

SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS

Association reconnue d'utilité publique - FMC n° 11752573775

Hôpital Hôtel Dieu - Service de Médecine Interne
1, place du Parvis Notre-Dame - 75181 PARIS Cedex 4

56^e JOURNEE FRANÇAISE DE MEDECINE

Sous la présidence du Professeur Daniel SERENI

GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Organisateur :

Professeur Jean-Paul FERMAND

Vendredi 18 Janvier 2008

9 h – 16 h 30

**Amphithéâtre Rouvillois
Ecole d'Application du Service de Santé des Armées
1, Place Alphonse Laveran – 75005 Paris**

MATINEE

- 9 h 00** Introduction : Aspects diagnostics et épidémiologiques
Jean-Paul Femand (*Département d'Immunologie Hôpital Saint-Louis*)
- 9 h 30** De la gammopathie monoclonale de signification indéterminée au myélome : aspects physiopathologiques
Jean Soulier (*Laboratoire d'Hématologie Hôpital Saint-Louis*)
- 10 h 00** Apport des nouvelles techniques d'imagerie
Anne Marie Zagdanski (*Service de Radiologie Hôpital Saint-Louis*)
- 10 h 30** Prévention des complications osseuses
Corinne Miceli (*Service de Rhumatologie Centre Hospitalier de Bicêtre*)
- 11 h 00** PAUSE
- 11 h 30** Traitement du myélome : données actuelles
Margaret Macro (*Service d'Hématologie Centre Hospitalier de Caen*)
Bertrand Arnulf (*Département d'Immunologie Hôpital Saint-Louis*)

APRES-MIDI

- 14 h 15** Complications rénales des gammopathies monoclonales
Franck Bridoux (*Service de Néphrologie Centre Hospitalier de Poitiers*)
- 14 h 45** Amylose AL, quel traitement ?
Arnaud Jaccard (*Service d'Hématologie Centre Hospitalier de Limoges*)
- 15 h 15** Cryoglobulinémies monoclonales
Jean-Paul Femand (*Département d'Immunologie Hôpital Saint-Louis*)
- 15 h 45** Conclusions
- 16 h 30** Fin de la journée

INTRODUCTION : ASPECTS DIAGNOSTICS ET EPIDEMIOLOGIQUES

Professeur Jean-Paul FERMAND

Département d'Immunologie Hôpital Saint-Louis

DE LA GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE AU MYELOME : ASPECTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

Professeur Jean SOULIER

Laboratoire d'Hématologie Hôpital Saint-Louis

La survenue d'un myélome est liée à l'émergence d'un clone de plasmocytes tumoraux ayant accumulé des anomalies génétiques oncogéniques. Les principaux remaniements chromosomiques à l'origine des myélomes ont été identifiés au cours des dix dernières années. Des sous-types homogènes de myélomes sont associés à des translocations, t(4;14), t(11;14), et t(14;16), et à des hyperdiploïdies (plus de 46 chromosomes, le plus souvent par trisomies de chromosomes impairs). Les translocations sont dues à des erreurs de switch survenant au cours de la maturation des chaînes lourdes d'immunoglobuline. Ces remaniements aboutissent à l'expression inappropriée des oncogènes FGFR3/MMSET, Cycline D1 et MAF. Des remaniements supplémentaires, notamment les délétions 17p, 13q14 (ou monosomie 13) et la duplication 1q, peuvent aussi être présents dans le génome des cellules tumorales. De façon intéressante, les anomalies dites primaires (translocations ou hyperploïdies) sont aussi détectées dans les gammopathies monoclonales de signification indéterminées ou MGUS. Ces gammopathies peuvent évoluer vers un myélome avéré, en association avec des anomalies chromosomiques supplémentaires probablement directement responsables de la progression tumorale.

La perspective d'une description complète des anomalies génétiques des myélomes et de l'élucidation de leurs conséquences biochimiques et cellulaires offre de grands espoirs pour la prise en charge des patients. Un pronostic basé sur la génétique en complément des critères habituels de masse tumorale est déjà possible dans les myélomes avec remaniement t(4;14), t(14;16) et 17p. Ces connaissances, mises en perspectives et développées dans des essais cliniques multi-centriques randomisés, s'inscrivent dans une démarche de thérapeutique adaptée au risque de progression, voire ciblée sur les anomalies génétiques. De telles stratégies ont fait la preuve de leur efficacité dans une autre hémopathie maligne, la leucémie myéloïde chronique, où un traitement ciblé vers le chromosome Philadelphie a changé la prise en charge et la survie des patients.

