



**Référentiel 2016 pour la prise en charge en Tunisie du  
myélome multiple du sujet jeune éligible à une  
intensification  
(Leucémie à plasmocyte exclue)**

**Elaboré par le Groupe d'étude du Myélome en Tunisie**

**Coordonateur: Tarek BEN OTHMAN**

**Membres:**

- **Raoudha Mansouri**
- **Rym El Fatmi**
- **Hela Guedira**
- **Faten Kallel**
- **Salma Kéfi**
- **Neila Ben Romdhane**
- **Mohamed Zarrouk**
- **Manel Bchir**
- **Nesrine Ben Said**
- **Nour Ben Abdeljelil**
- **Zeineb Manai**
- **Kmira Zahra**
- **Moez Mdhafer**
- **Sami Zriba**
- **Sarra Boukhriss**
- **Ines Safra**

# Référentiel 2016 pour la prise en charge en Tunisie du myélome multiple du sujet jeune éligible à une intensification (Leucémie à plasmocyte exclue)

## -Critères d'éligibilité :

- Diagnostique (**annexe1**)
- Intensification thérapeutique (**annexe2 et 3**)

## I- Bilan au Diagnostic :

### 1- Bilan biologique standard :

- NFS- plaquettes
- GS + Phénotype érythrocytaire
- Bilan d'hémostase (TP,TCA,Fibrinogène)
- Bilan rénal (créatinémie et clairance MDRD : **annexe 4**), ionogramme, glycémie à jeun, calcémie, calcémie corrigée[**annexe 5**] , uricémie et bilan hépatique.
- LDH et CRP
- $\beta_2$ microglobuline, albuminémie
- Sérologies Hépatites B, C et HIV
- $\beta$ HCG pour les femmes en âge de procréation

### 2- Bilan immunoprotéique :

- Electrophorèse des protéines sériques **avec cadrage** et immunofixation
- Electrophorèse des protéines urinaire et immunoélectrophorèse ou immunofixation.
- Protéinurie de 24 heures.
- Dosage des chaînes légères libres sériques (**Seulement cas particuliers**): MM à chaînes légères, myélome non excréant ou en cas de MM non évaluable (**annexe 6**).

### 3- Bilan médullaire :

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

### 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 (avec mesure de la fraction d'éjection)

NB : Pour le moment, il n'y a pas de possibilité pour faire un scanner corps entier faible dose ni une IRM corps entier

## II- Critères diagnostiques :

Critères de l'IMWG (2014) (*annexe 1*)

## III- Critères pronostiques:

- Classification de Durie et Salmon
- Calcul de l'ISS en fonction des taux de l'albumine et de la  $\beta_2$  microglobuline (**annexe 7**)
- Calcul du RISS en fonction de l'ISS, du taux des LDH et du résultat du FISH (**annexe 8**)
- MM avec localisation extramédullaire

→ Identification d'un groupe « **Haut risque** » pour les patients < 65 ans éligibles pour une intensification et ASCT, défini par l'un des critères suivants :

- La présence d'anomalies cytogénétiques en FISH [del 17p – t(4 ; 14)
- **et/ou** un score ISS à 3
- **et/ou** présence d'une insuffisance rénale (créatinémie >173  $\mu\text{mol/L}$  ou clairance MDRD <40 ml/mn)
- **et/ou** MM avec localisation extramédullaire

## IV- Traitement d'induction :

**Quelque soit le groupe, les patients recevront, selon le risque vasculaire, une prophylaxie des accidents thromboemboliques par Aspegic ou AVK ou HBPM.**

**1- Patients à haut risque** (Voir définition dans les critères pronostiques) :

Induction triple selon le protocole **VTD : Bortezomib-Thalidomide- Dexaméthasone** (1 cycle tous les 21 jours: total de 4 cycles) :

- Bortezomib (Velcade®) : 1,3mg/m<sup>2</sup> à J1, J4, J8 et J11 en IV ou S/C
- 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
- Prophylaxie anti-virale par Aciclovir (2cpx2/j) ou Valaciclovir (1cpx2/j)

**2- Patients à risque standard :**

-Ce groupe est défini par l'absence des critères du haut risque.

