

**RECHERCHE ET APPROCHE
CLINIQUE MISES EN LUMIERE LORS
DU 4^{ème} ATELIER INTERNATIONAL
SUR LA MACROGLOBULINEMIE DE
WALDENSTRÖM
(Seconde partie)**

par Guy Sherwood, Docteur en médecine.

La première partie, parue dans l'édition d'automne Fall Torch 2007, traitait des rapports écrits sur la génétique, la physiopathologie et la classification par stades de la macroglobulinémie de Waldenström. Dans ce second article consacré au 4^{ème} Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström tenu en juin sur l'île de Kos, Grèce, le Dr Guy Sherwood, Administrateur IWMF, offre un résumé abrégé des présentations orales consacrées aux thérapies initiales de la MW, aux nouvelles approches thérapeutiques et au traitement des stades avancés de la maladie. Dans l'édition Torch du printemps 2008, le Dr Sherwood commentera les 30 Posters consacrés aux recherches présentés dans l'Atelier. Ce 4^{ème} Atelier International sur la MW a été organisé par le Dr Meletios A. Dimopoulos du Département de Thérapies Cliniques, l'Hôpital Alexandra, et l'Ecole de Médecine, National and Kapodistrian University of Athens. Les orateurs représentaient 8 pays. Qu'ils aient réalisé une conférence ou présenté des posters, ils sont à l'avant-garde de ces chercheurs internationaux qui relèvent actuellement le challenge de progresser dans la compréhension de la MW en vue d'améliorer les traitements et de trouver le médicament qui guérira. Les sujets de leurs présentations constituent une liste impressionnante d'avancées réalisées dans les centres de soins et les laboratoires dans différents endroits du monde.

Thérapie initiale de la MW

Le Dr Robert A. Kyle (Mayo Clinic, Rochester, MN), Administrateur IWMF, débuta les sessions orales avec une revue des « indications de traitement et rôle des agents alkylants dans la MW ». Le Dr Kyle, autorité mondiale dans le traitement des désordres plasmocytaires avec les agents alkylants (principalement le chlorambucil), rappela à

LE COIN DE LA PRESIDENTE

par Judith May

Chers Amis,

Lorsque vous lirez cette lettre, les campagnes d'adhésions et de collecte de fonds seront bien avancées. Cette édition de Torch contient des informations sur la gestion de notre Fonds de Recherche et de notre Fonds d'Exploitation qui finance notre petit bureau de Sarasota et nos nombreux services aux membres.



(Suite en page 5)

l'assistance que ces agents ont encore un rôle très bénéfique et important à jouer dans le traitement de la MW. Cependant le Dr Kyle évoqua un récent article du Dr Dimopoulos paru en 2005, suggérant que le traitement prolongé aux agents alkylants accroît le risque de myélodysplasie ou de leucémie aigue.

Un sujet de grand intérêt pour les patients MW fut aussi évoqué : Quand traiter ? Selon le Dr Kyle, les indications de début de traitement comprennent des symptômes constitutionnels tels que faiblesse, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, ou perte de poids. L'existence d'une lymphadénopathie symptomatique évolutive, d'une hépatomégalie, et/ou d'une splénomégalie sont également des indications de traitement.

Les indicateurs complémentaires sont l'anémie, les neuro-

Dans ce numéro...

*Le 4^{ème} Workshop International de KOS (suite)
Le coin de la Présidente
Tour d'horizon des nouveautés médicales
Marqueurs CD et lymphomes
Echos de la Talk-List
Des nouvelles de Linda Pilarsky*

pathies périphériques, l'anémie hémolytique autoimmune, l'amylose, et la cryoglobulinémie symptomatique.

Le Dr Kyle confirma que le début de traitement ne devait pas être basé sur le seul niveau d'IgM, car il peut ne pas être corrélé avec les manifestations cliniques de la MW.

V. Leblond (Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France) présenta le « Rôle des analogues de la purine dans le traitement initial de la MW ». Les analogues de la purine (aussi dénommés analogues de nucléoside) comme fludarabine ou cladribine (2-CdA) ont longtemps constitué le traitement de choix de la MW, particulièrement en thérapie initiale. Ces agents, qui induisent une réduction rapide de la reproduction des cellules malignes, peuvent constituer le traitement optimal pour les patients présentant de sérieuses complications incluant hyperviscosité, pancytopenie, et neuropathies périphériques sévères. Le Dr Leblond fit remarquer que la myélosuppression était un effet secondaire toujours possible, et que les analogues de nucléosides doivent en conséquence être employés avec prudence chez les patients pour lesquels une chimiothérapie intensive ou une greffe autologue sont envisagées. Pour les patients déjà traités avec fludarabine, le prélèvement de cellules souches du sang périphérique peut s'avérer difficile voire même irréalisable. Une myélodysplasie est mentionnée chez 3,5 à 8 % des patients traités avec fludarabine. En dernier lieu, dit le Dr Leblond, l'exposition aux analogues de purines peut conduire à une réduction de longue durée des monocytes et des lymphocytes T, aboutissant à un affaiblissement immunitaire et augmentant de façon significative le risque d'infections opportunistes comme le zona.

D.M.Weber (Médecin au *Anderson Cancer Center*, Université du Texas), traitant le sujet du « Rituximab seul ou en association dans la thérapie initiale de la MW », débuta par une revue des études résumant l'efficacité du Rituxan dans la MW. Puis elle exposa le mode d'action du Rituxan en soulignant le fait que les cellules lymphoplasmiques malignes de la MW sont issues des cellules B, et que pratiquement toutes les cellules malignes de la MW expriment CD20. Ce marqueur de surface est, en conséquence, un candidat idéal pour une thérapie ciblée par anticorps monoclonal. Les indicateurs prédictifs de réponses positives à une thérapie au Rituxan incluent : une protéine monoclonale supérieure à 40g/L, une albumine sérique inférieure à 35g/L, une hémoglobine supérieure à 10g/l et une chaîne légère kappa. Il convient d'être prudent dans l'emploi de ce médicament chez des patients ayant des niveaux élevés d'IgM circulant car une « flambée » induite (flare) d'hyperviscosité est une conséquence possible mais d'effet temporaire. Un niveau d'hémoglobine supérieur à 10g/L est l'unique facteur important prédictif d'une longue survie sans aggravation.

L'efficacité du Rituximab seul dans la thérapie initiale de la MW a été démontrée dans de nombreux essais cliniques, conclut le Dr Weber. L'ajout de Rituximab aux combinaisons chimiothérapies/agents nouveaux aboutit à des taux de réponse élevés et des rémissions durables, même après une

thérapie limitée. Le rituxan est particulièrement utile dans les cas où l'infiltration médullaire est limitée et quand on envisage de recueillir des cellules souches.

M.A. Gertz (Mayo Clinic, Rochester, MN) « Survol des traitements de la MW après rechute ». Le Dr Gertz fit tout d'abord observer que dans un passé récent les traitements des rechutes de la maladie incluaient le réemploi d'un agent de thérapie initiale, s'il avait réussi la première fois, ou un autre agent de thérapie initiale utilisé seul. Des options plus récentes incluent les chimiothérapies combinées, la thalidomide avec ou sans stéroïdes, la greffe autologue, et l'alemtuzumab (Campath). Le Dr Gertz nota également que les thérapies combinées ont démontré une efficacité aussi bonne, peut-être même meilleure, que celles avec agent unique, et sont en conséquence plus fréquemment utilisées, désormais. Après une revue des nouveaux agents prometteurs pour la MW, le Dr Gertz conclut son exposé en notant que « alkylants plus analogues des purines ou de nucléoside, analogues de nucléoside avec rituximab, thalidomide et greffe de cellules souches sont des options qui sont toutes à prendre en considération dans la conduite complexe du traitement d'un patient ayant la MW ».

