

iwm torch

Édition réduite en français

FALL 2007

INTERNATIONAL WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA FOUNDATION

OFFICERS and TRUSTEES

FOUNDER

Arnold Smokler

PRESIDENT

Judith May

VICE PRESIDENTS

James Bunton

Tom Myers, Jr

Guy Sherwood, M.D.

SECRETARY

James Berg

BOARD OF TRUSTEES

Arlene Hinchcliffe

Elinor Howenstine

Robert A. Kyle, M.D.

Don Lindemann

Dave Lively

Roy Parker

Karen Pindzola

Richard Weiland

Ronald Yee

BUSINESS OFFICE

Sara McKinnie, Office Manager

Don Lindemann, *Torch* Editor

IWMF SCIENTIFIC

ADVISORY COMMITTEE

David Agus, M.D.

Cedars-Sinai Medical Center

Bart Barlogie, M.D.

University of Arkansas

Morton Coleman, M.D.

New York Presbyterian Hospital

Melitos A. Dimopoulos, M.D.

School of Medicine,

University of Athens

Christos Emmanouilides, M.D.

Interbalkan European Medical

Center

Stanley Frankel, M.D.

Merck & Co., Inc.

Morie Gertz, M.D.

Mayo Clinic

Robert A. Kyle, M.D.

Mayo Clinic

Veronique Leblond, M.D.

Hôpital Pitié Salpêtrière

James Mason, M.D.

Scripps Clinic

Gwen Nichols, M.D.

Columbia University

Alan Saven, M.D.

Scripps Clinic

Steven Treon, M.D.

Dana Farber Cancer Institute

Mary Varterasian, M.D.

Donna Weber, M.D.

M.D. Anderson Cancer Center

LE COIN DE LA PRESIDENTE

par Judith May

Le 4^{ème} Workshop international sur la Macroglobulinémie de Waldenström s'est tenue en juin dernier sur l'île de Kos, en Grèce. Cette conférence est organisée une année sur deux dans un lieu différent pour réunir les chercheurs internationaux qui ont mené des études ou des essais cliniques sur notre maladie. Cette réunion de travail offre un forum où échanger et discuter les nouvelles informations, afin d'élaborer un consensus sur la façon dont on diagnostique et on traite actuellement la WM et pour reconsidérer les réponses aux traitements. Les membres du Bureau de l'IWMF participant à la Conférence étaient Tom Myers, Vice-président chargé des Recherches ; Guy Sherwood, docteur en médecine, Vice Président pour les Services aux Membres ; Robert Kyle, docteur en médecine, directeur du Comité Consultatif Scientifique de l'IWMF ; et Judith May, Présidente.



C'était la première fois que le Workshop international sur la MW et celui sur le Myélome Multiple étaient associés. L'idée de combiner les deux visait à limiter le montant élevé du coût et du temps nécessairement importants qu'il aurait fallu consacrer à la recherche du financement de deux conférences séparées auprès des firmes pharmaceutiques. Le Conseil d'Administration est actuellement en discussion pour savoir si nous continuerons à nous associer aux chercheurs sur le Myélome, ou si une Conférence séparée servirait mieux les intérêts de l'IWMF.

La Conférence a attiré environ 1700 participants, avec les quatre premiers jours consacrés au Myélome Multiple (du lundi au jeudi) puis une soirée et deux jours consacrés à la Macroglobulinémie de Waldenström. Etant donné que le Myélome Multiple est beaucoup plus répandu que la MW et soulève l'intérêt d'un nombre plus important de médecins et de chercheurs, un plus grand nombre de sessions lui ont été consacrées. Le jeudi soir un symposium sur « Les progrès en biologie et thérapie de la Macroglobulinémie de Waldenström » fut suivi par environ 240 participants. Les sessions du vendredi et du samedi en attirèrent moins cependant.

La première partie du rapport scientifique sur la Conférence de Kos établi par le Dr. Guy Sherwood est incluse dans le présent numéro de *Torch*.

Dans le passé l'IWMF a toujours participé à la Conférence Internationale semestrielle sur le Myélome Multiple avec un stand pour répondre aux questions et distribuer de la documentation. Cela s'est avéré fructueux pour intéresser de nouveaux chercheurs en quête de financement, et un bon moyen pour ajouter des médecins et chercheurs à nos listes d'abonnés et pour leur fournir des informations sur notre maladie. Les médecins sont souvent désireux de recevoir les publications d'IWMF pour les patients de leur cabinet ou de leur clinique.

Dans ce numéro...

Le coin de la Présidente

Le 4^{ème} Workshop International de KOS

La cytométrie de flux

La Talk-List en différé

Tour d'horizon des nouveautés médicales

Plus d'argent, plus de recherches

Le rapport du Trésorier au 30 juin 2007

organisateur de la Conférence de Kos). Le Dr Myers insista, et le Dr Dimopoulos acquiesça, pour que la Conférence comporte un groupe de consensus chargé de mettre à jour les traitements recommandés en première intention et en cas de rechute lors du 3^{ème} Workshop sur la MW.

Comme nous en sommes tous conscients, les recherches scientifiques avancent sans relâche, et de nombreux traitements nouveaux ont été élaborés et évalués lors de rigoureux essais cliniques depuis octobre 2004. IWMF est fière d'avoir encouragé et facilité les recommandations mises à jour pour des directives concernant les nouveaux traitements de la MW. **Il est important de noter que les recommandations exposées dans cet article n'ont pas encore été totalement adoptées.** Les Dr Treon et Dimopoulos vont maintenant présenter les recommandations de Kos à des cliniciens experts en MW pour approbation finale ; la publication scientifique suivra ensuite dans la littérature clinique. IWMF mettra également à jour deux de ses publications les plus importantes, « Options de traitements » (août 2003) et « Questions et réponses » (août 2003). Ce qui suit est une esquisse des recommandations effectuées pour la thérapie initiale (frontline) et consécutive à la première rechute (salvage), actualisant les recommandations précédentes, issues du 3^{ème} Workshop international sur la MW tenue en 2004. J'y incorpore également mes propres commentaires et observations, étant donné ma participation au débat intéressant et animé qui eut lieu dans la très chaude Ile de Kos.

