

GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE

**Tumeur maligne, affection maligne du tissu
lymphatique ou hématopoïétique**
Myélome multiple

Décembre 2010

Ce document s'inscrit dans un double dispositif :



La mise en œuvre de parcours de soins de qualité pour l'ensemble des ALD

Élaborer pour chaque maladie 3 documents complémentaires et cohérents : un guide pour le médecin traitant, une liste d'actes et de prestations support du protocole de soins ALD et un guide patient.



La mise en œuvre du Plan cancer 2009-2013

Mesure 18

Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant.

Action 18.2

Conforter la fonction de proximité du médecin traitant pendant la phase thérapeutique aiguë et lors de la période de surveillance.

Ce document est téléchargeable sur
www.has-sante.fr et sur www.e-cancer.fr

Haute Autorité de Santé
Service communication

2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex
Tél. : + 33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : + 33 (0)1 55 93 74 00

Institut National du Cancer

52 avenue André Morizet – 92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. : + 33 (0)1 41 10 50 00 – Fax : + 33 (0)1 41 10 50 20

Sommaire

Liste des abréviations	4
Objectifs et méthode	5
Points clés	6
1. Introduction.....	7
2. Diagnostic et bilan initial	9
3. Prise en charge thérapeutique	16
4. Suivi	27
5. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers.....	30
Annexe 1. Liste des participants	34
Annexe 2. Stade selon la classification de Durie-Salmon.....	40
Annexe 3. Prescription et encadrement réglementaire	41
Annexe 4. Prise en charge de la douleur	42
Annexe 5. Critères de l'IMWG relatifs à la réponse au traitement du myélome multiple	43
Annexe 6. Références.....	45

Mise à jour des guides et listes ALD

Les guides médecin élaborés par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) sont révisés tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la liste des actes et prestations (LAP) est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site Internet de la HAS (www.has-sante.fr) et celui de l'INCa (www.e-cancer.fr)

Liste des abréviations

Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARS	Agence régionale de santé
ASE	Agent stimulant l'érythropoïèse
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CRAB	Critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse)
CRP	C-réactive protéine
EPP	Électrophorèse des protéines plasmatiques
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FDG	5-fluoro-2-désoxy-glucose
G-CSF	« <i>Granulocyte-colony stimulating factor</i> » Facteur de croissance hématopoïétique
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
Ig	Immunoglobuline
INCa	Institut national du cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste des actes et prestations
MGUS	« <i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i> » Gammopathie monoclonale de signification indéterminée
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPS	Programme personnalisé de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPC	Recommandations pour la pratique clinique
RSI	Régime social des indépendants
SSIAD	Service de soins infirmiers à domicile
SSR	Service de soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
USP	Unité de soins palliatifs
VS	Vitesse de sédimentation

Objectifs et méthode

L'objectif de ce guide, adressé aux médecins traitants (loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie), est d'explicitier la prise en charge optimale et **le parcours de soins des patients admis en ALD pour myélome multiple**. Au 31 décembre 2008, 15 586 patients étaient en ALD pour myélome multiple et tumeurs à plasmocytes (régime général).

Ce guide est destiné au médecin traitant. Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire avec l'appui d'un groupe de lecture en conformité avec la méthode HAS¹. Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus disponibles datant de moins de 5 ans, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. Les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'AMM et les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture par l'Afssaps.

Un guide ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_458877/methode-d-elaboration-des-guides-d-affections-de-longue-duree-ald-a-destination-des-medecins-et-des-listes-des-actes-et-prestations

Points clés

1. L'âge au diagnostic d'un myélome est environ de 70 ans.
2. Le myélome est en règle générale précédé d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) qui ne représente pas une urgence mais qui doit être surveillée. Les MGUS sont 100 fois plus fréquentes que le myélome multiple, leur évolution vers un myélome multiple est de 1 % par an.
3. **Le myélome multiple doit être évoqué devant une VS élevée avec CRP normale.** Il peut aussi se révéler par des symptômes (douleurs osseuses le plus souvent) voire dans le cadre d'une urgence (fractures pathologiques, compression médullaire, insuffisance rénale aiguë, hypercalcémie maligne, infections) ou par une anémie non expliquée. Dans 20 % des cas, il est asymptomatique et découvert lors d'un examen sanguin ou d'imagerie osseuse.
4. Le bilan initial comprend la détection, à l'électrophorèse des protéines sériques ou urinaires, d'un pic correspondant à une immunoglobuline monoclonale. Le myélogramme confirme le diagnostic en mettant en évidence une infiltration plasmocytaire pathologique. Un bilan radiologique est indispensable.
5. En l'absence de symptôme, aucun traitement n'est nécessaire. Une surveillance clinique, biologique et radiologique est réalisée tous les 3 à 6 mois. Lorsque le myélome est symptomatique, le traitement dépend essentiellement de l'âge. Chez les patients de moins de 65 ans, il associe une chimiothérapie d'induction puis une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe. Chez les patients de plus de 65 ans, le traitement repose sur une chimiothérapie. Le pronostic du myélome est amélioré par l'utilisation de nouvelles molécules (thérapies ciblées).
6. Le myélome tend à devenir une maladie chronique qui nécessite un suivi à vie associant l'hématologue et le médecin généraliste. Ce suivi est clinique, biologique et radiologique. Le rythme diffère selon le stade de la maladie et son évolution.
7. Pour prévenir l'apparition ou l'aggravation d'une insuffisance rénale, il faut éviter toute déshydratation associée à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et aux examens radiologiques avec injection de produits iodés.
8. La reprise évolutive, quasi constante, peut être osseuse ou biologique, quel que soit le site initialement atteint.

1. Introduction

Épidémiologie

Environ 5 000 nouveaux cas de myélome multiple (MM) sont diagnostiqués en France² chaque année dont 54 % chez l'homme. Le myélome multiple représente moins de 2 % de l'ensemble des cancers et 10 à 12 % des hémopathies malignes.

L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et de 74 ans chez les femmes. Le myélome multiple peut également toucher les sujets plus jeunes puisque 2,8 % des cas sont diagnostiqués avant 40 ans.

En 2005, la survie relative à 5 ans était environ de 40 %³. L'utilisation de nouvelles molécules (thalidomide, lénalidomide, bortezomib) devrait améliorer cette survie.

Facteurs de risque

Les données sur les facteurs de risque du myélome multiple sont controversées. Seules les radiations ionisantes⁴, liées à des expositions accidentelles, sont reconnues comme facteur de risque avéré.

Les facteurs de prédisposition génétique sont en cours d'évaluation⁵.

² Estimation nationale issue d'une modélisation des données d'incidence observées jusqu'en 2005 : « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 ; fiche Myélome multiple et maladies immunoprolifératives INVS » : http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/donnees_localisation/myelome_multiple.pdf

³ « Survie attendue des patients atteints des cancers en France : état des lieux » ; INCa ; avril 2010 : <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/360/4211-survie-des-patients-atteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>

⁴ Alexander DD 2007.

⁵ Durie B 2008.

Formes cliniques

Le myélome multiple (ou maladie de Kahler) est une hémopathie maligne due à la prolifération tumorale de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse. Les plasmocytes tumoraux produisent une immunoglobuline monoclonale ou un fragment d'immunoglobuline monoclonale (chaîne légère libre) qui peut être décelé dans le sang et/ou dans les urines. Le myélome multiple est précédé par un état « prémyélomateux indolent » (99 % des cas) nommé gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS)⁶ et/ou par un plasmocytome solitaire osseux.

Dans le cas des MGUS⁷, un pic monoclonal modéré est constaté sans aucun signe clinique, radiologique ou biologique. La présence d'un MGUS est décelée chez 3 à 4 % de la population générale après 50 ans. Les principaux arguments qualifiant un MGUS sont⁸ :

- la taille du pic (généralement < 30g/L) ;
- une infiltration plasmocytaire osseuse < 10 % ;
- le caractère asymptomatique ;
- la conservation des immunoglobulines polyclonales ;
- la stabilité dans le temps.

