

Lignes de conduite sur le myélome multiple

Vous trouverez dans cette section les *Lignes de conduite sur le myélome multiple* utilisées à l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. Ce document ne doit être utilisé et appliqué que par des personnes compétentes dans le domaine du cancer et plus spécifiquement par le personnel de la santé impliqué dans la prise en charge des patients atteints d'un myélome multiple.

Bien que ces lignes de conduite se basent sur la littérature médicale, elles ne peuvent couvrir toutes les situations cliniques et le jugement des cliniciens reste primordial.

Ce document traite des aspects suivants :

Recommandations d'investigation de l'IMWG

Histoire médicale

Une histoire complète est essentielle chez tous les patients avec un diagnostic de myélome multiple. Plus spécifiquement, il faut questionner les antécédents familiaux sur les cancers hématologiques dans la famille du premier degré, les antécédents personnels dont la maladie thromboembolique et les neuropathies périphériques préexistantes. Il faut aussi questionner les symptômes généraux, les douleurs de même que les symptômes de compression médullaire. De plus, dans la revue des systèmes, il faut évaluer la possibilité d'hypercalcémie, d'hyperviscosité (bien que rare en myélome multiple) et d'amyloïdose primaire associées. Évidemment, il n'y a pas de manifestation pathognomonique du myélome multiple. Lorsqu'un tableau clinique est suggestif d'un myélome multiple, il faut compléter par un bilan biologique et d'imagerie médicale.

Examen physique

Un examen physique complet est nécessaire chez tous les patients avec un diagnostic de myélome multiple. Il n'y a pas de point spécifique sur lequel insister outre la possibilité d'une amyloïdose associée, d'un plasmocytome (osseux ou extra-osseux) ou d'une compression médullaire. L'évaluation des neuropathies périphériques

est importante lors de l'utilisation de traitement associé à des neuropathies, de même que l'évaluation de la cavité buccale et des gencives lors de l'utilisation des agents protecteurs osseux. Il n'y a aucun signe clinique pathognomonique du myélome multiple.

Analyses sanguines

Lorsqu'il y a suspicion d'une dyscrasie plasmocytaire de type myélome multiple, il est essentiel d'obtenir rapidement un bilan paraclinique approprié. Le bilan sanguin doit inclure une formule sanguine complète, une différentielle leucocytaire, un frottis sanguin (recherche de cellules myélomateuses circulantes et de rouleaux érythrocytaires), une évaluation biochimique incluant l'urée, la créatinine, les électrolytes, la calcémie, le phosphore, la phosphatase alcaline, l'albumine, la β 2-microglobuline, la lactate déshydrogénase et l'acide urique (voir [tableau 1](#)). De plus, une immunofixation des protéines sériques de même qu'un dosage des chaînes légères libres sériques et un dosage des immunoglobulines sont nécessaires. Le bilan peut être complété par un coagulogramme et un bilan hépatique incluant les transaminases et la bilirubine. Dans le cas d'une femme jeune en âge de procréer, il faut ajouter une β -hCG. Selon les manifestations cliniques ou biologiques, et la suspicion clinique d'autres pathologies associées (comme l'amyloïdes, le syndrome de POEMS, la cryoglobulinémie...), d'autres bilans sanguins peuvent être nécessaires. Entre autre, s'il y a des symptômes d'hyperviscosité, la viscosité sérique peut être utile.

Lorsqu'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être considérée, le typage HLA est recommandé.

Analyses urinaires

Lorsqu'il y a suspicion ou diagnostic de myélome multiple, une analyse des urines est recommandée, de même qu'une collecte urinaire des 24 heures pour la recherche de protéinurie de Bence Jones et albuminurie des 24 heures (voir [tableau 1](#)).

Analyses médullaires

Lorsqu'un diagnostic de myélome multiple est possible, une ponction-aspiration et biopsie ostéo-médullaire est requise (voir [tableau 1](#)).

Les analyses à prioriser sur l'aspiration sont : le myélogramme et les analyses FISH pour la t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), del17p13 et les anomalies du chromosome 1. Dans le cadre de l'utilisation potentielle du venetoclax, la recherche de la t(11;14)(q13;q32) peut être utile. Le caryotype conventionnel n'est pas recommandé étant donné le peu d'information pronostique supplémentaire qu'il apporte et le coût associé. L'évaluation de l'immunophénotype par cytométrie en flux n'a pas de rôle dans un contexte diagnostique. Elle peut toutefois être utile s'il n'y a pas de biopsie ostéo-médullaire d'effectuée afin de confirmer la monoclonalité des plasmocytes médullaires, ou pour évaluer la maladie résiduelle minime dans certaines situations cliniques (pour documenter la réponse complète immunophénotypique). Sa place précise sur une base routinière reste, par contre, à être établie. Sur la biopsie ostéomédullaire, il est recommandé de procéder à une coloration au rouge Congo en immunohistochimie, s'il y a suspicion d'amyloïdose. Dans les situations où le pourcentage de la plasmocytose médullaire discordé entre le médullogramme et la biopsie, il faut prendre le pourcentage le plus élevé.

Imagerie médicale [IMWG, Leukemia 2009](#)

Lorsqu'il y a suspicion ou diagnostic de myélome multiple, il faut compléter le bilan par une série osseuse incluant des radiographies du crâne (clichés antéro-postérieur et latéral), de la colonne vertébrale (clichés antéro-postérieurs et latéraux de la colonne cervicale, thoracique et lombaire), du bassin (cliché antéro-postérieur), du gril costal (cliché postéro-antérieur), des fémurs et des humérus (voir [tableau 1](#)). Une résonance magnétique ou un scan osseux peut être nécessaire dans le contexte d'une douleur inexplicable, même si la radiographie simple est normale. De plus, ces examens sont nécessaires dans le contexte d'un tableau clinique de compression médullaire ou radiculaire. Dans ce cas, il faut faire l'imagerie de l'ensemble du rachis étant donné qu'un compromis médullaire réel ou potentiel peut se produire sur plus d'un niveau. Dans la situation d'un myélome indolent, une série osseuse n'est pas suffisante et une résonance magnétique pan-corporelle ou scan osseux doivent compléter l'investigation avant de confirmer ce diagnostic. Une résonance magnétique pan-corporelle est également nécessaire dans le cas d'un plasmocytome solitaire, afin de s'assurer qu'il s'agisse réellement d'une maladie localisée. Dans les situations

cliniques où un CT scan est nécessaire, il faut éviter les produits de contraste dans la mesure du possible afin de préserver la fonction rénale. La scintigraphie osseuse n'est pas utile dans l'investigation d'atteinte osseuse associée au myélome multiple. La TEP scan n'a pas de rôle à jouer sur une base routinière, mais peut être utile dans le cas de myélome non sécrétant ou oligo-sécrétant, à la recherche de maladie mesurable. Pour les patients avec un myélome multiple sans traitement avec un protecteur osseux (biphosphonate ou anti-RANKL), il est recommandé de faire une ostéodensitométrie annuellement.

Biopsies de masses suspectes

Lorsqu'il y a présence d'une masse suspecte d'un plasmocytome, il est important de considérer une biopsie. De plus, un autre cancer synchrone peut être documenté dans ces circonstances, et ce diagnostic peut changer la conduite et le pronostic.

Tableau 1

Analyses sanguines	<ul style="list-style-type: none"> • Formule sanguine complète, différentielle leucocytaire et frottis sanguin • Créatinine, urée, électrolytes, acide urique, calcémie, phosphore, phosphatase alcaline Albumine, b₂-microglobuline, lactates déshydrogénases, bilan hépatique et coagulogramme • Immunofixation des protéines sériques, dosage des chaînes légères libres sériques et dosage des immunoglobulines • β-hCG (si femme en âge de procréer) • Autres selon le jugement clinique (dont la viscosité sérique, le typage HLA)
Analyses urinaires	<ul style="list-style-type: none"> • Collecte urinaire des 24 heures <ul style="list-style-type: none"> - Recherche de Bence Jones - Albuminurie
Analyses médullaires	<ul style="list-style-type: none"> • Ponction-aspiration ostéomédullaire <ul style="list-style-type: none"> - Myélogramme - Analyses génétiques par FISH - Analyse par cytométrie en flux • Biopsie ostéomédullaire
Imagerie médicale	<ul style="list-style-type: none"> • Série osseuse \pm résonance magnétique, CT scan ou TEP scan

Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires ont été révisés par l'International Myeloma Working Group [IMWG, Br J Haematol 2003](#), [IMWG, Blood 2011](#) et [IMWG, Lancet Oncol 2014](#). Ces critères nous aident à distinguer ces différentes pathologies. Ces critères diagnostiques sont imparfaits et ne couvrent pas toutes les situations cliniques. Le jugement clinique est requis et il faut les utiliser comme guide.

Tableau 2

Dyscrasies plasmocytaires	Définitions
Gammopathie monoclonale bénigne (MGUS)	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés 1. <ol style="list-style-type: none"> 1. Paraprotéine sérique < 30 g/L et protéinurie de Bence Jones < 500 mg/jour 2. Plasmocytose médullaire clonale < 10% 3. Absence d'élément clinique définissant une dyscrasie plasmocytaire plus maligne 4. Absence d'un autre syndrome lymphoprolifératif expliquant un pic monoclonal <p>Il existe des MGUS à IgM, non IgM et à chaînes légères étant associés à des risques de progression de l'ordre de 1,5%, 1% et 0,3%, respectivement. Ces 3 entités peuvent être associées à des pathologies distinctes lors de la progression.</p> <p>Il existe une entité intermédiaire entre le MGUS et une dysplasie plasmocytaire plus agressive appelée « gammopathie monoclonale de signification clinique » (MGCS) Ferland, Blood 2018 qui répond à la définition du MGUS, mais qui occasionne une atteinte clinique attribuable à la dysplasie plasmocytaire. La mieux décrite est la « gammopathie monoclonale de signification rénale » (MGRS) Ferland, Blood 2013 et Bridoux, Kidney Int 2013 pour laquelle un traitement est généralement recommandé en présence d'une atteinte rénale évolutive.</p>
Myélome indolent (asymptomatique)	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés 1. <ol style="list-style-type: none"> 1. Paraprotéine sérique (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou protéinurie de Bence Jones ≥ 500 mg/jour et/ou plasmocytose médullaire clonale de 10% à 60% <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un myélome indolent IgM n'existe pas 2. Absence d'événement définissant un myélome multiple†
Myélome multiple symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés 1. Plasmocytose médullaire* clonage (en général ≥ 10 %) ou plasmocytome 2. Présence d'une paraprotéine sérique et/ou urinaire (oligo-sécrétant ou maladie mesurable 3. Événement définissant un myélome multiple† • De plus, en l'absence d'un événement définissant un myélome multiple†, ce diagnostic peut être considéré si l'un de ces 3 biomarqueurs est présent IMWG, Lancet Oncol 2014: <ol style="list-style-type: none"> 1. Plasmocytose médullaire ≥ 60% 2. Ratio des chaînes légères libres sériques kappa/lambda ≥ 100/1 ou ≤ 1/100 3. IRM avec > 1 lésion focale
Myélome multiple symptomatique non sécrétant	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés 1. <ol style="list-style-type: none"> 1. Aucune paraprotéine sérique ou urinaire (par technique électrophorétique) 2. Plasmocytose médullaire clonale ≥ 10% ou plasmocytome 3. Atteinte d'organe cible† associée à cette dyscrasie
Plasmocytome osseux solitaire	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés 1. Foyer unique de destruction osseuse secondaire à des plasmocytes monoclonaux formant une masse (biopsie essentielle) 2. Aucune paraprotéine sérique ou urinaire (une petite concentration de paraprotéine peut être présente mais sa concentration maximale n'est pas bien établie) 3. Moelle osseuse sans évidence de plasmocytose médullaire clonale 4. Imagerie médicale normale en dehors de cette lésion osseuse 5. Absence d'un événement définissant un myélome multiple† en dehors de cette lésion osseuse • Il existe une entité appelée plasmocytome osseux solitaire avec atteinte médullaire minimale répondant à ces critères mais avec une atteinte médullaire clonale < 10%. Le risque de progression à 3 ans est de l'ordre de 60%.