-Induction triple selon le protocole **CTD :Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexaméthasone** (1 Cycle tous les 28 jours: total de 4 cycles) :

- Cyclophosphamide (Endoxan ® comprimé à 50mg) : 500 mg/J soit 10 comprimés/J (J1, J8, J15)
- Thalidomide : 100 mg/jour pendant 4 mois en continu, prise unique le soir.  
(Après 2 à 4 semaines de traitement, la dose peut être augmentée en fonction de la tolérance jusqu'à 200 mg/J au maximum.
- Dexaméthasone : (Dexasone® Voie orale cp à 4mg) : 20 mg/j (J1, J8, J15, J22)

**3- Evaluation de la réponse (≈ à J100, après 3 cycles VTD ou CTD):**

Evaluation selon les critères de l'IMWG (2014).

(RCs- RC-VGPR-RP-RM-SD-PD) (**Annexe 9**)

## **V- Mobilisation des CSP :**

La mobilisation sera faite après le 3<sup>ème</sup> cycle de la phase d'induction en fonction de l'habitude de chaque équipe par soit :

- Protocole Cyclophosphamide (2 à 4g/m<sup>2</sup> : J1) +G-CSF à la dose de 5γ/kg/jour
- Protocole Etoposide (375mg/ m<sup>2</sup> : J1-J2) +G-CSF à la dose de 10γ/kg/jour

Un minimum de **8x10<sup>6</sup>** CD34/kg/poids du receveur est recommandé (**greffon optimal pour une éventuelle double autogreffe**).

-En cas d'échec (**annexe 10**) après 1<sup>ère</sup> tentative par EDX+GSF<sub>5</sub>, réaliser une 2<sup>ème</sup> tentative par Etoposide+GSF 10γ/kg/jour voire une 3<sup>ème</sup> tentative par Plerixafor (Mozobil®)

-En cas d'échec après 1<sup>ère</sup> tentative par Etoposide+GSF<sub>10</sub>, réaliser une 2<sup>ème</sup> tentative par Plerixafor (Mozobil®)

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

VI-1/ **Patients en échec après CTD** (réponse < à 50% à J100): rattrapage par 2 cycles VTD puis autogreffe quelque soit la réponse.

VI-2/ **Patients en échec après VTD** (réponse < à 50% à J100) : Ces patients seront classés dans le groupe **très haut risque**. Ils n'auront pas de traitement de rattrapage mais auront une greffe en tandem (Double autogreffe ou Auto/Allogreffe).

## **VII- Autogreffe des CSP :**

-Elle sera réalisée chez tous les patients de moins de 65 ans éligible à la greffe 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+5.

## **VIII- Traitement post intensification (Après la 1ère autogreffe) :**

### **VIII-1/ 2<sup>ème</sup> Autogreffe :**

-Une deuxième autogreffe entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de la 1<sup>ère</sup> autogreffe sera proposée pour les patients qui n'ont pas atteint une très bonne réponse partielle (VGPR) après la 1<sup>ère</sup> ASCT et les patients en échec d'induction après VTD.

-En cas d'impossibilité de réalisation de la 2<sup>ème</sup> autogreffe, les patients recevront une consolidation par 2 cycles VTD.