L'évolution vers un myélome est de l'ordre de 1 % par an. Ainsi à 25 ans de suivi, 1/4 des patients développeront un myélome multiple. La surveillance des MGUS se fait tous les 6 à 12 mois. Elle est basée sur :

- un examen clinique ;
- une EPP sérique ;
- une évaluation de la protéinurie des 24 heures et électrophorèse des protéines urinaires si la protéinurie est significative.

Le plasmocytome solitaire osseux (3 à 5 % des néoplasies plasmocytaires)⁹ est une tumeur plasmocytaire localisée qui peut évoluer vers un myélome multiple, le plus souvent dans un délai de 3 à 5 ans.

Seule la prise en charge du myélome multiple est détaillée dans ce guide.

⁶ Weiss BM 2009.

⁷ Les MGUS ne rentrent pas dans le cadre d'une ALD 30.

⁸ Smith A 2006.

⁹ *International Scoring System* 2003.

2. Diagnostic et bilan initial

2.1. Objectifs

- Confirmer une suspicion diagnostique.
- Recueillir, pour guider la décision thérapeutique :
 - les éléments nécessaires pour la classification du myélome selon le type et les critères pronostiques ;
 - les éventuelles comorbidités du patient et contre-indications à certains traitements.
- Annoncer le diagnostic au patient conformément aux préconisations du dispositif d'annonce¹⁰ et lui apporter l'information nécessaire afin qu'il participe activement à sa prise en charge.

L'ensemble des éléments du bilan initial guidera ensuite la décision thérapeutique, discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

2.2. Professionnels impliqués

Le rôle du médecin traitant est essentiel pour dépister la maladie et pour initier la démarche diagnostique en lien avec les autres spécialistes, notamment : l'hématologue, le rhumatologue, le neurologue, le néphrologue, le biologiste, le radiologue, le pathologiste, l'oncologue médical, l'oncologue radiothérapeute, le chirurgien orthopédique, le neurochirurgien, l'interniste et le gériatre.

D'autres professionnels paramédicaux peuvent être impliqués : infirmière, psychologue, assistant social.

2.3. Circonstances de découverte

Le myélome multiple peut être évoqué devant des symptômes, ou être découvert lors d'examen biologiques ou radiologiques.

Symptômes évocateurs de myélome multiple

Le plus souvent, le myélome multiple symptomatique est évoqué devant des douleurs osseuses ou rachidiennes typiquement persistantes non calmées par le repos ni par les antalgiques de palier I, II, ou III.

¹⁰ Chapitre 5 : Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers.

Parfois, le myélome multiple est découvert dans le cadre d'une urgence thérapeutique, notamment en cas de :

- fractures pathologiques, en particulier vertébrales ;
- signes neurologiques compressifs médullaires ou radiculaires ;
- signes d'insuffisance rénale aiguë ;
- signes d'hypercalcémie.

Plus rarement, le myélome multiple est évoqué devant les signes cliniques suivants :

- infection(s) bactérienne(s) récurrente(s) ou persistante(s) ;
- signes suggérant une amylose (syndrome du canal carpien, signes de neuropathie périphérique, syndrome néphrotique, signes d'insuffisance cardiaque, troubles du rythme, signes d'hypotension orthostatique, etc.).

Exceptionnellement, le myélome multiple symptomatique est révélé par un syndrome d'hyperviscosité sanguine (principalement un déficit neurosensoriel non expliqué).

En l'absence de symptôme clinique, la suspicion de myélome multiple se fait au cours d'un bilan de santé ou d'un examen sanguin systématique.

Les signes biologiques pouvant suggérer un myélome multiple sont :

- **une vitesse de sédimentation (VS) élevée avec CRP normale.** La VS est évocatrice si elle est très augmentée en l'absence de contexte inflammatoire ou infectieux évident ;
- une anémie typiquement normochrome, normocytaire, arégénérative ;
- une augmentation de la protidémie. Elle impose une EPP sérique pour déceler la présence d'un pic d'immunoglobuline qui est identifié dans 85 % des cas.
- Dans 15 % des cas les plasmocytes ne sécrètent que des chaînes légères d'immunoglobuline et l'EPP sérique ne décèle pas de pic mais une hypogammaglobulinémie portant sur les immunoglobulines polyclonales. On retrouve alors des chaînes légères dans les urines sous forme d'une protéinurie dite de Bence-Jones.

La protéinurie de Bence-Jones est mal détectée par les bandelettes réactives. La présence d'une protéinurie chez un sujet d'âge mur impose une électrophorèse des protéines urinaires ;

- une hypercalcémie;
- une insuffisance rénale.

Le myélome peut également être suspecté :

- lors d'un examen d'imagerie (radiographie, scanner, IRM), réalisé pour une autre affection suggérant des lésions ostéolytiques ou d'allure tumorale ;
- lors de la découverte d'une ostéoporose fracturaire qui doit faire rechercher un myélome ;
- dans le cadre d'un suivi d'un MGUS.

2.4. Bilan devant une suspicion de myélome

► Biologie initiale

Devant toute suspicion diagnostique, les examens suivants doivent être réalisés :

- dosage des protéines totales sériques : il recherche un taux de protides totaux augmenté en raison de l'existence d'une immunoglobuline monoclonale ;
- Électrophorèse des protéines sériques¹¹ : recherche d'un pic étroit (ou bande) évoquant la présence d'une immunoglobuline monoclonale, ou d'une hypogammaglobulinémie sans protéine monoclonale (15 % des cas) ;
- en cas de pic monoclonal à l'électrophorèse, une immunofixation des protéines sériques est réalisée à titre diagnostique : elle permet de typer la protéine monoclonale pour sa chaîne lourde et sa chaîne légère. Pour sa chaîne lourde, il s'agit le plus souvent

¹¹ Dans le myélome, la prolifération de plasmocytes anormaux provoque une augmentation de l'anticorps sécrété spécifiquement par les cellules anormales à l'origine du myélome. Cette accumulation de protéine monoclonale se traduit par un pic étroit sur un examen appelé « électrophorèse des protéines sériques ». Le pic sera ensuite caractérisé plus précisément pour savoir quelle est l'immunoglobuline en cause : IgG, IgA, rarement IgD ou exceptionnellement IgE.

d'une IgG (55 % des myélomes multiples) et d'une IgA (25 % des myélomes multiples) ;

- une recherche d'une protéinurie des 24 heures. Dans ce cas, la protéinurie est mal détectée par des bandelettes réactives ; elle est complétée, en cas d'anomalie, par une électrophorèse des protéines urinaires et immunofixation (recherche de la protéine de Bence-Jones) qui peut être, dans certains cas, le seul signe pathologique.

► Biologie complémentaire

Pour évaluer le degré d'urgence de la prise en charge, les examens suivants sont réalisés :

- hémogramme : recherche d'une anémie typiquement normochrome, normocytaire et plus rarement leucopénie et/ou thrombopénie ;
- créatininémie : recherche d'une insuffisance rénale ;
- calcémie avec albuminémie (pour calculer la calcémie corrigée¹²) : recherche d'une hypercalcémie liée à l'ostéolyse.

En cas de découverte d'une immunoglobuline monoclonale, un avis doit être demandé auprès d'un hématologue qui poursuivra le bilan pour confirmer le diagnostic.

2.5. Confirmation du diagnostic

Le diagnostic de myélome multiple est posé en fonction de deux critères :

- la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration

et

- la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %.

¹² Calcémie corrigée = calcémie mesurée - 0,025 (albuminémie - 40) avec calcémie mesurée en mmol/L et albuminémie en g/L.