Plasmocytome extra-osseux solitaire	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumeur extra-osseuse secondaire à des plasmocytes monoclonaux (biopsie essentielle) 2. Aucune paraprotéine sérique ou urinaire (une petite concentration de paraprotéine peut être présente mais sa concentration maximale n'est pas bien établie) 3. Moelle osseuse sans évidence de plasmocytose médullaire clonale 4. Imagerie médicale normale en dehors de cette lésion extra-osseuse 5. Absence d'un événement définissant un myélome multiple† en dehors de cette lésion • Il existe une entité appelée plasmocytome extra-osseux solitaire avec atteinte médullaire minimale répondant à ces critères mais avec une atteinte médullaire clonale < 10%. Le risque de progression à 3 ans est de l'ordre de 20%.
Plasmocytomes multiples	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés <ol style="list-style-type: none"> 1. Plusieurs plasmocytomes osseux ou extra-osseux synchrones 2. Aucune paraprotéine sérique ou urinaire (une petite concentration de paraprotéine peut être présente) 3. Moelle osseuse sans plasmocytose médullaire clonale 4. Imagerie médicale normale en dehors de ces lésions 5. Absence d'un événement définissant un myélome multiple† en dehors de ces lésions • Il existe une entité appelée plasmocytome extra-osseux solitaire avec atteinte médullaire minimale répondant à ces critères mais avec une atteinte médullaire clonale < 10%
Syndrome de POEMS Dispenzieri, Blood Rev 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Critères obligatoires <ol style="list-style-type: none"> 1. <ol style="list-style-type: none"> 1. Présence d'un désordre plasmocytaire monoclonal (presque toujours lambda) 2. Polyneuropathie périphérique • Critères majeurs (au moins un de ces critères) <ol style="list-style-type: none"> 1. <ol style="list-style-type: none"> 1. Lésions osseuses ostéosclérotiques 2. Maladie de Castleman 3. Augmentation du VEGF sérique ou plasmatique (3-4 fois la limite supérieure de la normale) • Critères mineurs (au moins un de ces critères) <ol style="list-style-type: none"> 1. <ol style="list-style-type: none"> 1. Organomégalie (hépatomégalie, splénomégalie ou lymphadénopathie) 2. Surcharge volémique (œdème, épanchements pleuraux ou ascite) 3. Endocrinopathie (excluant le diabète mellitus et l'hypothyroïdie) 4. Changements cutanés (hyperpigmentation, hypertrichose, acrocyanose, flushing...) 5. Papilloedème 6. Thrombocytose et érythrocytose
Amyloïdose primaire systémique Guidelines amyloïdose UK 2004 et Rajkumar, Mayo Clin Proc 2006	<ul style="list-style-type: none"> • Tous ces critères doivent être rencontrés <ol style="list-style-type: none"> 1. <ol style="list-style-type: none"> 1. Tableau clinique compatible avec une amyloïdose systémique 2. Rouge Congo positif sur biopsie 3. Évidence que la protéine amyloïde est une chaîne légère 4. Évidence d'un désordre plasmocytaire monoclonal

***Pour obtenir un diagnostic de myélome multiple symptomatique, une plasmocytose médullaire clonale est un élément important. Bien que cette plasmocytose soit en général $\geq 10\%$, on retrouve une plasmocytose médullaire moindre chez 4-5 % des patients avec ce diagnostic.**

†Les événements qui définissent le myélome multiple sont :

- **Une atteinte d'organe cible attribué au myélome multiple :**
 - **Hypercalcémie : augmentation de la concentration $> 0,25$ mmol /L au-dessus de la limite supérieure de la normale ou concentration $> 2,75$ mmol/L**
 - **Insuffisance rénale : Clairance de la créatinine < 40 mL/min**

- ou créatinine > 177 µmol/L
- Anémie : < 20 g/L par rapport à la limite inférieure de la normale ou Hb < 100 g/L
- Lésions osseuses : une ou plusieurs lésions lytiques
- Présence d'un de ces biomarqueurs :
 - Plasmocytose médullaire ≥ 60% [Rajkumar, N Engl J Med 2011](#) et [Rago, Cancer 2012](#)
 - Ratio des chaînes légères libres sériques kappa/lambda ≥ 100/1 ou ≤ 1/100 [Larsen, Leukemia 2013](#)
 - IRM avec > 1 lésion focale

Facteurs pronostiques

De nombreux facteurs pronostiques ont démontré avoir un impact sur l'évolution du myélome multiple. Il existe quelques classifications pronostiques historiquement utilisées en clinique dont celle de Durie-Salmon [Durie, Cancer 1975](#) et celle de l'International Staging System (ISS) [Greipp, J Clin Oncol 2005](#). Toutefois, les anomalies génétiques possèdent une valeur pronostique excessivement importante et n'étaient pas inclus dans ces 2 classifications. Plusieurs anomalies chromosomiques sont associées à un mauvais pronostic [del13, t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12), del17p13 et les anomalies du chromosome 1(del1p et amplification 1q)]. Par FISH, la del13 n'est toutefois pas un facteur pronostique indépendant. Au diagnostic, avec les nouvelles modalités thérapeutiques dont le Bortezomib, la t(4;14) est considérée par plusieurs ^{mSMART} comme un risque intermédiaire plutôt qu'un haut risque, comme c'était le cas autrefois. Toutefois, le pronostic des patients présentant cette anomalie cytogénétique n'est pas uniforme, et cette anomalie n'est certainement pas considérée à risque standard. Plus particulièrement pour ces patients, l'association de la t(4;14) avec un ISS II ou III est considérée à haut risque [Avet-Loiseau, Leukemia 2013](#). De plus, la valeur pronostique de la t(14;16) est controversée. Alors que cette aberration génétique ait été associée, initialement, à un mauvais pronostic [Fonseca, Blood 2003](#), l'Intergroupe Francophone du Myélome n'a pu démontrer de pronostic particulièrement défavorable dans cette population [Avet-Loiseau, Blood 2011](#). La t(14;16) est néanmoins considérée un facteur de mauvais pronostic. De plus, des anomalies du chromosome 1 ont été associées à des évolutions défavorables: del(1p32), del(1p22) [Hebraud, Leukemia 2014](#), et l'amplification 1q21 [Nemec, Biol Blood Marrow Transplant](#)

[2010](#). Récemment, une nouvelle classification pronostique a été validée, tenant compte de l'ISS, des LDH de même que de certaines anomalies génétiques associées à une évolution défavorable: l'ISS révisé [Palumbo, J Clin Oncol 2015](#). Alors que la survie globale moyenne des patients atteints d'un myélome multiple est supérieure à 5 ans avec les agents thérapeutiques actuels [Kastritis, Leukemia 2009](#), [Kumar Blood, 2008](#), elle demeure inférieure pour les patients atteints d'un myélome multiple à mauvais risque. La capacité à établir des pronostics précis pour les patients reste toutefois limitée. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) semble apporter de l'information supplémentaire sur le statut mutationnel de certains gènes pour mieux définir le pronostic.

Tableau 3 International Staging System révisé (R-ISS)

Stade	Description	Survie médiane
I	ISS stade I et risque génétique standard et LDH normaux	non atteinte
II	Ne correspondant pas au stade I ou III	83 mois
III	ISS stade III et l'un et/ou l'autre: risque génétique élevé ou LDH augmentés	43 mois

À noter que seuls les anomalies génétiques suivantes ont été validées dans la R-ISS: del(17p), t(4;14) et t(14;16) à $\geq 10\%$.

Traitement

Suite au diagnostic de myélome multiple symptomatique, un traitement doit être amorcé rapidement afin d'éviter les dommages supplémentaires sur les organes atteints ou de nouveaux dommages. Toutefois, chez les patients atteints d'un myélome multiple indolent, les traitements ne sont toujours pas indiqués. Une étude espagnole suggère des bénéfices à l'utilisation de lenalidomide et dexaméthasone chez les patients avec myélome indolent à haut-risque [Mateos, N Engl J Med 2013](#) et [Mateos, Lancet Oncol 2016](#). Une étude de confirmation est en cours pour répondre à cette question [NCT01169337](#).

Les traitements peuvent varier selon des facteurs propres à la maladie comme la génétique des cellules myélomateuses, des facteurs propres au patient (les neuropathies préexistantes, la fonction

rénale ou hépatique préalable, la mobilité du patient), ou des facteurs en lien avec les traitements eux-mêmes ou les traitements antérieurs (le profil d'effets secondaires, la qualité des réponses et la durée de réponse aux traitements préalables, la tolérance aux traitements antérieurs). Ces lignes de conduite sur les traitements sont basées sur la littérature médicale, sur notre réalité de pratique au Québec considérant l'accès aux médicaments, et modulées par certaines opinions de l'auteur. Les objectifs des traitements dépendent de l'âge, de l'état général et surtout du désir du patient une fois bien informé de la maladie et de ses conséquences, de même que des effets secondaires des différentes options de traitement. Pour les patients plus jeunes avec un bon état général, le but du traitement est d'obtenir la réponse de la meilleure qualité possible (idéalement une réponse complète) au prix de certains effets secondaires, et de maintenir cette réponse aussi longtemps que possible. Plusieurs études démontrent l'association d'une réponse de grande qualité et d'une meilleure évolution de ces patients éligibles à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Lahuerta, J Clin Oncol 2008](#), [van de Velde, Haematologica 2007](#), [Harousseau, Blood 2009](#), [Chanan-Khan, J Clin Oncol 2010](#), [Harousseau, J Clin Oncol 2009](#). Pour les patients plus âgés, non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, selon l'état général, le but du traitement est de donner une thérapie efficace, mais également de minimiser les effets secondaires et les toxicités. Bien qu'il existe également une relation entre la qualité de la réponse et une meilleure évolution chez ces patients [Gay, Blood 2011](#), [Harousseau, Blood 2010](#), il s'agit d'une population plus fragile chez qui il ne faut pas compromettre la qualité de vie au prix de la qualité de la réponse.

Une ligne de traitement est définie comme un ou plusieurs cycles d'une thérapie planifiée. Elle peut consister en une monochimiothérapie, d'une combinaison d'agents et même d'un traitement séquentiel de différentes modalités planifiées. Par exemple, en traitement de première ligne, une chimiothérapie d'induction suivie d'une mobilisation de cellules souches et d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétique suivie ou non d'un traitement de consolidation et/ou de maintenance est considéré comme une seule ligne de traitement. Une nouvelle ligne de traitement débute lorsque le traitement planifié est modifié en raison d'une progression, d'une rechute ou de toxicité [Rajkumar, Blood 2011](#).

Traitement de première ligne

Patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Cavo, Blood 2011](#)

Dans un premier temps, il faut évaluer l'éligibilité du patient à un [protocole de recherche](#). Si le patient n'est pas éligible ou s'il refuse la participation à un protocole de recherche clinique, un traitement standard est proposé. Le traitement de première ligne varie selon l'éligibilité du patient à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Malgré l'accès à de nouveaux agents plus efficaces, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques conserve sa place dans l'arsenal thérapeutique du myélome multiple [Palumbo, N Engl J Med 2014](#), [Gay, Lancet Oncol 2015](#), [EMN02 Cavo, ASH 2017](#) et [IFI 2009 Attal, N Engl J Med](#)

[2017](#). En effet, ces 4 études démontrent des bénéfices significatifs sur la survie sans progression et 2 de ces études démontrent des bénéfices de survie globale; les 2 autres ayant un court suivi médian. Bien que le moment de procéder à l'autogreffe soit discutable, elle est recommandée en première ligne de traitement [Ferland, Blood 1998](#), s'il n'y a pas de contre-indication temporaire à ce moment. En effet, les critères d'éligibilité à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont plus difficiles à rencontrer que ceux d'une chimiothérapie plus standard. Pour les patients potentiellement éligibles à l'autogreffe, il est essentiel de ne pas exposer les cellules souches hématopoïétiques à des agents qui leur sont toxiques (en particulier le Melphalan), tant que la collecte de ces cellules n'est pas complétée.

Critères d'éligibilité à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

- Classiquement, âge ≤ 70 ans;
- Myélome multiple qui nécessite un traitement;
- Fraction d'éjection du ventricule gauche $\geq 40\%$;
- Fonction pulmonaire adéquate avec DLCO $\geq 50\%$;
- La dialyse n'est pas une contre-indication absolue, mais certains centres la limite pour des raisons logistiques et de risque infectieux;
- Pas d'infection active;
- Pas d'autre comorbidité significative limitant la greffe;

- Une maladie chimioréfractaire à l'induction ne contre-indique pas l'autogreffe mais une seconde induction peut être proposée.

Traitement d'induction (voir tableau 6 sur les régimes d'induction pour les patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques)

- Plusieurs régimes d'induction ont prouvés leur efficacité. En particulier, les régimes d'induction à base de Bortezomib ont démontré des bénéfices cliniques sur la survie [Sonneveld, J Clin Oncol 2013](#) et [Nooka, Cancer 2013](#). Les deux régimes les plus optimaux potentiellement accessibles au Québec sont le CyBorD et le VTD. Le protocole VTD (Bortezomib, Thalidomide et Dexaméthasone) est basé sur l'étude de l'IFM07-02 [Moreau, Blood 2011](#), l'étude du groupe GIMEMA [Cavo, Lancet 2010](#) et du groupe PETHEMA/GEM [Rosinol, Blood 2012](#). Les régimes VTD des groupes GIMEMA et PETHEMA/GEM ont toutefois été associés à un excès de neuropathies périphériques, en raison des doses de Bortezomib et Thalidomide. Le VTD de l'IFM à dose réduite à la fois pour le Bortezomib (1,0 mg/m²) et pour la Thalidomide (100 mg/jour) est associé à nettement moins de neurotoxicité, mais les bénéfices semblent moindres. Ainsi, le protocole VTD recommandé est un protocole hybride avec le Bortezomib à 1,3 mg/m² et la Thalidomide à 100 mg/jour (voir tableau des protocoles de chimiothérapie) pour un total de 4 cycles. Le CyBorD (Cyclophosphamide, Bortezomib et Dexaméthasone) recommandé est celui du Princess Margaret Hospital avec le Bortezomib à 1,5 mg/m² hebdomadaire [Reeder, Blood 2010](#) (voir tableau des protocoles de chimiothérapie), également pour un total de 4 cycles. Le VTD a été comparé à un protocole similaire au CyBorD (le VCD) et semblerait démontrer des bénéfices supplémentaires. En effet, une étude de phase III démontre qu'après 4 cycles d'induction, le VTD est associé à plus de réponse partielle très bonne ou mieux (66,3% versus 56,2%) et plus de réponse globale [Moreau, Blood 2016](#). Toutefois, l'impact sur la survie sans progression et la survie globale n'est pas connu; et le VTD a été comparé à un protocole un peu différent au CyBorD. De plus, le VTD est associé à significativement plus de neuropathies périphériques (grade ≥2: 21,9% versus 12,9%; et grade ≥3: 7,7% versus 2,9%). Pour ces raisons, le CyBorD pour 4 cycles est approprié et est le traitement d'induction le plus utilisé au Québec. Le protocole VRD est difficilement accessible au Québec.