A. Anagnostopoulos (Département des Thérapies Cliniques, Ecole de médecine de l'Université d'Athènes, Athènes, Grèce) traita du « Rôle de la greffe autologue dans la MW ». Tout d'abord, le Dr Anagnostopoulos souligna que les expériences connues de greffes autologues de cellules souches (ASCT) avec des traitements à hautes doses pour la MW sont essentiellement des études rétrospectives provenant de petites institutions avec un nombre réduit de patients. Il ajouta que, le fait qu'un nombre réduit de patients aient bénéficié de greffes autologues reflète l'âge avancé des patients au moment du diagnostic et la nature relativement indolente de la maladie, qui rendaient l'option d'un traitement agressif comme l'ASCT moins attractive pour les patients comme pour les médecins. Cependant toutes les études confirment que l'ASCT est réalisable dans la MW, même pour ceux qui ont bénéficié d'un traitement lourd. On constate, dans les cohortes de patients les plus importantes, un taux de mortalité sans récurrence de 6%.

Le Dr Anagnostopoulos examina certaines pratiques concernant l'ASCT. La collecte de cellules souches devrait être envisagée avant l'exposition aux analogues de nucléoside; la fludarabine en particulier est mentionnée comme étant susceptible de compromettre la collecte des cellules souches. La collecte devrait aussi être effectuée avant que la moelle présente une infiltration extensive. Le Dr Anagnostopoulos en conclut que l'ASCT ne devrait être envisagée comme traitement initial que chez les jeunes patients avec des facteurs pronostics défavorables et seulement dans le contexte d'essais cliniques. Cependant, l'ASCT devrait être envisagée en traitement après rechute pour tous les patients en bonne forme quand la maladie est en progression et que les traitements conventionnels ont échoué.

S.P. Treon (Institut Dana Farber, Université de Harvard) évoqua les « Nouveaux agents dans le traitement de la MW ». Le Dr Treon débuta sa présentation par une remarque qui donnait à réfléchir : « en dépit des avancées thérapeutiques, la MW reste un trouble des lymphocytes B incurable, avec un taux de rémissions complètes non expliquées de l'ordre de 8 à 10%. En conséquence de nouveaux agents thérapeutiques et de nouvelles stratégies combinées sont nécessaires, en particulier si les efforts en vue de la guérison sont poursuivis. Dans ce but, nous avons privilégié le développement d'agents nouveaux et qui préservent les cellules souches, dans le traitement de la MW ».

La revue des nouveaux agents effectuée par le Dr Treon incluait :

- Bortezomib (Velcade) est un inhibiteur du protéasome qui induit la mort (apoptose) des cellules MW. Velcade peut également jouer un rôle important dans la modification du micro support environnemental de la moelle osseuse pour les cellules lymphoplasmocytaires, en rendant la moelle moins hospitalière pour les cellules MW. Velcade est également un agent qui ménage les cellules souches.
- Alemtuzumab (Campath) est un anticorps monoclonal humanisé ciblant CD52, largement exprimé dans les cellules MW de la moelle osseuse et présent également dans les mastocytes. Les mastocytes sont augmentés dans la moelle osseuse des patients MW et fournissent croissance et signaux de survie aux cellules MW. Le nombre accru de mastocytes stimule la croissance des cellules MW au moyen de plusieurs voies de signalisation moléculaires comme CD40L, APRIL et BLYS. L'inhibition de ces signaux peut être utile dans la thérapie de la MW.
- L'un des plus importants facteurs de croissance et de survie des mastocytes est le Facteur de Cellules Souches (SCF), qui communique au moyen de CD117. L'imatinibmesylate (Gleevec) bloque le signal SCF au travers de CD117, et induit la mort des cellules MW de la moelle osseuse et des mastocytes, qui expriment tous deux fortement CD117.
- Le citrate de sildenafil (Viagra) agit comme un inhibiteur de la phosphodiesterase. L'inhibition de la phosphodiesterase aboutit à l'apoptose des cellules malignes du lymphome. Le Viagra induit la mort des cellules tumorales primaires chez les patients ayant une MW et chez ceux avec une leucémie lymphoïde chronique (CLL).

La conclusion du Dr Treon apporta une note positive, soulignant le fait que les recherches scientifiques orientée vers la compréhension biologique de la MW produisent des thérapies innovantes et mieux ciblées pour la traiter et que le soutien continu des recherches fondamentale et clinique, comme la réalisation d'essais cliniques, conduiront au déve-

loppement continu de nouveaux agents de traitement de la MW.

Nouvelles approches de traitements, et traitement de la maladie avancée.

I. Ghobrial (Institut du Cancer Dana-Farber, Université de Harvard) parla de « L'analyse du Protéome dans la MW ». Ses recherches utilisent les microarrays (puces) de protéine à anticorps pour comparer les profils d'expression protéiques entre moelle osseuse de MW non traitées et des contrôles de moelle osseuse normale afin de comprendre les changements moléculaires intervenant dans la MW. La puce à anticorps détecte les protéines impliquées dans la transduction de signaux, la régulation du cycle cellulaire, la transcription génique et l'apoptose. En comparant les cellules MW aux cellules de contrôle, la puce a identifié beaucoup de protéines surexprimées dans au moins 60% des échantillons de MW. Une fois identifiées, les voies moléculaires qui servent de médiateurs à la prolifération et à la résistance à l'apoptose dans la MW sont des cibles pour de nouvelles thérapies. En révélant l'identité des nouvelles protéines surexprimées dans la MW, les recherches du Dr Ghobrial améliorent notre compréhension de la pathogenèse de la maladie et révèlent des cibles pour de nouveaux médicaments.

N.C. Gutierrez (Hôpital Universitaire de Salamanque, Espagne) parla de « La signature d'expression du gène des cellules clonées de la MW : différences et analogies avec leurs homologues normales et les autres désordres lymphoprolifératifs apparentés ». Rapportant les résultats de sa recherche, le Dr Gutierrez indiqua que les gènes distinguant les plasmocytes de la MW de celles du Myélome Multiple (MM) sont ceux impliqués dans la différenciation des plasmocytes : PAX5 (surexprimé dans la MW) et IRF4 et BLIMP1 (sous-exprimés dans la MW). Le gène récepteur de l'IL10 est l'un des gènes les plus importants surexprimés dans la MW et la Leucémie Lymphoïde Chronique (CLL). Le Dr Gutierrez conclut que la signature de transcription particulière à la MW est génétiquement différente de celles de ses homologues du MM et de la CLL. Ces gènes particuliers sont impliqués dans la différenciation des cellules B et dans l'oncogenèse.

E.Hatjiharissi (Institut du Cancer Dana-Farber, Université de Harvard) aborda le thème suivant : « Le profil d'expression génique de la MW révèle des gènes qui peuvent être liés à la pathogenèse de la maladie ». Le Dr Hatjiharissi précisa que le profil d'expression génique de la moelle osseuse MW a été établi de façon à déterminer les événements biologiques moléculaires impliqués dans la pathogenèse, la progression et les conséquences cliniques de la MW. Deux populations tumorales sont intéressantes : les lymphocytes B (CD19+) et les plasmocytes (CD138+). La présence de gènes anormalement régulés révèle des différences importantes entre cellules B et plasmocytes de la MW, conclut le Dr Hatjiharissi.