Le caractère symptomatique du myélome dont dépend l'indication du traitement repose sur l'existence de symptômes cliniques ou d'une atteinte d'organe définie par au moins une des anomalies suivantes (critères CRAB) :

- C : hypercalcémie
- R : insuffisance rénale
- A : anémie
- B : atteinte osseuse (*Bone*)

Les différentes formes cliniques sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 1. Définition des formes cliniques¹³

MGUS	Pas de symptômes [critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée mais < 30 g/L si IgG et plasmocytose médullaire < 10 %
Myélome multiple asymptomatique	Pas de symptômes [pas de critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée à des taux > 30 g/L si IgG ou IgA ou IgD monoclonale et/ou plasmocytose médullaire ≥ 10 %
Myélome multiple symptomatique	Symptômes [critères CRAB]	Immunoglobuline monoclonale détectée dans le sérum et/ou les urines et/ou Plasmocytose médullaire ≥ 10 %

► Myélogramme

Le myélogramme par ponction médullaire est l'examen de référence (prélèvement sternal ou iliaque). Il permet de détecter une infiltration plasmocytaire quantitativement (≥ 10 %) et/ou qualitativement

¹³ Kyle RA 2009.

anormale. Le matériel médullaire permet également l'analyse cytogénétique réalisée à visée pronostique.

2.6. Bilan d'imagerie

Afin d'évaluer l'atteinte osseuse, des examens d'imagerie doivent être réalisés. Ces examens serviront en outre de référence initiale pour l'évaluation de la réponse au traitement.

Le bilan radiographique du squelette est l'examen standard, à la recherche de lésions le plus souvent lytiques. Il comprend des clichés du crâne (F et P), du rachis complet (F et P), du bassin (F), du thorax (F et P) et du gril costal, des humérus et des fémurs (F).

Ce bilan contribue à l'établissement du stade du myélome selon la classification de Durie-Salmon (annexe 2).

D'autres examens sont réalisés en fonction du contexte :

- **L'IRM du rachis et du bassin** doit être réalisée en urgence en cas de suspicion de compression médullaire et/ou radiculaire.

Elle peut aussi être indiquée en cas :

- de plasmocytome apparemment solitaire, et ce indépendamment du site de la lésion ;
 - d'absence de lésions lytiques à l'examen radiologique conventionnel ;
 - de fractures vertébrales afin d'écartier l'hypothèse de fractures ostéoporotiques.
- **La TDM du rachis** peut être indiquée¹⁴ afin :
 - de confirmer la présence d'une compression médullaire et lorsque l'IRM n'est pas réalisable (non disponible ou contre-indication) ;
 - d'évaluer un risque fracturaire.
 - **La TEP au FDG** est en cours d'évaluation.

La scintigraphie au technetium-99m n'a pas d'intérêt diagnostique car, contrairement à la plupart des lésions malignes, les lésions osseuses du myélome ne fixent pas le pyrophosphate de technétium (sauf lorsqu'elles sont fracturaires).

¹⁴ Dans ce cas, l'injection d'un produit de contraste hydrosoluble doit être faite avec des précautions d'hydratation soigneuses.

2.7. Bilan préthérapeutique

Comorbidités

La faisabilité des différentes options de traitement est évaluée en fonction des comorbidités.

Le dosage de la 25-hydroxyvitamine D (D2 + D3) est réalisé afin de rechercher une insuffisance/carence vitaminique D justifiant un traitement spécifique (le myélome et ses traitements étant un facteur de risque de fragilisation osseuse). Une supplémentation vitamino-calcique éventuelle doit être étroitement surveillée en raison du risque d'hypercalcémie.

Un traitement antithrombotique prophylactique doit être instauré en cas de risque lié au patient et/ou à la nature des traitements (dose élevée de dexaméthasone, ou de chimiothérapie associant thalidomide ou lénalidomide, à la doxorubicine et à la dexaméthasone).

Facteurs pronostiques

Deux classifications du myélome multiple sont, à ce jour, disponibles :

- la classification de Durie-Salmon permettant de guider le choix des options thérapeutiques (cf. annexe 2) ;
- la classification internationale (ISS) de valeur pronostique basée sur les taux de β_2 -microglobulinémie et d'albuminémie (cf. tableau 2).

Tableau 2. Score pronostique international (ISS)¹⁵

	Stade I	Stade II	Stade III
Critères	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L et Albumine > 3,5 g/dL	β_2 -microglobuline < 3,5 mg/L et albumine < 3,5 g/dL ou 3,5 mg/L < β_2 -microglobuline < 5,5 mg/L	β_2 -microglobuline > 5,5 mg/L
Survie médiane ¹⁶	62 mois	45 mois	29 mois

¹⁵ International Scoring System 2003.

3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

La prise en charge est présentée au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord mutuel. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient (cf. chapitre 5, Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers).

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend (cf. annexe 3).

La participation à des essais cliniques doit être encouragée, dans le cadre de la loi relative aux recherches biomédicales n° 2004-806 du 9 août 2004. Un registre actualisé des essais cliniques français en cancérologie est disponible sur le site de l'Institut National du Cancer¹⁷.

La chirurgie, la radiothérapie des cancers et la chimiothérapie doivent être réalisées au sein d'établissements disposant de l'autorisation de traiter les cancers selon le dispositif d'autorisation défini par l'article R.6123-87 du Code de la santé publique, incluant les critères définis par l'Institut National du Cancer¹⁸.

Tout patient âgé de 75 ans et plus devrait bénéficier d'une évaluation gériatrique, avant la présentation de son dossier en RCP, afin de conduire le traitement le plus adapté.

¹⁶ Données 2003-2005. Le pronostic du myélome multiple tend à s'améliorer grâce aux nouvelles molécules.

¹⁷ <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques>

¹⁸ L'ensemble des établissements autorisés et des critères d'autorisation est disponible sur le site de l'INCa : <http://www.e-cancer.fr/soins/actions-pour-les-etablissements-et-la-medecine-de-ville/offre-de-soins-hospitaliere-en-cancerologie/cartographie>

3.1. Objectifs

- Conduire un traitement adapté au patient et à sa maladie.
- Préserver la qualité de vie : la proposition de soins de support¹⁹, en particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse, ne doit pas être oubliée.
- Informer le patient de la chronicité de la maladie, des risques évolutifs, de la nature des traitements envisageables ainsi que des risques de iatrogénie. Les différentes options thérapeutiques doivent être exposées au patient, avec leurs avantages et inconvénients pour une décision éclairée.
- Accompagner le patient et son entourage dans l'acquisition de savoirs et le maintien des compétences dont ils ont besoin pour participer à la prise en charge et gérer au mieux la maladie.

3.2. Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et nécessite un service spécialisé, elle concerne notamment :

- le médecin généraliste, l'hématologue et le médecin spécialiste en transplantation de cellules souches hématopoïétiques, l'oncologue médical, l'oncologue radiothérapeute, le radiologue, le pathologiste, le biologiste, l'anesthésiste, le chirurgien orthopédique, le neurochirurgien, le rhumatologue, le néphrologue, le spécialiste des soins palliatifs et de la douleur, le neurologue, l'interniste, le gériatre, le cardiologue, le spécialiste de médecine physique, le dentiste et le stomatologue.
- D'autres professionnels sont impliqués : l'infirmier, le psychologue, le kinésithérapeute, l'orthésiste et l'assistant social.

Le médecin traitant assure la coordination des soins et assure la surveillance du patient en ambulatoire en lien avec l'équipe spécialisée. D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), unité de soins palliatifs (USP), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical).

¹⁹ Chapitre 5 : Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers ».

3.3. Traitements disponibles

Les traitements utilisables comportent :

- des chimiothérapies éventuellement complétées ou associées à une autogreffe ;
- des traitements symptomatiques.

3.3.1. Chimiothérapie

Elle doit être débutée uniquement chez les patients présentant **un myélome symptomatique** c'est-à-dire avec atteinte de la fonction de certains organes (critères CRAB : l'hypercalcémie, l'insuffisance rénale, l'anémie et l'atteinte osseuse).