- L'administration du Bortezomib s.c. est équivalente à l'administration i.v. [Moreau, Lancet Oncol 2011](#), [Arnulf, Haematologica 2012](#).
- Si des neuropathies périphériques préexistantes contre-indiquent l'utilisation du Bortezomib, il faut obtenir le Lenalidomide rapidement et proposer le protocole E4A03 (Lenalidomide et Dexaméthasone faible ou haute dose selon la rapidité de réponse désirée) [Rajkumar, Lancet Oncol 2010](#). Le Lenalidomide administré de façon prolongée peut nuire à la mobilisation de cellules souches hématopoïétiques [Kumar, Leukemia 2007](#) et [Paripati, Leukemia 2008](#). Il est recommandé de ne pas utiliser le régime Lenalidomide et Dexaméthasone pour plus de 4 cycles avant la mobilisation/collecte de ces cellules.
- Si la maladie est réfractaire au traitement d'induction de première ligne à base de Bortezomib avec progression de la maladie après 2-3 cycles, le traitement d'induction devrait être modifié pour le régime E4A03 (Lenalidomide et Dexaméthasone à haute dose) [Rajkumar, Lancet Oncol 2010](#). Par contre, si la maladie est réfractaire au traitement d'induction de première ligne à base de Bortezomib avec stabilité de la maladie, le patient peut procéder à l'autogreffe sans induction supplémentaire [Kumar, Bone Marrow Transplant 2004](#); mais dans cette situation, l'utilisation d'une deuxième ligne d'induction à base de Lenalidomide est aussi appropriée.
- Bien que le pronostic des patients soit moins favorable en présence de génétique à mauvais risque, il n'y a pas d'évidence que de donner une induction différente ou plus agressive soit bénéfique. Les recommandations d'induction sont similaires pour les patients à mauvais risque.
- Le régime PAD peut être utilisé lorsqu'on désire ajouter une anthracycline à un protocole à base de Bortezomib comme dans le cas du traitement d'induction d'une leucémie plasmocytaire. Toutefois, pour le myélome multiple, une comparaison ne démontre pas d'avantage du protocole PAD par rapport à une combinaison de Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexaméthasone [Mai, Leukemia 2015](#). Le protocole PAD utilisé est celui de l'étude HOVON-65/GMMG-HD4 [Sonneveld, J Clin Oncol 2012](#). Dans le contexte clinique d'une leucémie plasmocytaire, d'autres régimes peuvent être utilisés (VTD-PACE ou hyperCVAD-VTD), mais sont plus complexes et ne sont pas prouvés plus efficaces. Le protocole CyBorD est aussi approprié dans cette indication. Une étude récente de l'IFM utilise une induction PAD/VCD en alternance pour la leucémie plasmocytaire

Mobilisation des cellules souches [Kumar, Blood 2009](#)

- L'utilisation de la combinaison de G-CSF et de Cyclophosphamide semble être optimale pour la mobilisation des cellules souches. La dose de Cyclophosphamide suggérée est 1,5 g/m². Une dose de 3,0 g/m² peut être utilisée si moins qu'une réponse partielle a été obtenue après le traitement d'induction, et que l'état général le permet. La littérature supporte aussi l'utilisation du G-CSF en monothérapie [Kumar, Blood 2009](#). Toutefois, dans le contexte des délais potentiels à la greffe dans notre réalité québécoise, il peut être souhaitable que la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques ait aussi un impact favorable contre le myélome multiple avec la cyclophosphamide.
- Si le décompte de cellules CD34+/μL demeure inférieur à 10, le Plerixafor devrait être ajouté.
- S'il y a une contre-indication à l'utilisation de Cyclophosphamide, le G-CSF peut être utilisé seul après une induction à base de Bortezomib peu importe le nombre de cycle ou après une induction à base de Lenalidomide si ≤ 4 cycles ont été utilisés.
- Si une mobilisation nécessiterait l'utilisation de Cyclophosphamide, mais qu'il y ait une contre-indication, la Cyclophosphamide peut être remplacé par le Plerixafor [Mark ASH 2010](#).
- S'il y a un échec de mobilisation après l'utilisation de G-CSF, Cyclophosphamide et Plerixafor, un prélèvement médullaire en salle opératoire peut être nécessaire. Dans cette situation, même le prélèvement médullaire a une faible chance de succès et l'exclusion à l'autogreffe est possible pour cette raison.

Collecte des cellules souches CD34 [Giralt, Leukemia 2009](#)

- Le minimum de cellules souches CD34 à collecter est de 4 x 10⁶ CD34/kg par greffe (prévoir la collecte pour deux greffes). Ce nombre tient compte des cellules perdues à la cryopréservation et à la décongélation avant leur ré-infusion.

Consolidation pré-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Il n'y a pas d'avantage à utiliser une chimiothérapie de

consolidation avant l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques lorsqu'un traitement d'induction optimal à base de Bortezomib ait été utilisé [Harousseau, J Clin Oncol 2010](#) et qu'un traitement de maintenance ait été utilisé.

Chimiothérapie à haute dose précédant l'infusion des cellules souches hématopoïétiques

- Le régime de préparation recommandé est le Melphalan à 200 mg/m² en dose unique au J-2 [Moreau, Blood 2002](#).

Infusion des cellules souches CD34

- Minimum de 2 x 10⁶ CD34/kg par greffe (prévoir un nombre suffisant pour une deuxième autogreffe potentielle).
- Pas de maximum (la quantité optimale semble être 4-6 x 10⁶ CD34/kg).

Deuxième autogreffe

- Pour les patients ayant obtenu moins qu'une réponse partielle très bonne à la suite de la première autogreffe et qui ont eu une bonne tolérance à cette autogreffe, une deuxième autogreffe entre 3 et 6 mois après la première peut être considérée [Attal, N Engl J Med 2003](#). Bien que la deuxième autogreffe tandem reste un sujet controversé [Stadtmaier BMT CTN 0702, ASH 2016](#), des données récentes suggèrent des bénéfices [Cavo, ASH 2013](#), [Sonneveld, ASH 2013](#) et [Cavo, ASH 2016](#), en particulier pour les patients à mauvais risque. Si la deuxième autogreffe tandem n'est pas indiquée ou est déclinée par le patient, elle peut être effectuée à la récurrence (voir traitement de la maladie récidivante ou réfractaire).

Traitement de consolidation

- Le traitement de consolidation post-autogreffe de cellules souches hématopoïétiques améliore les taux de réponse et les qualités des réponses obtenues. Les résultats des études BMT CTN 0702 [Stadtmaier, ASH 2016](#) et de l'étude EMN02 [Sonneveld, ASH 2016](#) ne suggèrent toutefois pas de bénéfices significatifs à la consolidation lorsqu'un traitement d'entretien est utilisé. Un suivi plus long de ces 2 études est nécessaire afin d'évaluer

l'impact sur la survie globale à plus long terme.

Traitement de maintenance

- Le traitement de maintenance post-autogreffe a été longtemps un sujet de controverse, mais les données cliniques se multiplient sur ses bénéfices. Pour être acceptable, un traitement d'entretien doit avoir une toxicité minimale (e.g. toxicité non hématologique de grade II ou moins) [Ludwig, Blood 2012](#). L'interféron [Cunningham, Br J Haematol 1998](#) et [Bjorkstrand, Bone Marrow Transplant 2001](#) et les corticoïdes [Berenson, Blood 2002](#) ont démontrés certains bénéfices, mais leur toxicité empêchent leur utilisation en clinique. Il en est de même pour la Thalidomide: ses bénéfices ont été démontrés à plusieurs reprises [Attal, Blood 2006](#), [Spencer, J Clin Oncol 2009](#), [Morgan, Blood 2012](#) (certaines études n'ont pas démontré de bénéfice sur la survie globale, et même une diminution de la qualité de vie [Stewart, Blood 2013](#)), mais elle est associée à plusieurs effets secondaires incommodes dont la neurotoxicité qui limite son utilisation. Avec la disponibilité de médicaments plus efficaces et mieux tolérés, la Thalidomide a perdu de son intérêt en traitement de maintenance.
- Plusieurs études de phase III ont évalué le rôle du Lenalidomide en traitement de maintenance [McCarthy, N Engl J Med 2012](#), [Attal, N Engl J Med 2012](#), [Palumbo, N Engl J Med 2014](#). Ces études ont démontré des bénéfices sur la survie sans progression. L'une de ces études a démontré des bénéfices sur la survie globale [McCarthy, N Engl J Med 2012](#). Lors de l'utilisation du Lenalidomide en traitement de maintenance, son amorce est recommandée entre le j+100 et J+110 après la/les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques à 10 mg po die. Selon la tolérance, les doses peuvent être diminuées jusqu'à 5 mg po 21/28 jours ou augmentées à 15 mg po die (après 3 mois si le décompte de neutrophile est $\geq 1 \times 10^9/L$, si le décompte plaquettaire est $\geq 75 \times 10^9/L$ et en l'absence de toxicité non-hématologique de grade ≥ 2). La durée optimale de maintenance est inconnue mais elle est présentement recommandée jusqu'à progression. La présence de toxicité excessive (toxicité non hématologique de grade II-IV ou toxicité hématologique de grade III-IV) doit inciter à une réduction de dose ou l'arrêt de la maintenance, selon le jugement clinique. Une méta-analyse récente concernant l'impact sur la survie du Lenalidomide en maintenance après une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques démontre, après un suivi médian de 80 mois, une

réduction du risque de décès de l'ordre de 26%, améliorant la survie à 7 ans de 50% à 62% [Attal, ASCO 2016](#). Toutefois, dans une analyse de sous-groupe, les patients présentant un ISS avancé ou une génétique défavorable semblent ne pas bénéficier d'un traitement d'entretien avec le Lenalidomide. Les patients obtenant une réponse de grandes qualités (\geq réponse partielle très bonne) après la/les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques sont ceux qui bénéficient le plus du traitement d'entretien par rapport aux autres patients. Il faut cependant considérer que les patients obtenant une réponse complète sont ceux pouvant rester en rémission pendant plusieurs années après la/les autogreffes sans aucun autre traitement supplémentaire. Le Lenalidomide, même en monothérapie, est associé à des événements thromboemboliques. Ainsi, en l'absence de facteur de risque supplémentaire, l'ASA 80 mg po die est recommandée. En présence d'autres facteurs de risque, une héparine de faible poids moléculaire à dose prophylactique est indiquée. Cette thromboprophylaxie doit se poursuivre pour toute la période de traitement et empiriquement jusqu'à 4 semaines de la fin de la maintenance. Les patients doivent être avisés du risque de cancers secondaires.

- Il est important que les patients soient informés du risque augmenté de cancers secondaires. Dans l'étude IFM05-02 [Attal, N Engl J Med 2012](#), les taux d'incidence des seconds cancers primaires étaient de 3,1 par 100 patients-années avec le Lenalidomide en entretien versus 1,2 par 100 patients-années avec le placebo. Une méta-analyse récente [PaLumbo, Lancet Oncol 2014](#) excluant les données de l'étude de l'IFM05-02 confirme cette augmentation du risque de seconds cancers. Le risque de cancers hématologiques (3,1 versus 1,4%, HR 3,8; 95% CI 1,15-12,62) semble toutefois plus significatif que le risque de tumeurs solides (3,8 versus 3,4%, HR 1,1; 95% CI 0,63-2,00), par rapport à l'absence d'utilisation de Lenalidomide en entretien. Les avantages et les inconvénients doivent, par contre, être pesés. Les patients doivent comprendre que le risque de décès en raison du myélome multiple est nettement plus important que le risque de développer ou de décéder d'un autre cancer.
- Le Bortezomib en maintenance a été moins bien étudié. L'étude HOVON-65/GMMG-HD4 incluait une seule randomisation pour deux

variables différentes : l'induction (PAD versus VAD) et la maintenance (Bortezomib versus Thalidomide) [Sonneveld, J Clin Oncol 2012](#) . Il est donc difficile de porter des conclusions définitives sur l'impact réel de la maintenance. Toutefois, pour les patients avec une del(17p), un traitement d'induction à base de Bortezomib suivi d'une maintenance avec Bortezomib 1,3 mg/m² chaque 2 semaines améliore la survie sans progression (médiane: 12 versus 26,2 mois; p = 0,024) et la survie globale (survie à 3 ans: 17% versus 69%; p = 0,028) à des niveaux rarement atteints pour cette anomalie génétique [Neben, Blood 2012](#) . Ainsi, pour les patients avec des génétiques défavorables, e.g. del(17p), le Bortezomib en maintenance à 1,3 mg/m² s.c. chaque 2 semaines pour 2 ans est un traitement approprié.

Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

[Lokhorst, J Clin Oncol 2010](#)

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas une option de traitement standard mais peut être envisagée dans certaines circonstances cliniques, idéalement sous protocole de recherche.

- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques myéloablatives en première ligne, bien que pouvant être curative chez un pourcentage de patients, ne doit pas être proposée aux patients, en raison d'une mortalité associée au traitement élevée (mortalité précoce de l'ordre de 20% et mortalité globale de l'ordre de 30 à 50%) et du manque de littérature supportant son bénéfice réel dans le contexte de nouveaux traitements plus efficace qu'antérieurement.
- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non myéloablatives post autogreffe démontre une diminution des complications et de la mortalité associées au traitement. Bien que certaines études de phase III comparant l'autogreffe seule (en tandem ou non) versus l'autogreffe suivie d'une allogreffe non myéloablatives aient démontré des bénéfices de survie en faveur de l'allogreffe [Bruno, N Engl J Med 2007](#), [Giaccone, Blood 2011](#), [Björkstrand, J Clin Oncol 2011](#), [Gahrton, Blood 2013](#), plusieurs autres études [Garban, Blood 2006](#), [Rosñol, Blood 2008](#), [Lokhorst, Blood 2012](#), [Krishnan, Lancet Oncol 2011](#) n'ont pas démontré ce bénéfice. Une méta-analyse récente démontre le manque de bénéfice réel supplémentaire de l'ajout de l'allogreffe non myéloablatives à

l'autogreffe par rapport à l'autogreffe tandem [Armeson, Bone Marrow Transplant 2013](#)

- **Toutefois, des résultats percutants ont été obtenus** [Ahmad, Bone Marrow Transplant 2016](#) et des données récentes suggèrent que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pourrait compenser pour l'impact pronostic des patients avec génétiques défavorables [Gahrton, Blood 2013](#), Einsele, IMW 2011, [Roos-Weil, Haematologica 2011](#)
- **Au Québec, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non myéloablative apparentée (donneur familial HLA compatible) ou non (donneur non-apparenté HLA compatible 8/8), peut être considéré dans un contexte d'étude clinique ([étude HMR-MM-001](#)) après une autogreffe, en traitement de première ligne pour les patients:**
 - **≤ 65 ans avec un myélome multiple à mauvais risque sur la base de la génétique [del(17p13), t(4;14)(p16;q32) avec ISS II ou III** [Avet-Loiseau, Leukemia 2013](#), t(14;16)(q32;q23), t(14;20)(q32;q12) ou anomalie du chromosome 1 (dellp et amplification 1q)] ou sur la base d'un ISS III
 - **≤ 65 ans avec une leucémie plasmocytaire**
 - **≤ 50 ans, peu importe le risque associé au myélome multiple**
- **L'allogreffe de sang de cordon et l'allogreffe haplo-identique ne sont pas recommandées pour le traitement du myélome multiple.**

Patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [Palumbo, Leukemia 2009](#), [Palumbo, J Clin Oncol 2014](#)

Dans un premier temps, il faut évaluer l'éligibilité du patient à un protocole de recherche. Si le patient n'est pas éligible ou s'il refuse la participation à un protocole de recherche clinique, un traitement standard est proposé. Plusieurs options existent et le choix du traitement est basé sur l'âge et l'état de performance du patient, ses comorbidités, la présence ou non de symptômes ou complications particulières, mais surtout du désir du patient. Une évaluation gériatrique est recommandée chez les patients âgés afin d'orienter l'intensité du traitement de façon appropriée [Palumbo, Blood 2015](#)

- **Traitement à base de Bortezomib**
 - **L'étude VISTA a comparé le régime VMP (Bortezomib, Melphalan et Prednisone) au régime standard à l'époque, le MP (Melphalan et Prednisone)** [San Miguel, N Engl J Med 2008](#), [Mateos, J Clin Oncol 2010](#), [San](#)

[Miguel, J Clin Oncol 2013](#) . Cette étude a établi le VMP comme traitement standard pour ces patients. Bien que le VMP avec Bortezomib hebdomadaire plutôt que bihebdomadaire (tel qu'administré dans l'étude VISTA) n'ait pas été comparé directement, l'administration hebdomadaire semble équivalente en terme d'efficacité, mais mieux toléré dont moins de neurotoxicité [Bringhen, Blood 2010](#) . Le VMP recommandé est celui du groupe Italien [Palumbo, J Clin Oncol 2010, Palumbo, J Clin Oncol 2014](#) (voir tableau des protocoles de chimiothérapie). Toutefois, si une réponse rapide est nécessaire (par exemple dans la situation d'une insuffisance rénale aiguë ou d'un plasmocytome compressif) l'administration bihebdomadaire de type VISTA devrait être privilégiée pour le/les premiers cycles. Le CyBorD (Cyclophosphamide, Bortezomib et Dexaméthasone) n'a pas clairement été comparé au régime VMP mais peut être considéré équivalent. Il est associé à moins de myélotoxicité et moins de cytopénies prolongées. Pour les patients âgés, frêles, avec un mauvais état général, le régime VP (Bortezomib et Prednisone) est approprié [Cavallo, ASH 2013](#) . L'administration du Bortezomib s.c. est équivalente à l'administration i.v. [Moreau, Lancet Oncol 2011, Arnulf, Haematologica 2012](#) . La durée de traitement optimale avec les régimes à base de Bortezomib n'est pas connue. Nous recommandons un minimum de 45 semaines. Après cette période, si le traitement est poursuivi, il peut se faire en l'absence d'agent alkylant (l'utilisation de Melphalan prolongée devrait être évitée) [Palumbo, J Clin Oncol 2014 and Palumbo, J Clin Oncol 2010](#) .

- **Traitement à base de Thalidomide**

- Le régime MPT (Melphalan, Prednisone et Thalidomide) a été comparé au régime standard à l'époque, le MP (Melphalan et Prednisone) dans plusieurs études, démontrant sa supériorité [Palumbo, Lancet 2006, Palumbo, Blood 2008, Facon, Lancet 2007, Hulin, J Clin Oncol 2009, Wijermans, J Clin Oncol 2010, Waage, Blood 2010](#) . Une méta-analyse comparant le MPT avec le MP en première ligne de traitement chez des patients non éligibles à l'autogreffe a démontré une amélioration de la survie sans progression et une tendance à améliorer la survie globale pour le bras MPT [Kapoor, Leukemia 2011](#) . Pour les patients < 75 ans, le MPT de l'IFM99-06 [Facon, Lancet 2007](#) avec la Thalidomide à 200 mg die (amorcer à 50 ou 100 mg puis augmenter progressivement selon tolérance) est recommandé.

Pour les patients ≥ 75 ans ou frêle, le MPT de l'IFM01-01 [Hulin, J Clin Oncol 2009](#) avec la Thalidomide à 100 mg die (amorcer à 50 mg puis augmenter selon tolérance) est recommandé. Le régime TD (Thalidomide et Dexamethasone) n'a pas démontré de supériorité par rapport au MP [Ludwig, Blood 2009](#). En raison du risque thromboembolique plus élevé, une thromboprophylaxie est recommandée avec ce régime. La durée de traitement optimale avec les régimes à base de Thalidomide n'est pas connue. Nous recommandons un maximum de 18 mois [Facon, Lancet 2007](#) et [Hulin, J Clin Oncol 2009](#). En raison des taux de réponse et des qualités de réponse nettement supérieurs avec les régimes à base de Bortezomib, le VMP ou CyBorD devraient être privilégiés par rapport au MPT. Cependant, pour les patients désirant un régime pleinement oral, le MPT est une bonne alternative. Toutefois, la combinaison Lenalidomide et dexamethasone a démontré la supériorité par rapport au MPT [Benboubker, N Engl J Med 2014](#).

- Traitement à base de Lenalidomide

- Le régime MPR (Melphalan, Prednisone et Lenalidomide) a été comparé au régime standard à l'époque, le MP (Melphalan et Prednisone) [Palumbo, N Engl J Med 2012](#). Cette étude n'a pas démontré de bénéfice sur la survie globale, possiblement en raison de la réduction de dose de Lenalidomide nécessaire en combinaison avec le Melphalan. Récemment, l'étude MM-020 (étude FIRST) a démontré la supériorité du régime Rd (Lenalidomide et Dexamethasone) en continu par rapport au MPT [Benboubker, N Engl J Med 2014](#) en terme de survie sans progression mais surtout en terme de survie globale [Facon, ASH 2016](#). La durée du Rd peut toutefois être controversée. En effet, bien que la survie sans progression de Rd en continu est supérieure à Rd pour une durée de 18 mois (Rd18), la survie globale est similaire [Facon, ASH 2016](#). Le Lenalidomide n'est par contre pas accepté en traitement de première ligne par la RAMQ. Toutefois, dans des situations cliniques où les options de traitement de première ligne à base de Bortezomib précédemment mentionnées sont contre-indiquées, une demande de « patient d'exception » pour obtenir le Lenalidomide est indiquée en combinaison avec la Dexamethasone. Une étude clinique (S0777) comparant Rd versus le même traitement en combinaison avec le Bortezomib (VRD) démontre une supériorité du VRD pour la survie sans progression, mais

également la survie globales [Durie, Lancet 2017](#). Son accès peut par contre être difficile au Québec.

Maintenance

Il s'agit d'un sujet controversé actuellement chez les patients non éligibles à l'autogreffe. La Thalidomide est associé à une trop grande toxicité chez ces patients (en particulier les neurotoxicités) pour être recommandée en maintenance [Morgan, Blood 2012](#), [Morgan, Clin Cancer Des 2013](#), [Ludwig, Haematologica 2010](#), [Palumbo, Lancet 2006](#), [Palumbo, Blood 2008](#), [Wijermans, J Clin Oncol 2010](#), [Waage, Blood 2010](#). Pour l'utilisation de Lenalidomide en maintenance, l'étude MM-015 avec le MPR (Melphalan, Prednisone et Lenalidomide) suivi de Lenalidomide en maintenance n'a pas démontré de bénéfice sur la survie par rapport au MPR ou MP seul [Palumbo, N Engl J Med 2012](#). Quant à l'étude MM-020 (étude FIRST), bien que la survie sans progression médiane ait été améliorée avec le Rd (Lenalidomide et Dexaméthasone) en continu après 18 mois de Rd d'induction, aucun bénéfice de survie globale n'a été démontré par rapport à Rd d'induction pour 18 mois sans entretien [Benboubker, N Engl J Med 2014](#), [Facon, ASH 2016](#). Cependant, l'utilisation du Lenalidomide en maintenance a démontré une amélioration de la survie sans progression dans l'étude Myeloma XI. Si ceci se traduira en amélioration de la survie globale reste à être démontré. Le Bortezomib utilisé en entretien n'est pas recommandé actuellement puisque les études disponibles sont de mauvaise qualité pour répondre à cette question [Palumbo, J Clin Oncol 2010](#), [Palumbo, J Clin Oncol 2014](#), [Mateos, Lancet Oncol 2010](#), [Mateos, Blood 2012](#). Ainsi, la maintenance suite à une induction prolongée chez les patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'est pas recommandée. Malgré tout, il existe certainement une tendance à favoriser des traitements de longue durée plutôt que des traitements de durée prédéterminée [Palumbo, J Clin Oncol 2015](#) lorsque le traitement est bien toléré et démontre de l'efficacité.

Traitement de la maladie récidivante ou réfractaire

La vaste majorité des patients rechuteront tôt ou tard après le traitement de première ligne.

Définitions [Rajkumar, Blood 2011](#)

- Myélome multiple récidivant

- Patient préalablement traité avec au moins une réponse minime à une ligne de traitement antérieure
- Thérapie cessée depuis au moins 60 jours de la fin du dernier cycle
- Maladie en progression
 - Augmentation de $\geq 25\%$ par rapport au nadir
 - Paraprotéine sérique (augmentation absolue ≥ 5 g/L) et/ou
 - Bence Jones urinaire (augmentation absolue ≥ 200 mg/jour) et/ou
 - Chaînes légères libres sériques (augmentation absolue ≥ 100 mg/L) : si les paraprotéines sérique et urinaire sont non mesurables
 - Plasmocytose médullaire (augmentation absolue $\geq 10\%$) : si les paraprotéines sérique et urinaire de même que les chaînes légères sériques libres sont non mesurables
 - et/ou nouvelles lésions osseuses ou plasmocytomes
 - et/ou développement d'une hypercalcémie attribuable au myélome multiple ($> 2,875$ mmol/L).
- Myélome multiple réfractaire
 - Aucune réponse à une thérapie ou progression à l'intérieur de 60 jours suivant la fin du dernier cycle
 - Une absence de réponse est définie comme un échec à obtenir une réponse minimale ou mieux
 - Il existe 2 catégories de myélome multiple réfractaire
 - Maladie récidivante et réfractaire
 - Obtention d'au moins une réponse minime à une thérapie antérieure
 - Absence de réponse ou progression à l'intérieur de 60 jours suivant la fin du dernier cycle
 - Maladie primairement réfractaire
 - Maladie sans réponse mais sans progression
 - Maladie qui n'a pas progressé sous traitement, mais qui n'a jamais obtenue une réponse minime ou mieux
 - Maladie progressive
 - Maladie qui a toujours progressé malgré les différentes lignes de traitement antérieures
- Il existe 2 types de récurrence

- Récidive biochimique
 - Récidive qui répond aux critères de progression pour ce qui est de la paraprotéine sérique, urinaire, les chaînes légères libres sériques ou la plasmocytose médullaire
- Récidive clinique (lorsque les manifestations sont attribuables au myélome multiple)
 - Nouvelle lésion osseuse ou nouveau plasmocytome
 - Augmentation d'un plasmocytome préexistant ($\geq 50\%$ et ≥ 1 cm)
 - Hypercalcémie $> 2,875$ mmol/L
- Le moment optimal de l'amorce du traitement à la récurrence est controversé. Lorsque les manifestations initiales symptomatiques du myélome multiple sont l'insuffisance rénale aiguë ou l'atteinte osseuse, le traitement est en général amorcé à la récurrence biochimique (surtout si le redoublement de la protéine-M est rapide < 2 mois). Lorsque les manifestations initiales symptomatiques sont les cytopénies, le traitement peut être amorcé à la récurrence clinique (typiquement hémoglobine < 100 g/L). Le moment d'amorce du traitement à la récurrence est laissé au jugement du clinicien. Toutefois, il est toujours préférable d'amorcer le traitement un peu trop précocement qu'un peu trop tardivement.

Sélection du régime de traitement à la récurrence

Dans un premier temps, il faut évaluer l'éligibilité du patient à un protocole de recherche. Si le patient n'est pas éligible ou s'il refuse la participation à un protocole de recherche clinique, un traitement standard est proposé.

La sélection du traitement dépend de facteurs liés à la maladie (e.g. les facteurs génétiques), de facteurs liés au patient (neuropathies de base, fonction rénale, mobilité, accès veineux...) et de facteurs liés aux traitements préalables (type de réponse, durée de la réponse dont l'intervalle sans traitement, et tolérance aux traitements) de même que des préférences du patient. De façon générale, pour les thérapies dont l'intervalle sans traitement a été de ≥ 12 mois, la même thérapie peut être utilisée à la récurrence, si la tolérance a été acceptable. Plus spécifiquement à l'autogreffe de

cellules souches hématopoïétiques, une deuxième autogreffe subséquente est cliniquement bénéfique lorsque la récurrence est ≥ 24 mois de la première [Jimenez-Zepeda, Biol Blood Marrow Transplant 2012](#). Évidemment, si un patient éligible à l'autogreffe ne l'a pas été en première ligne, ce traitement doit être privilégié après une induction. À la récurrence, une seconde autogreffe comparée à la chimiothérapie seule a démontré des bénéfices supplémentaires dans une analyse rétrospective [Cook, Biol Blood Marrow Transplant 2011](#) et dans une étude de phase III [Williams, ASH 2013](#).