I. Thérapie initiale (frontline)

Pour les patients n'ayant jamais bénéficié auparavant de traitement pour la MW.

Monothérapie (un seul agent thérapeutique)

- agents alkylants cyclophosphamide (Cytosan), chlorambucil (Leukeran)
- analogues de nucléosides comme fludarabine (Fludara), cladribine (2CdA), et pentostatine (Nipent), qui est plus fréquemment utilisé en Europe.
- l'anticorps monoclonal rituximab (Rituxan)

Thérapie en association

- (RF, RC, RP) rituximab + fludarabine/cladribine/pentostatine
- (R-CHOP) rituximab + cyclophosphamide + doxorubicine (Adriamycine) + vincristine (Oncovin) + prednisone
- analogues de nucléosides + cyclophosphamide +/- rituximab
- (DRC) dexaméthasone (Decadron) + rituximab + cyclophosphamide
- thalidomide (Thalidomide) + rituximab

Commentaires

- Etant donné que les patients atteints de la MW ont un risque accru de contracter une neuropathie périphérique chimio-induite, bortezomib (Velcade) n'a pas été envisagé en thérapie de première intention en raison de ses risques neuropathiques. Cependant le risque de neuropathie induite par Velcade diminue beaucoup si on réduit le programme des doses par exemple une au lieu de deux par semaine. Les nouvelles générations d'inhibiteurs du protéasome de la famille du Velcade ne génèrent pas de neuropathie dans les essais préliminaires.
- Les agents alkylants ne sont pas recommandés pour les patients jeunes (<65 ans) autant que possible, de façon à réduire la possibilité d'un dommage aux cellules souches mais aussi à l'ADN pouvant conduire à un nouveau cancer.
- Les analogues de nucléosides tels que la fludarabine devraient être limités à 1-3 jours pour moins de 6 cycles si possible. Les conditions éventuelles d'un prélèvement de cellules souches seraient à prendre en considération chez les jeunes patients.
- Un prélèvement de cellules souches devrait être envisagé et encouragé pour tous les « jeunes » patients.

2. Thérapie après rechute (salvage)

Les traitements utilisés après rechute incluent :

- le réemploi des thérapies initiales (frontline)
- (CHOP) cyclophosphamide + doxorubicine + vincristine + prednisone
- (CVP) cyclophosphamide + vincristine + prednisone +/- rituximab
- (CAP) cyclophosphamide + doxorubicine + prednisone +/- rituximab
- thalidomide +/- stéroïdes (prednisone/ dexaméthasone) +/- rituximab
- bortezomib (Velcade) seul ou en associations diverses avec stéroïdes +/- rituximab
- un rôle accru de la greffe autologue de cellules souches.

Commentaires

- les greffes RIC (transplantations allogéniques à conditionnement réduit) également appelées « mini-transplants » ou « mini-allo-transplants » peuvent se révéler opportunes chez des patients prudemment sélectionnés. Le risque significatif d'une toxicité élevée de ce traitement est notoire.
- l'anticorps monoclonal alemtuzumab (Campath) est réservé aux traitements de « 3^{ème} » ligne, à cause de ses effets secondaires significatifs sur la formule sanguine.
- Bortezomib, thalidomide, et vincristine doivent être utilisés avec prudence car ils risquent de provoquer ou aggraver une neuropathie chez les patients atteints de la MW.

3. Remarques diverses et discussions

- Un récent rapport suggérant un risque accru de syndrome myélodysplasique (MDS), de leucémie myéloïde aiguë (AML) ou d'évolution de la MW en lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) avec l'emploi des analogues de nucléosides, particulièrement la fludarabine, il apparaît nécessaire de disposer de plus de données et d'études avant qu'un consensus puisse être envisagé.
- Il est trop tôt pour recommander la maintenance-rituximab car les données d'observations à long terme ne sont pas encore disponibles.
- L'âge est un critère important pour décider du choix d'une monothérapie initiale (65 ans est l'âge limite officieux) ; cependant le *Performance Status* mesurable du patient est très important (un « jeune » de 70 ans en regard d'un 45 ans très atteint).
- Une attention et des précautions particulières sont nécessaires lors de l'emploi du lenalidomide (Revlimid) dans la MW en raison d'un risque d'anémie aiguë (qui ne s'observe pas dans les myélomes multiples ou les leucémies lymphoïdes chroniques).
- Les greffes autologues de moelle osseuse sont de plus en plus considérées comme des options thérapeutiques valables pour des patients bien choisis, car les données de survie et les durées de rémissions sont supérieures à beaucoup d'autres traitements conventionnels.
- Les greffes allogéniques ne devraient être envisagées que lorsqu'elles sont absolument nécessaires ou dans le cadre d'essais cliniques. Voir les commentaires ci-dessus concernant les RIC ou mini-allogreffes, qui peuvent être appropriées dans des cas exceptionnels.