Les molécules les plus utilisées incluent à l'heure actuelle (septembre 2010) la dexaméthasone, la prednisone, le melphalan, le thalidomide, le lénalidomide et le bortezomib.

3.3.2. Autogreffe de cellules souches sanguines

La procédure d'autogreffe permet d'administrer une chimiothérapie à doses beaucoup plus fortes. Pour cette autogreffe les cellules souches sont recueillies au cours d'une cytophérèse avant la chimiothérapie intensive puis sont congelées et sont réinjectées une fois le traitement intensif terminé.

3.3.3. Traitement symptomatique

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques, en lien avec l'équipe spécialisée. En effet, le myélome multiple s'accompagne de symptômes et de complications fréquentes dont certaines nécessitent une prise en charge en urgence.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées dans la prise en charge des traitements symptomatiques : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation antidouleur, avec des prestataires de services (nutrition, matériel médical), services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

Les principaux symptômes et leur prise en charge sont les suivants :

- **La douleur** (cf. annexe 4) dont la prise en charge peut comprendre :
 - des antalgiques, sachant que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison du risque d'insuffisance rénale ;
 - éventuellement, une radiothérapie sur les lésions osseuses parfois également indiquée en prévention d'un risque fracturaire ou compressif ;
 - les bisphosphonates qui peuvent avoir un effet antalgique ;
 - le traitement des complications fracturaires qui doit obéir aux règles de l'orthopédie classique car même pathologiques ces fractures peuvent consolider.
- En cas de **fracture du rachis**, le patient doit être hospitalisé en urgence pour une évaluation neurologique et radiologique et une prise en charge multidisciplinaire. Pour les localisations autres que le rachis, une consultation en urgence auprès d'un chirurgien orthopédiste est nécessaire pour préciser le traitement, son degré d'urgence, et assurer une contention de la fracture dans un but antalgique et afin de prévenir les complications.
- L'apparition de signes de **compression médullaire ou radiculaire** représente une urgence et nécessite un traitement d'urgence en milieu spécialisé.
- **Une hypercalcémie** qui nécessite une hospitalisation d'urgence et un traitement par **bisphosphonates**. Trois molécules de bisphosphonates sont indiquées dans le myélome multiple : acide pamidronique (i.v.), acide zoledronique (i.v.) et acide clodronique (*per os*). Leur utilisation et la conduite à tenir en cas d'insuffisance rénale doivent être conformes au résumé des caractéristiques du produit.

L'utilisation de bisphosphonates peut induire les effets indésirables suivants :

- syndrome pseudo-grippal (pour les bisphosphonates IV) ;
- ostéonécrose des maxillaires (bilan et mise en état bucco-dentaires recommandés²⁰) ;

²⁰ Recommandations de la HAS : « Comme pour tous les bisphosphonates, le risque d'ostéonécrose de la mâchoire impose d'effectuer un bilan bucco-dentaire avant le traitement. Pendant celui-ci, des soins adaptés et une surveillance au moins une fois par an seront

- complications gastro-intestinales (pour les bisphosphonates *per os*) ;
- hypocalcémie : elle ne nécessite habituellement pas de supplémentation.
- **Une anémie** : transfusion de culots érythrocytaires (si symptomatique) et/ou indication des agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine).
- **Une thrombopénie** : transfusion de plaquettes (si symptomatique) et ajustement des doses de chimiothérapie.
- **Une neutropénie** : La prophylaxie par G-CSF est recommandée chez les patients à haut risque²¹.
- **Des thromboses veineuses** : le risque lié à la maladie est majoré par le thalidomide et le lénalidomide qui peuvent nécessiter une prophylaxie antithrombotique menée selon les recommandations de l'INCa²². Il ne faut pas hésiter à prescrire une échographie Doppler à la moindre suspicion de thrombose veineuse profonde.
- **Une insuffisance rénale aiguë** : faire rapidement la part d'une poussée réversible (notamment par réhydratation) et d'une aggravation par néphrite tubulo-interstitielle aiguë justifiant l'hémodialyse et un avis néphrologique rapide.
- **Des infections** : le risque est majoré par la chimiothérapie. La prise en charge peut nécessiter une hospitalisation en urgence. Il ne faut pas hésiter à initier le traitement antibiotique en cas d'infection ORL ou de pneumopathie et le traitement antiviral en cas d'herpès. En prévention, les immunoglobulines intraveineuses et une vaccination antigrippale peuvent être indiquées.

assurés ; le patient sera averti de la nécessité de signaler à son médecin ou à son dentiste toute anomalie dentaire (mobilité) ou gingivale (douleur, gonflement)» (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/08-106_bat_ime_fm_aclasta.pdf).

²¹ Évaluation du risque en fonction de l'âge, l'histoire médicale, les caractéristiques de la maladie et sur la myélotoxicité de la chimiothérapie.

²² <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support>

3.4. Stratégies thérapeutiques

Les stratégies thérapeutiques sont définies en fonction de l'état clinique du patient et de son âge.

3.4.1. Patients asymptomatiques

En dehors de protocoles de recherche, les patients asymptomatiques relèvent d'une abstention thérapeutique avec surveillance régulière de l'évolution de la maladie. Un traitement peut être discuté en cas de myélome de stade I (selon la classification de Durie - Salmon) rapidement progressif.

3.4.2. Patients symptomatiques jeunes (≤ 65 ans)

À ce jour, le schéma de référence associe :

- une chimiothérapie de réduction tumorale ; elle est généralement basée sur une association d'un corticoïde, d'un alkylant et/ou de thalidomide, de bortezomib, administré selon des séquences jusqu'à obtention d'une réponse maximale, généralement durant 2 à 4 mois ;
- puis un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques autologues dans le sang en vue d'une autogreffe ;
- puis une intensification chimiothérapique suivie d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues (autogreffe).

La durée de l'ensemble de ce traitement est d'environ 6 mois.

Des études sont en cours sur l'intérêt d'un traitement de consolidation et/ou d'entretien.

Le traitement des symptômes est également assuré (cf. § 3.3.3).

3.4.3. Patients symptomatiques âgés (> 65 ans)

Le schéma de référence comporte une chimiothérapie sans intensification par autogreffe. À ce jour, il existe deux traitements de référence :

- l'association « melphalan-orednisone-thalidomide²³ » (MPT)²⁴ ;
- l'association « melphalan-prednisone-bortezomib » (MPV) (étude VISTA²⁵).

Ces traitements sont administrés selon des cycles tous les 28 jours.

Ils sont poursuivis jusqu'à obtention d'une réponse maximale (généralement après plusieurs cycles) et peuvent durer entre 12 et 18 mois.

La réponse au traitement est évaluée sur la diminution du pic monoclonal dès les premiers cycles et en fin de traitement. En l'absence de réponse, un protocole de deuxième ligne sera proposé.

3.4.4. Évaluation de la réponse au traitement

La réponse au traitement est déterminée par le spécialiste selon les critères de l'IMWG (*International Myeloma Working Group*²⁶) (cf. annexe 5). Les tests suivants sont réalisés :

- quantification du composant monoclonal par électrophorèse des protéines sériques (+/- urinaires) ;
- dosage sérique des chaînes légères libres, uniquement pour les myélomes à chaînes légères ou non excrétants.

Lorsque l'immunoglobuline monoclonale n'est plus détectable dans le sérum ni dans les urines, l'affirmation de la rémission complète nécessite un myélogramme.

L'évaluation de la réponse au traitement, par la TEP-FDG et l'IRM, fait l'objet d'études cliniques en cours.

²³ Le thalidomide bénéficie d'une prise en charge dérogatoire (article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale) pour l'indication suivante : « traitement des patients présentant un myélome réfractaire et/ou en rechute après au moins une ligne thérapeutique ayant comporté des alkylants. Chez les patients ayant reçu du thalidomide en 1^{re} ligne, l'utilisation, en 2^e ligne du thalidomide est envisageable si la rechute survient plus de 3 mois après l'arrêt du traitement initial et en l'absence de neuropathies induites ».