Dans un exposé ultérieur intitulé « Transcription d'un nouveau variant d'épissage de Siva dans la MW », le Dr E. Hatjiharissi continua son exposé sur les gènes de la MW. Se focalisant sur la protéine transmembranaire CD27 (un membre de la famille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale lié au ligand CD70) elle démontra que l'interaction CD27-CD70 soutient la croissance et la survie des cellules MW. De hauts niveaux de CD27 soluble (sCD27) ont aussi été observés dans le sérum de patients atteints de MW. La variation de certains gènes dans les cellules de la MW peut interférer avec la voie de signalisation CD27-CD70 dans la MW.

S. Adamia (Institut du Cancer Dana-Farber, Université de Harvard et auparavant avec le Dr Linda Pilarsky à l'Université d'Alberta) poursuivit la série d'exposés sur la génétique avec « Régulation post-transcriptionnelle aberrante de membres de la famille du TNF et leurs molécules d'adaptation essentielles à la croissance et à la survie dans la MW ». Notant que les bases génétiques de la MW restent incertaines en dépit de l'explosion des recherches génétiques sur cette maladie, elle expliqua le rôle essentiel joué par la famille du Facteur de Nécrose Tumorale (TNF) dans la croissance et la survie des cellules B malignes, comme des cellules normales. Les récepteurs du TNF utilisent des protéines d'adaptation intracellulaires (TRAFs) pour la signalisation.

Les TRAFs sont indispensables à la croissance et à la survie cellulaire. Ce cheminement complexe, qui inclut l'activation du facteur clé de transcription NF- κ B trouvé dans beaucoup d'affections malignes à cellules B, n'est pas totalement élucidé en ce qui concerne la croissance et la survie des cellules B de la MW. La recherche du Dr Adamia suggère que les molécules de la famille du TNF et leurs molécules adaptatrices responsables de la croissance et de la survie des cellules B normales, sont régulées dans la MW par des aberrations dans les processus post-transcriptionnels. Des études complémentaires sur ces mécanismes génétiques fascinants et complexes sont en cours.

B.T. Ciccarelli (Institut du Cancer Dana-Farber, Université de Harvard) parla du « Rôle fonctionnel des interactions CD27-CD70 dans la MW ». Les mastocytes sont souvent présents en excès dans la moelle osseuse de patients MW et fournissent un support et des mesures de protection aux cellules MW, au travers de plusieurs ligands de la famille du TNF (CD40L, APRIL, BLYS). Les interactions entre CD27 et CD70 ont été évaluées. Elles paraissent avoir un rôle fonctionnel pour le CD27 soluble (sCD27) dans le développement de la MW. Le niveau de sCD27 sérique pourra aussi être utilisé dans l'avenir en tant que marqueur de la maladie et comme cible dans le traitement de la MW.

A. Anagnostopoulos (Département des Thérapies Cliniques, Ecole de Médecine de l'Université d'Athènes, Athènes, Grèce) traita des « Concentrations sériques des cytokines angiogéniques dans la MW ». Définissant soigneusement l'angiogénèse tumorale (induction de la croissance des

vaisseaux sanguins alimentant la tumeur considérée) et les cytokines angiogéniques (molécules messagères chimiques libérées par la tumeur pour favoriser l'angiogénèse), le Dr Anagnostopoulos expliqua que le rapport entre les cytokines angiopoïétine-1 et angiopoïétine-2 et l'angiogénine était en corrélation avec la sévérité de la maladie. La densité de vaisseaux sanguins est accrue chez 30% des patients atteints de la MW, cependant qu'il existe peu d'informations sur le rôle des cytokines angiogéniques dans cette maladie. Les résultats de la recherche du Dr Anagnostopoulos peuvent conduire à l'utilisation de l'angiogénine pour l'évaluation et le suivi des patients atteints de MW, et peut-être dans le développement de nouveaux agents ciblant les molécules angiogéniques pour le traitement de la MW.

J. Soumerai (Institut du Cancer Dana-Farber, Université de Harvard) présenta un exposé sur « L'emploi des immunomodulateurs thalidomide et lenalidomide pour augmenter l'activité clinique du rituximab dans la MW ». Le rituximab est utilisé de façon intensive dans la MW, avec des taux de réponse de 30-40%. Des réponses plus faibles ont été observées chez des patients avec le polymorphisme Fc γ RIIIA-158 FF ; chez les patients avec β 2M élevé (>3.0 mg/dL) ; et chez les patients avec un taux élevé d'IgM (>60 g/L). La thalidomide et son analogue lenalidomide (Revlimid) sont deux immunomodulateurs fréquemment utilisés dans le Myélome Multiple (MM). Dans de précédentes études, ces deux immunomodulateurs utilisés en combinaison avec rituximab ont démontré une activité cytotoxique cellulaire anticorps-dépendante contre les cellules lymphoplasmocytaires de la MW. Soumerai conclut : « La Thalidomide en combinaison avec Rituximab est très active, procure des réponses à long terme et peut surmonter des déterminants pronostiques défavorables précédemment rapportés avec l'emploi du rituximab en monothérapie dans la MW. L'emploi de la thalidomide associée au rituximab apparaît supérieur, en efficacité comme en tolérabilité, comparé aux résultats observés dans l'emploi de lenalidomide (Revlimid) et rituximab dans une population cliniquement semblable de patients atteints de la MW ».

C. Kyriakou (Registre Européen des Greffes Médullaires, Royaume Uni) évoqua le thème controversé de « La greffe allogénique de cellules souches (allo-STC) dans la MW. Une analyse de 106 cas à partir du Registre Européen des greffes de moelle ». L'emploi de la greffe allogénique de cellules souches (allo-SCT) n'a pas été abondamment étudié et, en conséquence, peu de données sont disponibles. Le Dr Kyriakou et son équipe ont étudié les cas de 106 patients qui ont bénéficié d'une allo-SCT avant décembre 2005. Ces patients ont subi une allo-SCT avec HLA-identique (75%) ou donneurs sans lien de parenté (25%); l'âge médian au moment de la greffe était de 49 ans (21-65 ;49%>50 ans); trente cinq patients (33%) décédèrent, cinq (5%) en raison de la progression de la maladie et 30 (28%) mortalité sans rechute ; les taux de survie sans progression de la maladie (PFS) furent de 61%, 50% et 48% à 1,3 et 5 ans, et la survie totale respectivement de 69%, 63% et 63%. On a pu noter

que les patients réfractaires avaient un risque de rechute plus élevé. L'emploi d'une irradiation complète dans le conditionnement pré-transplantation était associé à un risque de rechute diminué et à un meilleur taux de survie (PFS). Le Dr Kyriakou conclut « Cette étude particulière suggère que la greffe allogénique de cellules souches est un procédé praticable et bien toléré même dans ces populations de patients relativement âgés, et qu'elle est suivie d'un faible taux de rechutes et d'une survie prometteuse ».