### VIII- 2/ **Allogreffe des CSH :**

Elle sera réservée aux patients  $\leq 50$  ans ayant un donneur géno-identique et éligible à une allogreffe. Elle est indiquée pour :

- MM à haut risque n'ayant pas obtenu de réponse optimale après autogreffe (< VGPR après une ASCT).
- MM en échec d'induction après VTD

### VIII- 3/ **Consolidation par VTD:**

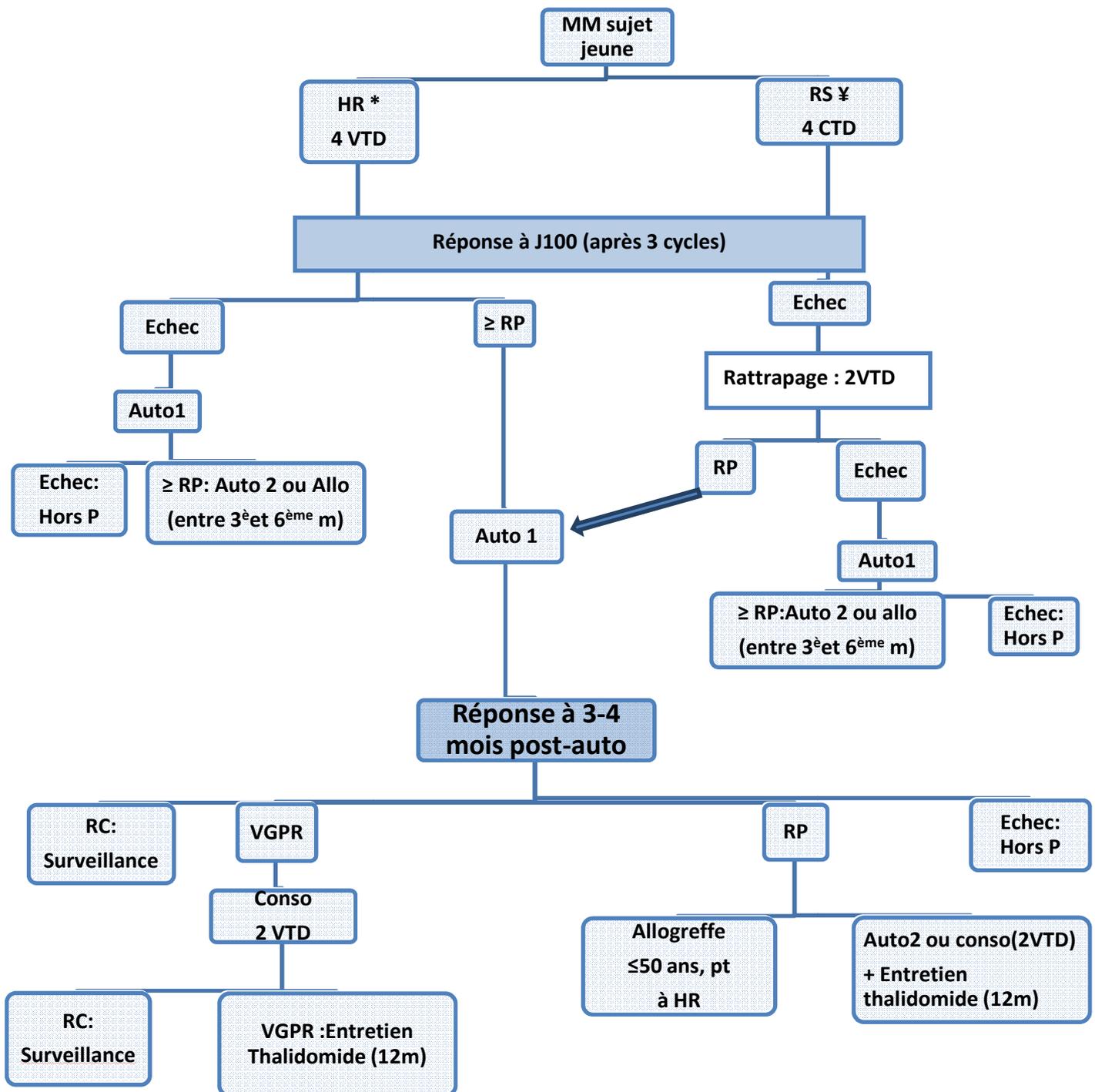
- Indication :** -Patients en VGPR après la 1<sup>ère</sup> autogreffe
  - Patients en RP après la 1<sup>ère</sup> autogreffe mais ne pouvant recevoir une 2<sup>ème</sup> autogreffe (greffon insuffisant, contre-indication à la greffe, problème logistique)

-**Type :** 2 cycles VTD (protocole GIMEMA), séparés de 35 jours : Velcade en S/C (1,3 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8, J15 et J22), Dexa (40 mg à J1-2, J8-9, J15-16 et J22-23), Thalidomide (100 mg/j continu).