²⁴ Facon T 2007. Hulin C 2009.

²⁵ San Miguel JF 2008.

²⁶ Kyle RA 2009.

3.5. Complications des traitements

3.5.1. Chimiothérapie (cf. tableau 3)

Les principaux effets indésirables sont :

- des infections ;
- des nausées, vomissements, diarrhées ;
- une hématotoxicité ;
- une asthénie ;
- une alopecie ;
- des neuropathies périphériques et/ou des troubles de l'audition (acouphènes, hypoacousie) ;
- un risque de thrombose veineuse profonde.

En cas de corticothérapie, des complications (diabète, rétention sodée, amyotrophie, excitabilité ou dépression...) sont observées surtout chez les sujets âgés. Les décompensations diabétiques sont particulièrement fréquentes.

En cas d'administration de thalidomide,

- une surveillance des patients est particulièrement recommandée en se conformant au résumé des caractéristiques du produit ;
- le risque de tératogénicité est accru, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître après exposition pendant la grossesse. Le thalidomide ne doit en aucun cas être utilisé chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, sauf si toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont remplies. Les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être remplies par tous les patients, et concernent à la fois les hommes et les femmes ;
- le risque de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire est majoré par le thalidomide ;
- le risque de neuropathies périphériques est augmenté (toxicité cumulative) ;
- de la constipation et de la somnolence sont observées (la prise de médicament est recommandée le soir) ;

- le risque de syndrome de lyse tumorale, de syncope et de bradycardie est augmenté²⁷.

Le lénalidomide étant structurellement proche du thalidomide, un programme de prévention des grossesses est également nécessaire.

Tableau 3. Effets indésirables les plus fréquents des molécules les plus utilisées dans le traitement du myélome multiple

Molécule	Effets indésirables
Thalidomide	Événements thrombo-emboliques Somnolence, constipation Neuropathies périphériques ²⁸ Tératogénicité
Léналidomide	Somnolence, constipation Événements thrombo-emboliques Tératogénicité
Bortezomib	Neuropathies périphériques Hypotension Diarrhée

3.5.2. Autogreffe

Les complications immédiates sont peu graves (infections, mucite et troubles digestifs). Certaines de ces complications peuvent nécessiter une prise en charge nutritionnelle et sont rapidement résolutives.

À plus long terme le risque de développer un syndrome myélodysplasique n'est pas nul.

²⁷ Résumé des caractéristiques du produit.

²⁸ Engourdissement, picotements ou douleurs dans les bras, les mains, les jambes et/ou les pieds.

3.6. Éducation thérapeutique du patient et adaptation du mode de vie

L'éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à accompagner le patient dans l'acquisition de compétences d'autosoins et d'adaptation, et à prévenir les complications évitables. L'ETP contribue à l'amélioration ou au maintien de l'état de santé du patient, de sa qualité de vie et de celle de ses proches.

L'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui permettent au patient :

- de comprendre sa maladie, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- de s'informer sur les précautions à prendre notamment :
 - éviter la déshydratation,
 - signaler sa maladie systématiquement avant toute investigation de radiodiagnostic si celle-ci nécessite l'injection de produit hydrosoluble iodé,
 - ne pas recourir à des thérapeutiques manuelles sans avis médical,
 - prévenir les thromboses veineuses notamment en cas de déplacement en avion,
 - assurer une bonne hygiène dentaire,
 - adapter son régime alimentaire (si corticothérapie),
 - éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens,
 - pour les porteurs d'une chambre implantable, éviter certaines activités sportives, telles que la chasse, les sports de combat, le tennis et le golf ;
- d'améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire en particulier pour mieux soulager des symptômes ;
- de participer à la planification du suivi après le traitement ;
- d'être sensibilisé aux signes de reprise évolutive ;
- chez les patients en âge de procréer, de connaître la possibilité de consultation spécialisée en fertilité ;
- de faire face à des changements de son mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) ;

- d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

En outre, une information sera fournie :

- sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux²⁹ ;
- sur les organismes, dont les associations de patients, pouvant soutenir les patients et leur entourage et les aider à faire connaître et valoir leurs droits.

²⁹ Démarches sociales et cancer (2009) : <http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-cancer-info-pour-les-patients>

4. Suivi

4.1. Objectifs

- Détecter les effets indésirables liés au traitement.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Détecter les reprises évolutives.
- Veiller à la qualité de vie.
- Faciliter la réinsertion professionnelle pour les patients en activité.

4.2. Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués peuvent être nombreux en fonction des complications : le médecin généraliste, l'hématologue, le médecin spécialiste en transplantation de cellules souches hématopoïétiques, l'oncologue médical, l'oncologue radiothérapeute, le radiologue, le pathologiste, le biologiste, l'anesthésiste, le chirurgien orthopédique, le neurochirurgien, le rhumatologue, le néphrologue, le spécialiste des soins palliatifs et de la douleur, le neurologue, l'interniste, le gériatre, le cardiologue, le spécialiste de médecine physique, le dentiste et le stomatologue, l'infirmier, le psychologue, le kinésithérapeute, l'orthésiste et l'assistant social.

En pratique le suivi est assuré dans le cadre d'une collaboration entre le médecin traitant et le médecin spécialiste.

4.3. Modalités du suivi

Le myélome multiple est une maladie qui tend à devenir chronique, nécessitant un suivi à vie.

► Suivi du myélome multiple

Le suivi est fondé sur l'examen clinique et sur des examens complémentaires sanguins, urinaires et radiologiques.

Examens sanguins	Examens urinaires	Examens radiologiques
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hémogramme ▪ Calcémie ▪ Fonction rénale ▪ Électrophorèse des protéines sériques³⁰ ▪ Dosage des chaînes légères libres (pour les myélomes à chaînes légères et les myélomes non excréteurs) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Protéinurie des 24 heures pour les myélomes à chaînes légères 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiographies du squelette

Le rythme du suivi diffère selon le stade de la maladie.

Stade	Myélome asymptomatique	Myélome symptomatique	
		Si traitement carcinologique, le rythme dépend du traitement et de la réponse à ce traitement	Hors traitement carcinologique, bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois
Suivi biologique	Bilan sanguin et urinaire tous les 3 à 6 mois		
Suivi radiologique	Rythme de surveillance des lésions osseuses axiales et périphériques défini par le spécialiste		

³⁰ Il est inutile de procéder à chaque examen de suivi à une immunofixation. De même, le dosage dit pondéral des immunoglobulines n'a aucun intérêt pour le suivi car sujet aux artéfacts en cas d'immunoglobuline monoclonale.

► Prévention et dépistage d'un second cancer

Pour les patients âgés de 50 à 74 ans, il est recommandé de réaliser un test de dépistage tous les 2 ans dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer du côlon.

Pour les femmes âgées de 50 à 74 ans, il est recommandé de réaliser une mammographie tous les 2 ans dans le cadre du programme national de dépistage organisé du cancer du sein.

► Prise en charge médicale globale

Le myélome multiple peut atteindre de multiples organes et touche plus particulièrement la personne âgée. Le suivi du myélome s'intègre donc dans une prise en charge médicale globale qui prend en compte notamment les principales complications du myélome (la douleur, l'insuffisance rénale, les troubles hématologiques, les événements thrombo-emboliques) et leur interaction avec les autres comorbidités du patient et leurs traitements.

En cas d'administration de thalidomide, une surveillance des patients est particulièrement recommandée dans les domaines suivants : risques thrombo-emboliques veineux ; neuropathies périphériques ; érythème/réactions cutanées ; bradycardie, syncope et somnolence³¹.