X. Leleu (auparavant à l'Institut du Cancer Dana-Farber de l'Université de Harvard et retourné récemment au Laboratoire d'Immunologie et Services des Maladies du sang, CHRU, Lille, France) « Augmentation de l'incidence de la transformation de la maladie et du développement de (MDS/AML) chez les patients MW traités avec des analogues de nucléosides ». Le Dr Leleu et ses collègues du laboratoire du Dr Treon ont noté un accroissement de l'incidence des transformations de la maladie et du développement de Syndrome Myélodysplasique/Leucémie Aigue Myéloïde (MDS/AML) parmi les patients ayant reçu la Fludarabine. Parmi les patients traités aux analogues de nucléosides, 4% évoluèrent en lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) et 1,7% développèrent MDS/AML. A l'issue d'un traitement aux analogues de nucléosides, la transformation de la maladie et le développement de MDS/AML apparurent après un délai médian de 48 mois (intervalle 7-114), et le développement de DLBCL également, après le délai médian de 48 mois (intervalle 38-52). Inversement, parmi les patients non traités aux analogues de nucléosides, un seul présenta une transformation de la maladie en DLBCL (à 10 mois) et aucun ne développa AML/MDS. Le Dr Leleu suggère que ces données démontrent une incidence accrue de la transformation de la maladie et du développement de AML/MDS parmi les patients MW traités aux analogues de nucléosides.

A.D. Wechalekar (Ecole de Médecine du Collège Universitaire et Royal Free, Londres, Royaume Uni) traita du « Profil clinique et résultats de traitements de 103 patients atteints d'amylose AL associée à une paraprotéïnémie IgM ». Les patients qui ont une MW et une amylose sont rares. Les formes cliniques d'amyloses associées à l'IgM sont similaires aux autres formes d'amyloses, mais l'implication des ganglions lymphatiques est plus fréquente. La réponse au traitement est généralement faible, et aucune réponse complète ne fut notée chez les patients de cette étude. Les patients qui reçurent une dose intermédiaire de chimiothérapie eurent une meilleure réponse. L'étude du Dr Wechalekar confirme la difficulté de traiter efficacement les patients MW ayant une amylose-IgM associée. On a terriblement besoin de traitements plus efficaces.

LE COIN DE LA PRESIDENTE

(Suite de la page 1)

A partir de conversations récentes avec certains d'entre vous, il m'est apparu que l'emploi des fonds provenant des contributions des membres de l'IWMF devait être clarifié, pour illustrer l'emploi économe que nous en faisons, qui permet de maintenir l'existence de l'IWMF et de la faire progresser. Nous avons deux Fonds séparés et en conséquence deux comptes distincts. Le Fonds d'Exploitation finance les frais généraux incompressibles de notre siège à Sarasota, Floride, les salaires payés à notre responsable du bureau permanent, à un comptable à temps partiel, à une assistance de secrétariat lorsque c'est nécessaire. Il finance aussi les services aux membres et plusieurs postes significatifs associés comme les frais postaux, les frais d'imprimerie et de fournitures. Nos frais généraux ont toujours été maintenus à un niveau très bas, s'élevant à 10,5% de nos dépenses annuelles, et sont restés à ce niveau depuis que nous sommes devenus une association privée à but non lucratif en 1998.

Le Fonds pour la Recherche est naturellement le plus important et ces sommes sont uniquement dépensées en recherches directes. Les membres du Conseil d'Administration de l'IWMF, y compris les dirigeants, sont bénévoles. Lorsqu'ils acceptent un poste au Conseil d'Administration, les administrateurs sont tenus de s'impliquer effectivement dans au moins un comité ou un projet. Les dirigeants et présidents de Comités consacrent en moyenne 20-30 heures par semaine aux activités dont ils sont responsables. [Voyez s'il vous plaît, en fin d'article, la liste des administrateurs et des Comités dans lesquels ils sont actifs]. De plus il y a de nombreux membres, également bénévoles, aux talents particuliers, qui oeuvrent dans les Comités de l'IWMF et dans des équipes variées. Les seuls coûts associés aux personnes qui consacrent leur temps et leur talent aux activités de la Fondation sont les dépenses de transports et d'hôtels, qui sont limitées par notre règlement IWMF au remboursements des dépenses. Lorsque l'IWMF fut créée, deux engagements importants furent pris solennellement :

- 1 - que nos informations sur la MW seraient toujours gratuites pour les patients
- 2 - que les dépenses de transport et d'hôtel seraient remboursées aux membres du Conseil d'Administration, de façon à ce que les gens compétents puissent devenir membres du Conseil, indépendamment de leurs moyens financiers personnels.

Nous limitons les réunions du Conseil d'Administration à quatre par an, l'une d'elle se tenant à l'issue de l'Éducationnel Forum. Les rencontres sont importantes pour débattre et décider d'une grande diversité de sujets et pour diriger les travaux des Comités. Entre ces rencontres programmées nous communiquons par téléconférences et e-mails. Les voyages internationaux sont limités. Une année sur deux, l'Atelier International des chercheurs sur la macroglobulinémie de Waldenström se réunit, et le lieu de cette rencontre de quatre jours change à chaque fois, comme en décident les chercheurs impliqués. Les docteurs Stephen Treon et Eva Kimby du Carolinska Institute de Stockholm sont en train d'organiser la prochaine réunion à

Stockholm. Ils vont solliciter un financement des firmes pharmaceutiques pour la majeure partie des dépenses et de l'IWMF pour une part mineure. Lors de l'Atelier International, le Bureau de l'IWMF est toujours représenté par le Président, le Vice-Président pour la Recherche, et un des médecin/administrateur pour aider ultérieurement à la rédaction du compte-rendu de la rencontre. Au cours de ces Ateliers nous avons souvent eu la chance de rencontrer et d'encourager des chercheurs, leur suggérant même, si cela semblait pertinent, de solliciter un financement de l'IWMF pour qu'ils puissent continuer les travaux dont ils avaient rendu compte. Nous avons accordé nombre de bourses à de jeunes chercheurs, sélectionnés par des chercheurs confirmés, pour qu'ils assistent à leur premier Atelier sur la macroglobulinémie de Waldenström. En fait, la plupart de ces jeunes chercheurs travaillent maintenant sur la MW dans des laboratoires, comme internes ou membres associés dans divers Instituts internationaux sur le cancer. Nous croyons que c'est une très bonne façon d'encourager leur intérêt pour cette maladie rare lorsque nous envisageons les futurs besoins de jeunes chercheurs pour remplacer ceux qui partent en retraite ou se consacrent à d'autres maladies. La plupart d'entre vous avez entendu parler de Steve Kirsch, de la Fondation Kirsch, et de son intention de subventionner la recherche sur la MW. Je viens juste d'apprendre qu'après une étude personnelle approfondie, Mr Kirsch a décidé de créer son propre Programme de recherche sur la MW et qu'il va créer un Conseil Consultatif Scientifique pour le guider dans l'attribution des fonds et la sélection des projets. Je suis heureuse de faire savoir que l'IWMF vient d'être désignée pour recevoir \$100.000 au bénéfice de son Fonds pour la Recherche. Il est très agréable de voir quelqu'un possédant des ressources significatives investir dans la recherche sur la MW car, quel que soit le moyen utilisé, nous sommes tous prêts à en bénéficier. Bravo Steve !

Durant le week-end du 1^{er} au 2 décembre, le Conseil d'Administration s'est réuni à Dallas pour notre rencontre régulière. Lorsque nous avons évoqué le budget et les premiers résultats de notre campagne d'adhésions et de recherches de fonds, nous avons noté fin novembre un ralentissement dans les cotisations des membres et dans les contributions aux recherches. A partir des courbes de donations passées nous sommes conscients que les contributions sont plus élevées en fin d'année. Cependant il doit rester clair pour tous les membres et amis de l'IWMF que cette organisation fonctionne uniquement grâce aux contributions. J'espère que vous maintiendrez l'IWMF en tête de vos contributions caritatives au cours des prochains mois. Afin de poursuivre sur la voie suivie jusqu'ici, nous avons besoin de vos dons comme de l'énergie et des talents qui se sont dévoués à cette cause.