### VIII- 4/ **Entretien par Thalidomide :**

- Indication :** - Patients en VGPR après 1<sup>ère</sup> Auto
  - Patients en RP après 1<sup>ère</sup> Auto **et** ayant reçu une 2<sup>ème</sup> Auto ou 1 consolidation par 2 VTD.
- Dose :** 100 mg/j
- Durée :** 12 mois

## **Schéma général du traitement du MM du sujet jeune éligible à la greffe de CSH**



\* : HR : Haut Risque, définit par 1 ou plusieurs des critères suivants :

- FISH : t(4 ;14) ou del 17p
- et/ou un score ISS à 3
- et/ou présence d'une insuffisance rénale (créatinémie >173 µmol/L ou clairance MDRD <40 ml/mn)
- et/ou MM avec localisation extramédullaire

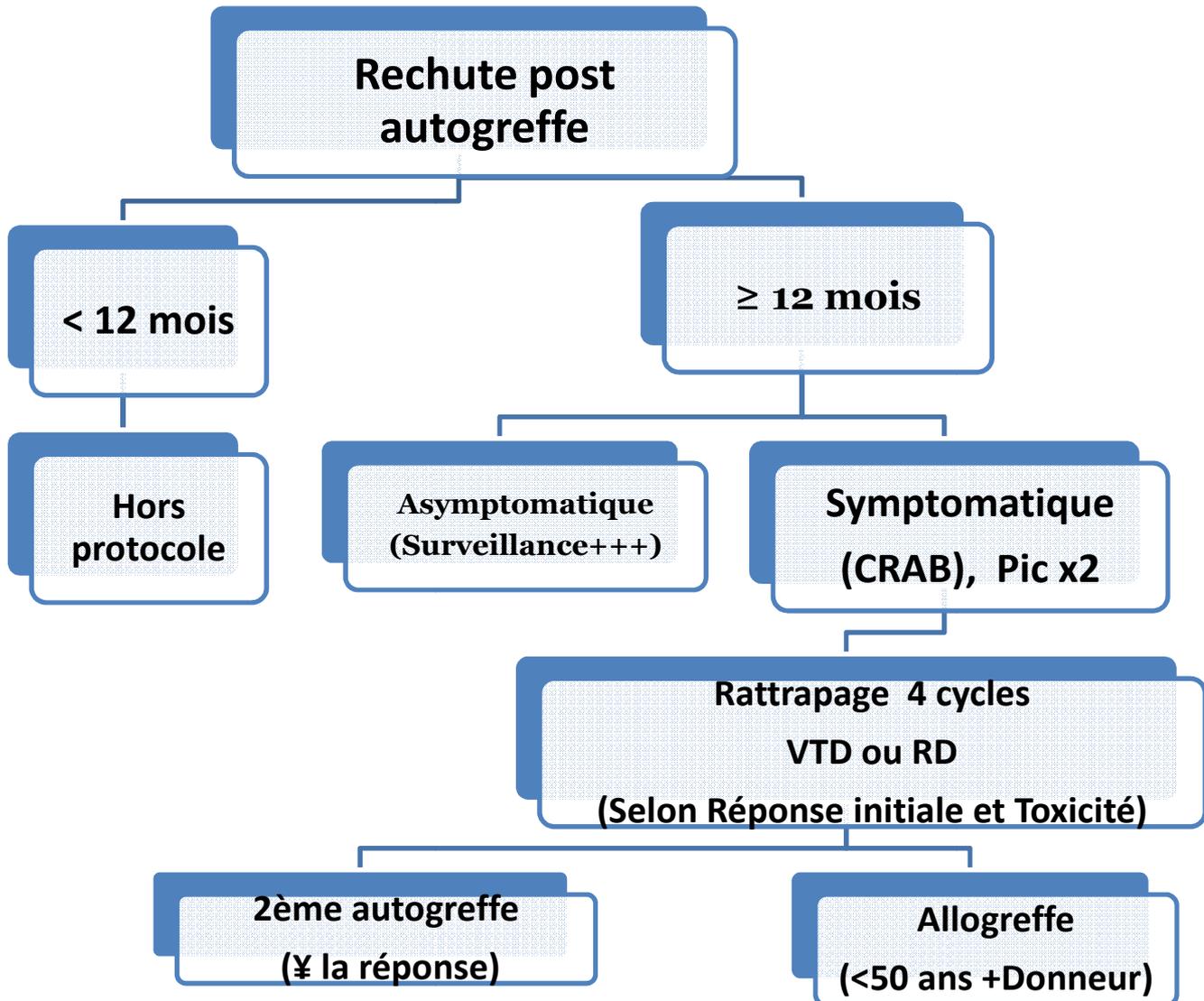
† : RS : Risque Standard, défini par l'absence de critère de Haut Risque