4.4. Signes évocateurs de reprise évolutive

Elle doit être évoquée dans 2 cas :

- réapparition d'un pic monoclonal s'il avait disparu ou ré-augmentation du pic ;
- réapparition des symptômes cliniques ou biologiques (critères CRAB) ou de tout autre nouveau symptôme.

Dans ce cas, le patient doit être adressé à l'équipe spécialisée, la prise en charge des reprises évolutives étant décidée en RCP.

³¹ Résumé des caractéristiques du produit.

5. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers

Ces bonnes pratiques constituent des objectifs communs à tous les professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer.

⇒ Pour la majorité des cancers, un diagnostic précoce augmente le taux de guérison. La participation aux programmes nationaux de dépistage (cancer du sein, cancer du côlon) doit donc être encouragée. Des outils sont disponibles pour aider le médecin traitant à en informer les patients³².

⇒ La prise en charge des patients atteints de cancer est assurée par des équipes spécialisées dans des établissements de santé autorisés à traiter les cancers (voir encadré 1).

⇒ Tout patient traité pour un cancer doit pouvoir bénéficier de mesures communes pour une prise en charge de qualité (appelées mesures transversales de qualité) auxquelles le médecin traitant participe (voir encadré 2).

⇒ Le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité que sont en particulier les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé.

⇒ Pour ce faire, il doit recevoir de la part du médecin spécialiste présentant le dossier en RCP les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation.

⇒ Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire leurs éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires, et en premier lieu le traitement de la douleur.

⇒ De plus en plus de patients guérissant de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire. Le médecin traitant coordonne cette surveillance qui peut être alternée entre les professionnels impliqués dans la conduite des traitements. Elle permet la recherche d'une récurrence, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments constitueront un programme personnalisé de l'après-cancer qui est aujourd'hui l'objet d'expérimentations.

³² <http://www.e-cancer.fr/depistage/depistage-par-organe>

Encadré 2.

Mesures transversales de qualité en cancérologie

Le dispositif d'annonce

Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Il s'articule autour de quatre temps :

- un temps médical : annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement ;
- un temps d'accompagnement soignant : il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes ;
- un temps de soutien basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.) ;
- **un temps d'articulation avec la médecine de ville** pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur.

La concertation pluridisciplinaire et le respect des référentiels de bonnes pratiques

Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle s'appuie sur des référentiels de bonnes pratiques. La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé. **Il est transmis systématiquement au médecin traitant.**

La remise d'un programme personnalisé de soins

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce programme à leurs patients. **Il est transmis au médecin traitant.**

L'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement

Les besoins du patient en soins de support sont évalués dès l'annonce de la maladie et tout au long du suivi.

Ils visent à améliorer la qualité de vie et le confort du patient pendant la maladie. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, social, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, prise en charge de la fatigue.

Ces soins sont délivrés en établissement de santé ou en ambulatoire. Pour les patients souhaitant recevoir ces soins à domicile, le médecin traitant peut s'appuyer sur les réseaux de soins, l'hospitalisation à domicile ou les services de soins infirmiers à domicile.

L'accès aux innovations et à la recherche clinique

Des outils existent pour aider le médecin traitant à guider le patient dans sa réflexion et sa décision de participation à un essai clinique³⁴.

³⁴ <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/les-reponses-a-vos-questions>

Annexe 1. Liste des participants

➤ **Pour les sociétés savantes**

- Rassemblement des sociétés savantes de médecine générale (RSSMG)
- Société française d'hématologie (SFH)
- Intergroupe francophone du myélome (IFM)
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO)
- Société française de chirurgie orthopédique et traumatologique (SOFOT)
- Société française de radiologie (SFR)
- Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-Tc)
- Société française de pathologie (SFP)
- Société française de rhumatologie (SFRhumato)
- Société française de néphrologie (SFN)
- Société française de médecine interne (SFMI)
- Société française d'études et de traitement de la douleur (SFETD)
- Société française de cancérologie (SFC)
- Société française de cancérologie privée (SFCP)

➤ **Pour les associations de patients**

- Association française des malades du myélome multiple (AF3M)
- Ligue nationale contre le cancer

➤ **Pour les caisses nationales d'assurance maladie**

- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
- Régime social des indépendants (RSI)

1. **Membres du groupe de travail**

- Dr Antoine Babinet, orthopédie, hôpital Cochin, Paris
- Mme Béatrice Boily, représentant des patients et des proches, Association française des malades du myélome multiple (AF3M), Bois-d'Arcy

- Dr Catherine Cruveillier-Boch, médecin-conseil (CNAMTS), Paris
- Dr Antoine Feydy, radiologie, hôpital Cochin, Paris
- Dr Nora Gauffier, médecine générale, Paris
- Dr Theodore Girinsky, radiothérapie, institut Gustave-Roussy, Villejuif
- Pr Jean-Paul Eschard, rhumatologie, hôpital Maison-Blanche, Reims
- Dr Margaret Macro, hématologie clinique, CHU Caen
- Dr Claire Mathiot, hématologie biologique, institut Curie, Paris
- Dr Anne Moreau, anatomie et cytologie pathologiques, CHU Nantes
- Dr Pascale Rolland-Santana, médecine générale, Paris
- Dr Marie-Eve Rougé, médecine générale, Toulouse
- Dr Stéphane Vigouroux, hématologie clinique, CHU Bordeaux

➤ **Membres du groupe de lecture**

- Dr Carol Alliot, oncologie médicale, Annemasse
- Pr Emmanuel Andres, médecine interne, Strasbourg
- Pr Philippe Anract, chirurgie orthopédique et traumatologique, Paris
- Dr Daciana Antal, hématologie, Roanne
- Dr Yazid Arkam, hématologie, Mulhouse
- Dr Isabelle Azaïs, rhumatologie, Poitiers
- Dr Brigitte Bardet, biologie, Bourg-en-Bresse
- Pr Jacques-Olivier Bay, oncologie médicale, Clermont-Ferrand
- Mme Frédérique Bonaz, IDE, Aix-les-Bains
- Dr Christian Bernard, hématologie, Metz
- Pr Frank Bridoux, néphrologie, Poitiers
- Dr Karine Briot, rhumatologie, Paris
- Pr Valérie Costes-Martineau, anatomie et cytologie pathologiques, Montpellier
- M. François Billion-Rey, pharmacien, Lons-le-Saunier
- Dr Jean-Michel Blondel, médecine générale, Cambrin
- Mme Béatrice Boily, représentant des patients et des proches (AF3M), Bois-d'Arcy
- Dr François Bonhomme, représentant des patients et des proches (Ligue contre le cancer), Marseille
- Dr Jean-Michel Bolzinger, médecine générale, Metz

