - Protéinurie de Bence Jones > 12 g/24 h

#### Sous classification

- ▶ **Stade A** : fonction rénale préservée (créatininémie < 20 mg/l ou 180 µmol/l)
- ▶ **Stade B** : insuffisance rénale (créatininémie > ou égale à 20 mg/l ou 180 µmol/l).

# REFERENTIELS

## Myélome multiple ●●●

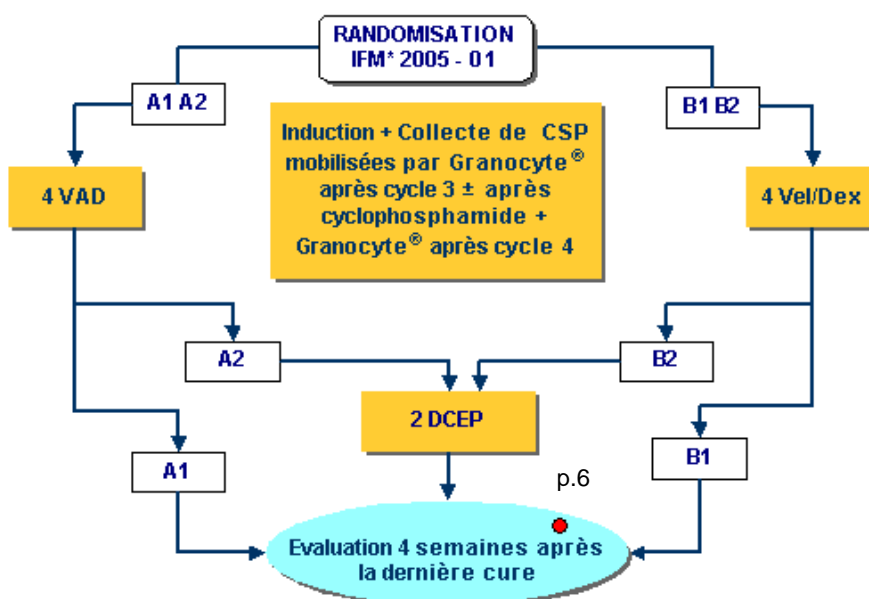
Date de révision : 11 juillet 2006

### Traitement

Actuellement, ne sont traités que les myélomes multiples de stades II et III de Durie et Salmon ainsi que les stades I évolutifs, notamment les stades I avec une lésion osseuse symptomatique.

#### Traitement des sujets < 65 ans

Privilégier l'inclusion dans le protocole IFM 2005 - 01 de l'Intergroupe français myélome qui randomise les patients entre 4 bras



\*IFM : Intergroupe francophone du myélome

#### Induction

##### ► Bras A1 et A2 :

4 cycles de VAD, J1 = J29

- J1 à J4 : vincristine 0,4 mg/j en IV continue
- J1 à J4 : adriamycine 9 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continue
- J1 à J4, J9 à J12, J17 à J20 (cycles 1- 2) ou
- J1 à J4 (cycles 3 - 4) : dexaméthasone 40 mg/j per os

##### ► Bras B1 et B2 :

4 cycles de Vel/Dex, J1 = J22

- J1, J4, J8 et J11 : Velcade® 1,3 mg/m<sup>2</sup>/j en IV bolus
- J1 à J4, J9 à J12 (cycles 1 - 2) ou
- J1 à J4 (cycles 3 - 4) : dexaméthasone 40 mg/j per os

## Consolidation

### ► Bras A2 et B2 :

Poursuite par 2 cycles de DCEP, J1 = J29

- J1 à J4 : dexaméthasone 40 mg/j per os
- J1 à J4 : cyclophosphamide 400 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continue
- J1 à J4 : étoposide 40 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continue
- J1 à J4 : cisplatine 15 mg/m<sup>2</sup>/j (*ne pas faire si créat. > 200 µmol/L, ou clearance de la créat. < 50 mL/mn ou signes de neuropathie périphérique*)
- + à J5 : pegfilgrastim 6 mg en SC