## IX- Traitement du MM du sujet jeune en rechute après 1ère autogreffe :

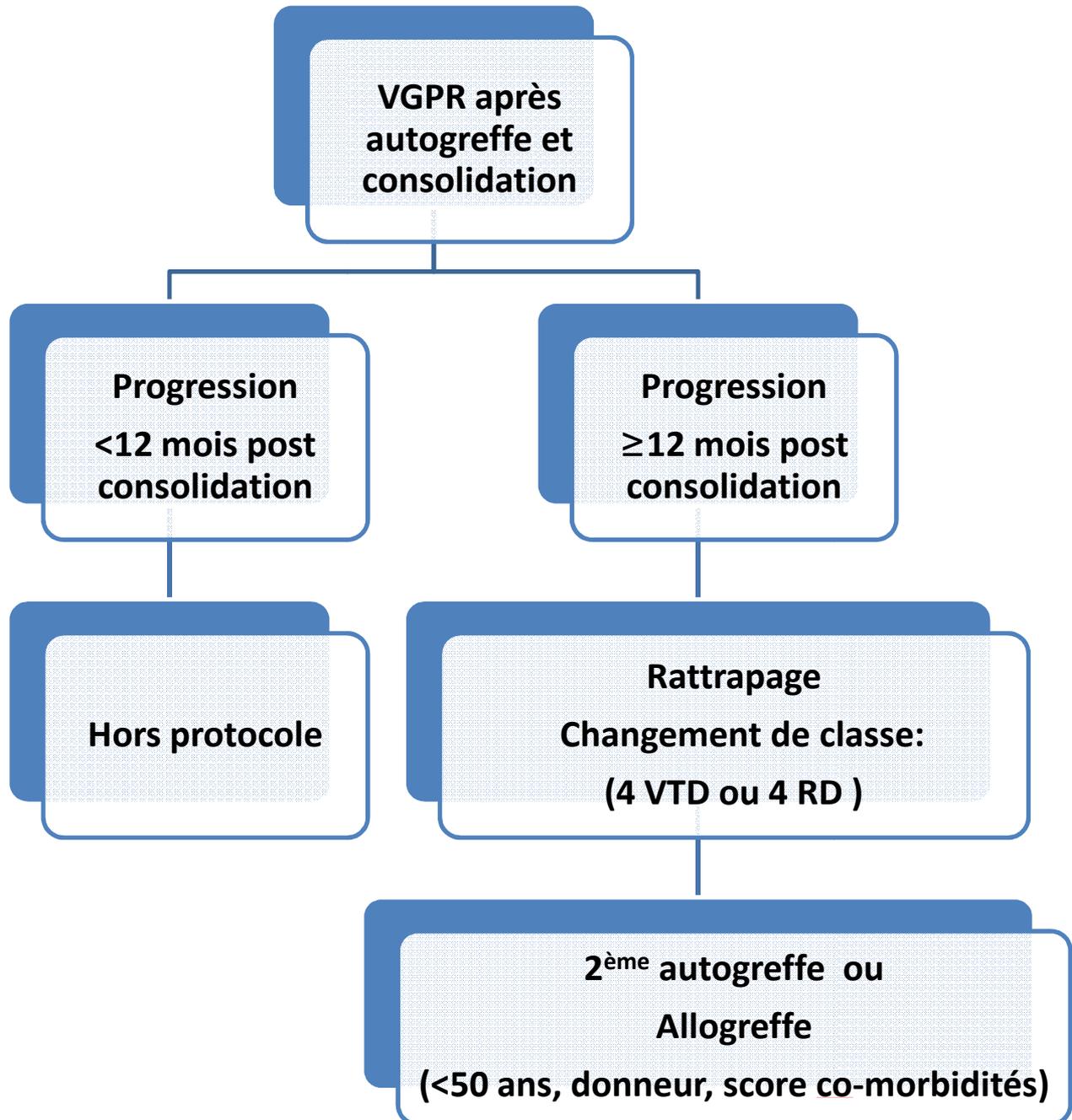
### Propositions :