PRESENTATIONS ORALES ET PAR POSTERS

Génétique, physiopathologie et classification par stades d'évolution

Beaucoup de découvertes passionnantes ont été faites en biologie de la MW. Cependant il subsiste actuellement des difficultés pour différencier avec précision la MW d'autres lymphomes similaires non-Hodgkiniens à cellules B sécrétant des immunoglobulines (Ig). L'arbre généalogique de la cellule WM est particulièrement intéressant, ainsi que déterminer la cellule d'origine au cours du schéma de développement de la cellule B qui produira la cellule tumorale MW. La plupart des recherches actuelles sont centrées sur l'incapacité des cellules MW à « commuter » pour passer de la production d'IgM à celle d'IgG ou d'IgA (voir la publication IWMF « Introduction à l'immunologie de la MW »). A partir de l'étude de ce phénomène de « commutation de classe » (d'IgM à IgG et IgA) qui s'arrête au niveau de l'IgM dans la MW (interruption néoplasique), et à partir de l'étude des réarrangements de gènes de l'immunoglobuline, des mutations et recombinaisons par commutations de classe, les scientifiques progressent dans la connaissance des différences entre MW et IgM-MGUS. (MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance ou Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée), ainsi spécifiée lorsque la protéine monoclonale en cause est l'IgM. Ceci pourrait suggérer un processus de différenciation distinct entre MW et IgM-MGUS. Plus encore ces études pourraient permettre aux chercheurs d'identifier les différences et similitudes entre la MW et les autres désordres lymphoprolifératifs, et ceci peut en retour permettre d'expliquer comment les cellules tumorales de la MW sont produites au cours du processus de différenciation des cellules B.

Le Dr Linda Pilarsky, une scientifique effectuant des recherches au Cross Cancer Institute de l'Université d'Alberta, bénéficiaire d'une importante subvention de l'IWMF, a centré ses recherches sur l'hyaluronane synthase 1 (HAS1). Cette longue molécule de sucre est importante dans la mobilité, l'identification et la mitose des cellules (division cellulaire). Le laboratoire du Dr Pilarsky a identifié trois variants des gènes de l'HAS1, dont deux sont le résultat d'une rétention partielle d'un segment particulier d'ADN dans le gène (un intron) qui n'est retrouvé que chez les patients atteints de MW ou de myélome multiple. Cet « épaisseur intronique » n'est observé que dans les cellules cancéreuses mais pas dans celles d'individus en bonne santé. L'identification de ces variants de gène apporte l'espoir de développer un test ADN de laboratoire permettant non seulement la mise en place d'une stratégie d'évaluation des risques individuels pour une détection précoce et le contrôle de la malignité avant, pendant et après la thérapie, mais aussi d'évaluer la réponse au traitement et de prédire la rechute. De plus, la structure de la mutation d'ADN spécifique à la tumeur peut fournir un marqueur commun, ou « ID tag », pour tous ces patients. Il peut aussi permettre d'utiliser le test DNA de laboratoire pour contrôler l'IgM-MGUS aux premiers stades d'apparition de la malignité, évaluer la réponse au traitement et identifier les gammopathies monoclonales qui ont le risque le plus élevé d'évoluer en MW.

Le Dr Rafael Fonseca, chercheur clinicien à la Mayo Clinic de Scottsdale, Arizona, bénéficiaire d'une subvention de l'IWMF, s'est aussi consacré à la génétique de la MW. Sa vaste étude des profils d'expressions des gènes a récemment suggéré que la MW partage plus de similarités avec la leucémie lymphoïde chronique (LLC) qu'avec le myélome multiple (MM). Cependant le Dr Pilarski conteste cette interprétation car ses recherches suggèrent l'inverse. Le Dr Fonseca argumente que, bien que cliniquement similaires, les caractéristiques cytogénétiques et génomiques sous jacentes du MM et de la MW sont assez différentes. Les caractéristiques génétiques de la MW semblent plus simples que celles du MM, avec moins d'anomalies (la délétion 6q étant l'anomalie la plus fréquente dans la MW, observée chez 16% des patients). De nouveaux procédés de laboratoire comme les tableaux comparatifs d'expression des hybridations génomiques et des profils d'expressions des gènes permettent aux chercheurs d'effectuer des examens à haute résolution de la totalité du génome pour en détecter les anomalies et de progresser dans la connaissance des conséquences d'altérations génomiques relevées dans la MW. Comme l'espèrent beaucoup de patients MW, les décisions thérapeutiques pourraient être exclusivement basées sur des outils cliniques pratiques comme les études génomiques.

Le Dr E.Morra, Italien, a évalué le critère diagnostique utilisé pour distinguer l'IgM-MGUS du SWM (MW indolente ou asymptomatique). Jusque récemment il n'existait pas de moyen fiable de distinction des risques d'évolution en maladie active au sein des populations asymptomatiques. Le second International Workshop (Athènes en 2002) avait reconnu que le seul paramètre distinguant le SWM de l'IgM-MGUS était la présence de cellules de lymphomes lymphoplasmatiques non-Hodgkiniens dans la moelle osseuse, constatée par un examen au microscope.

L'étude plus récente du Dr Morra a évalué le pronostic de survie des patients atteints d'IgM-MGUS par rapport à ceux atteints de SWM. Elle a noté que les patients IgM-MGUS ont un léger avantage par rapport aux patients SWM, mais noté également que ces derniers ont un taux de mortalité équivalent au reste de la population générale. Les facteurs de risques d'évolution d'IgM-MGUS vers la MW ou d'évolution de SWM en MW active étaient d'une manière générale comparables. L'accroissement du taux d'IgM, la détection d'une protéine urinaire, la diminution du taux d'IgG et/ou d'IgA, l'anémie et d'autres anomalies des globules rouges, l'augmentation du taux de Béta₂-microglobulines, et d'autres anomalies pouvaient augurer d'une évolution plus agressive de la maladie. Le Dr Morra conclut que l'IgM-MGUS pouvait être considérée comme la première étape d'une maladie lymphoproliférative et que des biopsies de moelles osseuse et des examens sanguins périodiques étaient en conséquence recommandés.

Le Dr Pierre Morel, français, développa le rôle des facteurs pronostiques de la MW. Il présenta un score international (International Prognostic Scoring System : IPSS) de la Macroglobulinémie de Waldenström développé en coopération avec un certain nombre de groupes et d'institutions. L'examen de dossiers de patients, analyses essentiellement rétrospectives, a permis d'identifier plusieurs facteurs de risques régulièrement associés à un médiocre résultat clinique. La combinaison d'un âge avancé, du niveau d'IgM, d'une faible concentration en hémoglobine, d'un nombre de plaquettes bas, d'une faible concentration d'albumine sérique et d'un taux élevé de Béta₂-microglobuline sérique fournissent un modèle pronostique simple de survie pour la MW.

(La seconde partie de cet article paraîtra dans l'édition d'hiver de La Torche)

LA CYTOMETRIE DE FLUX

Par Sue Herms

L'une des utilisations les plus fréquentes de la cytométrie de flux dans le domaine du diagnostique médical est de faire la distinction entre les types variés de leucémies et de lymphomes. Elle peut être particulièrement utile dans les cas où l'examen des cellules cancéreuses au microscope ne permet pas de déterminer le type de tumeur en cause.

Le cytomètre de flux moderne se compose d'une source lumineuse, une optique collectrice, un circuit électronique, et un ordinateur traduisant les signaux en données. Dans la plupart des cytomètres de flux récents, la source de lumière est un laser qui émet un faisceau lumineux de longueur d'onde spécifique. Les lumières incidente émise et diffractée sont collectées par deux capteurs à lentilles optiques (l'une face à la source lumineuse et l'autre à angle droit).

Dans les diagnostics de leucémies ou de lymphomes, les cellules d'un échantillon de moelle osseuse ou de ganglion lymphatique sont placées dans un liquide, puis s'écoulent une par une, à une vitesse qui peut atteindre plusieurs milliers par seconde, dans une chambre où elles sont soumises au flux lumineux du laser. La façon dont la lumière incidente est modifiée par chaque cellule est collectée par les capteurs et fournit des informations sur ses caractéristiques.

La lumière recueillie dans l'axe d'émission (dite forward scatter ou FSC) renseigne sur les dimensions de la cellule. Celle recueillie transversalement (side scatter ou SSC) donne des informations sur la structure interne, comme la forme du noyau ou la quantité et le type de granules existants. Chaque type de cellule du système immunitaire (lymphocytes, monocytes, neutrophiles,

etc.) possède une caractéristique unique de diffusion de lumière axiale et transversale, permettant à l'instrument de compter le nombre de cellules de chacun de ces types dans l'échantillon.

Les cytomètres de flux peuvent aussi utiliser des anticorps marqués avec des fluorochromes qui adhèrent à des antigènes spécifiques sur la surface des cellules. Dans le cas des leucémies et des lymphomes, ces anticorps marqués aux fluorochromes adhèrent et identifient les cellules immunitaires appelées marqueurs CD (Cluster Differentiation). Quand un fluorochrome est ajouté à l'échantillon de cellules, le faisceau laser excite la fluorescence avec émission d'une lumière dont la couleur lui est spécifique. Des détecteurs collectent les différentes couleurs émises et transmettent leurs données à l'ordinateur. Les cytomètres modernes ont généralement des lasers et détecteurs de fluorescence multiples. L'accroissement du nombre de lasers et de détecteurs permet d'utiliser de nombreux marqueurs d'anticorps et d'obtenir une meilleure identification de la population cellulaire de l'échantillon.

L'ordinateur relié au cytomètre enregistre les données des capteurs lumineux et des détecteurs de fluorescence, et peut présenter les résultats de nombreuses façons. La présentation la plus fréquente est un graphique appelé histogramme dans lequel l'intensité de fluorescence ou de diffusion de la lumière est portée en abscisses (axe des x), et la fréquence avec laquelle ces valeurs d'intensité est constatée portée en ordonnée (axe des y). A partir d'un tel histogramme, la distribution de la population des cellules offrant un intérêt particulier peut être déterminée. D'autres types d'histogrammes sont appelés histogrammes biparamétriques (dot plot), tridimensionnels ou contour/3CD (contour plot). L'opérateur du cytomètre peut sélectionner certaines populations de cellules à partir de leurs caractéristiques afin d'affiner et d'approfondir l'analyse des données – un procédé appelé fenêtres électroniques.

Les cytomètres peuvent également être configurés en appareils de tri. Lors de leur transit, les cellules peuvent être chargées électriquement de façon sélective et déviées à leur sortie en courants séparés. Il est ainsi possible d'isoler plusieurs populations de cellules, à partir d'un échantillon original où elles sont mélangées, avec un degré élevé de précision et de vitesse. Les cellules triées peuvent ensuite être examinées au microscope, marquées de nouveau pour des analyses complémentaires, ou placées en milieu de culture pour les besoins de la recherche.

LA TALK-LIST... EN DIFFERE

Par Mitch Orfuss

Au cours des mois d'été, les participants à l'IWMF-Talk ont exprimé leurs points de vue sur de nombreux sujets concernant les options de traitement de la MW et leurs effets secondaires. Quelques uns des plus animés sont rappelés ci-après

Existe t-il une drogue « magique » contre les neuropathies périphériques ?

Diane Perry a précisé que le site web de la Clinique Mayo recommande la vitamine B-12. **Guy Sherwood** évoque quatre possibilités de traitement des NP : L-Glutamine (si prise avant la chimiothérapie) ; la vitamine B-6 (en veillant à ne pas dépasser 50mg/jour) ; la Lysine ; et ce que Guy classe en vainqueur indiscutable pour lui, la morphine, après Velcade, il y a quelques années. **Ann Tygart** écrit à propos de la B-12 : pas seulement pour les NP mais peut-être aussi pour les problèmes de mémoire, spécialement si elle est prise en association avec les autres vitamines B. Cependant **Liane Cochran-Stafira** a émis l'hypothèse que la B-6 aggravait plutôt les NP. Et **Patti** qui prend les suppléments L-Carnitine et acide alpha lipoïque pour avoir une plus jolie peau, apprend qu'ils sont tous les deux bons pour les NP.

Zona

Etant donné que les patients atteints de la MW sont vulnérables au virus *Herpes Zoster* du zona, il y a de fréquentes discussions concernant cette pathologie extrêmement pénible. **Rob Selden** écrit que le zona n'est contagieux qu'au contact direct avec des lésions, et provoque ainsi une varicelle, seulement si le receveur n'en a jamais subi une auparavant. **Minnie Hattori** a adressé plusieurs courtes notes à des patients ayant récemment déclaré un zona, décrivant les symptômes de cette maladie qui provoque des engourdissements, des picotements, des brûlures, des démangeaisons et des éruptions cutanées, il est implacable dans toutes ses manifestations. **Fay Langer** souligna que si le zona ne lui provoquait pas de douleurs, il lui déclenchait des démangeaisons constantes qui la faisaient se relever la nuit. **June Canter** fit un autre apport sur la façon dont le zona pouvait s'avérer rusé. Lorsque June attrapa un zona durant le traitement Rituxan, il ne provoqua aucune éruption, aussi personne n'identifia ses symptômes comme un cas de zona. Le résultat fut qu'il était trop tard pour utiliser un antiviral, laissant June avec trois mois

d'antidouleurs pour l'aider à dormir. **Laure Van Kerkhove** raconta qu'elle eut un zona avec une encéphalite spinale à l'âge de neuf ans, provoquant des douleurs latérales dont elle se souvient encore comme des cauchemars près de quarante ans plus tard. **Sybil Whitman** rappela qu'elle avait souffert quatre fois de zonas apparaissant tous avant et après sa transplantation autologue de cellules souches l'année dernière. Après quatre séances de chimio **Gerri McDonald** tenta de se sevrer elle-même d'une demi dose de l'antiviral Famvir et la dose devint suffisamment faible pour déclencher une nouvelle poussée de zona. La crise passée Gerri revint à la dose de Famvir originalement prescrite pour prévenir le zona.

Il y eut aussi une discussion sur la durée de prise d'antiviral nécessaire après traitement, et nos participants indiquèrent une série de prescriptions de leurs médecins.

Velcade, Leukeran, Campath

Ellen a écrit qu'en dépit des effets secondaires déplaisants de Velcade plus cortisone – maux de tête et de nuque, insomnies, souffle court, oedèmes des jambes – ses tests sanguins s'étaient améliorés avec une hémoglobine normale et une réduction de 50% du pic monoclonal. **Ron** (l'Ermite) **Romeis** a choisi, pour différentes raisons, une session de 13 mois de Leukeran (chlorambucil) en pilules, débutant en 2004, avec des résultats très satisfaisants – mais Ron rappelait combien il est difficile de savoir quand un traitement passe du niveau suffisant au niveau excessif. **Franck Citrone Jr.** Se réjouit d'une rémission partielle sous Campath (avec hydrocortisone) préalable à une greffe de cellules souches. **Guy Sherwood** écrit qu'il a eu un résultat comparable à celui de Franck, sauf qu'il a pris Velcade après Campath à Dana Farber, avant une autogreffe de cellules souches. **Mikes** écrit qu'il fut diagnostiqué à 32 ans et reçut Campath comme premier traitement avec des résultats mitigés : une rémission partielle de 7 mois, mais un système immunitaire anéanti.

A propos du Rituxan

Après la référence d'un article proposée par **Peter De Nardis** concernant les injections rapides de Rituxan, beaucoup de réponses et commentaires sont parvenues sur IWMF-Talk. **Corinne** dit qu'on lui injecte le Rituxan très lentement. Durant le traitement elle a tendance à éprouver des démangeaisons de la tête, un visage rouge et bouffi, des difficultés respiratoires et le sentiment d'un poids sur la poitrine, et en plus, des « jambes sans repos » avec le Benadryl. Elle débute actuellement la prise de prednisone, Benadryl, et Zantac le jour précédent le traitement. L'équipe médicale ajoute Atavan au mélange perfusé et Corinne dort durant 12 heures d'affilées. **Maria** écrit qu'elle n'a pas eu d'effets secondaires après le traitement, mais seulement durant le traitement proprement dit. Sa pression sanguine baissait à un niveau alarmant. Elle ne tenait pas en place « comme si elle était branchée sur la prise électrique murale ». Aussi est-elle allée à l'hôpital, l'équipe l'a perfusée durant 24 heures et les problèmes ont disparu.

Betty Mc Phee écrit, à propos du phénomène du « flash » Rituxan que tout le monde n'en a pas fait l'expérience. **Guy Sherwood** dit que beaucoup d'oncologues recommandent une plasmaphérèse avant un traitement au Rituxan quand les IgM atteignent un certain niveau, mais que ce niveau varie selon les médecins. **Matt** a questionné à propos du mauvais côté qui peut accompagner un excellent résultat de traitement : après une session de Fludarabine et Rituxan il y a huit ans, qui ramena son hémoglobine et ses IgM à un niveau tout à fait normal, ce sont les IgG de Matt qui sont devenues depuis de plus en plus mauvaises à chacun des bilans sanguins ultérieurs. Le traitement peut-il en être la cause en dépit des excellents résultats enregistrés par ailleurs ? Matt envisagerait-il d'entreprendre le même traitement si le besoin venait à s'en faire sentir ?

Jeff Atlin écrit à propos de Velcade et Rituxan en combinaison, citant une étude en Phase II, dans laquelle la quantité de Velcade a été réduite de moitié. Le résultat : excellente réponse, et par chance sans les neuropathies périphériques associées aux doses plus élevées de Velcade. Un autre sujet qui a soulevé l'intérêt concerne l'essai d'injection rapide du Rituxan. La vitesse de perfusion du Rituxan, établie empiriquement en prenant en considération les réactions secondaires, est faible, avec une durée de la session comprise entre quatre et sept heures. Mais, comme rapporté récemment, 1200 patients de Colombie Britannique ont toléré un perfusion de durée très diminuée, avec 20% de la drogue injectés au cours des 30 premières minutes et les 80% restants en une heure. Quel progrès potentiel dans l'utilisation des moyens ! **Betty McPhee** dit qu'elle a récemment subi une perfusion rapide de Rituxan sans problème. Finalement les discussions passionnées concernant les nombreuses inconnues de la maintenance-Rituxan continuent sur IWMF-Talk. **Bob Bent, Ron Draftz, Dave Johnston, Dr. Tom Hoffman**, et votre rédacteur, parmi beaucoup d'autres, mesurent l'étendue des spéculations. Bien que l'on n'ait pas encore acquis la preuve que la maintenance-Rituxan est ou n'est pas une approche de traitement supérieure à celle du Rituxan-en-cas-de-besoin, ce sujet continue d'exciter l'imagination des lecteurs de la Talk-List au moins autant sinon plus que les autres sujets qui apparaissent. Il y a eu beaucoup de rapports de patients disant qu'ils avaient été ou étaient dans des programmes de maintenance-Rituxan, suscitant en retour des réponses véhémentes. **Guy Sherwood** a peut-être eu le dernier mot – pour le moment ! - en songeant aux scientifiques qui travaillent si dur pour nous. Un panel d'experts du 4^{ème} et récent Workshop International sur la MW qui s'est tenu sur sur l'Ile de Kos, en Grèce, a évoqué la question de la maintenance-Rituxan, et il y eut une conclusion pratiquement unanime pour estimer qu'une recommandation en sa faveur (tous les 3 mois durant deux ans, ou protocole similaire) ne pouvait **pas** être énoncée actuellement faute de données. Guy escompte que durant le délai courant jusqu'au prochain Workshop qui se tiendra dans deux ans, un volume suffisant de données permette d'aboutir à des recommandations garanties, étayées par des faits, favorables ou non à la maintenance-Rituxan. Jusque là, on peut s'attendre à ce que le sujet réapparaisse, encore et encore.

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Par Sue Herms

Directives concernant le traitement de stimulation érythropoïétique émises par les Centres Medicare & Medicaid Services

Ces centres ont déterminé que la stimulation érythropoïétique (avec Procrit, Aranesp, Epogen) est non fondée et inutile pour l'anémie cancéreuse, l'hémolyse, les saignements, la fibrose médullaire ou les déficiences variées liées au fer, à la vitamine B-12, ou l'acide folique. Ce traitement est considéré comme fondé et nécessaire pour les patients cancéreux si l'anémie est secondaire à une chimiothérapie et que le niveau d'hémoglobine est inférieur à 10g/l ou le taux d'hématocrite inférieur à 30%. Sa durée doit être limitée à un maximum de huit semaines après la fin de la chimiothérapie. Cette directive reprend des recommandations similaires formulées par l'US Food and Drug Administration.

Le traitement DRC (Dexamethasone, Rituximab et Cyclophosphamide) n'est pas toxique pour les cellules souches

Une étude en coopération publiée par le Dr Dimopoulos, et d'autres médecins de plusieurs centres en Grèce, conclut que le traitement DRC, qui n'est pas toxique pour les cellules souches, présente un taux de réponse de 83% en traitement initial pour les patients atteints de MW symptomatique. Ce protocole est bien toléré, avec neutropénie et toxicité du rituximab comme principaux effets secondaires.

Signification pronostique de la délétion du chromosome 6q dans la MW

Une étude de l'Université de Toronto (Canada) a recherché la fréquence et la signification pronostique de la délétion du chromosome 6q chez les patients atteints de la MW. La délétion a été détectée chez 13 patients dans une population de 34 (soit 38%). Bien que ceux qui présentaient cette délétion aient un niveau de paraprotéines IgM inférieur à ceux qui ne la présentaient pas, il n'est pas apparu de corrélation entre délétion 6q et symptômes cliniques, ou de différence significative dans les durées de survie. L'étude suggère que si la délétion 6q est fréquente, elle n'apparaît pas comme étant un marqueur pronostique.

L'enzyme appelé ATM Kinase joue un rôle important dans le développement des cancers du système immunitaire

Un article de l'Institut Médical Howard Hugues a établi qu'un enzyme appelé ATM Kinase joue un rôle important pour éviter la propagation de cellules immunitaires présentant des altérations chromosomiques. L'ATM Kinase qui s'est avéré ne plus être actif dans 50% des cas de lymphomes du manteau étudiés contribue directement à la réparations des cassures chromosomiques et garantit que des cellules souches génétiquement endommagées ne puissent se reproduire et se recombiner de façon inappropriée et conduisent au développement d'un cancer du système immunitaire. L'importance de l'ATM Kinase a été démontrée à la fois sur des cellules de souris et sur des cultures cellulaires en laboratoire.

Nouvel agent de mobilisation des cellules souches pour transplantations

Genzyme Corp. a terminé avec succès un essai en Phase III de Mozobil™ (plerixafor) pour mobiliser les cellules souches dans des greffes réalisés sur des patients atteints de lymphomes non Hodgkiniens à cellules-B. Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec le facteur de croissance granulocytaire (G-CSF), 59% des patients atteignent le seuil cible de 5 millions de cellules souches par kg obtenues à partir de la circulation sanguine périphérique, en quatre prélèvements au plus. Ceci est à comparer aux 20% qui constituaient la cible standard avec le seul G-CSF, considéré comme le standard de référence pour cette mobilisation. A partir de ces résultats Genzyme projette de déposer une demande d'agrément aux Etats-Unis et en Europe au cours du premier semestre 2008.

Augmentation du nombre d'études sur la maintenance Rituxan

Les investigations concernant le recours à une maintenance Rituximab se poursuivent. L'Eastern Cooperative Oncology Group compare un programme de maintenance Rituximab à un re-traitement chez des patients ayant un lymphome folliculaire à charge tumorale basse. Les patients sont choisis au hasard pour recevoir soit une perfusion de drogue toutes les 12 semaines jusqu'à progression de la maladie, soit un re-traitement lors de la rechute. Une autre étude internationale effectue la comparaison entre la maintenance Rituximab et une dose bimestrielle durant deux années. On espère que ces études vont permettre de savoir s'il faut utiliser ou non une maintenance Rituximab, et dans ce cas, comment et quand.

Résultats préliminaires de l'étude Périfosine Phase II

Kerics Biopharmaceuticals Inc. a annoncé que la périfosine orale (KRX-0401) est actuellement évaluée dans une étude de Phase II en agent simple, chez des patients en rechute de MW et/ou réfractaires. Le Dr Irene Ghobrial de l'Institut du Cancer Dana

PLUS D'ARGENT, PLUS DE RECHERCHES, PLUS D'ESPOIR DE GUERIR

par Tom Myers

L'espoir de guérir, aspiration commune à tous les membres d'IWMF, est la motivation qui guide le Fond pour la recherche de l'IWMF. Dans la vue d'ensemble qui suit, le Vice Président pour la recherche décrit les projets nouveaux et en cours subventionnés par le Fonds de Recherche de l'IWMF afin que cette aspiration devienne réalité.

Le laboratoire Fonseca de Mayo reçoit une subvention IWMF de \$74.274 – Le Dr Esteban Braggio des laboratoires de Mayo à Scottsdale, Arizona, vient de recevoir une subvention d'une année du Conseil d'Administration de l'IWMF afin de poursuivre les études génétiques précédemment entreprises par le Dr Rafael Fonseca et ses associés. L'étude du Dr Braggio, «Caractérisation génomique étendue du nombre de changements dans la copie d'ADN» va utiliser les outils scientifiques les plus récents afin d'identifier les gènes liés à la maladie. L'objectif de cette recherche est de faciliter le développement de meilleurs diagnostics, de prédictions de résultats et d'approches personnalisées du traitement de la maladie.

De nouvelles classes de médicaments pour traiter la Macroglobulinémie de Waldenström – Dans une recherche parrainée par IWMF, le Dr Constantine Mitsiades, du Dana-Farber, a identifié plusieurs agents chimiques efficaces dans le traitement de la MW ; ces agents sont à la base des recherches actuellement conduites par le groupe du Dr Steven Treon au Bing Cancer Lab du Dana-Farber.

Les agents étudiés par le Dr Mitsiades sont l'inhibiteur du protéasome PS-341 (bortezomib), des dérivés de la thalidomide (pamidomideor, Actimid) et les inhibiteurs de Protéine choc thermique (hsp 90). Son travail est centré sur la base moléculaire de leur activité anti-MW et montre que chacun de ces agents interfère avec les fonctions de signalisation associées à l'apoptose, la prolifération des cellule MW et l'activation des gènes qui provoquent l'accroissement de production des cellules MW. Le Dr Mitsiades a aussi démontré que ces agents accroissent l'activité d'autres agents anti-cancéreux.

Facteurs régulant la production d'Immunoglobuline des cellules-B chez les patients atteints de Macroglobulinémie de Waldenström – Le Dr Stephen Ansell de la Mayo Clinic à Rochester, Minnesota, avait bénéficié d'une bourse de l'IWMF pour étudier l'activité du stimulateur d'activité du lymphocyte-B (BlyS) dans la régulation de la prolifération des cellules MW. Actuellement les progrès accomplis ont montré quelles parties du BlyS agissent sur la croissance des cellules MW, et plusieurs versions de BlyS ont pu être synthétisées et leur activité est en cours d'étude. Le Dr Ansell a aussi démontré que d'autres cytokines (protéines) provoquent la croissance ou la mort de cellules MW. Comme seconde étape de son projet il a proposé une étude centrée sur ces cytokines et a reçu un financement de l'IWMF. Il a déjà réussi à montrer que ces cytokines déjà actives *in vitro* sont aussi actives *in vivo*. Et plus encore, son travail a déterminé que l'IL-6 en combinaison avec BlyS accroît la production de cellules MW et que la production d'IgM croît en présence de cellules conjonctives (stromales) dans les tissus.

Séquelles moléculaires et fonctionnelles de la voie P13K dans la macroglobulinémie de Waldenström – Le Dr Irene Ghobrial de Dana-Farber dirige un essai clinique dans lequel les patients sont traités avec périfosine, qui s'est révélée capable d'inhiber une voie moléculaire stimulant la croissance des cellules MW. L'essai a enregistré un certain succès avec les 25 patients en traitement. Alors que 11 d'entre eux ont abandonné l'expérimentation pour des motifs variés, les 14 patients restants n'ont montré aucun signe de progression de la maladie après deux cycles du traitement. Parmi eux, six ont enregistré une réduction du niveau d'IgM.

L'IWMF a accordé une subvention au Dr Ghobrial pour des travaux de laboratoire destinés à identifier les voies de signalisation vers les cellules MW et à tester divers agents pouvant les interrompre. Le groupe du Dr Ghobrial participe au processus de test des combinaisons associant périfosine, bortezomib et rituximab.

Caractéristiques génétiques de la Macroglobulinémie de Waldenström – Le Dr Linda Pilarsky de l'Université d'Alberta et le Cross Cancer Institute ont reçu une subvention de recherche IWMF pour étudier l'hypothèse que des facteurs génétiques liés à l'hyaluronan synthase (HAS1) soient à l'origine de cancers sanguins variés. Ses recherches ont montré que des mutations du gène HAS1 peuvent provoquer la MW ou le myélome multiple. Avec cette subvention elle mène des essais de laboratoire pour déterminer quelles mutations sont associées à chaque maladie. En effectuant des tests avant qu'un cancer soit contracté et en identifiant les mutations du gène HAS1, le Dr Pilarsky croît qu'il est possible de prédire le type et l'intensité du cancer qui sera développé.

Etudes approfondies des bases génétiques et de la pathogénie de la Macroglobulinémie de Waldenström – L'équipe du Dr Stephen Treon du Bing Center pour la MW de Dana-Farber a reçu une subvention pour quatre années de recherches destinée à étudier l'origine génétique et moléculaire de la MW. Trois domaines principaux de recherches sont financés par cette subvention. Le premier examine les possibles prédispositions génétiques à la MW. Les études de caractérisations de cellules du

sang et de la joue de personnes en bonne santé et de patients atteints de la MW ont conforté des observations antérieures montrant un accroissement du risque de MW lié à certaines caractéristiques ethniques (par exemple l'origine Ashkenaze). De plus l'équipe du Dr Treon a montré que parmi les membres des familles de patients atteints de la MW, on a tendance à trouver des irrégularités dans les niveaux d'immunoglobuline sérique et de cholestérol.

L'équipe du Dana-Farber a également étudié des séquences de gènes variés qui pourraient être impliqués dans l'envoi des messages contrôlant la croissance et la mort des cellules MW. Enfin, en collaboration avec des chercheurs de l'Université d'Arkansas, les profils d'expression géniques ont également été largement utilisés à Dana-Farber. En examinant quels gènes étaient exprimés et lesquels étaient supprimés, l'équipe a été capable de distinguer les patients MW dans une population normale. On a pu constater que les patients MW avaient une signature moléculaire distincte, ce qui nécessite de poursuivre les investigations.

Le second projet du Dr Treon concerne les altérations de la voie TACI/TRAF et leur capacité à prédisposer un patient à la MW, et à réduire les taux d'IgA et d'IgG. Des mutations ont été découvertes dans TACI en corrélation avec un abaissement des niveaux d'IgA et d'IgG. Des études complémentaires sont en cours pour développer ces résultats en testant plus de patients, leurs familles étendues et des donneurs en bonne santé.

Le troisième domaine de recherches tente de déterminer quels mécanismes permettent l'expansion du cancer dans la moelle osseuse des patients MW. La découverte majeure de ce travail est que les cellules MW ont tendance à sécréter une protéine soluble dénommée sCD27 à un niveau supérieur à celui des sujets en bonne santé. Il a été démontré que ces cellules stimulaient CD40L et APRIL, deux facteurs qui contrôlent la croissance et la survie des cellules MW. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces découvertes.

RAPPORT DU TRESORIER AU 30 JUIN 2007

Par James Bunton, Trésorier

Les ressources de l'IWMF sont gérées en deux fonds séparés : le Fonds de Recherches et le Fonds d'Exploitation.

Le Fonds de Recherches est alimenté par toutes les contributions reçues aux fins de recherches et ne finance que les projets de recherches approuvés.

Le Fonds d'Exploitation est alimenté par les contributions de membres qui ne sont pas explicitement assignées à la recherche, comme les cotisations des adhérents. Ce Fonds supporte les dépenses de tous les services aux membres et tous les frais d'exploitation (dont aucun n'est supporté par le Fonds de Recherche).

Les résultats financiers du premier semestre 2007 sont résumés ci-après :

	Recherches	Exploitation	Total
Recettes	\$323 000	\$128 000	\$451 000
Dépenses		\$275 000	\$275 000
Excédent ou déficit	\$323 000	-\$147 000	\$176 000

Les rentrées du Fonds de Recherches ont été très encourageantes au cours du premier semestre grâce à quelques contributions significatives, résultant particulièrement de promesses de dons. Aucun projet de recherche n'a été approuvé durant ce semestre. En conséquence le fonds n'a pas eu de dépenses et les revenus nets sont égaux aux revenus bruts de la période. La subvention de recherche attribuée en août au Dr Braggio, de Mayo, mentionnée par ailleurs dans cette revue, sera imputée au second semestre de cette année.

Malheureusement les résultats du Fonds d'Exploitation sont assez différents. Les dépenses des six premiers mois ont été très importantes, dépassant de \$100.000 celles de la même période de l'année dernière. Les augmentations les plus importantes de cette année proviennent de l'Educationnal Forum, de la recherche de fonds, et plus particulièrement des coûts d'impression et d'envoi de trois opuscules importants aux adhérents. Bien que le résultat net soit un déficit préoccupant de \$147.000, nous devons conserver à l'esprit que notre campagne annuelle d'adhésions se tient au cours des derniers mois de l'année. C'est à ce moment que nous recevons une grande partie des contributions de nos membres au Fonds d'exploitation.

Au cours des prochaines semaines vous recevrez une lettre vous demandant d'effectuer un don. Prenez s'il vous plaît en considération la situation financière nette actuelle et essayez d'effectuer un don supérieur aux précédents. IWMF a besoin d'un Fonds d'Exploitation bien approvisionné afin de maintenir ses services aux membres et d'en ajouter d'autres pour les aides aux membres.