## Adaptations de dose

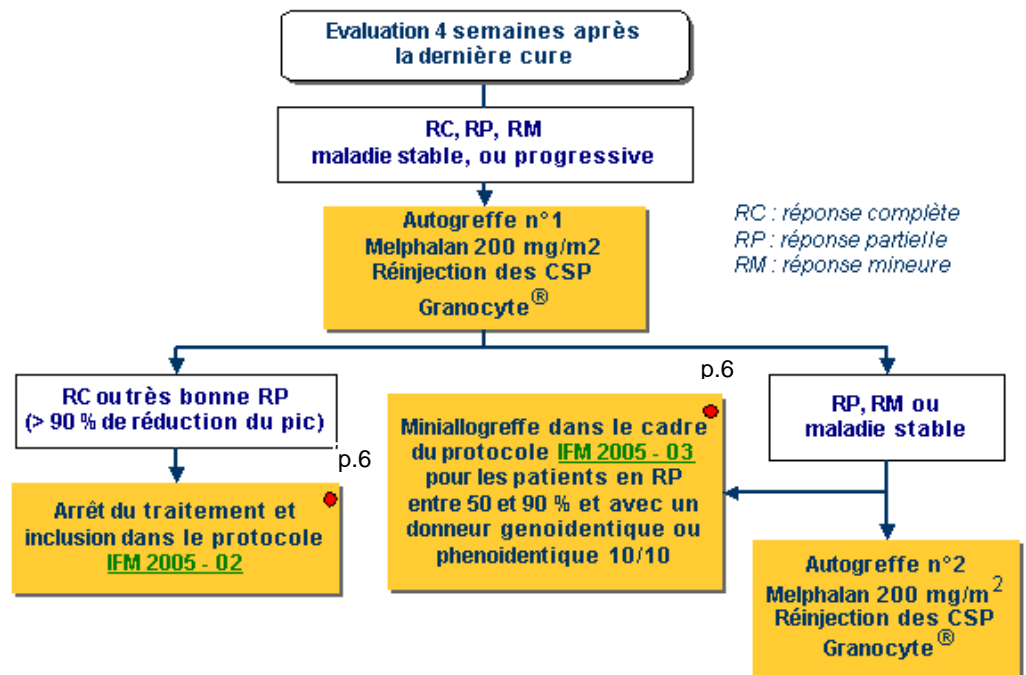
### ► Neutropénie fébrile :

- durant l'un des quatre 1ers cycles (VAD) ou Vel/dex) : traitement interrompu jusqu'à l'apyrexie
- pour les cycles suivants, Granocyte® 150 µg/m<sup>2</sup>/j autorisé

► **Toxicité hématologique de grade 4** : traitement interrompu jusqu'à récupération de PNN > 0,75 g/l et plaq. > 50 g/l

### ► Toxicité non-hématologique :

- neuropathie sous Velcade®
- autres toxicités, grade 3 et 4 : arrêt du médicament responsable jusqu'à récupération complète et diminution de dose aux cycles suivants



## Protocole IFM 2005 - 02

En cas de réponse complète ou de très bonne réponse partielle (>90% de réduction du pic) : possibilité d'inclure les patients dans le protocole 2005 - 02 qui randomise les patients entre **Lenalidomide** et **Placebo**.

## Protocole IFM 2005 - 03

En cas de réponse partielle (diminution du pic entre 50% et 90%), réponse mineure, maladie stable ou progressive : possibilité d'inclure le patient dans le protocole 2005 - 03 qui propose une allogreffe après conditionnement à intensité réduite à la place de la 2ème autogreffe si donneur génodentique ou phénoïdentique 10/10.

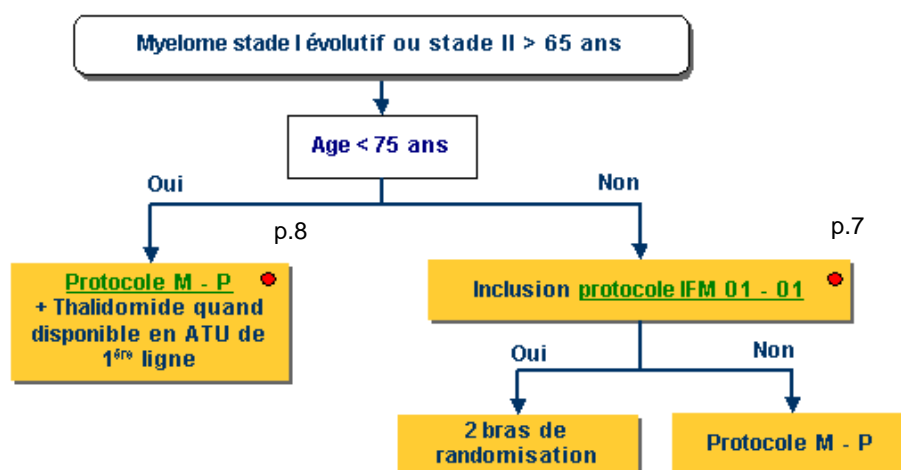
## Si traitement hors essai thérapeutique