- Dr Catherine Bouquet, directrice des soins, Amiens
- Dr Pascal Bourquard, hématologie, Nîmes
- M. Antoine Brouillaud, pharmacien, Bordeaux
- Dr Thérèse Buissart, médecine générale, Isbergues
- Dr Denis Caillot, hématologie, Dijon
- Dr Christian Carrié, oncologie - radiothérapie, Lyon
- Dr René-Olivier Casasnovas, hématologie, Dijon
- Pr Philippe Casassus, hématologie, Paris
- Dr Claire Charra-Brunaud, oncologie - radiothérapie, Nancy
- Dr Catherine Cruveillier-Boch, médecin-conseil (CNAMTS), Paris
- Mme Frédérique Danicourt, pharmacien, Dunkerque
- Pr Françoise Debiais, rhumatologie, Poitiers
- Dr Olivier Decaux, médecine interne, Rennes
- Dr Thierry Delorme, médecin spécialiste de la douleur, Paris
- Pr Gonzague de Pinieux, anatomie et cytologie pathologiques, Tours
- Dr Nadège Devillard, néphrologie, Besançon
- Dr Sophie Ducastelle-Leprêtre, hématologie, Lyon
- Pr Didier Ducloux, néphrologie, Besançon
- Dr Valérie Dumaine, chirurgie orthopédique et traumatologique, Paris
- Dr Houchingue Eghbali, oncologie médicale, Bordeaux
- Dr Bettina Fabiani, anatomie et cytologie pathologiques, Paris
- Dr Cyril Faure, médecine interne, Vesoul
- Dr Jérôme Fayette, oncologie médicale, Lyon
- Dr Frédéric Fievet, radiologie, Clouange
- Dr Jean-Michel Fromaget, radiologie, Metz
- Pr Jean-Gabriel Fuzibet, médecine interne, Nice
- Dr Laurent Garderet, hématologie, Paris
- Dr Patrick Giraud, néphrologie, Montauban
- Pr François Gouin, chirurgie orthopédique et traumatologique, Nantes
- Pr Bernard Grosbois, médecine interne, Rennes
- Dr Monique Gry, médecine générale, Besançon
- Dr Emmanuel Gyan, hématologie, Tours
- Dr Philippe Heuclin, médecine générale, Roubaix
- Dr Anne Karst-Provot, oncologie - radiothérapie, Strasbourg
- Dr Laurence Ladrière-Lizet, médecin-conseil (RSI), Lille
- Pr Jean-Léon Lagrange, oncologie - radiothérapie, Créteil
- Pr Véronique Leblond, hématologie, Paris

- M. Julien Lecordier, pharmacien, Épinal
- Dr Pacal Liévin, biologie, Valenciennes
- Dr Frédéric Maloisel, hématologie, Strasbourg
- Dr Isabelle Martel-Lafay, oncologie - radiothérapie, Lyon
- Dr Christian Marchal, oncologie - radiothérapie, Nancy
- Dr Michel Maigre, hématologie, Chartres
- Pr Gérald Marit, hématologie, Pessac
- Dr Eric Mascard, Chirurgie orthopédique et traumatologique, Paris
- Dr Christian Marcelli, rhumatologie, Caen
- Dr Nadine Meyer, médecine générale, Lyon
- Pr Mauricette Michallet, hématologie, Lyon
- Pr Mohamad Mohty, hématologie, Nantes
- Pr Thierry Molina, anatomie et cytologie pathologiques, Paris
- Dr Philippe Moreaud, médecine générale, Pessac
- Dr Nadine Morineau, hématologie, Nantes
- Pr Christiane Mousson, néphrologie, Dijon
- Pr Georges Noel, oncologie - radiothérapie, Strasbourg
- Dr Eric Oziol, médecine interne, Béziers
- Mme Marie-Estelle Perennec, IDE, Lyon
- Dr Jean-Michel Perrot, médecine générale, Besançon
- Dr Hassan Rhliouch, oncologie - radiothérapie, Arras
- Dr Pierre Richaud, oncologie - radiothérapie, Bordeaux
- Pr Jean-Michel Ristori, rhumatologie, Clermont-Ferrand
- Pr Alexander Rochwerger, chirurgie orthopédique et traumatologique, Marseille
- Pr Marie-Christine Rousselet, anatomie et cytologie pathologiques, Angers
- Dr Olivier Ruffenach, médecine générale, Marlenheim
- Dr Alain Saad, hématologie, Béziers
- Dr Claude Saint-Upéry, médecine générale (Ligue contre le cancer), Gironde
- Dr Stéphanie Servagi-Vernat, oncologie - radiothérapie, Besançon
- Dr Sophie Siegrist, médecine générale, Le Ban-Saint-Martin
- Pr François Sirveaux, chirurgie orthopédique et traumatologique, Nancy
- Dr Anne-Marie Stoppa, hématologie, Marseille
- Dr Laurent Sutton, hématologie, Argenteuil
- Dr Jean-Philippe Vial, hématologie, Pessac
- Dr Laurent Voillat, hématologie, Chalon-sur-Saône
- Dr Marie-Hélène Vielliard, rhumatologie, Lille

- Mme Armelle Vouaux, pharmacien, Saint-Dié
- Dr Marc Wetterwald, hématologie, Dunkerque
- Pr Ibrahim Yakoub-Agha, hématologie, Lille
- Pr Marc Zandecki, hématologie, Angers

Figure 1. Répartition des spécialités

Spécialité	Total
Radiologie	2
Directrice des soins	1
Médecin spécialiste de la douleur	1
Médecin-conseil	2
Biologie	2
Oncologie médicale	4
Anatomie et cytologie pathologiques	5
Pharmacien	5
Chirurgie orthopédique et traumatologique	6
Néphrologie	5
Rhumatologie	6
Médecine interne	6
Oncologie - radiothérapie	10
Médecine générale	10
Hématologie	25
IDE	2
Représentant des patients et des proches	3
Total général	95

➤ **Pour l'Institut National du Cancer :**

Diana Kassab-Chami - Département des recommandations pour les professionnels de santé - Direction des soins et de la vie des malades

Dr Valérie Mazeau-Woynar - Responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé - Direction des soins et de la vie des malades

➤ **Pour la Haute Autorité de Santé :**

Dr Marie-Claude Hittinger - Service des maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

Annexe 2. Stade selon la classification de Durie-Salmon³⁵

	Stade I (myélome multiple asymptomatique) < 0,6 x 10 ¹² cellules/m ² de la surface corporelle	Stade II > 0,6 x 10 ¹² cellules/m ² de la surface corporelle	Stade III > 1,2 x 10 ¹² cellules/m ² de la surface corporelle
Critères	Tous les critères suivants : - Hb > 10 g/dL - structure osseuse normale à l'examen radiologique standard ou présence de lésions osseuses solitaires uniques - taux faible de l'immunoglobuline monoclonale IgG < 5,0 g/dL ou IgA < 3,0 g/dL Chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale urinaire détectée en électrophorèse < 4 g/24 h	Ne comprend pas les éléments du stade I ni ceux du stade III	Au moins un des critères suivants : - Hb < 8,5 g/dL - calcium sérique > 12 mg/dL lésions lytiques osseuses multiples (grade 3) - taux élevé de l'immunoglobuline monoclonale IgG > 7,0 g/dL ou IgA > 5,0 g/dL Chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale urinaire détectée en électrophorèse > 12 g/24 h
Le stade est complété d'une sous-classification en fonction de l'atteinte rénale			
Fonction rénale	Stade A : créatinine sérique < 2 mg/dL (< 177 µmol/L) : → pas d'atteinte de la fonction rénale	Stade B : créatinine sérique ≥ 2 mg/dL (≥ 177 µmol/L) : → atteinte de la fonction rénale	

³⁵ Durie BG 1975.

Annexe 3. Prescription et encadrement réglementaire

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend. Les molécules sont prescrites conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique.

Pour des situations plus rares, en attente d'une AMM dans l'indication concernée, la prescription peut se référer à une autorisation temporaire, que ce soit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les molécules non commercialisées, ou d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour celles bénéficiant d'une AMM par ailleurs.

Enfin, à défaut et par exception, pour les situations non prévues par la réglementation, le prescripteur porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à sa prescription, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Référentiels de bon usage (RBU) :

Les référentiels de bon usage (RBU) définissent pour les molécules remboursées en sus des prestations d'hospitalisation les indications thérapeutiques relevant de leur AMM ou de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) qui sont des situations de prescription hors AMM temporairement acceptables.

Ces PTT concernent des molécules bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication autre que celle ici concernée, en attente de leur extension d'indication.

Les PTT sont prévus par le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005, modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale.

Les référentiels de bon usage et protocoles thérapeutiques temporaires en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr> et de l'Afssaps : <http://afssaps.fr>.

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) :

L'Afssaps délivre à titre exceptionnel, conformément à l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les ATU sont disponibles sur le site de l'Afssaps <http://afssaps.fr>.

Annexe 4. Prise en charge de la douleur

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les principes de la prise en charge médicamenteuse sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.