Merci pour tout ce que vous faites afin de soutenir l'IWMF. Portez vous bien.

Judith May

Présidente de l'IWMF.

★★★★★

LISTE DES ADMINISTRATEURS ET DES COMITES

James P.Berg, Secrétariat/Comité des Publications et rédacteur /éditeur des projets spéciaux

James Bunton, Trésorier

Arlene Hinchcliffe, Groupe de soutien des facilitateurs/Comité de collecte de fonds.

Elinor Howenstine, Comité levées de fonds/Entraide sociale/Coordination notoriété

Robert A.Kyle, Médecin, Directeur du Comité Consultatif Scientifique/Conseiller du Conseil d'Administration

Dave Lively, Comité collecte de fonds/Comité Forum Educatif

Judith May, Présidente/Comité Recherches/Comité Forum Educatif

Tom Myers Jr, Vice Président Recherches/Comité Forum Educatif/Comité International

Roy Parker, Vice Président pour l'Administration/Comité International/Comité site internet/Comité Forum Educatif

Karen Pindzola, Coordinatrice du Groupe de Soutien des Leaders/Comité International

Dick Weiland, Comité collecte de fonds

Ronald Yee, Comité Recherche/Comité International

TOUR D'HORIZON DES NOUVEAUTES MEDICALES

par Sue Herms

L'efficacité du Rituximab peut être améliorée par une meilleure activité des neutrophiles – Une étude du Roswell Park Cancer Institute de Buffalo, NY, a caractérisé l'effet des neutrophiles sur l'activité antitumorale du Rituximab. Les chercheurs ont découvert que les souris possédant une fonction neutrophile intacte répondaient mieux au rituximab et avaient une meilleure durée médiane de survie. Ils en ont conclu que les stratégies améliorant la fonction neutrophile, comme le granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), peuvent améliorer l'efficacité du rituximab.

Un nouveau composé active une protéine contrôlant la croissance des cellules immunitaires – Les scientifiques du Vancouver Coastal Health Research Institute et de l'Université de Colombie Britannique ont découvert une protéine appelée SHIP, qui agit comme un commutateur de la voie P13 kinase, essentielle à la croissance et à la survie des cellules immunitaires. L'activation permanente de cette voie peut conduire à de graves maladies immunes ou à des cancers du sang comme la leucémie, les lymphomes et le myélome multiple. Ces scientifiques ont aussi identifié un composé connu, AQX-MN100, capable d'activer la protéine SHIP et ainsi de freiner la prolifération des cellules immunitaires.

Une technique de détection des antigènes dans les paraprotéines du myélome multiple – L'École de Médecine de l'Université de Boston a décrit une nouvelle technique appelée Epitope-Mediated Antigen Prediction (E-MAP) utilisée pour déterminer les antigènes trouvés dans les protéines de plusieurs patients atteints de myélome multiple. Les chercheurs ont reconstitué les antigènes trouvés dans les paraprotéines du myélome et identifié le cytomégalovirus humain comme possible initiateur du développement des clones malins de ces patients particuliers.

Une disposition de la FDA améliore la communication sur les essais cliniques – En septembre le Président Bush a transformé en loi le FDA Revitalization Act qui vise à améliorer la capacité de la FDA à garantir la sécurité des médicaments et dispositifs médicaux de la nation. Ceci impose en particulier aux promoteurs d'essais cliniques d'enregistrer leurs études dans une base de données publique de façon à ce que l'information sur la conduite des essais et leurs principaux résultats soient rendus publiques.

Les résultats d'essais en Phase 3 du vaccin anticancéreux BiovaxID vont être diffusés – Accentia Biopharmaceuticals va annoncer les résultats des essais cliniques accélérés de Phase 3 de BiovaxID, son vaccin anti-cancer pour le traitement du lymphome folliculaire.

Le vaccin a démontré un bénéfice clinique substantiel en termes d'années de survie sans rechute et, dans quelques cas, des rémissions complètes à long terme de durée supérieure à neuf années. La firme espère obtenir une approbation conditionnelle en 2008 pour emploi aux USA et en Europe. Le vaccin est destiné à stimuler le système immunitaire du patient afin qu'il reconnaisse et détruise les cellules B cancéreuses subsistant dans l'organisme après une chimiothérapie.

Informations complémentaires sur l'emploi de Velcade au Royaume Uni – Au Royaume Uni, l'Institut National pour la Santé et l'Excellence Clinique a partiellement annulé son interdiction d'emploi de Velcade pour le traitement du cancer. D'après les nouvelles propositions, les patients pourront recevoir ce médicament lors de la première rechute suivant le traitement initial. Les patients qui tireront un bénéfice de l'emploi de Velcade continueront à en bénéficier avec un complet remboursement, alors que ceux qui montreront une réponse minimale ou une absence de réponse n'auront plus accès au médicament et les coûts en seront remboursés par le fabricant.

Diminution des remboursements de Bexxar et Zevalin proposée par Medicare et Medicaid Reimbursements – Les Centres Medicare et Medicaid Services proposent de rembourser moins de la moitié du coût du traitement avec les agents de radio immunothérapie Bexxar et Zevalin. Les deux agents ont démontré un haut degré d'efficacité contre certains lymphomes. L'inquiétude naît de ce que les hôpitaux vont devoir subventionner l'emploi de ces médica-

ments et peuvent décider de les abandonner en raison de l'augmentation des dépenses.

Un produit obtenu à partir de sang de cordon ombilical utilisé dans une greffe de patient atteint de lymphome – Gamida Cell a annoncé l'emploi de son nouveau produit dérivé de sang de cordon ombilical pour un adulte atteint de lymphome. Le produit dénommé StemEx, a été développé au bénéfice de patients qui pourraient bénéficier d'une greffe, mais ne peuvent trouver de donneur compatible. Le sang de cordon ombilical a moins d'exigences de compatibilité du donneur, mais étant donné qu'il contient moins de cellules souches il avait été précédemment montré qu'il ne convenait pas aux greffes d'adultes. StemEx emploie une technique qui accroît le nombre de cellules souches dans le sang de cordon ombilical.

Un nouveau médicament cible les protéines trouvées dans les cellules sanguines normales et les cellules de lymphomes – Des médecins du Centre James P. Wilmot de l'Université de Rochester étudient un nouveau médicament à l'essai dénommé R788 qui cible une protéine commune, SYK, trouvée dans les lymphocytes B normaux et dans les cellules de lymphomes. Cette nouvelle thérapie se présente sous forme d'une pilule à prendre deux fois par jour et offre un autre choix aux patients ayant une maladie à forme récurrente dont les options de traitement diminuent.

Une nouvelle thérapie centrée sur le gène BCL2 – ProNAi Therapeutics innove avec un nouveau médicament oncologique, PNT2258, centré sur le rôle du gène BCL2 dans le déclenchement de la mort des cellules cancéreuses. Dans les essais pré-cliniques sur la souris, le médicament a démontré une activité anti tumorale dans le lymphome non-Hodgkinien, le cancer de la prostate et le mélanome.

Impact de la protéine PAX5 sur la croissance du lymphome – Les chercheurs de l'Université de Pensylvanie ont découvert le procédé par lequel une protéine appelée PAX5 stimule la croissance des lymphomes. PAX5 verrouille la division des cellules B dans la position « on » de façon qu'elles continuent à se multiplier indépendamment de l'exposition aux antigènes.