► Si rechute < 12 mois de la 1<sup>ère</sup> intensification : traitement hors protocole, quelque soit le traitement d'induction. Une polychimiothérapie pourrait être discutée au cas par cas.

► Si rechute ≥ 12 mois de la 1<sup>ère</sup> intensification : rattrapage par 4 cycles (VTD ou RD), en tenant compte du traitement initial, de la réponse à ce traitement et de sa toxicité.



## X- Traitement du MM du sujet jeune en progression après 1<sup>ère</sup> autogreffe :



## Annexe 1 : Critères diagnostiques du Myélome multiple (IMWG 2014)

|   |   |
|---|---|
| - Protéine monoclonale sanguine et/ou urinaire : ✗ critère non obligatoire dans la définition du myélome<br>Permet de distinguer MM sécrétant/ non sécrétant <b>et/ou</b> |   |
| - Plasmocytose médullaire 10% ou plasmocytome extramédullaire   |   |
| + au moins un événement définissant le myélome (myeloma defining event) :   |   |
| - au moins un signe CRAB et/ou  |   |
| - au moins un marqueur de malignité :   | *lésions focales IRM > 1<br>*plasmocytose médullaire ≥ 60%<br>*ratio CCLimpliquées (i)/CLLnon impliquées (ni) ≥ 100 |

## Annexe 2 : Critères d'éligibilité à l'autogreffe

- Age <70ans
- Performance status <3
- Fonction cardiaque conservée (FEVG > 50%)
- Fonction respiratoire conservée (Capacité vitale ou diffusion du CO > 50%) New York Heart Association functional status < III
- Absence d'atteinte hépatique tel que définie par: Bilirubine directe < 35mmole/litre ou transaminases < 4N
- Clairance de la Créatininémie > 30 ml/mn