En cas de symptômes douloureux insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (neurostimulation électrique transcutanée par exemple), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

<p>1. Douleurs par excès de nociception (mécanisme classique de la douleur - lésions de tissus provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact) ⇒ répondent aux antalgiques. ⇒ co-antalgiques parfois nécessaires : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS³⁶), antispasmodiques, bisphosphonates.</p>	
<p><u>Échelle antalgique de l'OMS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Palier 1 : paracétamol, AINS, aspirine - Palier 2 (opioïdes faibles) : codéine, dihydrocodéine, tramadol - Palier 3 (opioïdes forts) : morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine 	<p>Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (dans les 48 h)</p> <p>Traitement opioïde :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3 - palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage) - prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)
<p>2. Douleurs neuropathiques (ressenties comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlures, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire neurologique) ⇒ traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitryptiline, clomipramine)</p> <p>3. Douleurs mixtes (nociceptives + neuropathiques) : tramadol, oxycodone, sulfate de morphine : possible en monothérapie en première intention.</p>	

³⁶ Les AINS sont contre-indiqués dans le traitement de la douleur d'un myélome (risque d'insuffisance rénale).

Annexe 5. Critères de l'IMWG relatifs à la réponse au traitement du myélome multiple³⁷

(Version française traduite par le groupe de travail)

Réponse complète - <i>Complete response</i> (CR)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Immunofixation du sérum et des urines négative ▶ et disparition de tout plasmocytome des tissus mous ▶ et moins de 5 % d'infiltration plasmocytaire au myélogramme
Réponse complète stricte - <i>Stringent complete response</i> (sCR)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Réponse complète comme décrite ci-dessus ▶ associée à un ratio de chaînes légères libres (<i>ratio FLC – free light chain</i>) normal ▶ et à l'absence de cellule clonale au myélogramme par immunohistochimie ou par immunofluorescence
Très bonne réponse partielle (TBRP) - <i>Very good partial response</i> (VGPR)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines en immunofixation mais non détectable par électrophorèse ▶ ou réduction de ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique et l'immunoglobuline monoclonale dans les urines < 100 mg par 24 h
Réponse partielle (RP) - <i>Partial response</i> (PR)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Réduction ≥ 50 % de l'immunoglobuline monoclonale sérique ▶ et réduction ≥ 90 % de l'immunoglobuline monoclonale dans les urines ou < 200 mg par 24 h ▶ Si l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable, une réduction ≥ 50 % de la différence entre le niveau des chaînes légères impliquées et non impliquées est nécessaire à la place du critère sur l'immunoglobuline monoclonale. ▶ Si l'immunoglobuline monoclonale et le niveau des chaînes légères ne sont pas mesurables, une réduction ≥ 50 % de l'infiltration plasmocytaire au myélogramme est nécessaire sous réserve que le pourcentage de base était ≥ 30 %. ▶ En plus des critères ci-dessus, une réduction de la taille des plasmocytomes des tissus mous de ≥ 50 % est nécessaire, si présents avant traitement.

³⁷ Kyle RA 2009.

Maladie stable - <i>Stable disease (SD)</i>	Ne répond pas aux critères des CR, sCR, VGPR, PR ou PD
Maladie en progression - <i>Progressive disease (PD)</i>	<p>Augmentation de 25 % par rapport à la valeur de réponse la plus basse pour au moins un des points suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ immunoglobuline monoclonale sérique (l'augmentation absolue doit être $\geq 0,5$ g/100 mL) ▶ immunoglobuline monoclonale dans les urines (l'augmentation absolue doit être ≥ 200 mg par 24 h) ▶ pour les patients dont l'immunoglobuline monoclonale n'est pas mesurable dans le sang ou les urines : la différence entre le niveaux des chaînes légères impliquées et non impliquées (l'augmentation absolue doit être > 100 mg/L) ▶ pourcentage d'infiltration plasmocytaire (le % absolu doit être ≥ 10 %) <p>Développement de nouvelles lésions osseuses ou de plasmocytomes des tissus mous ou augmentation de la taille d'une lésion osseuse ou des tissus mous préexistants</p> <p>Développement d'une hypercalcémie (calcémie corrigée $> 11,5$ mg/100 mL) ne pouvant être attribué à une autre cause</p>

Annexe 6. Références

"International Scoring System" ISS : Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003;121(5):749-57.

Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Cole P, Mandel JS, Oken MM et al. Multiple myeloma: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120 Suppl 12:40-61.

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Guide d'utilisation de la thalidomide dans le traitement du myélome multiple [online]. 2008. Disponible: URL: http://www.msss.gouv.qc.ca/sujet/s/prob_sante/cancer/download.php?f=8105e993d19090cf80d04d5248f8a446&PHPSESSID=094882e6001ba8a82b8368ba03e04b72.

Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, Tosi P, Beksac M, Sezer O et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma. *Leukemia* 2009;23(9):1545-56.

Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free

light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23(2):215-24.

D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *British Journal of Haematology* 2007;137(1):49-63.

Durie B. Multiple myeloma. Updated Concise Review 2008/2009 [online]. International Myeloma Foundation. 2008. Disponible: URL: http://myeloma.org/pdfs/cr08-eng_g4web.pdf.

Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer* 1975;36(3):842-54.

Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370(9594):1209-18.

Finnish Medical Society Duodecim. Multiple myeloma (MM) [online]. 2007. Disponible: URL:

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=11039.

Giralt S, Stadtmauer EA, Harousseau JL, Palumbo A, Bensinger W, Comenzo RL et al. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). *Leukemia* 2009;23(10):1904-12.

Harousseau JL, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Multiple myeloma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009;20(Suppl 4):97-9.

Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la HAS du 11 mars 2009 pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques [online]. 2009. Disponible: URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/thalidomide_myelome_multiple.pdf.

Hicks LK, Haynes AE, Reece D, Walker I, Herst JA, Meyer R et al. Thalidomide in Multiple Myeloma: Guideline Recommendations [online]. *Cancer Care Ontario (CCO)*. 2010. Disponible: URL: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=63148>.

Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen

C et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(22):3664-70.

Imrie K, Stevens A, Esmail R, Meharchand J, Meyer R, the members of the Hematology Disease Site Group. The role of bisphosphonates in the management of skeletal complications for patients with multiple myeloma [online]. *Cancer Care Ontario (CCO)*. 2007. Disponible: URL: <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc6-4s.pdf>.

Institut National du Cancer (INCa). Traitement curatif de la maladie thrombo-embolique veineuse. Prévention et traitement des thromboses veineuses sur cathéter [online]. 2008. Disponible: URL: <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/soins-de-support>.

Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, Behl R, Schlossman RL, Munshi NC et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biology of Blood & Marrow Transplantation* 2007;13(2):183-96.

Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, Djulbegovic B.

Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101(2):100-6.

Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23(1):3-9.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25(17):2464-72.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Multiple Myeloma V.2.2010 [online]. 01/07/9 A.D. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009;23(10):1716-30.

Reece D, Kouroukis T, Haynes AE, Imrie K. Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma [online]. *Cancer Care Ontario (CCO)*. 2008. Disponible: URL:

<http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43566>.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *New England Journal of Medicine* 2008;359(9):906-17.

Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *British Journal of Haematology* 2006;132(4):410-51.

Société française d'hématologie (SFH). Référentiel SFH 2009 [online]. 2009. Disponible: URL: [http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_COMPLET_VERSION_FINALE_SF20082009\(1\).pdf](http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL_COMPLET_VERSION_FINALE_SF20082009(1).pdf).

Terpos E, Sezer O, Croucher PI, Garcia-Sanz R, Boccadoro M, San MJ et al. The use of bisphosphonates in multiple myeloma: recommendations of an expert panel on behalf of the European Myeloma Network. *Annals of Oncology* 2009;20(8):1303-17.

Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418-22.

HAS



Toutes les publications de la HAS et de l'INCa sont téléchargeables sur www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr