



**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
- β_2 microglobuline, albuminémie
- Sérologies Hépatites B, C et HIV
- β 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 β_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/m² 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^{er} et 2^{ème} cycle
-40 mg/jour de J1 à J4: 3^{ème} et 4^{ème} 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^{ème} cycle de la phase d'induction en fonction de l'habitude de chaque équipe par soit :

- Protocole Cyclophosphamide (2 à 4g/m² : J1) +G-CSF à la dose de 5γ/kg/jour
- Protocole Etoposide (375mg/ m² : J1-J2) +G-CSF à la dose de 10γ/kg/jour

Un minimum de **8x10⁶** CD34/kg/poids du receveur est recommandé (**greffon optimal pour une éventuelle double autogreffe**).

-En cas d'échec (**annexe 10**) après 1^{ère} tentative par EDX+GSF₅, réaliser une 2^{ème} tentative par Etoposide+GSF 10γ/kg/jour voire une 3^{ème} tentative par Plerixafor (Mozobil®)

-En cas d'échec après 1^{ère} tentative par Etoposide+GSF₁₀, réaliser une 2^{ème} 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/m². 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^{ème} Autogreffe :

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

-En cas d'impossibilité de réalisation de la 2^{ème} autogreffe, les patients recevront une consolidation par 2 cycles VTD.

VIII- 2/ Allogreffe des CSH :

Elle sera réservée aux patients ≤ 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^{ère} autogreffe

-Patients en RP après la 1^{ère} autogreffe mais ne pouvant recevoir une 2^{ème} 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/m² 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 :

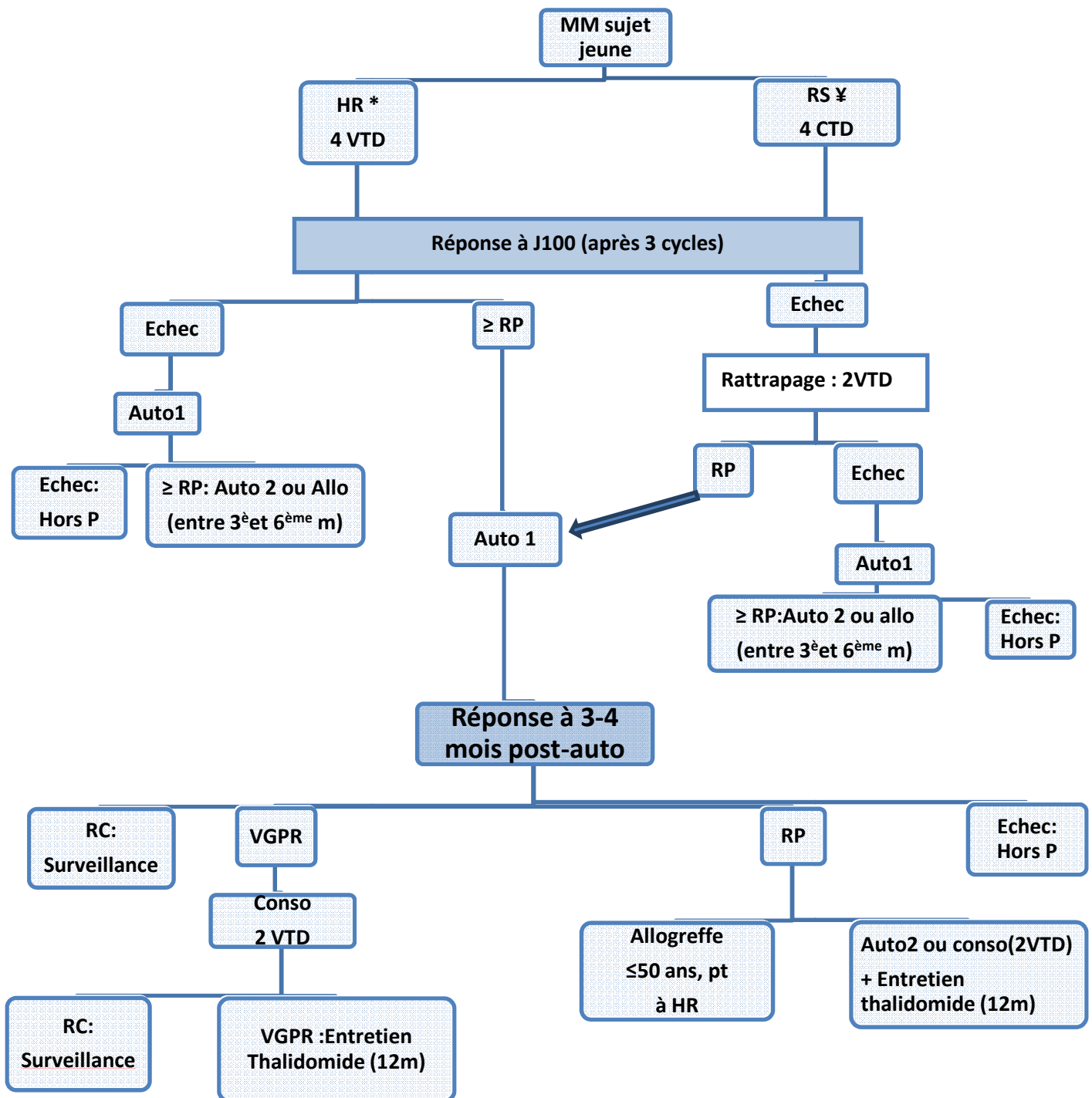
-Indication : - Patients en VGPR après 1^{ère} Auto

- Patients en RP après 1^{ère} Auto **et** ayant reçu une 2^{ème} 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

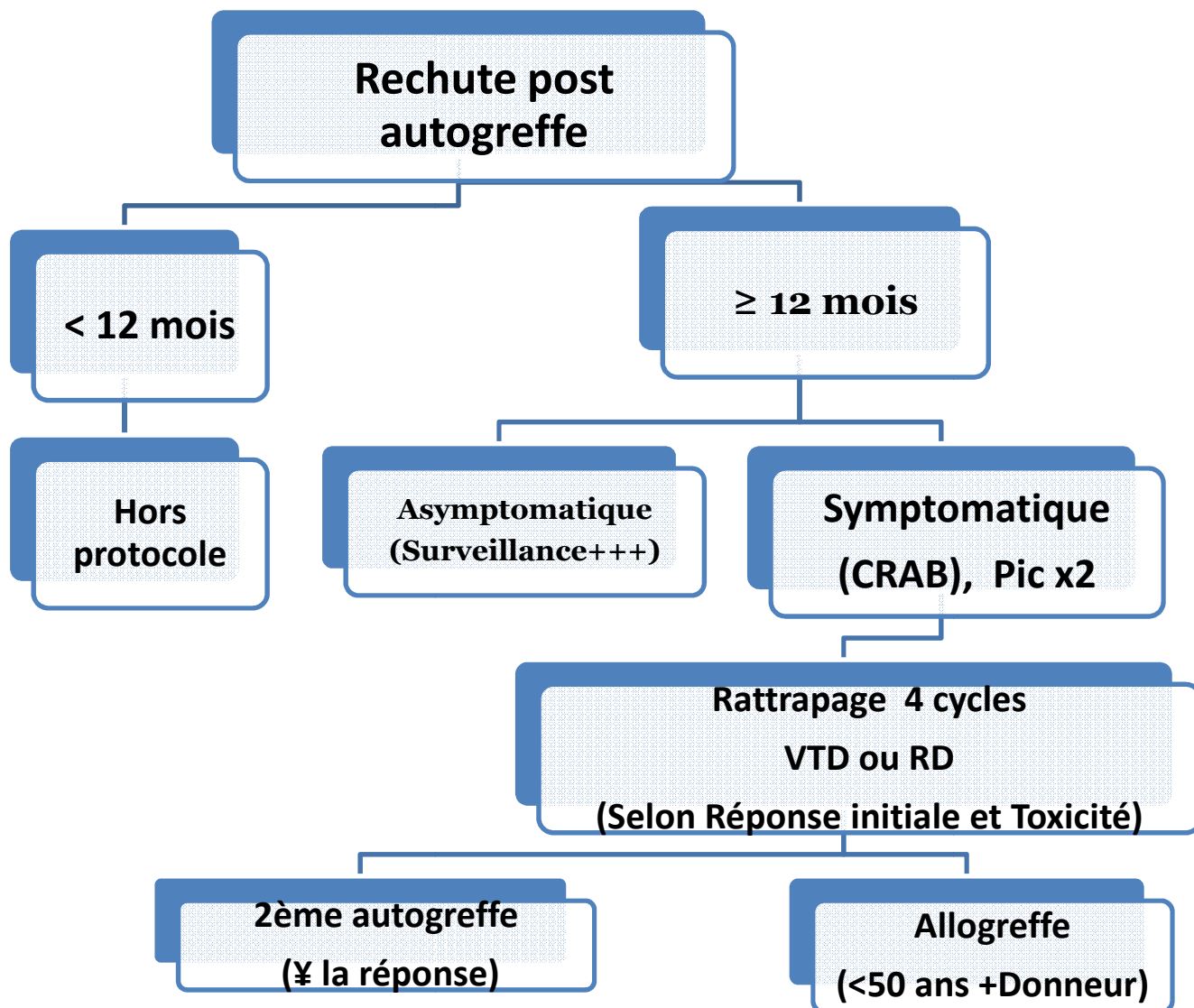
† : RS : Risque Standard, défini par l'absence de critère de Haut Risque

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

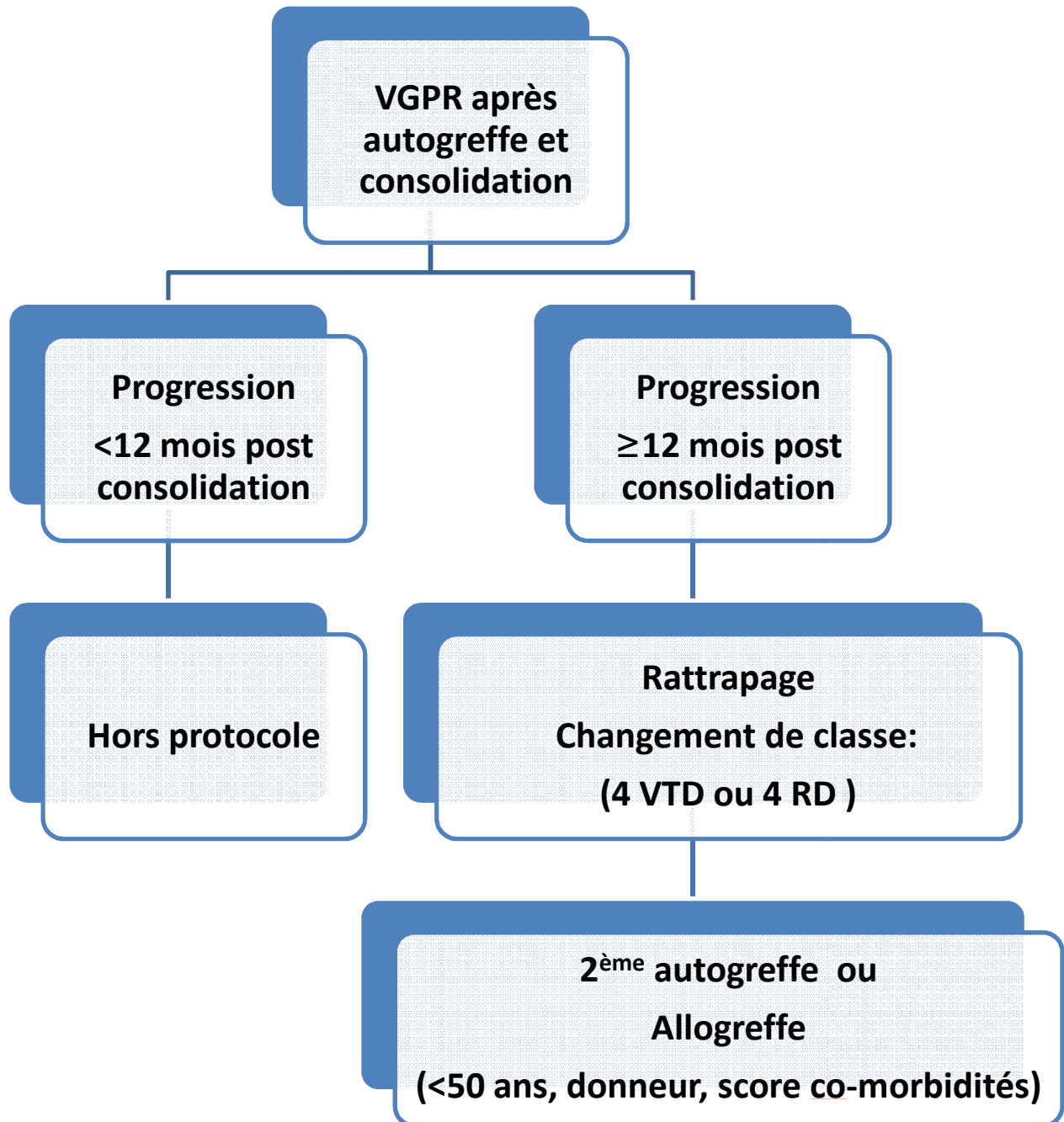
Propositions :

► Si rechute < 12 mois de la 1^{ère} 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^{ère} 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^{ère} autogreffe :



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

- Protéine monoclonale sanguine et/ou urinaire : ✗ critère non obligatoire dans la définition du myélome Permet de distinguer MM sécrétant/ non sécrétant et/ou	
- 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 *plasmocytose médullaire ≥ 60% *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 ²	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 ₁ > 65%-80% or 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 ₁ ≤ 65% or 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 $< 35\text{ g/l}$ et -Albumine $\geq 35\text{ g/l}$ et	beta-2-microglobuline $\leq 3,5\text{ mg/l}$ ou 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
Score ISS	
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 $\geq 5,5\text{ mg/l}$
Caryotype sur FISH	
Haut risque	Présence de <u>del(17p)</u> et/ou translocation t(4;14) et/ou translocation t(14;16)
Risque standard	Pas d'anomalies ci-dessus
LDH	
Normales	Inférieures à la valeur seuil
Élevées	Supérieures à la valeur seuil
R-ISS	
I	ISS = I et FISH risque standard et LDH normales
II	Pas de critères I ou III
III	ISS = III et : FISH haut risque ou LDH élevées

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

Réponse	Réponse Critères IMWG
sCR (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
CR (Réponse complète)	- Immunofixation négative dans le sérum et les urines - Disparition des plasmocytomes et du tissu mou, et - $\leq 5\%$ plasmocytes dans la moelle osseuse
VGPR (Très bonne réponse) partielle)	- Protéine monoclonale (M-protéine) détectable dans l'urine ou le sérum par immunofixation mais pas par électrophorèse ou - Réduction d'au moins 90% de la protéine monoclonale sérique, la protéine monoclonale urinaire < 100 mg par 24 h
PR (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 - Si la M-protéine sérique et urinaire ne sont pas mesurables, une diminution de $\geq 50\%$ du ratio FLC est requise. - 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) - En plus des critères susmentionnés, si présence au diagnostic d'un plasmocytome, nécessité d'une diminution de $\geq 50\%$ de sa taille
SD (Maladie stable)	(utilisation non recommandée comme indicateur de réponse) Critère non valable pour CR, VGPR, PR ou la progression de la maladie
PD (Progression de la maladie)	- Augmentation de 25% par rapport à la valeur la plus basse d'un ou plusieurs composants suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Ig monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/dl) • Ig monoclonale urinaire (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg/24h) • 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 > 10 mg/dl) • 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 $\geq 10\%$) OU - 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 OU - Hypercalcémie (calcium sérique corrigé $> 11,5$ mg/dl ou $2,65$ mmol/l) qui peut être uniquement attribuée à la prolifération des plasmocytes.
MR (Réponse mineure)	- Protéine monoclonale sérique réduite de $\geq 25-49\%$ - Protéine monoclonale urinaire réduite de $\geq 50-89\%$ - Plasmocytes dans la moelle osseuse réduits de $\geq 25-49\%$ - Pas de développement de lésions osseuses - Taille des plasmocytomes dans les tissus mous réduite de $\geq 25-49\%$
SD (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)