APPORT DES NOUVELLES TECHNIQUES D'IMAGERIE

Docteur Anne Marie ZAGDANSKI

Service de Radiologie Hôpital Saint-Louis

PREVENTION DES COMPLICATIONS OSSEUSES

Docteur Corinne MICELI

Service de Rhumatologie Centre Hospitalier de Bicêtre

TRAITEMENT DU MYELOME : DONNEES ACTUELLES

Docteur Margaret MACRO

Service d'Hématologie Centre Hospitalier de Caen

Le myélome multiple (MM) est la 2^e hémopathie en terme de fréquence et représente 1% des cancers. L'incidence annuelle en Europe du Nord est de 4/100000 chez l'homme et 3/100000 chez la femme. La médiane d'âge au diagnostic est de 70 ans avec 20 % des patients ayant plus de 80 ans.

Pendant plus de 30 ans le classique MP (association de Melphalan et de Prednisone selon le schéma d'Alexanian qui date des années 70) a été le traitement de référence du MM du sujet âgé en 1^{ère} ligne jusqu'en 2006. Ce schéma simple, d'administration orale et bien toléré, donnait toutefois des taux de réponse globale de seulement 50 %, des taux de rémission complète de seulement 2 à 3 % et une survie médiane de 36 mois.

L'arrivée des nouvelles molécules a bouleversé la prise en charge du MM du sujet âgé depuis moins 3 à 5 ans. Il s'agit des IMiDs immunomodulateurs comprenant le « vieux » Thalidomide et son analogue le Revlimid*, et des inhibiteurs du protéasome représentés par leur chef de file : le Velcade*. Ces nouvelles molécules ont mis l'accent sur l'importance essentielle, dans le développement de la maladie myéломateuse, des interactions entre les cellules plasmocytaires malignes et le micro-environnement.

Toutes ces nouvelles drogues ont été utilisées d'abord dans le contexte de rechutes, seules ou en association avec la corticothérapie à forte dose (Dexaméthasone). Ce n'est que depuis moins de 5 ans que leur association au MP en 1^{ère} ligne a été testée. Toutefois, pour l'instant, aucune de ces trois molécules n'a l'AMM en France pour une utilisation en 1^{ère} ligne ! Le Thalidomide peut être prescrit dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis juin 2007, le Revlimid* et le Velcade* ne peuvent être prescrits que dans le cadre de protocoles de recherche clinique.

L' association MP + Thalidomide (MPT).

Trois études viennent de démontrer la supériorité du MPT par rapport au MP.

L'étude *IFM 99-06* publiée en septembre 2007 dans le *Lancet* a inclus 434 patients ayant un MM au diagnostic et âgés de 65 à 75 ans (1). Trois bras étaient comparés : le classique MP (12 cures au maximum toutes les 6 semaines), le MP + Thalidomide (à la dose maximale de 400 mg/j, pour une durée maximale de 18 mois) et une double intensification adaptée à l'âge (deux autogreffes successives conditionnées par Melphalan 100 mg/m²). Cette étude a clairement démontré la supériorité du MPT, non seulement vis à vis du MP, mais aussi par rapport à l'autogreffe de cellules souches, en termes de survie sans progression (28 mois versus 19) et de survie globale (54 mois versus 39).

L'étude du *GIMEMA* publiée aussi dans le *Lancet* en 2006 incluait 255 patients plus âgés (60 à 85 ans) avec une durée de traitement plus courte (6 cycles de MP) et des doses moindres de Thalidomide (100 mg/j) mais donnée en continu, jusqu'à progression de la maladie. Le MPT est encore une fois supérieur au MP en terme de réponse, de survie sans progression et de survie globale (2).

L'étude *IFM 01-01* vient d'être présentée à l'American Society of Hematology (ASH) de décembre 2007 (3). Elle concerne les patients de plus de 75 ans avec une diminution du Melphalan et du Thalidomide (100 mg/j) et des cycles de MP toutes les 6 semaines pendant

au maximum 18 mois. Là encore, supériorité du MPT par rapport au MP avec des chiffres peu différents de ceux obtenus chez les patients de moins de 75 ans.

L'association MPT est donc devenue en France, pour beaucoup d'hématologues, le traitement de référence en 1^{re} ligne du MM du sujet âgé au prix d'une toxicité neurologique (neuropathies périphériques) acceptable et moyennant une prévention des complications thrombo-emboliques par Aspirine à faibles doses ou HBPM.

L'association MP + Velcade* (MPV).

L'étude de phase I/II publiée par le PETHEMA en 2006 montrait un excellent taux de réponse (réponse globale : 90 %, réponse complète : 32 % !) avec une survie excellente à 16 mois (sans évènements : 83 %, globale : 90 %) (4).

L'étude randomisée MP versus MPV (VISTA) vient elle aussi d'être présentée à l'ASH 2007. Elle a inclus 682 patients et a été interrompue prématurément en raison de la supériorité du MPV par rapport à MP avec amélioration de 30 % du temps entre le diagnostic et la progression de la maladie myélomateuse (TTP) et de 42 % de la survie globale ! (5)

L'association MP + Revlimid* (MPR).

Seule l'étude de phase I/II est pour l'instant publiée (6). Elle montre, à la dose maximale tolérée un taux de réponse globale de 81 % et RC (IF négative) de 24 %. A un an la survie globale est 100 % et la survie sans évènements de 92 %. La toxicité est surtout hématologique et veineuse.

L'étude internationale MM-015, comparant MPR à MP est actuellement en cours et celle comparant Revlimid* et Dexaméthasone à MPT va démarrer.

En effet l'association Revlimid* et Dexaméthasone faible dose (160 mg par cycle, au lieu de 480 mg par cycle) a donné d'excellents résultats en terme de réponse et de survie globale à un an, qui est supérieure à l'association Revlimid* et Dexaméthasone forte dose, en raison d'une moindre toxicité (7).

En résumé

Les nouvelles drogues permettent d'obtenir, chez les sujets âgés porteurs d'un MM nouvellement diagnostiqué, des taux de réponse de 75 à 80 % avec des RC allant de 16 à 35 % (contre moins de 5 % pour le classique MP). Ces meilleurs taux de réponse se traduisent en avantage en terme de survie sans événement et de survie globale, avec des chiffres comparables à ceux obtenus chez les sujets jeunes avec une simple, voire une double autogreffe !

Toutefois la toxicité supérieure de ces traitements doit être prise en compte (neuropathies périphériques, toxicité hématologique, complications thromboemboliques) pour adapter le traitement au terrain du patient. Pour l'instant, seule l'association MPT peut être prescrite en France en dehors de protocoles de recherche clinique.

Références

1. Facon T *et al.* Lancet 2007 ; 370 : 1208-18
2. Palumbo A *et al.* Lancet 2006 ; 367 : 825-31
3. Hulin C *et al.* Blood 2007 ; 110, Abstract # 75
4. Mateos MV *et al.* Blood 2006 ; 108 : 2165-72
5. Palumbo A *et al.* J Clin Oncol 2007, sept, online
6. San Miguel JF *et al.* Blood 2007 ; 110, Abstract # 76
7. Rajkumar V *et al.* Blood 2007 ; 110, Abstract # 74

COMPLICATIONS RENALES DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES

Professeur Franck BRIDOUX

Service de Néphrologie Centre Hospitalier de Poitiers

F.Bridoux ^a, C. Sirac ^b, J.M. Goujon ^c, A. Jaccard ^b, M. Cogné ^b, G. Touchard ^a

a- Service de Néphrologie, Hémodialyse et Transplantation Rénale, CHU Jean Bernard, Rue de la Milétrie, 86021 Poitiers

b- CNRS UMR 6101, Faculté de Médecine, 2 rue du Dr Marcland, 87025 Limoges

c- Service d'Anatomie Pathologique, CHU Jean Bernard, Rue de la Milétrie, 86021 Poitiers

Les atteintes rénales sont fréquentes au cours des dyscrasies plasmocytaires. Elles résultent de la précipitation ou du dépôt tissulaire d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale (mo) sécrétée par un clone plasmocytaire. Leur classification est basée sur l'aspect lésionnel, la topographie des dépôts et le caractère organisé ou non des dépôts ou des inclusions d'Igmo en microscopie électronique (ME). Les néphropathies à dépôts d'Igmo regroupent des atteintes tubulaires (néphropathie à cylindres myélomateux, syndrome de Fanconi) et glomérulaires. L'amylose à chaîne légère (CL) d'Ig (AL), amylose à chaîne lourde (AH), les glomérulonéphrites (GN) à dépôts organisés microtubulaires d'Ig monoclonale (GOMMID) et les GN associées aux cryoglobulinémies de type I se caractérisent par l'organisation fibrillaire ou microtubulaire des dépôts en ME. Les GN à dépôts non-organisés sont représentées essentiellement par les maladies de dépôts d'Igmo de type Randall: maladie de dépôts de CL (LCDD), plus rarement de chaînes lourdes (HCDD) ou d'Ig entière (LHCDD). Les caractéristiques de la structure primaire des Igmo, notamment de leur région variable, semblent jouer un rôle important dans le déterminisme des lésions rénales.

Néphropathies tubulaires :

1. Néphropathie à cylindres myélomateux (NCM).

C'est une complication fréquente des myélomes de forte masse tumorale avec excrétion urinaire abondante de CL (protéinurie de Bence Jones). Elle résulte d'altérations du tube contourné proximal (TCP) induites par la réabsorption massive de CL, et de la formation de cylindres constitués de CL et de protéine de Tamm-Horsfall dans le tube distal. Le débit de la protéinurie de Bence Jones ($> 2\text{g/j}$), la déshydratation, l'infection, l'hypercalcémie, l'administration d'iode ou de médicaments néphrotoxiques favorisent la NCM. Elle se manifeste par une insuffisance rénale (IR) nue, accompagnée d'une altération de l'état général et de douleurs osseuses liées au myélome. La protéinurie (parfois non détectée par les bandelettes urinaires) est constituée majoritairement ($>70\%$) de CL en électrophorèse. La ponction-biopsie rénale (PBR) est indiquée surtout en cas de présentation atypique. Elle montre des cylindres protéiques fracturés polychromatophiles (présentant souvent une organisation cristalline en ME) dans la lumière des tubes distaux, et un infiltrat inflammatoire interstitiel à cellules géantes multinucléées. Le traitement de la NCM repose sur l'élimination des facteurs favorisants, la réhydratation, et l'alcalinisation des urines pour limiter la

précipitation des CL. La chimiothérapie doit être précoce et basée sur des protocoles modernes comportant de la dexaméthasone (dex) (type dex + bortezomib) éventuellement suivis d'une chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

2. *Syndrome de Fanconi (SF).*

Il s'agit d'une tubulopathie proximale (hypouricémie, hypophosphatémie par fuite urinaire, glycosurie, aminoacidurie et acidose tubulaire proximale), liée à la précipitation (souvent sous forme de cristaux) de CL kappa dans le compartiment endo-lysosomal du TCP. Le SF se traduit par une IR chronique et une ostéomalacie et révèle souvent une gammopathie monoclonale isolée (MGUS) ou un myélome de faible masse tumorale. Les CL kappa responsables de SF appartiennent majoritairement au sous groupe Vkappa1. Les cristaux sont constitués du seul domaine variable Vkappa1, porteur de mutations lui conférant une résistance à la protéolyse par les enzymes lysosomales du TCP (cathepsine B).

Néphropathies glomérulaires à dépôts organisés d'Igmo :

La présentation rénale typique de ces néphropathies est celle d'une IR avec protéinurie abondante souvent néphrotique, avec (sauf dans l'amylose) hématurie et HTA.

1. *Amylose AL et amylose AH.* L'amylose AL surviennent généralement dans le contexte d'une MGUS ou d'un myélome de faible masse tumorale. Les manifestations générales sont fréquentes : asthénie, macroglossie, cardiopathie restrictive, neuropathie périphérique et autonome, hépatomégalie, purpura. Les dépôts amyloïdes rouge Congo positifs, organisés en fibrilles de 7 à 12 nm de diamètre, sont de topographie glomérulaire, tubulaire et vasculaire. Ils sont constitués le plus souvent de CL lambda (notamment Vlambda 6) dans l'amylose AL et de chaîne lourde gamma tronquée dans l'exceptionnelle amylose AH. Des progrès thérapeutiques récents ont été obtenus dans l'amylose AL avec des protocoles de chimiothérapie conventionnelle (melphalan + dex) ou intensive, proches de ceux utilisés dans le myélome. Le dosage régulier des CL libres circulantes est indispensable pour l'évaluation et l'adaptation du traitement.

2. *GN à dépôts organisés microtubulaires d'Igmo ou GOMMID (pour Glomerulonephritis with Organized Microtubular Monoclonal Ig Deposits).* Encore appelées GN "immunotactoïdes" aux USA, elles se définissent par des dépôts glomérulaires extra-cellulaires d'IgG monoclonale, organisés en microtubules de 10 à 60 nm de diamètre disposés en faisceaux parallèles. Les manifestations extra-rénales sont rares. Le traitement de l'hémopathie sous jacente (leucémie lymphoïde chronique) entraîne une amélioration parallèle des anomalies rénales et hématologiques.

3. *GN des cryoglobulinémies de type I.* Elles prennent la forme histologique d'une GN membrano-proliférative avec thrombi capillaires et dépôts glomérulaires (le plus souvent IgG kappa) organisés de façon inconstante en microtubules, voire en cristaux. Il n'y a pas de parallélisme entre l'évolution de la GN et le taux de la cryoglobuline monoclonale, parfois indétectable. Une activation du complément et des manifestations extra-rénales purpura, syndrome de Raynaud sont fréquemment observés. La chimiothérapie, associée aux échanges plasmatiques dans les formes sévères, s'avère généralement efficace.

Néphropathies glomérulaires à dépôts non-organisés d'Igmo.

1. *Syndrome de Randall (LCDD, HCDD, LHCDD).* Les dépôts d'Igmo de type Randall diffèrent de l'amylose par l'absence d'organisation fibrillaire et d'affinité pour le rouge

Congo. Ils prédominent au niveau des membranes basales du rein et de nombreux organes, mais les manifestations extra-rénales sont plus rares que dans l'amylose. La présentation rénale est voisine, avec une fréquence plus élevée de l'hématurie et de l'HTA. Dans le rein, les dépôts, linéaires, sont constamment visibles en immunofluorescence le long des basales tubulaires. Les dépôts vasculaires et glomérulaires sont habituels, souvent associés à des lésions de glomérulosclérose nodulaire (constante dans les HCDD). L'isotype kappa ($\text{V}\kappa_4$) prédomine dans les LCDD, alors que les dépôts sont constitués de chaîne lourde tronquée (délétion du CH1) dans les HCDD. Le traitement est proche de celui de l'amylose AL, l'association à un myélome de forte masse tumorale étant plus fréquente.

2. *Glomérulopathies à dépôts non-organisés et non-Randall d'Igmo.* Il s'agit d'une entité rare, qui diffère du syndrome de Randall par l'absence de dépôts péri-tubulaires et péri-vasculaires, ainsi que par la topographie et l'aspect différents des dépôts glomérulaires. En microscopie optique, les lésions prennent habituellement la forme d'une GN membranoproliférative ou extra-membraneuse atypique. Les dépôts glomérulaires d'Igmo (entière ou CL seule), granulaires, associés à des dépôts de C3, sont de localisation mésangiale, sous-épithéliale et/ou sous endothéliale. La présentation rénale est généralement celle d'une insuffisance rénale avec syndrome néphrotique impur, avec des stigmates d'activation du complément dans 25% des cas. La chimiothérapie permet d'améliorer ou de stabiliser les manifestations rénales chez la moitié des patients.

En conclusion :

Le diagnostic des néphropathies associées aux dysglobulinémies monoclonales repose sur la confrontation des données cliniques avec l'analyse histologique rigoureuse en microscopie optique, immunofluorescence et ME. L'utilisation de techniques sensibles telles que l'immunoblot ou le dosage néphélobométrique des CL libres circulantes facilite l'identification ou la quantification de l'Igmo responsable, parfois non détectée avec les outils usuels. Une meilleure connaissance de la physiopathologie de ces néphropathies et la mise en route d'un traitement adapté et précoce de l'hémopathie sous-jacente (même de faible masse tumorale) devraient permettre d'améliorer le pronostic vital et rénal.

AMYLOSE AL, QUEL TRAITEMENT ?

Docteur Arnaud JACCARD

Service d'Hématologie Centre Hospitalier de Limoges

Le traitement étiologique de l'amylose AL repose sur trois approches théoriques: inhiber la formation des fibrilles, accélérer leur élimination ou supprimer la production des chaînes légères. Les 2 premières voies sont prometteuses mais actuellement seule l'élimination des chaînes légères, par l'emploi de chimiothérapies conventionnelles ou intensives, a montré son efficacité pour obtenir des réponses cliniques et améliorer la survie des patients. L'efficacité des chimiothérapies a longtemps été mise en doute dans l'amylose AL, mais deux études prospectives randomisées ont définitivement confirmé la supériorité de l'association melphalan-prednisone (MP) par rapport à la colchicine seule, et l'absence de bénéfice à associer la colchicine à MP (Kyle 1996, Skinner 1996). L'association MP n'entraîne des réponses que chez 25 à 30% des patients (Kyle 1996, Skinner 1996), ces réponses ne sont apparentes qu'après au moins 6 mois de traitement, délai trop long chez les patients ayant une atteinte cardiaque symptomatique et une espérance de vie inférieure à 6 mois.

Deux stratégies ultérieures ont permis d'obtenir une amélioration des taux et de la vitesse de réponse : les traitements intensifs avec autogreffe de cellules souches et les protocoles de chimiothérapies conventionnelles contenant de fortes doses de dexaméthasone. Les taux de réponse des traitements intensifs sont 3 fois supérieurs à ceux du MP, proches de 70% pour les réponses globales et 40% pour les réponses complètes permettant une amélioration de la survie montrée dans une étude comparant deux cohortes de patients de la Mayo Clinic traitées soit par MP soit par autogreffe (Dispenzieri 2004). Leur usage s'est rapidement développé mais leur réelle efficacité a été remise en cause en raison de leur toxicité dans l'amylose AL, beaucoup plus élevée que dans le myélome et nécessitant une sélection rigoureuse des patients. Une étude rétrospective de la Mayo Clinic (Dispenzieri 2001) montre que le fait de remplir ces critères de sélection est également un facteur de bon pronostic pour les patients traités de façon conventionnelle.

La deuxième piste pour améliorer les résultats obtenus avec l'association MP a été l'introduction, dans les protocoles de traitement de l'amylose AL, de fortes doses de dexaméthasone dont on connaît la rapidité d'action dans le myélome. Ces résultats ont paru suffisamment encourageants pour proposer une association de melphalan (10 mg/m²) et de dexaméthasone (40 mg/j) (M-Dex) par voie orale, 4 jours par mois, en première ligne en alternative au traitement intensif dans le cadre d'un essai prospectif randomisé. Les données de cette étude montrent un taux équivalent de réponses hématologiques dans les deux bras et une supériorité du bras M-Dex en terme de survie (Jaccard 2007). La médiane de survie est de 56,9 mois dans le bras M-Dex et 22,2 mois dans le bras autogreffe. Il n'y a pas de supériorité du bras intensif même dans le sous-groupe des 59 patients les moins graves qui répondent aux critères de sélection des équipes américaines pour recevoir un traitement intensif (Dispenzieri 2001). De plus, une analyse de type « landmark », ne prenant en compte que les patients vivants à 6 mois et ayant effectivement reçu leur traitement ne montre pas de différence d'évolution avec environ 3 ans de suivi. L'association M-Dex, administrée pendant 9 à 12 mois, peut donc être considérée actuellement comme le traitement de référence en première ligne dans l'amylose AL. Les résultats obtenus avec un protocole proche publiés par une

équipe italienne en 2004 et actualisés en 2007 confirment les excellents taux de réponses et de survie des patients avec le protocole M-Dex (Palladini 2004, Palladini 2007).

Une des solutions pour augmenter le taux des réponses, et donc la survie, est d'adjoindre à ce type de protocole, comprenant un alkylant et de la dexaméthasone, une des nouvelles molécules efficaces dans le myélome. Ainsi, le protocole CTAD associant thalidomide, cyclophosphamide et dexaméthasone semble donner des résultats encourageants avec un taux de réponse hématologique de 74 % (dont 21% de réponses complètes), avec une toxicité acceptable (Wechalekar 2007). Les résultats obtenus avec le lenalidomide (Dispenzieri 2007) et le Bortezomib (Kastridis 2007) associées à la dexaméthasone et/ou à un alkylant, paraissent extrêmement prometteurs et nécessitent d'être confirmés par des études prospectives qui vont démarrer prochainement.

La prise en charge des patients avec une amylose AL a donc beaucoup évolué depuis quelques années. Le classique MP est maintenant remplacé par des associations chimiothérapies + fortes doses de corticoïdes entraînant des réponses 2 à 3 fois plus fréquentes avec des durées médianes de survie passant de 1 an et demi à 5 ans. Ce traitement doit être débuté le plus rapidement possible avant que les dépôts d'amylose ne soient trop disséminés rendant le pronostic péjoratif à court terme. L'efficacité du traitement doit être monitorée de façon rapprochée par le dosage sérique des chaînes légères libres et chez les patients répondeurs partiels avec une atteinte cardiaque par la mesure du BNP ou du Nt-proBNP. En cas de non réponse le traitement doit être modifié par l'adjonction de nouvelles drogues, d'autant plus rapidement que la maladie est sévère et le pronostic mauvais à court terme en l'absence de réponse.

Dispenzieri A, Lacy MQ, Kyle RA et al. Eligibility for hematopoietic stem-cell transplantation for primary systemic amyloidosis is a favorable prognostic factor for survival. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3350-3356.

Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood*, 2004, 103: 3960-3963.

Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*, 2007, 109: 465-470.

Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*, 2007, 13 :1083-1093.

Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica*, 2007, 92: 1351 - 1358.

Kyle RA, Greipp PR, Garton JP et al : Primary systemic amyloidosis : comparison of melphalan/prednisone versus colchicine. *Am J Med*, 1985, 79: 708-716.

Palladini G, Perfetti V, Obici L et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* , 2004, 103: 2936-2938.

Palladini G, Russo P, Nuvolone M et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood*, 2007, 110: 787-788

Skinner M, Anderson J, Simms R et al. Treatment of 100 patients with primary amyloidosis: a randomized trial of melphalan, prednisone and colchicine versus colchicine only Wechalekar AD, Goodman HJB, Lachmann HJ et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood*, 2007, 109: 457-464.

CRYOGLOBULINEMIES MONOCLONALES

Professeur Jean-Paul Fermand

Département d'Immunologie Hôpital Saint-Louis

Nous vous rappelons que notre 57^e séance

Nouvelles stratégies de prise en charge du cancer

*Organisée par le Professeur GOLDWASSER
Sous la présidence du Professeur Daniel SERENI*

aura lieu le **Vendredi 14 mars 2008 à 9 h 30**

Ecole du Val de Grâce - Amphithéâtre Rouvillois - 1, Place Laveran 75005 Paris

MATINEE

- 9h00** **Accueil**
- 9h30** **Apport du TEP-TDM dans l'évaluation des traitements anti-tumoraux**
Dr Hervé FOERENBACH, médecine nucléaire, Val de Grace, Paris.
- 10h** **L'apport des molécules anti-récepteur de l'EGF en cancérologie :
indications, et résultats.** Dr Jérôme ALEXANDRE, cancérologie, Hôtel Dieu, Paris.
- 10h30** **Gestion de la toxicité des médicaments anti-récepteur de l'EGF.**
Dr Caroline ROBERT, dermatologie-cancérologie, Institut Gustave Roussy, Villejuif.
- 11h** Pause
- 11h30** **L'apport des médicaments anti-angiogénèse en cancérologie : indications, et
résultats.** Dr Stanislas ROPERT, cancérologie, hôpital Cochin, Paris
- 12h** **Gestion de la toxicité des médicaments anti-angiogénèse en cancérologie**
Dr Bertrand BILLEMONT, cancérologie, hôpital Cochin, Paris

APRES-MIDI

- 14h15** **Les traitements par radio-fréquence en cancérologie.**
Pr Olivier VIGNAUX, radiologie, hôpital Cochin, Paris.
- 14h45** **Changements dans la stratégie thérapeutique médico-chirurgicale des cancers
gastro-intestinaux.** Pr Bertrand DOUSSET, hôpital Cochin, Paris
- 15h15** **Changements dans la prise en charge de la douleur cancéreuse.**
Dr Mario DI PALMA, institut Gustave Roussy, Villejuif.
- 15h45** **La prise en charge pluridisciplinaire des métastases osseuses : apports et indications.**
Pr François GOLDWASSER, cancérologie, hôpital Cochin, Paris
- 16h30** **Changements dans la prise en charge des cancers du sein localisés et place des anticorps
monoclonaux anti-HER2.** Pr J-Y PIERGA, oncologie médicale, institut Curie, Paris.