Annonce des résultats de l'essai de Phase 3 de TREANDA – Cephalon, Inc., annonce des résultats positifs dans l'essai clinique de Phase 3 de TREANDA (bendamustine HC1) chez les patients ayant un lymphome indolent non-Hodgkinien (NHL), dont le cancer ne répond plus au rituximab. Le TREANDA utilisé seul a été évalué chez 100 patients NHL en rechute, réfractaires au rituximab. Le taux de réponse global a été de 75%. Les effets secondaires les plus fréquents furent les nausées, la fatigue, la neutropénie, les diarrhées et les vomissements. TREANDA est un médicament hybride analogue de nucléoside de purine/alkylant. En interdisant la division cellulaire produisant de nouvelles cellules, il endommage aussi l'ADN.

De nouvelles études en cours pour Aranesp, Epogen et Procrit – Amgen et Johnson & Johnson planifient de nouvelles études pour Aranesp, Epogen et Procrit afin d'évaluer les risques associés à leur emploi dans le traitement de l'anémie chez les patients cancéreux. Quatre de ces études concerneront des patients ayant des lymphomes malins. Ces études sont effectuées en réponse aux règles récemment émises par la FDA pour limiter l'usage de ces médicaments chez les patients anémiés.

Annnonce d'un essai de Phase 1 pour une nouvelle thérapie du lymphome non-Hodgkinien (NHL) – Therapeutics Inc. a annoncé le début de l'intégration des patients dans une étude de Phase 1 de son agent RH1 chez les patients ayant une tumeur solide ou un lymphome non-Hodgkinien à un stade avancé. RH1 est un petit agent moléculaire activé par l'enzyme DTD, qui est surexprimé dans de nombreuses tumeurs. Les patients recevront des doses de départ en perfusions intraveineuses de trois heures tous les 21 jours, avec une progression basée sur la toxicité.

Seattle Genetics rend compte de deux nouvelles thérapies médicamenteuses pour le lymphome – Seattle Genetics a rendu compte de données pré-cliniques du SGN-40, un anticorps monoclonal humanisé qui est actuellement en cours d'essais cliniques pour les lymphomes non-Hodgkiniens (NHL) et le myélome multiple. SGN-40 signale la mort cellulaire dans des modèles de NHL en réduisant un signal de survie important (BCL-6) des cellules cancéreuses et accroît également le niveau d'une autre protéine (Tap63a) dont on pense qu'elle augmente la sensibilité des cellules tumorales à la chimiothérapie. Les chercheurs ont également présenté les résultats d'essais pré-cliniques d'un conjugué anticorps anti-CD19-médicament. CD19 est un marqueur de cellules B exprimé dans de nombreuses pathologies hématologiques malignes. Les deux médicaments vont être soumis à des essais cliniques.

L'auteur exprime sa reconnaissance à Howard Prestwich, Bert Visheau, Mike Dewhirst et Gareth Evans pour leurs efforts dans la diffusion des informations intéressant la communauté WM.

MARQUEURS CD ET LYMPHOME

par Sue Herms

Il y a encore peu d'années, la plupart des lymphomes étaient diagnostiqués en utilisant quelques colorants simples et en examinant l'aspect des cellules au microscope. Mais il n'y avait que peu de types de lymphomes qui pouvaient être facilement identifiés de cette façon, et il apparaissait fréquemment que les tumeurs avec des cellules identiques évoluaient différemment chez différents individus. Il était manifeste que quelque chose se produisait au niveau moléculaire pour expliquer ces différences.

Avec le progrès des diagnostics au niveau moléculaire, de nouvelles techniques, comme la cytométrie en flux, furent

inventées pour identifier des molécules spécifiques, situées à la surface des cellules. On dénomme ces molécules marqueurs de Clusters de Différenciation (CD). Le système de classement des CD fut établi en 1982 ; quoique réalisé initialement pour les seuls marqueurs de globules blancs, son emploi s'est étendu depuis à beaucoup d'autres types de cellules. Au dernier décompte, au moins 350 marqueurs CD ont été identifiés. On comprend maintenant que chaque type de cellule possède ses propres marqueurs distincts, qui peuvent servir « d'étiquettes d'identification ». Beaucoup de ces marqueurs CD ont aidé les médecins à comprendre pourquoi il existe tant de variations parmi les différents types de lymphomes.

Des anticorps spécifiques à chaque marqueur CD de surface ont été développés. Ces anticorps peuvent être teintés avec des colorants fluorescents et amenés à se combiner avec leurs marqueurs correspondants sur les cellules. Si un marqueur CD est présent, la combinaison CD-anticorps se manifestera par fluorescence ; si le marqueur n'est pas présent, l'anticorps ne s'attachera pas et il n'y aura pas de fluorescence. La présence ou l'absence de fluorescence permet de définir les cellules avec un symbole + ou – pour indiquer si elles expriment (c'est-à-dire montrent) ou ne possèdent pas un marqueur CD particulier. Par exemple, une cellule CD20+,CD5- est une cellule qui exprime le marqueur CD20 mais n'exprime pas le marqueur CD5. Le degré de fluorescence est également important en désignant les cellules qui expriment fortement le marqueur et celles qui l'expriment faiblement. Il convient de noter que, si l'on pense généralement aux molécules de CD en tant que marqueurs ou « étiquettes d'identification » de types spécifiques de cellules, elles interviennent aussi dans de nombreuses fonctions qui sont importantes de la maturation et de la survie des cellules. Celles-ci incluent les fonctions de récepteurs pour des substances variées ou de signaux pour amorcer ou modifier le comportement des cellules.

Lorsque les lymphocytes B et T mûrissent, ils passent par plusieurs stades de développement au cours desquels ils acquièrent de nouveaux marqueurs CD, alors que d'autres marqueurs CD diminuent leur expression ou disparaissent complètement. Mais si un lymphocyte subit une mutation et forme un clone de cellules de lymphome, les cellules ayant muté exprimeront le même marqueur CD que les cellules normales dont elles sont issues (en révélant leur type et stade de développement). Quant un pathologiste diagnostique un lymphome, il détermine d'abord le profil CD des cellules d'un patient particulier puis le compare avec les profils connus de populations cellulaires de tout un ensemble de types de lymphomes. C'est la variation de l'expression des CD trouvée parmi différents lymphomes qui aide le pathologiste à réaliser le diagnostic du lymphome. Par exemple, le profil type de la majorité des clones de cellules MW est CD5-,CD10-, CD19+, CD20+, CD23-,CD38-. Bien que cela soit la norme, il peut y avoir de légères variations dans ce profil comme dans le profil d'expression d'autres lymphomes. Il en résulte qu'un ensemble d'autres tests doit être pris en considération dans le diagnostic, comme la morphologie des cellules, les caractéristiques de l'IgM, etc.

Dans un autre exemple, le profil typique des lymphocytes B de la leucémie lymphoïde chronique (cellules B LLC) est CD5+, CD10-, CD19+, CD20+, CD23+, CD38-. On peut noter que la différence essentielle entre les deux est habituellement l'expression de CD5 et CD23. Aussi, lorsque la MW exprime très fortement CD20, les cellules B LLC l'expriment habituellement de façon plus faible. Le myélome multiple est généralement CD19-, CD20-, CD38+. Ceci se produit parce que, les lymphocytes B maturant en plasmocytes perdent les marqueurs CD19 et CD20 et commencent à exprimer très fortement le marqueur CD38. En conséquence ces marqueurs sont fréquemment utilisés lors des diagnostics différentiels de certaines lymphocytes B de lymphomes par rapport au Myélome Multiple.

Les lymphocytes T ont leurs propres marqueurs CD uniques, comme CD3, CD4, et CD8. Les marqueurs CD ne sont pas importants seulement dans le diagnostic du lymphome, ils sont aussi importants pour déterminer le type de traitement qui peut réussir et pour suivre l'efficacité du traitement. Le fait que le marqueur CD20 soit positif pour presque tous les lymphocytes B des lymphomes non-Hodgkiniens en fait une bonne cible pour l'emploi du Rituximab, qui est un traitement anticorps anti-CD20 bien connu. On a supposé que le traitement rituximab était plus efficace pour les lymphomes à forte expression CD20 que pour ceux l'exprimant faiblement. Le Rituximab n'est généralement pas employé pour le myélome multiple parce que ses cellules n'expriment généralement plus CD20. Curieusement, alors que le CD20 est un très important marqueur, on connaît peu de chose sur ses activités dans les lymphocytes B. Il est soupçonné d'agir comme canal calcique dans la membrane cellulaire.

L'emploi des marqueurs CD a été une révolution dans le diagnostic et le traitement de différents cancers, lymphomes inclus. La greffe de cellules souches s'appuie sur la détection du marqueur CD34 présent dans les cellules souches collectées, pour déterminer le niveau de succès de la collecte. De nouveaux marqueurs CD sont découverts, et de nouvelles thérapies par anticorps contre des CD cibles variés sont en cours de développement dans l'espoir d'améliorer l'issue des cancers.

L'auteur est diplômée en zoologie et en Technologie Médicale, respectivement de l'Université de l'Ohio et de l'Université Médicale de Caroline du Sud. Elle est actuellement employée comme biologiste clinicienne à l'Hôpital Roper de Charleston, Caroline du Sud. Sue Herms recevra volontiers des idées de futurs articles de la part des lecteurs de Torch. Veuillez adresser vos idées à Torch, ou un e-mail avec vos suggestions à suenchas@bellsouth.net.

LES ECHOS de la TalkList d'IWMF

Par Mitch Orfuss

Depuis le dernier numéro de *Torch*, la TalkList a été le point de rencontre des sujets et des sentiments habituels liés à notre état, augmentés par l'arrivée d'au moins une nouvelle personnalité peu ordinaire.

Commençons le résumé par le sujet :

« RITUXAN ET PLASMAPHÉRESE »

(ci après désignée PP pour faire court).

Rob Selden a dit que son docteur lui avait recommandé de subir une PP avant son traitement par Fludarabine/Rituxan parce que son niveau d'IgM s'élevait à 48,50 g/L très près du niveau où l'infâme *Rituxan flare** pourrait dresser sa vilaine tête (*élévation brutale des IgM dans les jours qui suivent l'injection de Rituxan, *ndt*). La plasmaphérèse de Rob a réduit ses IgM à 22 g/L et trois jours plus tard il a commencé son régime Fludara/Rituxan. Probablement à cause de la réduction temporaire de l'IgM, le *Rituxan flare* a été plus faible : son IgM est monté à 27g et puis la diminution souhaitée a commencé et est allée jusqu'à 10 g. Malheureusement, dans les huit mois, il est remonté à 48 g, mais comme il le dit, ceci est une autre histoire, sûrement pour un futur résumé de la Talk !

Ron Draftz a écrit qu'il avait pris Rituxan en solo à un moment où son niveau d'IgM était au dessus de 60 g/L, sans la traditionnelle PP préalable. Ron s'est demandé pourquoi les docteurs des autres patients ont recommandé la plasmaphérèse : est-ce par peur du *flare* ? Parce qu'il s'inquiètent d'une élévation potentielle de la viscosité ? ou parce qu'ils redoutent une éventuelle inefficacité du Rituxan quand les IgM dépassent les 60 g/L ? ou bien à cause d'une combinaison des différents facteurs ?

Pete DeNardis a répondu qu'à la fin de 2004, quand son IgM était juste en dessous de la barre des 60g, il a commencé le traitement avec Fluda et Cytoxan plus Rituxan, sans PP préalable. Le médecin de Pete était conscient du risque potentiel de pic ou de *flare* mais il se concentrait plus sur les symptômes que sur les chiffres. Quatre mois plus tard, l'IgM de Pete avait baissé à 43 g et elle a continué à baisser depuis. (Entre parenthèses, Pete ne croit pas qu'il a souffert d'un *flare*).

Bob Bent a ajouté que, comme **Jeanne Kopernik**, il avait voulu éviter ce qu'il appelle "la complication" de la PP. Il raconte comment son IgM a continué à jouer au ping-pong entre 40 et 70 g au travers de plusieurs séries de traitements, puis elle est descendue à 10 g/L et a continué à décroître jusqu'à 2,49 g/L en octobre 2007. Bob fait confiance à l'intuition de son oncologue et à l'art de la médecine.

David Heiser a raconté que, ayant reçu un Rituximab hebdomadaire pendant huit semaines, le premier quand son IgM était à 70 g/L, le *flare* l'a fait monter à 90 g, puis elle est redescendue à 70 g/L, son point de départ, David et son

médecin en ont conclu que le Rituxan était inefficace et sont passés au traitement suivant.

Alice Riginos, dont le symptôme principal est l'anémie, a contribué à la discussion en indiquant qu'elle avait eu Rituxan seul, deux fois, les deux fois sans faire intervenir la PP. Les deux fois aussi l'IgM était descendue de 90 à 48 g/L - réponses mineures, pour reprendre ses propres termes - mais qui l'ont laissée asymptomatique et heureuse d'avoir fait aussi bien, pendant quatre ans, sans plasmaphérèse ni autre traitement plus agressif.

Ray Patti s'est demandé pourquoi un plus grand nombre de patients WM n'utilisent pas la PP comme principal ou unique traitement, puisque c'est une procédure sans danger.

Ron Draftz a répondu que malgré le bien apparent que procure la PP, celle-ci ne réduit pas, évidemment, le fardeau de la tumeur, que sa répétition détruit des cellules du sang et enlève des plaquettes sanguines, et enfin que la PP inclut d'habitude un complément d'albumine, un produit naturel, pour remplacer l'albumine de notre IgM dont on s'est débarrassé. Or, certaines réactions peuvent survenir suite à l'addition répétée d'albumine de donneurs.

« LES ACOUPHENES » :

Une sonnerie forte persistante ou un bourdonnement, un tintement dans les oreilles, comme celui d'une cloche... encore un sujet populaire sur la TalkList, au cours des derniers mois. Quelques patients MW voient cette manifestation exaspérante comme une conséquence de notre maladie.

Ray Patti a annoncé que, une fois, le son "hurlait comme un fou". **Thomas Keyes** a indiqué qu'il avait consulté un oto-rhino-laryngologiste pour ses acouphènes et que celui-ci lui avait dit que 40 millions d'américains en souffraient, qu'il n'y pas de remède, qu'on ne sait pas clairement si c'est en relation avec la structure de l'oreille ou du cerveau et que les acouphènes n'ont probablement rien à voir avec la MW.

Liane Cochran-Stafira dit que certains médicaments de chimio peuvent causer des acouphènes, notamment ceux contenant du platine. Son impression a été renforcée par ses propres spécialistes qui lui ont dit que le platine dans les chimios pouvait vraiment induire les acouphènes les plus mauvais. Dans le cas de Liane, la sonnerie ou le sifflement (c'est cela qu'elle éprouve) est causé par des dégâts à de minuscules cheveux (les cellules ciliées, *ndt*) situés dans l'oreille interne, souvent tués par la chimio, ce qui déclenche des signaux électriques défectueux envoyés aux nerfs et au cerveau. Ceux-ci sont interprétés comme un "bruit blanc." Si les cellules ciliées ont été tuées, elles ne seront probablement pas remplacées. Liane constate que quand elle est occupée elle n'entend pas vraiment la sonnerie, mais à d'autres moment ça peut être vraiment gênant.

Ann Tygart a ajouté que la prise de Lukeran avait rendu ses bourdonnements d'oreilles plus mauvais. L'état « normal » d'Ann c'est un tintement constant avec des tons différents dans chaque oreille. Jusqu'à un certain niveau, elle a appris à bloquer la sonnerie. Le chiropracteur d'Ann était capable, de temps en temps d'atteindre l'endroit précis propre à calmer les acouphènes. Ann a accueilli la nouvelle de sa récente retraite avec beaucoup d'inquiétude.

Ce résumé de la Talk ne serait pas complet si on négligeait de mentionner au moins l'arrivée de **Steve Kirsch**, un entrepreneur fortement couronné de succès qui a malheureusement reçu un diagnostic récent de MW. Les lecteurs de la Talk ont rapidement appris que Steve était un camarade spécial avec intelligence, ressources et force personnelle. Il ne perd pas de temps pour agir. Par exemple, Steve a fait immédiatement un don significatif (20,000 \$) au fonds de recherche d'IWMF et en même temps il a commencé à se former lui-même autant qu'il était possible, au sujet de notre adversaire commun, avec l'intention de participer activement au développement du savoir qui conduise à la guérison.

Quelqu'un qui a lu les notes de Steve sait maintenant qu'il se forge des opinions qu'il a envie de partager sur la Talk. Quelques lecteurs de la Talklist ont répondu avec leurs propres questions, d'autres se sont inquiétés des prémisses sur lesquelles Steve a basé le début de son travail. Steve peut être provocateur. Par exemple, un de ses messages de fond à la Talk avait comme sujet "Comment obtenir une rémission complète définitive", une idée qui, pour des raisons évidentes a attiré l'attention de beaucoup de ses proches.

Quand Steve Kirsch participe à la Talk, il n'est pas différent de n'importe quel autre WMer qui s'approche du rectangle du batteur* (* référence au jeu de base-ball, *ndt*) de la Talk sauf qu'il le bouleverse vraiment. Les maths qui étaient certaines des déclarations de Steve peuvent s'avérer vraies ou fausses. Ses idées, comme les vôtres ou les miennes intéresseront sans doute certains, en laisseront d'autres indifférents voire même en irriteront quelques uns, parce qu'elle se situent hors des sentiers battus.

La malchance personnelle de Steve, qui a dû rejoindre le Club des MW comme patient pourrait, dans le long terme, se transformer en un cadeau spécial pour les communautés de patients MW, de personnel soignant et de médecins, si cet homme, unique en son genre, commence son propre voyage en stimulant une nouvelle réflexion sur notre situation critique commune.

DES NOUVELLES DE L. PILARSKY, BOURSIERE IWMF

Par Guy Sherwood, docteur en Médecine.

L'article qui suit a été spécialement rédigé pour The Torch par le Dr Linda Pilarski, expert mondialement reconnu dans le domaine des caractéristiques génétiques de la MW. Travaillant dans son laboratoire du Cross Cancer Institute, de l'Université d'Edmonton, dans l'Alberta (Canada) son équipe de talentueux chercheurs est en train d'élucider les multiples événements génétiques qui conduisent à la formation éventuelle des lymphocytes B malins de la MW. En mai 2005 une bourse de recherches de trois années a été attribuée au Dr Pilarski pour son projet de recherche « Caractéristiques génétiques de la macroglobulinémie de Waldenström ».

Le Dr Pilarski et ses collègues analysent les contributions de la génétique à la MW. Ils ont antérieurement trouvé qu'une protéine très anormale est créée dans les cellules MW mais pas dans leurs homologues normales. Cette protéine anormale intervient aussi dans d'autres types de cancers où elle est prédictive d'une faible survie, probablement en contribuant à l'émergence de cellules cancéreuses agressives durant la progression de la maladie. Les anomalies de la protéine apparaissent durant le processus d'information génétique qui crée un gabarit guidant la synthèse de la protéine. La création du gabarit met en jeu des coupes et collages de segments spécifiques de gènes. Dans la MW, ces coupes et collages sont réalisés de façon « incorrecte », conduisant à des jeux de gabarits anormaux, et à des séries de protéines anormales.

Dans la MW, l'équipe du Dr Pilarski a trouvé une série de mutations génétiques dans le gène hyaluronan synthase 1 (HAS1) qui altère considérablement les emplacements où les gènes sont coupés et collés durant le procédé d'assemblage dénommé « épissage ». HAS1 est une enzyme qui fabrique une grosse molécule, un sucre polymère connu pour être important dans de nombreux types de cancers. Le

Dr Pilarski et ses collègues ont étudié les polymorphismes hérités dans le gène HAS1. Les polymorphismes sont des modifications génétiques qui apparaissent chez certains individus au sein de l'ensemble de la population et qui, en l'absence d'autres événements, n'ont probablement pas d'impact sur la santé de l'individu qui les porte. Les polymorphismes du HAS1 sont très fréquents chez les patients MW, suggérant une prédisposition individuelle à développer la maladie. Beaucoup de gens possédant ces polymorphismes ne développeront pas un cancer. Cependant, pour quelques uns, ces prédispositions héritées les conduiront à la MW quand des mutations additionnelles de HAS1 se cumuleront chez un même individu. Le Dr Pilarski conjecture que lorsque la combinaison de polymorphismes hérités et de mutations acquises est suffisante pour provoquer un épissage anormal de HAS1, un cancer devient virtuellement certain. Il est probable que les anomalies héritées et acquises de HAS1 agissent de concert avec d'autres événements cancérogènes, mais HAS1 semble participer très précocement à la transformation maligne qui conduit à la MW.

Pour apporter la preuve directe que les anomalies génétiques de la MW sont responsables de l'assemblage anormal de HAS1, l'équipe a cloné le gène HAS1 d'un patient MW pour réaliser un « épissage construit » dont la capacité à réaliser un assemblage anormal de HAS1 puisse être testée. Quand l'ADN anormal du gène HAS1 cloné (ADN prélevé du gène cloné provenant d'un patient MW) est introduit dans les cellules test, ces cellules acquièrent la capacité de retransmettre l'épissage anormal. Les travaux du Dr Pilarski confirment ainsi que les anomalies génétiques sont directement responsables des protéines anormales qui sont produites dans la MW. Ses résultats suggèrent aussi que les anomalies de HAS1 et que le processus d'épissage HAS1 lui-même sont probablement des cibles importantes pour développer des thérapies moléculaires nouvelles et peut-être plus efficaces.

★★★★★



The IWMF Torch is a publication of:
International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation
3932D Swift Road • Sarasota, FL 34231-6541
Telephone 941-927-4968 • Fax 941-927-4467
E-mail: info@iwmf.com • Website: www.iwmf.com

PRESIDENT

Judith May

EDITOR

Don Lindemann

GUEST EDITOR (SPRING'07)

Charles Schafer

MEDICAL NEWS EDITOR

Sue Herms

SENIOR WRITERS

Jim Berg

Guy Sherwood

SUPPORT GROUP NEWS

Penny Wiener

TALKLIST CORRESPONDENT

Minch Orfan

LAYOUT

Sara McKinnic

IWMF is a 501(c)(3) tax exempt non-profit organization Fed ID #64-1784426. Waldenström's Macroglobulinemia is coded 273.3 in the International Classification of Diseases (ICD) of the World Health Organization.