Le Bortezomib a démontré des bénéfices cliniques en étude de phase III, en monothérapie [Richardson \(APEX\), N Engl J Med 2005, Richardson, Blood 2007](#) ou en combinaison avec la Doxorubicine liposomale [Orlowski, J Clin Oncol 2007](#) et la Cyclophosphamide [Reece, Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016](#). En pratique, à moins de contre-indication aux corticostéroïdes, la Dexaméthasone est ajoutée en combinaison au Bortezomib, afin de majorer son effet bénéfique. L'efficacité d'administration du Bortezomib s.c. est équivalente à l'administration i.v. [Moreau, Lancet Oncol 2011, Arnulf, Haematologica 2012](#).

L'administration hebdomadaire du Bortezomib semble équivalente à celle bihebdomadaire mieux étudiée [Bringhen, Blood 2010](#). Toutefois, si une réponse rapide est nécessaire (par exemple dans la situation d'une insuffisance rénale aiguë ou d'un plasmocytome compressif) l'administration bihebdomadaire devrait être privilégiée pour le/les premiers cycles. Le Carfilzomib a été comparé au Bortezomib en combinaison avec la Dexaméthasone [Dimopoulos \(ENDEAVOR\), Lancet Oncol 2016](#). La combinaison avec le Carfilzomib double la survie sans progression passant de 9,4 mois à 18,7 mois. De plus, un bénéfice sur la survie globale a été documenté ^{IMW 2017}. Cette combinaison est toutefois d'un accès difficile au Québec. De plus, une phase III comparant Bortezomib et Dexaméthasone versus Bortezomib, Dexaméthasone et Daratumumab démontre une nette amélioration de la survie sans progression pour l'addition du Daratumumab [Palumbo \(CASTOR\), N Engl J Med 2016](#). L'accès à cette combinaison est également difficile au Québec.

Le Lenalidomide a également démontré des bénéfices cliniques dans des études de phase III, en combinaison avec la Dexaméthasone [Weber \(MM-009\), N Engl J Med 2007, Dimopoulos \(MM-010\), N Engl J Med 2007](#). Pour les patients avec une intolérance ou une contre-indication avec la Dexaméthasone, le Lenalidomide peut s'utiliser en monothérapie [Richardson, J Clin Oncol 2009](#), avec de moindres bénéfices. Son utilisation devrait se faire jusqu'à progression de la maladie si le traitement est bien toléré. La

diarrhée associée au Lenalidomide peut être améliorée par l'utilisation de cholestyramine ± loperamide. Lorsqu'une neutropénie de grade III-IV est la seule toxicité limitant la dose, l'utilisation du G-CSF peut être utile. Ces traitements de support peuvent permettre d'éviter une réduction de la dose et préserver un maximum d'efficacité. Pour plus d'information sur une approche pratique de l'utilisation optimale du Lenalidomide en combinaison avec la Dexaméthasone, des suggestions d'experts canadiens sont disponibles [Reece, Adv Hematol 2012](#). Plusieurs combinaisons à base de Lenalidomide et Dexaméthasone utilisant le Carfilzomib [Stewart \(ASPIRE\), N Engl J Med 2015](#), l'Ixazomib [Moreau \(TOURMALINE-MM1\), N Engl J Med 2016](#), l'Elotuzumab [Lonial \(ELOQUENT-2\), N Engl J Med 2015](#) et le Daratumumab [Dimopoulos \(POLLUX\), N Engl J Med 2016](#) démontrent une amélioration franche de la survie sans progression. Ces combinaisons sont toutefois difficile d'accès actuellement au Québec.

Dans une étude récente comparant l'efficacité du Pomalidomide en combinaison à la Dexaméthasone chez des patients avec maladie récidivante (médiane de 5 lignes de traitement) et réfractaires au Bortezomib et au Lenalidomide (75% des patients), la survie sans progression a été significativement plus grande dans le bras Pomalidomide et Dexaméthasone (médiane: 4,0 mois versus 1,9 mois; $p < 0,0001$) de même que la survie globale (médiane: 12,7 mois versus 8,1 mois; $p = 0,0285$) [San Miguel \(MM-003\), Lancet Oncol 2013](#). De plus, l'ajout de Cyclophosphamide à la combinaison Pomalidomide et Dexaméthasone semble augmenter l'efficacité de la combinaison au prix d'une toxicité hématologique [Baz, Blood 2016](#). Son utilisation devrait se faire jusqu'à progression de la maladie si le traitement est bien toléré. De plus, lorsque la neutropénie de grade III-IV est la seule toxicité limitant la dose, l'utilisation du G-CSF peut être une alternative permettant d'éviter une réduction de la dose.

Le Daratumumab est le premier anticorps démontrant de l'activité contre le myélome multiple en monothérapie. Dans une étude de phase II [Lonial \(SIRIUS\), Lancet 2016](#), le Daratumumab à 16 mg/kg hebdomadaire pour les 2 premiers cycles, chaque 2 semaines pour les 4 cycles subséquents puis chaque mois a démontré de l'activité avec des taux de réponse de l'ordre de 31% avec 9,4% de réponse partielle très bonne et 2,8% de réponse complète stricte, chez une population de patients ayant reçue une médiane de 5 lignes de traitement antérieures, dont 82% de patients réfractaire à la fois aux Bortezomib et au Lenalidomide.

Santé Canada a approuvé le Daratumumab en monothérapie pour le traitement des patients atteints d'un myélome multiple ayant déjà reçu au moins trois lignes de traitement antérieures, dont un inhibiteur des protéasomes et un agent immunomodulateur, ou dont la maladie est réfractaire à ces deux types d'agents; et plus récemment, en combinaison avec le Bortezomib et Dexaméthasone ou Lenalidomide et Dexaméthasone en maladie récidivante. Son accès est toutefois difficile au Québec.

La séquence d'utilisation optimale des différents agents thérapeutiques n'est pas bien définie. Certains éléments doivent être considérés pour la sélection du régime de traitement:

- Le Bortezomib est un agent neurotoxique et devrait être utilisé prudemment en présence de neuropathies périphériques préexistantes (\geq grade I avec douleur ou de grade II) ou de facteurs de risque de neuropathies;
- Le Lenalidomide est éliminé principalement par les reins et la dose doit être ajustée en conséquence (voir tableau 5). Pour une utilisation optimale du Lenalidomide, un consensus canadien a été publié [Reece, Adv HematoL 2012](#).
- L'utilisation préalable de Thalidomide lors d'une ligne de traitement antérieure n'empêche pas l'utilisation subséquente de Lenalidomide. Par contre, il est possible que les bénéfices soient moindres. Le principal avantage de la thalidomide vient du fait qu'il est peu cytotoxique et peut être utile chez des patients profondément cytopénique.
- Le Lenalidomide, la Pomalidomide et la Thalidomide sont associés à des événements thromboemboliques. L'incidence est suffisamment élevée pour justifier une thromboprophylaxie. En l'absence de facteur de risque supplémentaire, l'ASA 80 mg po die est recommandée. En présence d'autres facteurs de risque, une héparine de faible poids moléculaire à dose prophylactique est indiquée. Cette thromboprophylaxie doit se poursuivre pour toute la période de traitement et empiriquement jusqu'à 4 semaines de la dernière dose de Lenalidomide. Ces médicaments ne sont pas contre-indiqués lors d'événements tromboemboliques mais une anticoagulation thérapeutique est nécessaire avant de reprendre ces agents.
- Le carfilzomib est associé à une cardiotoxicité. Dans des situations d'arythmie significatives mal contrôlée ou

d'insuffisance cardiaque, il faut être excessivement prudent avec son utilisation.

- Le Daratumumab est associé à des réactions infusionnelles dans environ 40-45% des cas et typiquement pour la ou les deux premières infusions. Pour les patients avec de l'asthme mal contrôlé ou une maladie pulmonaire chronique sévère, il faut être prudent avec son utilisation.

Tableau 5 Ajustement de la dose de Lenalidomide selon la fonction rénale

Fonction rénale	Dose*
Insuffisance rénale légère ($90 > \text{ClCr}^{\ddagger} \geq 60$ mL/min)	25 mg (dose normale) chaque 24 heures
Insuffisance rénale modérée ($30 \leq \text{ClCr} < 60$ mL/min)	10 mg† chaque 24 heures
Insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30$ mL/min, sans dialyse)	15 mg chaque 48 heures
Insuffisance rénale sévère ($\text{ClCr} < 30$ mL/min, avec dialyse)	5 mg chaque 24 heures. Les jours de dialyse, la dose devrait être administrée après la dialyse.

* Les doses sont toujours administrées 21 jours par cycle de 28 jours (à distinguer du traitement de maintenance)

¶ ClCr = Clairance de la créatinine

† La dose peut être augmentée à 15 mg après 2 cycles si le médicament est bien toléré afin d'optimiser la réponse

Après l'utilisation optimale du Bortezomib, du Lenalidomide, et du Pomalidomide, les régimes MP, Cy-Pred, CTD et la Dexaméthasone à hautes-doses sont de moindre bénéfice, mais peuvent être tentés puisque certains patients en bénéficieront. Le régime Thal-Dex n'a pas d'utilité après l'utilisation optimale de Lenalidomide et Pomalidomide. Toutefois, si le Lenalidomide et le Pomalidomide doivent être cessés pour des raisons de toxicité (cytopénies),

L'utilisation de la Thalidomide peut être envisagée. Les régimes VAD [Barlogie, N Engl J Med 1984](#), **DT-PACE** [Lee, J Clin Oncol 2003](#) **et DCEP** [Lazzarino, Bone Marrow Transplant 2001](#) **et** [Dadacaridou, J BUON 2007](#) **peuvent être associés à de bons taux de réponse mais sont plus complexes à administrer, nettement plus toxiques et difficiles à utiliser à moyen/long terme. Un groupe d'expert canadien a publié un article de revue sur les différentes options de traitement de la maladie récidivante/réfractaire [Reece, Leuk Lymphoma 2008](#). **Pour ces patients, il est souhaitable d'envisager des protocoles de recherche, si possible.****

Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en maladie récidivante et/ou réfractaire [Lokhorst, J Clin Oncol 2010](#)

En raison des mauvais résultats de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en contexte de maladie récidivante et/ou réfractaire, l'allogreffe n'est pas recommandée, qu'elle soit myéloablative ou non myéloablative.

Protocoles de chimiothérapie

Tableau 6 Régimes d'induction pour les patients éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Protocoles de chimiothérapie	Agents	Doses	Références
<ul style="list-style-type: none"> • VtD modifié • 4 cycles de 3 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Thalidomide p.o. • Dexaméthasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 4, 8 et 11 • 100 mg J1-21 • 40 mg J1-4 et 9-12 	Moreau (IFM13-04), Blood 2016
<ul style="list-style-type: none"> • CyBorD • 4 cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide p.o. • Bortezomib s.c. • Dexaméthasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/m² po J1, 8, 15, 22 • 1,5 mg/m² J1, 8, 15, 22 • 40 mg J1-4, 9-12, 17-20 pour les cycles 1 et 2, et 40 mg J1, 8, 15, 22 pour les cycles 3 et 4 	Reeder, Blood 2010 Areethamsirikul, Bone Marrow Transplant 2015
<ul style="list-style-type: none"> • Len-Dex E4A03 • 4 cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide p.o. • Dexaméthasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg J1-21 • 40 mg J1, 8, 15, 22 (faible dose) ou 40 mg J1-4, 9-12, 17-20 (haute dose) 	Rajkumar, Lancet Oncol 2010
<ul style="list-style-type: none"> • PAD HOVON-65/GMMG-HD4 • 3 à 4 cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Doxorubicine i.v. • Dexaméthasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 4, 8 et 11 • 9 mg/m² J1-4 • 40 mg J1-4, 9-12, 17-20 	Sonneveld, J Clin Oncol 2012

Tableau 7 Régimes de traitement de première ligne pour les patients non éligibles à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Protocoles de chimiothérapie

Agents

Doses

Références

<ul style="list-style-type: none"> • VMP GIMEMA • 9 cycles de 5 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Melphalan p.o. • Prednisone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 8, 15 et 22 • 9 mg/m² J1-4 • 60 mg/m² J1-4 	Palumbo, J Clin Oncol 2010
<ul style="list-style-type: none"> • VMP VISTA • 9 cycles de 6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Melphalan p.o. • Prednisone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 4, 8, 11 et 22, 25, 29, 32 pour les cycles 1-4, et 1,3 mg/m² J1, 8, 22 et 29 pour les cycles 5-9 • 9 mg/m² J1-4 • 60 mg/m² J1-4 	San Miguel, N Engl J Med 2008
<ul style="list-style-type: none"> • CyBorD • 9 cycles de 5 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide p.o. • Bortezomib s.c. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 8, 15, 22 • 1,5 mg/m² J1, 8, 15, 22 • 40 mg (20 mg si ≥ 75 ans) J1, 8, 15 et 22 	Reeder, Blood 2010 Modification type GIMEMA
<ul style="list-style-type: none"> • MPT IFM99-06 (< 75 ans) • 12 cycles de 6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Melphalan p.o. • Prednisone p.o. • Thalidomide p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,25 mg/kg J1-4 • 2 mg/kg J1-4 • 200 mg J1-42 	Facon, Lancet 2007
<ul style="list-style-type: none"> • MPT IFM01-01 (≥ 75 ans) • 12 cycles de 6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Melphalan p.o. • Prednisone p.o. • Thalidomide p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,2 mg/kg J1-4 • 2 mg/kg J1-4 • 100 mg J1-42 	Hulin, J Clin Oncol 2009
<ul style="list-style-type: none"> • Rd • Cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide p.o. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg J1-21 • 40 mg J1, 8, 15 et 22 (20 mg si ≥ 75 ans) 	Benboubker (FIRST), N Engl J Med 2014
<ul style="list-style-type: none"> • Vel-Dex • 9 cycles de 5 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 8, 15 et 22 • 20 mg J1-2, 8-9, 15-16 et 22-23 	
<ul style="list-style-type: none"> • Vel-Pred • 9 Cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Prednisone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 8, 15 et 22 • 50 mg chaque 2 jours 	Cavallo, ASH 2013
<ul style="list-style-type: none"> • MP • 12 cycles de 4-6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Melphalan p.o. • Prednisone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 9 mg/m² J1-4 • 100 mg J1-4 	Alexanian, JAMA 1969

Tableau 8 Régimes de traitement de la maladie récidivante

et/ou réfractaire

Protocoles de chimiothérapie	Agents	Doses	Références
<ul style="list-style-type: none"> • Vel-Dex (hebdomadaire) • APEX modifié • Cycles de 5 semaines • Pas de durée bien définie 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 8, 15 et 22 • 20 mg J1-2, 8-9, 15-16 et 22-23 	
<ul style="list-style-type: none"> • Vel-Doxo liposomale (Dexamethasone typiquement ajouté) • 8 cycles de 21 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib s.c. • Doxo liposomale i.v. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 1,3 mg/m² J1, 4, 8 et 11 • 30 mg/m² J4 • ± 20 mg J1-2, 4-5, 8-9 et 11-12 	Orlowski, J Clin Oncol 2007
<ul style="list-style-type: none"> • CyBorD • Cycles de 4 à (5) semaines • Pas de durée bien définie 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide p.o. • Bortezomib s.c. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/m² po J1, 8, 15, (22) • 1,5 mg/m² J1, 8, 15, (22) • 20-40 mg J1, 8, 15 et 22 	Reece, Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016
<ul style="list-style-type: none"> • Len-Dex MM-009/010 • Cycles de 4 semaines ad progression 	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomide p.o. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mg J1-21 • 40 mg J1, 8, 15, 22 si < 75 ans (20 mg si ≥ 75 ans) (dose pouvant être ↑ ad 40 mg J1-4, 9-12, 17-20) 	Weber, N Engl J Med 2007; Dimopoulos, N Engl J Med 2007 et Rajkumar, Lancet Oncol 2010
<ul style="list-style-type: none"> • KRd ASPIRE • Cycles de 28 jours 	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib i.v. • Lenalidomide p.o. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 27 mg/m² (20 mg/m² les J1 et 2 du premier cycle) J1-2, 8-9 et 15-16 des cycles 1-12 puis J1-2 et 15-16 des cycles 13 à 18 • 25 mg J1-21 • 40 mg J1, 8, 15, 22 si < 75 ans (20 mg si ≥ 75 ans) 	Stewart, N Engl J Med 2015

<ul style="list-style-type: none"> • Pom-Dex MM-003 • Cycles de 4 semaines ad progression 	<ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomide p.o. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 mg J1-21 • 40 mg J1, 8, 15, 22 si < 75 ans (20 mg si ≥ 75 ans) 	San Miguel, Lancet Oncol 2013
<ul style="list-style-type: none"> • CyPomD • Cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide p.o. • Pomalidomide p.o. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 400 mg J1, 8 et 15 • 4 mg J1-21 • 40 mg J1, 8, 15, 22 si < 75 ans (20 mg si ≥ 75 ans) 	Baz, Blood 2016
<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab SIRIUS • Cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • 16 mg/kg aux J1, 8, 15 et 22 des 2 premiers cycles, puis aux J1 et 15 des cycles 3 à 6, puis chaque J1 	Lonial, Lancet 2016
<ul style="list-style-type: none"> • MP • Environ 12 cycles chaque 4-6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Melphalan p.o. • Prednisone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 9 mg/m² J1-4 • 100 mg J1-4 	Alexanian, JAMA 1969
<ul style="list-style-type: none"> • Cy-Pred • Cycles de 28 jours ad progression 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide p.o. • Prednisone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/m² (environ 500 mg/dose) J1, 8, 15, 22 • 50 à 100 mg po chaque 2 jours 	Trieu, Mayo Clin Proc 2005
<ul style="list-style-type: none"> • Cy-Dex • Cycles de 28 jours ad progression 	<ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamide p.o. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg/m² (environ 500 mg/dose) J1, 8, 15, 22 • Dex 40 mg (20 mg si ≥ 75 ans) J1, 8, 15, 22 	
<ul style="list-style-type: none"> • VAD • Cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristine i.v. • Doxorubicine i.v. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 0,4 mg par jour J1-4 en PIV • 9 mg/m² par jour PIV • 40 mg J1-4, 9-12 et 17-20 	Barlogie, N Engl J Med 1984
<ul style="list-style-type: none"> • Thal ± Dex • Cycles de 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Thalidomide p.o. • Dexamethasone p.o. 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg (ne pas dépasser 200 mg) die • 40 mg po J1-4 	Yakoub-Agha, Eur J Haematol 2012

- - **CTD**
 - Cycles de 4 semaines
 - Cyclophosphamide p.o. • 300 mg/m² J1, 8, 15, 22
 - Thalidomide p.o. • 100-200 mg die
 - Dexamethasone p.o. • 40 mg J1-4
 - Dexamethasone p.o. • 40 mg po J1-4
 - Thalidomide p.o. • 100-200 mg po die
 - Cyclophosphamide p.o. • 10 mg/m² CIV
 - **DT-PACE**
 - Cycles de 4-6 semaines
 - Cisplatin i.v. J1-4
 - Doxorubicine i.v. J1-4
 - Cyclophosphamide i.v. J1-4
 - Etoposide i.v. J1-4
 - 400 mg/m² CIV
 - 40 mg/m² CIV
 - 40 mg po J1-4
 - 400 mg/m² CIV
 - J1-4
 - Cyclophosphamide i.v. J1-4
 - Etoposide i.v. J1-4
 - Cisplatin i.v. J1-4
 - 15 mg/m² CIV
 - 40 mg J1-4, 9-12 et 17-20 ou 1-4 et J15-18
 - Dexamethasone p.o.
- [Kyriakou, Br J Haematol 2005](#)
[Lee, J Clin Oncol 2003](#)
 Munshi, ASH 1996;
[Lazzarino, Bone Marrow Transplant 2001](#);
[Dadacaridou, J BUON 2007](#)
 et
[Harousseau, J Clin Oncol 2010](#)
[Alexanian, Ann Intern Med 1986](#)

Critères de réponse

Les critères de réponse utilisés devraient être ceux de l'International Myeloma Working Group [Durie, Leukemia 2006](#), [Rajkumar, Blood 2011](#). Les critères de l'EBMT [Bladé, Br J Haematol 1998](#) ne devraient plus être utilisés dans la pratique clinique.

Tableau 9

Réponse de l'IMWG	Définition
Réponse complète	<ul style="list-style-type: none"> Immunofixation négative dans le sérum et dans l'urine (confirmé à une reprise), et Disparition des plasmocytomes, si présents, et Plasmocytose médullaire < 5% (confirmation non nécessaire), et Aucune évidence d'une maladie osseuse évolutive clinique (le contrôle de l'imagerie osseuse n'est pas nécessaire pour documenter cette réponse)
Réponse complète stricte	<ul style="list-style-type: none"> Réponse complète telle que définie ci-haut, et Ratio des chaînes légères sériques libres normal, et Absence d'évidence d'une population clonale plasmocytaire médullaire par immunohistochimie (ratio $\kappa/\lambda \leq 4:1$ ou $\geq 1:2$ sur un minimum de 100 cellules plasmocytaires) ou cytométrie en flux 2-4 couleurs
Réponse partielle très bonne	<ul style="list-style-type: none"> Paraprotéine sérique et/ou urinaire détectable par immunofixation mais non détectable par électrophorèse, ou Réduction de $\geq 90\%$ de la paraprotéine sérique et paraprotéine urinaire < 100 mg/24 heures Si la paraprotéine sérique et urinaire n'est pas mesurable initialement, réduction de $\geq 90\%$ de la différence entre la chaîne légère libre sérique néoplasique et non néoplasique
Réponse partielle	<ul style="list-style-type: none"> Réduction de $\geq 50\%$ de la paraprotéine sérique et réduction de $\geq 90\%$ de la paraprotéine urinaire ou à < 200 mg/24 heures Si la paraprotéine sérique et urinaire n'est pas mesurable† initialement, réduction de $\geq 50\%$ de la différence entre la chaîne légère libre sérique néoplasique et non néoplasique Si la paraprotéine sérique et urinaire et la chaîne légère libre sérique sont non mesurables†, réduction de $\geq 50\%$ de la plasmocytose médullaire (la plasmocytose médullaire initiale doit être de $\geq 30\%$) Si présence d'un plasmocytome, une réduction de $\geq 50\%$ des dimensions est nécessaire
Réponse minimale	<ul style="list-style-type: none"> Réduction de $\geq 25\%$ mais < 50% de la paraprotéine sérique et réduction de 50-89% de la paraprotéine urinaire qui excède 200 mg/24 heures Si la paraprotéine sérique et urinaire n'est pas mesurable† initialement, réduction de $\geq 25\%$ mais < 50% de la différence entre la chaîne légère libre sérique néoplasique et non néoplasique Si présence d'un plasmocytome, une réduction de 25-49% des dimensions est nécessaire Absence d'augmentation en nombre et en taille de lésion lytique
Maladie stable	<ul style="list-style-type: none"> Réponse qui ne répond pas aux définitions de réponse minimale ou maladie progressive
Maladie progressive	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de $\geq 25\%$ par rapport au nadir <ul style="list-style-type: none"> Paraprotéine sérique (augmentation absolue ≥ 5 g/L) et/ou Bence Jones urinaire (augmentation absolue ≥ 200 mg/jour) Chaînes légères libres sériques (augmentation absolue ≥ 100 mg/L) : si paraprotéine sérique ou urinaire non mesurable Plasmocytose médullaire (augmentation absolue $\geq 10\%$) : si paraprotéine sérique et urinaire de même que les chaînes légères sériques libres non mesurables et/ou nouvelles lésions osseuses ou plasmocytomes et/ou développement d'une hypercalcémie attribuable au myélome multiple ($> 2,875$ mmol/L)

† Les définitions de réponse sont basées en partie sur la maladie mesurable :

Tableau 10 Définition d'une maladie mesurable

Protéine-M sérique	≥ 10 g/L
Bence Jones urinaires	≥ 200 mg/24 heures
Chaînes légères libres sériques « tumorales »	≥ 100 mg/L avec ratio κ/λ anormal

Traitement de support et traitement des complications

Prévention de la maladie osseuse

Les manifestations osseuses sont fréquentes avec le myélome multiple, allant de l'ostéopénie diffuse jusqu'aux lésions ostéolytiques chez 85% des patients. L'ostéodensitométrie annuelle est recommandée pour les patients atteints d'un myélome multiple indolent et ceux ayant un myélome multiple symptomatique sans atteinte osseuse ne recevant aucun bisphosphonate ou autre protecteur osseux. Chez ces patients, l'utilisation des

bisphosphonates oraux doit suivre les recommandations du traitement de l'ostéoporose en fonction, entre autres, des scores T.

- Utilisation des bisphosphonates oraux ou i.v. ou autre protecteur osseux lorsque score T \leq -2,5
- Lorsque le score T est entre -1,0 et -2,5, l'évaluation du risque de fracture utilisant l'algorithme FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) peut être effectué. Il faut toutefois mettre ce risque en perspective de l'espérance de vie du patient.
- Il peut être raisonnable de considérer l'ostéopénie et l'ostéoporose comme atteinte d'organe cible d'un myélome symptomatique lorsque celles-ci sont disproportionnées par rapport aux facteurs de risque du patient. Le jugement du clinicien est important. À ce moment, les bisphosphonates intraveineux sont appropriés.

Des suppléments de calcium et vitamine D devraient être prescrits chez tous les patients à moins de contre-indication, intolérance ou d'hypercalcémie. Il faut encourager l'exercice physique, l'arrêt du tabagisme, la réduction de la consommation d'alcool et la prévention des chutes.

Traitement de la maladie osseuse

Dans une intention palliative, de faibles doses de radiothérapie (10-30 Gy) peuvent être bénéfiques afin de réduire les douleurs. La radiothérapie peut également avoir un rôle dans le contexte de compression médullaire, afin de prévenir rapidement les séquelles neurologiques. Le champ de radiothérapie devrait être limité, dans la mesure du possible, afin d'éviter une trop grande irradiation du tissu hématopoïétique. Ceci est particulièrement le cas en début d'évolution de la maladie; le but étant de conserver la réserve médullaire en vue des chimiothérapies cytopéniantes futures et ne pas nuire à la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques pour les patients éligibles à l'autogreffe.

Une consultation au service d'orthopédie est indiquée si :

- Fracture documentée ou imminente des os longs
- Fracture vertébrale avec potentiel de compression médullaire ou

instabilité vertébrale

- Pour les fractures par compressions vertébrales douloureuses, considérer la vertébroplastie ou la cyphoplastie

Recommandations sur l'utilisation des bisphosphonates intraveineux

[Terpos, J Clin Oncol 2013](#)

Les bisphosphonates devraient être initiés chez les patients avec le diagnostic de myélome multiple symptomatique avec des lésions osseuses ostéolytiques, ou encore des affaissement vertébraux ou une ostéopénie/ostéoporose disproportionnée par rapport aux facteurs de risque du patient. L'étude MRC Myeloma IX [Morgan, Lancet 2010](#), [Morgan, Lancet Oncol 2011](#) qui incluait 30% de patients avec myélome multiple symptomatique sans lésion osseuse a démontré qu'un bisphosphonate intraveineux pouvait réduire le risque d'événements osseux chez ces patients. Pour cette raison, les dernières recommandations de l'IMWG [Terpos, J Clin Oncol 2013](#) inclues l'utilisation des bisphosphonates même chez les patients avec un diagnostic de myélome multiple symptomatique sans lésion osseuse, qui amorcent une thérapie anti-myéломateuse.

Lors de l'utilisation des bisphosphonates, ceux intraveineux ont démontré une efficacité supérieure [Morgan, Lancet 2010](#), [Morgan, Lancet Oncol 2011](#), [Brincker, Br J Haematol 1998](#). Les bisphosphonates oraux pour cette indication ne sont pas recommandés. Le Pamidronate est considéré équivalent à l'acide zolédronique en termes d'efficacité [Mhaskar, Cochrane Database Syst Rev 2012](#).

La dose de Pamidronate recommandée est de 90 mg i.v. sur ≥ 2 heures chaque 4 semaines. En situation d'insuffisance rénale, la dose de Pamidronate doit être ajustée:

- Si ClCr entre 30 et 60 ml/min, donner sur 4 heures
- Si ClCr < 30 ml/min, donner sur 4 à 6 heures +/- réduction de dose ou ne pas donner (jugement clinique)
- Une étude comparant 30 mg et 90 mg démontre une efficacité similaire des 2 doses au niveau des événements osseux, sans influencer la survie sans progression ou la survie globale [Ginsing, Lancet Oncol 2010](#). Bien que la dose de 30 mg ne soit pas un standard, il est sage d'utiliser cette dose en insuffisance rénale. L'incidence d'ostéonécrose de la mâchoire était également moindre.

L'acide zolédronique est autorisé par la RAMQ pour les patients présentant une intolérance ou une allergie au Pamidronate. Il est également accessible lors d'une progression du myélome multiple sous Pamidronate (en mentionnant « échec au Pamidronate »). Pour les patients avec assurance privée, il peut être accessible en première ligne. Son avantage principal est son temps d'infusion plus court (15 minutes). Toutefois, l'acide zolédronique semble être associé à une incidence légèrement augmentée d'ostéonécrose de la mâchoire [Zervas, Br J Haematol 2006](#). La dose d'acide zolédronique recommandée est de 4 mg i.v. sur 15 minutes chaque 4 semaines. En situation d'insuffisance rénale, la dose d'acide zolédronique doit être ajustée:

- Si ClCr \geq 60 ml/min, donner 4 mg iv sur 15 minutes
- Si ClCr 50-60 ml/min, donner 3,5 mg iv sur 15 minutes
- Si ClCr 40-49 ml/min, donner 3,3 mg iv sur 15 minutes
- Si ClCr 30-39 ml/min, donner 3 mg iv sur 15 minutes
- Si ClCr < 30 ml/min, ne pas donner

Il existe une autre classe de médicament protégeant les os dans le contexte oncologique. Il s'agit des inhibiteurs du ligand RANK. Une étude de phase III comparant le Denosumab (inhibiteur du ligand RANK) et l'acide zolédronique chez des patients atteints d'une tumeur solide métastatique (excluant les patients avec un cancer du sein ou de la prostate) ou d'un myélome multiple a démontré que dans le sous-groupe de patients atteints d'un myélome multiple, bien que le temps aux premiers événement osseux était similaires, la survie semblait moindre dans le bras Denosumab [Henry, J Clin Oncol 2011](#). Une étude de phase III spécifiquement sur le myélome multiple est présentement en cours, le recrutement étant terminé, pour comparer le Denosumab à l'acide zolédronique [NCT01345019](#). Actuellement, les bisphosphonates demeurent le premier choix, et le Denosumab n'est pas une thérapie standard pour la prévention osseuse primaire ou secondaire du myélome multiple.

La durée optimale de traitement avec les bisphosphonates i.v. est un sujet de controverse. Pour les patients qui obtiennent une réponse complète, les bisphosphonates pourraient être cessés après 1 an de traitement. Pour ceux ayant obtenu au moins une stabilité de la maladie, les bisphosphonates pourraient être cessés après 2 ans de traitement, en l'absence de maladie osseuse active. Dans le doute, à

moins de contre-indication aux bisphosphonates, il est sage de les poursuivre. Dans l'étude MRC IX [Morgan, Lancet 2010](#), [Morgan, Lancet Oncol 2011](#), les bénéfices persistent au-delà de 2 ans. Pour ceux qui les ont cessés, il faut reprendre les bisphosphonates lors de la progression du myélome multiple. La surveillance des effets secondaires ou des complications est nécessaire. Une évaluation de la fonction rénale avec un dosage de la créatinine est nécessaire à chaque mois. Dans le contexte d'une insuffisance rénale progressive, il faut cesser, au moins temporairement, les bisphosphonates. Si aucune autre cause à l'insuffisance rénale n'a été documentée, les bisphosphonates peuvent être repris avec un temps d'infusion plus long ou une dose plus faible, lorsque la fonction rénale est revenue à au moins 10% de la fonction de base. Chaque 3 à 6 mois (ou avant dans le contexte d'une hypo-albuminémie) une analyse urinaire ± une collecte urinaire de 24 heures pour l'albuminurie est nécessaire pour la surveillance du syndrome néphrotique associé aux bisphosphonates. Si l'albuminurie est supérieure à 500 mg/24 heures, cesser les bisphosphonates au moins temporairement. Lorsque résolue, les bisphosphonates peuvent être repris avec un temps d'infusion plus long ou une dose plus faible.

L'ostéonécrose de la mâchoire est une forme de nécrose avasculaire. Elle est définie par l'exposition osseuse dans la cavité buccale qui persiste pour au moins 8 semaines, malgré des tentatives de traitement. Dans la majorité des cas, elle est associée à de la douleur. Depuis que cette complication est mieux connue et que les cliniciens et patients y sont sensibilisés, son incidence a diminué et est inférieure à 5%. Les facteurs de risque principaux sont la durée d'exposition des bisphosphonates de même que la dose, l'hygiène buccale et les procédures dentaires invasives comme les extractions dentaires.

Cette complication peut être prévenue dans une certaine mesure. Avant d'amorcer une thérapie avec les bisphosphonates, il est recommandé d'obtenir une évaluation dentaire/buccale par un dentiste. Le but de cette évaluation est de faire les extractions dentaires préventives et d'améliorer l'hygiène buccale. Les infections buccales actives doivent être traitées agressivement. Sous traitement, l'hygiène buccale doit rester impeccable avec un brossage dentaire deux fois par jour, le passage de la soie dentaire et un rince bouche antibactérien quotidien. Suite à l'amorce des

bisphosphonates, un suivi par un dentiste est recommandé deux fois par année. Si une intervention dentaire est nécessaire en cours de traitement, il faut prioriser les interventions les moins invasives. Advenant la nécessité d'une intervention invasive comme une extraction dentaire, bien que ceci n'ait pas été démontré formellement, il est recommandé de cesser les bisphosphonates 3 mois avant l'intervention et les reprendre 3 mois après, assumant que les plaies sont guéries. Les gargarismes à base de chlorhexidine (Peridex 0,12%) deux fois par jour jusqu'à la guérison des plaies sont recommandés (ne pas avaler et ne pas manger ou boire dans les 2 heures suivant les gargarismes). La place des antibiotiques en prophylaxie n'a pas été clairement bien établie. Il est important d'éviter tout traumatisme à la mâchoire, les gencives et la cavité buccale. Les interventions dentaires telles que le nettoyage, la réparation de caries, le placement de couronnes et le traitement de canal ne sont pas considérées invasives et à risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Une dose réduite [Gimsing, Lancet Oncol 2010](#) de même qu'un intervalle entre les doses plus longue [Corso, Leukemia 2007](#), peuvent réduire le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Lorsque l'ostéonécrose de la mâchoire est suspectée, il faut cesser les bisphosphonates, faire un Panorex ± scan du massif facial (si Panorex non informatif), et faire voire en médecine dentaire ou en chirurgie maxillo-faciale.

Si une ostéonécrose de la mâchoire est documentée, l'arrêt immédiat du bisphosphonate est recommandé. Toutefois, il n'est pas clairement démontré que son arrêt modifie l'évolution de l'ostéonécrose de la mâchoire. En effet, les bisphosphonates s'accumulent au niveau de l'os et peuvent persister pour des mois, voire des années après la dernière exposition. Peu d'étude nous oriente réellement sur la conduite optimale lors de la documentation de cette complication. L'analgésie avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (si non contre-indiqués) et l'Acétaminophène est importante. L'ajout des narcotiques est indiqué si ces analgésiques sont insuffisants. Au-delà de l'analgésie, la conduite devrait se faire conjointement avec le dentiste ou le chirurgien maxillo-facial. Le gluconate de chlorhexidine (Peridex 0,12%) en gargarisme 15 ml pendant 30 secondes trois fois par jour jusqu'à guérison de la muqueuse buccale peut aider (ne pas avaler et ne pas manger ou boire dans les 2 heures suivant le gargarisme). De même, le peroxyde d'hydrogène 3% (dilution 1:1 avec de l'eau) sur les zones affectée pendant 1 minute trois fois par jour après les repas peut également être utile. S'il

Il y a un doute d'une infection sous-jacente, des antibiotiques pour 7 à 14 jours peuvent faciliter la guérison. Le premier choix est le Clavulin 500 mg po tid. En cas d'allergie à la Pénicilline, la Clindamycine, les Quinolones ou les Macrolides sont des alternatives. Parfois, des débridements et même des résections sont nécessaires. Le rôle de la chambre hyperbare est incertain. À la guérison, la reprise des bisphosphonates peut être reconsidérée (non formellement contre-indiquée). Il faut par contre évaluer les avantages et les inconvénients en considérant des réductions de doses ou l'augmentant de l'intervalle entre les doses.

Traitement de l'hypercalcémie

L'hypercalcémie est le plus souvent asymptomatique. Les symptômes associés sont l'anorexie, les nausées et vomissements, la constipation, la polyurie et polydipsie, la fatigue et faiblesse de même que la confusion. Elle peut également causer de l'insuffisance rénale. En présence d'un calcium total augmenté, il est important de doser le calcium ionisé, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une hypercalcémie factice liée à la paraprotéine (pseudohypercalcémie). Le traitement dépend du degré d'hypercalcémie de même que des symptômes associés:

- Hypercalcémie légère ($< 3,0$ mmol/L) et absence de symptômes
 - Hydratation (viser une diurèse de 3 litres par 24 heures);
 - Rôle des diurétiques seulement lorsque les patients sont bien hydratés, lors de risque de surcharge volumique
 - Traitement du myélome multiple à base de corticostéroïdes;
 - Bisphosphonate à ajouter si des lésions osseuses liées au myélome multiple sont présentes ou si l'hypercalcémie ne se corrige pas par ces méthodes.
- Hypercalcémie modérée à sévère ($\geq 3,0$ mmol/L) ou présence de symptômes
 - Hydratation généreuse et traitement du myélome multiple à base de corticostéroïdes;
 - Rôle des diurétiques seulement lorsque les patients sont bien hydratés, lors de risque de surcharge volumique
 - Ajouter d'emblée les bisphosphonates.
 - En contexte d'hypercalcémie maligne, l'acide zolédronique démontre un avantage sur le Pamidronate [Major.](#)

- Dans ce contexte d'hypercalcémie, les bisphosphonates peuvent être utilisée malgré la présence d'insuffisance rénale, sans ajustement de dose (dans cette étude, des patients avec une créatinine aussi haute que 400 µmol/L étaient inclus)
 - Lorsque le patient est symptomatique, la calcitonine devrait être utilisée (début d'action plus rapide [4 à 6 heures] que les bisphosphonates)
 - 4 IU//kg s.c. chaque 12 heures, dont la dose peut-être augmentée à 8 IU/kg s.c. chaque 6 heures
 - Rarement, l'hémodialyse est nécessaire

Traitement de l'insuffisance rénale

Chez un patient atteint d'un myélome multiple, plusieurs causes peuvent être responsable d'une détérioration de la fonction rénale: le rein myélomateux, la maladie de déposition des chaînes légères, l'amyloïdose AL, l'hypercalcémie, les produits de contraste, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'hyperuricémie, les bisphosphonates, et plus rarement, la cryoglobulinémie et l'infiltration rénale plasmocytaire. Il est donc important d'investiguer pour documenter l'/les étiologies précises. Une biopsie rénale est recommandée lorsque l'étiologie demeure obscure ou s'il y a désir d'amorcer l'hémodialyse avec filtres à haute perméabilité (voir ci-bas). En général, la biopsie est cliniquement indiquée lorsque la probabilité de retrouver un rein myélomateux est faible: avec un dosage des chaînes légères libres sériques <500 mg/L ou en présence d'un syndrome néphrotique. En contexte d'insuffisance rénale, il faut éviter tous les néphrotoxiques potentiels dont les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les produits de contraste. De plus, il faut maintenir une hydratation adéquate en visant une diurèse de 3 litres par 24 heures. S'il y a hypercalcémie ou hyperuricémie, il faut les corriger. Lorsque l'insuffisance rénale est attribuable au myélome multiple, il faut instituer rapidement une thérapie anti-myélomateuse. Un traitement à base de Bortezomib est très approprié à moins que le patient soit déjà réfractaire à cette thérapie étant donné la rapidité de réponse et l'absence d'ajustement de dose nécessaire selon la fonction rénale.

Lorsque la cause de l'insuffisance rénale est le rein myélomateux,

Le retrait des chaînes légères libres sériques pourrait être bénéfique.

- Les plasmaphérèses ne retirent qu'une fraction des chaînes légères libres sériques. Une étude randomisée du groupe canadien d'aphérèse n'a pu démontrer de bénéfice de l'ajout de la plasmaphérèse sur la survie, l'indépendance à la dialyse et la fonction rénale des patients [Clark, Ann Intern Med 2005](#). L'étude anglaise MERIT qui évalue également le rôle de la plasmaphérèse dans ce contexte n'a pas encore été publiée. Actuellement, la plasmaphérèse n'est donc pas recommandée pour le contexte d'insuffisance rénale.
- La dialyse avec filtres à haute perméabilité permet de retirer plus de chaînes légères sériques libres que ne le fait la plasmaphérèse. L'étude européenne EuLite évalue de façon randomisée la place de ce type de dialyse, pour les patients atteints d'un myélome multiple *de novo* avec insuffisance rénale nécessitant la dialyse. Toutefois, Les bénéfices cliniques apparents des études préliminaires semblent être associés beaucoup plus aux meilleurs traitements systémiques du myélome multiple [Hutchison, Clin J Am Soc Nephrol 2009](#). D'ici à la publication des résultats de l'étude EuLite, ce type de dialyse n'est pas recommandé.