## Annexe 3 : Estimation du score de comorbidité prégreffe (HCT-CI) (Sorrer et al, Blood 2005)

| Comorbidities              | Definitions  | HC |
|----------------------------|--|----|
| Arrhythmia                 | Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, and ventricular arrhythmias                     | 1  |
| Cardiac                    | Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or ejection fraction ≤ 50% | 1  |
| Inflammatory bowel disease | Crohn's disease or ulcerative colitis  | 1  |
| Diabetes                   | Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone                            | 1  |
| Cerebrovascular disease    | Transient ischemic attack or cerebrovascular accident  | 1  |
| Psychiatric disturbance    | Depression/anxiety requiring psychiatric consult or treatment  | 1  |
| Hepatic, mild              | Chronic hepatitis, bilirubin > ULN -1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN -2.5 × ULN                           | 1  |
| Obesity                    | Patients with a body mass index > 35 kg/m <sup>2</sup>   | 1  |
| Infection                  | Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0  | 1  |
| Rheumatologic              | SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, polymyalgia rheumatica   | 2  |
| Peptic ulcer               | Requiring treatment  | 2  |
| Moderate/severe renal      | Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation                              | 2  |
| Moderate pulmonary         | DLco and/or FEV <sub>1</sub> > 65%-80% or<br>Dyspnea on slight activity                              | 2  |
| Prior solid tumor          | Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer           | 3  |
| Heart valve disease        | Except mitral valve prolapse   | 3  |
| Severe pulmonary           | DLco and/or FEV <sub>1</sub> ≤ 65% or<br>Dyspnea at rest or requiring oxygen                         | 3  |
| Moderate/severe hepatic    | Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN                                       | 3  |

#### Annexe 4 : Clairance de la créatinémie : Débit de filtration glomérulaire MDRD:

$186.3 \times (\text{créatinémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203}$  (x 0,742 si sexe féminin, x 1,21 si peau noire)

#### Annexe 5 : Calcémie corrigée :

$\text{Cac} = \text{Ca mesurée} / (0,55 + \text{Protidémie} / 160)$  : Ca mesurée en mmol/L et P en g/L.

$\text{Cac} = \text{Ca mesurée} - 0,025 (\text{Albuminémie} - 40)$  : Ca mesurée en mmol/L et A en g/L.

#### Annexe 6 : Critères du Myélome évaluable (Durie et al, Leukemia 2006)

L'ensemble des critères de réponse à l'exception de la réponse complète stricte (RCs), est uniquement applicable chez les patients dont la maladie est « mesurable », c'est-à-dire remplissant au moins l'un des 3 critères suivants :

- Taux sérique de protéine monoclonale  $\geq 10\text{g/l}$
- Taux urinaire de protéine monoclonale  $\geq 200\text{ mg/24h}$
- Dosage sérique des chaînes légères libres : Chaînes légères libres  $\geq 100\text{mg/l}$  à condition que le ratio des chaînes légères libres soit anormal

#### Annexe 7 : Score ISS

| Stade I   | Albumine $\geq 35\text{ g/l}$   | beta-2-microglobuline $\leq 3,5\text{ mg/l}$  | Survie médiane: 62 mois |
|-----------|---|---|-------------------------|
| Stade II  | -Albumine $< 35\text{ g/l}$ <b>et</b><br>-Albumine $\geq 35\text{ g/l}$ <b>et</b> | beta-2-microglobuline $\leq 3,5\text{ mg/l}$ <b>ou</b><br>beta-2-microglobuline entre $3,5-5,5\text{ mg/l}$ | Survie médiane: 44 mois |
| Stade III |   | beta-2-microglobuline $\geq 5,5\text{ mg/l}$  | Survie médiane: 29 mois |

#### Annexe 8 : Score RISS

| Facteurs pronostiques     | Critères  |
|---------------------------|---|
| <b>Score ISS</b>          |   |
| I                         | Albumine $\geq 35\text{ g/l}$ et beta-2-microglobuline $\leq 3,5\text{ mg/l}$         |
| II                        | Pas de critères I ou III  |
| III                       | beta-2-microglobuline $\geq 5,5\text{ mg/l}$  |
| <b>Caryotype sur FISH</b> |   |
| Haut risque               | Présence de <u>del</u> (17p) et/ou translocation t(4;14) et/ou translocation t(14;16) |
| Risque standard           | Pas d'anomalies ci-dessus   |
| <b>LDH</b>                |   |
| Normales                  | Inférieures à la valeur seuil   |
| Élevées                   | Supérieures à la valeur seuil   |
| <b>R-ISS</b>              |   |
| I                         | ISS = I <b>et</b> FISH risque standard <b>et</b> LDH normales                         |
| II                        | Pas de critères I ou III  |
| III                       | ISS=III <b>et</b> : FISH haut risque <b>ou</b> LDH élevées                            |