- ▶ 4 cures de VAD
- ▶ recueil de cellules souches périphériques
- ▶ autogreffe conditionnée par Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup>
  - Si très bonne réponse partielle ou réponse complète : pas de 2<sup>ème</sup> autogreffe
  - Sinon 2<sup>ème</sup> autogreffe

## Centres participant à l'essai IFM 2005

- ▶ Service d'hématologie CHU de NANCY - Brabois
- ▶ Service d'hématologie CHR METZ - THIONVILLE - Hôpital Bon Secours Metz
- ▶ Service de médecine interne - Hôpital Sainte Blandine Metz
- ▶ Service de Médecine Interne Hôpital Legouest Metz

## Traitement des sujets > 65 ans



- ▶ 12 cures de chimiothérapie de type MP (Melphalan - Prednisone). L'association de Thalidomide devra être proposée lorsque ce produit sera disponible en ATU dans cette indication en 1<sup>ère</sup> ligne.

## Traitement des sujets > 75 ans

- ▶ De préférence inclusion dans le **protocole IFM 01 - 01** : **MP** + ou moins **Thalidomide** (s'adresser au service d'hématologie du CHU de NANCY ou du CHR de METZ - THIONVILLE)
- ▶ Si patient non incluible : **MP**

Les stades I ne sont pas traités mais inclusion possible dans le protocole IFM 04 - 01 qui randomise les patients entre **Zometa** (Biphosphonate IV) et **abstention**.

## Rechute

### ▶ Dossier à discuter en RCP

Le protocole thérapeutique sera défini en fonction de l'âge, à la rechute, de la réponse au traitement initial et de la durée de la phase de plateau.

### ▶ Traitements envisageables

- Thalidomide + Dexaméthasone
- Velcade + Dexaméthasone
- Velcade + Dexaméthasone + Thalidomide
- Lenalidomide

## Remarques

### M - P : Protocole Alexanian (Melphalan - Prednisone)

Si absence d'inclusion dans un protocole IFM, le bras de référence reste le protocole Alexanian associé à un diphosphonate.

Protocole Alexanian :

- ▶ Melphalan oral de J1 à J4
- ▶ Prednisone : de J1 à J4
- ▶ Reprise à J42

Réduction des doses chez les sujets âgés > 75 ans

# REFERENTIELS

## Myélome multiple ●●●

Date de révision : **11 juillet 2006**

### ■ Traitements complémentaires

- ▶ Support transfusionnel à la demande
- ▶ Indication d'Epo pour prévenir et/ou corriger l'anémie
- ▶ Traitement d'hypercalcémie : hydratation, biphosphonates voire Calcitonine (des cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été décrits avec les biphosphonates par voie IV)
- ▶ Traitement précoce des complications infectieuses
- ▶ Traitement antalgique
- ▶ Traitement des compressions médullaires avec un choix se portant plutôt sur l'association chirurgie + ou moins radiothérapie + chimiothérapie ; la radiothérapie intervenant en cas d'impossibilité d'un traitement chirurgical à visée décompressive en association avec la chimiothérapie

# REFERENTIELS

## Myélome multiple ●●●

Date de révision : **11 juillet 2006**

### Inclusion dans un protocole

Pour inclure un patient dans un protocole IFM, vous pouvez contacter :

▶ **Hôpital Bon Secours**

Service d'Hématologie Clinique et de Médecine Interne

1, Place Philippe de Vigneulles

57038 METZ

Tél. : 03.87.55.32.32

▶ **CHU Brabois**

Service d'Hématologie et de Médecine Interne

Rue du Morvan

54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY

Tél. : 03.83.15.32.82

▶ **Hôpital Sainte-Blandine**

Service de Médecine Interne

3 rue du Cambout

57045 METZ

Tél. : 03.87.39.47.47

▶ **Hôpital Legouest**

Service de Médecine Interne

77 avenue de Plantières

57070 METZ

Tél. : 03.87.56.46.46