Syndrome de lyse tumorale [Cairo, Br J Haematol 2010](#)

Le myélome multiple est une maladie à faible risque de syndrome de lyse tumorale. L'hydratation seule est généralement suffisante pour prévenir le syndrome de lyse tumorale. Toutefois, en présence d'une masse tumorale élevée, d'une insuffisance rénale préexistante, d'une hyperuricémie ou d'un antécédent de goutte, il est recommandé d'ajouter l'allopurinol à l'amorce d'un traitement, pour une période de 10 jours.

Utilisation des agents érythropoïétiques [Rizzo, J Clin Oncol 2010](#)

En contexte d'anémie, il est important de faire un bilan complet afin de s'assurer qu'il n'y a pas une autre cause modifiable pour laquelle les agents érythropoïétiques pourraient être évités. En situation d'une anémie symptomatique, les transfusions sont recommandées car il y a un délai de plusieurs semaines avant le

début d'efficacité des agents érythropoïétiques. Toutefois, ces agents peuvent être considérés lorsque l'hémoglobine diminue sous les 100 g/L et qu'il y a une anémie induite par la chimiothérapie. En pratique, il est préférable d'amorcer la chimiothérapie d'abord et d'attendre une augmentation de l'hémoglobine suite à un meilleur contrôle du myélome multiple. Dans la majorité des cas, l'hémoglobine s'améliorera sous l'effet de la chimiothérapie. Les doses recommandées d'Epoietin alfa sont de 40 000 U s.c. une fois par semaine ou de Darbepoetin alfa à 150 µg s.c. une fois par semaine ou 500 µg s.c. 1 fois par 3 semaines. En situation d'insuffisance rénale chronique, les agents érythropoïétiques sont utiles pour réduire les besoins transfusionnels. Dans cette circonstance, les doses recommandées sont moindres. Lors de l'utilisation de ces agents, il faut maintenir l'hémoglobine entre 100 et 120 g/L. Si le traitement est inefficace après 6 à 8 semaines, il faut cesser les agents érythropoïétiques. Il n'y a pas d'avantage à augmenter la dose. Des suppléments de fer sont recommandés si la ferritine est inférieure à 800 mg/L et saturation de la transferrine inférieure à 20%. Les agents érythropoïétiques représentent un facteur de risque thrombotique. Étant donné l'augmentation de l'incidence des phénomènes thromboemboliques chez les patients avec un diagnostic de myélome multiple, en particulier avec l'utilisation des IMiDs, il est sage d'éviter ces agents qui ne sont pas essentiels. Des inquiétudes quant à la possibilité d'augmentation de la mortalité associée aux agents érythropoïétiques ont été soulevées au courant des dernières années, mais aucune donnée ne suggère cela en contexte de myélome multiple.

Rôle de la plasmaphérèse

L'hyperviscosité secondaire à un diagnostic de myélome multiple est un phénomène rare. Toutefois, les échanges plasmatiques sont indiqués en présence de symptômes d'hyperviscosité (saignements, vision trouble, symptômes neurologiques dont la confusion et le ralentissement psychomoteur, décompensation cardiaque). Tel que mentionné précédemment, il n'y a par contre aucune indication de plasmaphérèse dans des contextes d'insuffisance rénale. Lors des échanges plasmatiques, le remplacement peut se faire avec l'albumine ou des plasma frais congelés (associés à moins de coagulopathie). La durée optimale des plasmaphérèses est inconnue. Il est recommandé de les effectuer quotidiennement sur 3 jours puis de réévaluer. Il est

important d'introduire un traitement anti-myélome multiple rapidement en présence d'hyperviscosité.

Prophylaxie thrombotique

En présence d'un diagnostic de myélome multiple, l'incidence de phénomènes thromboemboliques est augmentée. Toutefois, ce risque est suffisamment faible pour ne pas exiger une thromboprophylaxie sur la base de ce diagnostic seul. Le risque de phénomènes thromboemboliques est par contre significativement plus augmenté en présence d'un traitement à base d'IMiDs (Thalidomide, Lenalidomide et Pomalidomide). En l'absence de thromboprophylaxie, la Thalidomide en combinaison avec le Melphalan et la Prednisone (MPT) est associé à un risque thrombotique de 10-15%. Le risque est similaire avec le Lenalidomide ou le Pomalidomide en combinaison avec la Dexaméthasone, selon la dose de Dexaméthasone utilisée. Ce risque diminue significativement avec une thromboprophylaxie. Lors de l'utilisation des IMiDs en combinaison avec les corticoïdes ou autres agents de chimiothérapie, les patients à haut risque (histoire thromboembolique dans les 5 dernières années et/ou de thrombophilie, immobilisation prolongée, procédure chirurgicale majeure, ou tout autre facteur selon le jugement du clinicien) devraient recevoir une héparine de faible poids moléculaire à dose prophylactique pour au moins 4 mois puis ASA 80 mg po die pour le reste de la durée de IMiDs, à l'arrêt de l'héparine de faible poids moléculaire. Pour les patients qui sont déjà anticoagulés avec du coumadin à dose thérapeutique ($INR \geq 2,0$), il peuvent maintenir cette anticoagulation. Le coumadin à dose fixe est également une alternative à une héparine de faible poids moléculaire prophylactique, s'il y avait une contre-indication [Palumbo, J Clin Oncol 2011](#). Pour les patients à risque standard de thrombose, l'ASA 80 mg po die est appropriée. Lors de l'utilisation des IMiDs en monothérapie (maintenance ou non), bien que le risque thrombotique soit faible sans thromboprophylaxie (de l'ordre de 6%), il est recommandé d'administrer l'ASA 80 mg po die, à moins de contre-indication. Cette thromboprophylaxie doit se poursuivre pour toute la période de traitement avec IMiDs et empiriquement jusqu'à 4 semaines de la fin du traitement.

Prophylaxie infectieuse

Utilisation des antibiotiques

L'utilisation d'antibiotique prophylactique est un sujet de controverse lors du traitement du myélome multiple. Pour les patients sous Lenalidomide en combinaison avec de hautes doses de Dexaméthasone (administration de Dexaméthasone en séries de plusieurs jours de façon répétitive), il est recommandé de prescrire une antibioprofylaxie. Une quinolone (Levofloxacin 500 mg die) ou une pénicilline (Amoxicilline 500 mg bid) sont de bons choix. Le Triméthoprim-Sulfaméthoxazole 160/400 mg 3 fois par semaine est une alternative, mais en raison de l'augmentation de l'incidence de rash, cette option ne devrait pas être privilégiée. Ces antibiotiques peuvent être cessés lorsque la dose de dexaméthasone est réduite (dose hebdomadaire). Pour les protocoles plus agressifs et intensifs comme le VAD, le DT-PACE et le DCEP, ces même antibiotiques en prophylaxie sont indiqués. Dans cette situation, le Triméthoprim-Sulfaméthoxazole peut être privilégié sauf pour le DT-PACE, en raison de la Thalidomide et de l'augmentation de l'incidence de rash. Les patients sous Bortezomib devraient recevoir une prophylaxie antivirale, tel le Valacyclovir à 500 mg po die ou l'Acyclovir 400 mg po bid jusqu'à 4 semaines post fin de traitement. Pour les patients qui présentent des infections à streptocoque pneumoniae malgré la vaccination, il faut envisager une prophylaxie avec antibiotique (Amoxicilline).

Vaccination

Tous les patients avec un diagnostic de myélome multiple devraient être vacciner tôt durant l'évolution de leur malade. Il est difficile en pratique d'identifier le moment optimal de la vaccination. Pour la vaccination annuelle contre le virus de l'influenza, il est recommandé à chaque automne. L'entourage devrait également être vacciné. Pour les autres vaccins, les patients devraient idéalement être en rémission, sans traitement actif afin d'obtenir une protection immune optimale. En général, cette situation existe après le traitement de première ligne. Pour les patients qui reçoivent un traitement d'entretien, le Lenalidomide semble augmenter la réponse immunitaire aux vaccins [Noonan, Clin Cancer Des](#)

- Vaccination pour le streptocoque pneumoniae : PPSV23 (pneumovax) à répéter après 3 à 5 ans
- Vaccination pour l'haemophilus influenzae Act-HIB pour une dose
- La vaccination contre l'hépatite B peut être considérée devant le risque d'insuffisance rénale et de dialyse
- Éviter les vaccins vivants atténués, sauf si myélome multiple indolent ou myélome symptomatique en rémission complète et > 6 mois de la dernière chimiothérapie.
 - Ces vaccins peuvent être administrés à l'entourage des patients. Il faut par contre éviter les contacts directs pour 4 à 6 semaines après ces vaccins.

Utilisation des gammaglobulines

Ces immunoglobulines sont principalement des IgG provenant d'un pool de plasma humain. Elles peuvent être utilisées en présence d'une hypogammaglobulinémie significative (IgG < 5 g/L) et d'infections sérieuses (nécessitant une hospitalisation ou des antibiotiques) malgré la vaccination ± antibioprophylaxie. Elles sont recommandées à 400 mg/kg i.v. chaque mois pour une période de 1 an, puis réévaluer selon la situation clinique (cesser lorsque la maladie est bien contrôlée en l'absence d'infection à répétition).

Utilisation des facteurs de croissance granulopoïétiques

Le G-CSF est utilisé lors de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques en vue de l'autogreffe. Avec les chimiothérapies (en particulier avec le Lenalidomide et le Pomalidomide), lorsque la neutropénie (décompte de neutrophile < $1 \times 10^9/L$) est la seule toxicité limitant la dose, il est approprié d'ajouter le G-CSF plutôt que de réduire la dose. Dans ce contexte, on recommande le G-CSF à 300 µg s.c. à une fréquence nécessaire pour maintenir les neutrophiles au-delà de ce seuil (en général 1 à 2 fois par semaine). De plus, pour les protocoles plus agressifs et intensifs comme le VAD, le DT-PACE et le DCEP, le G-CSF est recommandé.

Suivi de la maladie

Pour les patients atteints d'un myélome multiple indolent

- **Fréquence du suivi :**
 - Après 2 à 3 mois du diagnostic;
 - Si stable, chaque 4 mois pour la première année;
 - Si stable, chaque 6 mois par la suite.
- **Bilan au suivi :**
 - Formule sanguine complète, créatinine, calcémie, albumine, lactate déshydrogénase, β 2-microglobuline, dosage des immunoglobulines;
 - Électrophorèse/Immunofixation des protéines sériques, recherche de Bence-Jones ou dosage des chaînes légères libres sériques selon la maladie mesurable;
 - Série osseuse si douleurs osseuses nouvelles ou évolutives \pm scan ou IRM selon le jugement clinique;
 - Autres selon le jugement clinique.

Pour les patients atteints d'un myélome multiple symptomatique

Patients sous traitement

- **Fréquence du suivi :**
 - À chaque jour 1 de chaque cycle :
 - Formule sanguine complète, créatinine, calcémie, albumine, lactate déshydrogénase, β 2-microglobuline, dosage des immunoglobulines;
 - Électrophorèse/Immunofixation des protéines sériques, recherche de Bence-Jones ou dosage des chaînes légères libres sériques selon la maladie mesurable;
 - Autres selon le jugement clinique;
 - Une visite médicale est nécessaire le jour ou dans les jours précédant chaque nouveau cycle pour un questionnaire et examen physique afin de s'assurer que le traitement se déroule correctement.
 - Formule sanguine complète avant chaque dose de Bortezomib;
 - Formule sanguine complète au jour 15 des 3 premiers cycles de Lenalidomide ou Pomalidomide;
 - Formule sanguine complète après 2-3 semaines pour les premiers cycles des protocoles incluant le Melphalan, afin d'ajuster la dose pour obtenir un nadir du décompte des

neutrophiles à environ $1,5 \times 10^9/L$;

- En présence d'un plasmocytomes osseux ou extra-osseux initialement, l'imagerie médicale de contrôle (CT scan ou résonance magnétique) est recommandée selon le jugement clinique.

En présence de la disparition de la paraprotéine, afin de confirmer une rémission complète, une ponction-aspiration ± biopsie ostéoméduillaire, une série osseuse, de même que l'imagerie médicale de contrôle (CT scan ou résonance magnétique) si présence de plasmocytomes osseux ou extra-osseux initialement sont nécessaires.

Patient sous observation post-traitement

- Fréquence du suivi
 - Chaque 8 à 12 semaines selon le jugement clinique.
- Bilan au suivi :
 - Formule sanguine complète, créatinine, calcémie, albumine, dosage des immunoglobulines, β_2 -microglobuline;
 - Électrophorèse/Immunofixation des protéines sériques, recherche de Bence-Jones ou dosage des chaînes légères libres sériques selon la maladie mesurable;
 - Série osseuse si signes de progression ou si douleurs osseuses nouvelles ou évolutives. Il peut être également approprié de faire une série osseuse annuellement, même en l'absence de symptomatologie osseuse ou de signe de progression;
 - Autres selon le jugement clinique.

Patients en récurrence

Un bilan similaire au diagnostic est recommandé :

- Formule sanguine complète, frottis sanguin, urée, créatinine, électrolytes, calcémie, phosphore, phosphatase alcaline, albumine, β_2 -microglobuline, lactate déshydrogénase, acide urique, immunofixation des protéines sériques, recherche de Bence Jones, dosage des chaînes légères libres sériques, dosage des immunoglobulines, coagulogramme, bilan hépatique incluant les transaminases et la bilirubine. Dans le cas d'une femme jeune en âge de procréer, il faut ajouter une β -hCG;

- Série osseuse ± scan ou résonance magnétique selon les symptômes ou signes physiques;
- Ponction-aspiration ± biopsie ostéomédullaire (inclure la génétique pour les patients qui étaient à bon risque préalablement sur la base de la génétique).

Pour toute question ou commentaire sur le document, [veuillez communiquer avec un membre](#) de l'équipe de la Chaire sur le myélome multiple.