## Annexe 9 : Evaluation de la réponse (IMWG 2014) Annexe 8 :

| Réponse  | Réponse Critères IMWG  |
|--|--|
| <b>sCR</b><br>(Réponse complète stricte)       | - sCR CR comme défini ci-dessous + ratio chaînes légères libres (FLC) sérique normal et absence de cellules clonales en immunohistochimie ou immunofluorescence  |
| <b>CR</b><br>(Réponse complète)                | - Immunofixation négative dans le sérum et les urines<br>- Disparition des plasmocytomes et du tissu mou, et<br>- $\leq 5\%$ plasmocytes dans la moelle osseuse  |
| <b>VGPR</b><br>(Très bonne réponse) partielle) | - Protéine monoclonale (M-protéine) détectable dans l'urine ou le sérum par immunofixation mais pas par électrophorèse ou<br>- Réduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique, la protéine monoclonale urinaire $< 100$ mg par 24 h   |
| <b>PR</b><br>(Réponse partielle)               | - $\geq 50\%$ réduction de la M-protéine sérique mesurable et réduction de $\geq 90\%$ de la M-protéine urinaire ou taux $< 200$ mg/24h<br>- Si la M-protéine sérique et urinaire ne sont pas mesurables, une diminution de $\geq 50\%$ du ratio FLC est requise.<br>- Si le ratio FLC n'est pas mesurable, $\geq 50\%$ de diminution des cellules plasmatiques dans la moelle est requise ( $\geq 30\%$ infiltration plasmocytaire au diagnostic nécessaire pour ce critère)<br>- En plus des critères susmentionnés, si présence au diagnostic d'un plasmocytome, nécessité d'une diminution de $\geq 50\%$ de sa taille   |
| <b>SD</b><br>(Maladie stable)                  | (utilisation non recommandée comme indicateur de réponse) Critère non valable pour CR, VGPR, PR ou la progression de la maladie  |
| <b>PD</b><br>(Progression de la maladie)       | - Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus basse d'un ou plusieurs composants suivants :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 0,5</math> g/dl)</li> <li>• Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être <math>\geq 200</math> mg/24h)</li> <li>• Si les Ig monoclonales ne sont pas mesurables dans le sang ou les urines : la différence entre les FLC impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être <math>&gt; 10</math> mg/dl)</li> <li>• Si, ni les Ig monoclonales sériques et urinaires, ni le dosage des chaînes légères libres ne sont mesurables : le pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le pourcentage absolu doit être <math>\geq 10\%</math>)</li> </ul> OU<br>- Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille des lésions osseuses existantes ou des plasmocytomes des tissus mous<br>OU<br>- Hypercalcémie (calcium sérique corrigé $> 11,5$ mg/dl ou $2,65$ mmol/l) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération des plasmocytes. |
| <b>MR</b><br>(Réponse mineure)                 | - Protéine monoclonale sérique réduite de $\geq 25-49\%$<br>- Protéine monoclonale urinaire réduite de $\geq 50-89\%$<br>- Plasmocytes dans la moelle osseuse réduits de $\geq 25-49\%$<br>- Pas de développement de lésions osseuses<br>- Taille des plasmocytomes dans les tissus mous réduite de $\geq 25-49\%$   |
| <b>SD</b><br>(Maladie stable)                  | Ni MR ni PD  |

## Annexe 10 :

Echec de mobilisation : Nombre de cellules CD34+ circulantes  $< 20/\mu\text{l}$

Echec de recueil: Richesse du greffon  $< 4 \cdot 10^6$  cellules CD34+/Kg (pour 2 Auto)