

iwmf bulletin

*Edition condensée
en Français*

AVRIL 2008

INTERNATIONAL WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA FOUNDATION

Ce bulletin spécial IWmf est consacré au reportage de notre 12^{ème} Forum Educatif tenu en Avril dernier à Atlanta. Plus de 300 participants ont eu l'opportunité d'écouter des chercheurs et cliniciens renommés, expérimentés dans l'étude et le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström. Une fois de plus nous devons beaucoup à l'administrateur IWmf Jim Berg pour ses résumés des présentations. Cette année nous devons aussi remercier le docteur Guy Sherwood et Raquel Lopez pour leur aide, ainsi que Ron Draftz, qui prit la plupart des photos apparaissant dans ces pages. Le forum Educatif 2008 se tiendra du 16 au 18 mai à Los Angeles. Plus de détails sont disponibles sur notre site www.iwmf.com.

*Judith May
Présidente de l'IWmf.*

Dans ce bulletin

Robert A. Kyle, M.D.	<i>Introduction à la Macroglobulinémie de Waldenström</i>	<i>page 2</i>
Barbara L. Francis, M.A.	<i>Thérapies intégrées de soutien</i>	<i>page 5</i>
Irene Ghobrial, M.D.	<i>La voie PI 3K</i>	<i>page 6</i>
Stephen M. Ansell, M.D., Ph.D.	<i>Facteurs régulant la production d'Immunoglobuline dans la MW</i>	<i>page 7</i>
Rafat Abonour, M.D.	<i>Les complications de la MW</i>	<i>page 9</i>
Constantine M. Mitsiades, M.D.	<i>Thérapies moléculaires. Nouvelles voies de traitement de la MW</i>	<i>page 10</i>
Gwen L. Nichols, M.D.	<i>Les options des traitements conventionnels</i>	<i>page 12</i>
Rafat Abonour, M.D.	<i>La greffe dans la MW</i>	<i>page 14</i>
Steve P. Treon, M.D., Ph.D.	<i>Bases génétiques, pathogénèse et thérapies de la MW</i>	<i>page 15</i>

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

Melitios 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

Robert A.Kyle,MD

Mayo Clinic

Introduction à la Macroglobulinémie de Waldenström

Ceux d'entre vous qui avez été récemment diagnostiqués représentez une petite partie de la population : il y a approximativement 1500 personnes, qui développent cette maladie chaque année aux USA. Dans un pays de 300 millions d'habitants, ce n'est vraiment pas beaucoup.

Notre histoire remonte à un peu moins de 60 ans, quand Jan Waldenström décrivit la maladie particulière que vous avez. Il l'appela myélomatose débutante, qui est le terme fréquemment utilisé dans l'Union Européenne (UE) pour le myélome multiple, et se demanda s'il s'agissait ou non d'un nouveau syndrome. Il publia son article dans *Acta Medica Scandinavia*, un journal médical important de l'UE et du monde.

Il insista sur l'importance de l'anémie et de l'hyperviscosité en tant que caractéristiques de la maladie. Il mit en évidence la présence de gammaglobuline sérique homogène dans l'électrophorèse. Ce composant, connu comme IgM, était une grosse molécule. En fait, son poids moléculaire était de 1 million, ce qui est vraiment une grosse molécule – environ 6 fois plus grosse que l'IgG, qui est l'immunoglobuline ou la protéine la plus commune que nous ayons dans notre sang. Le Dr Waldenström la qualifia de molécule « géante ». La MW affecte juste 3,6 personnes par million parmi les hommes blancs et 1,7 par million parmi les femmes blanches. Si vous habitez une ville de 100.000 personnes, il n'y aura qu'un seul cas diagnostiqué chaque année. Vous êtes effectivement des gens rares. La prévalence de la MW n'est pas plus élevée dans la population Afro-Américaines, alors que la prévalence du myélome multiple y est le double de celle de la population Caucasienne.

Les symptômes

Les symptômes de la MW incluent la faiblesse et la fatigue, qui provient essentiellement de l'anémie qui accompagne la maladie. Certains patients peuvent noter d'abord des saignements du nez ou des gencives, ceci est dû à l'hyperviscosité. D'autres patients peuvent se plaindre de troubles de la vision en regardant la télévision. D'autres peuvent présenter des infections bactériennes récurrentes car les patients MW sont plus sujets aux infections que les personnes en bonne santé. Cependant il y a de nombreux patients MW qui pendant des années et des années n'ont aucune infection, alors vous pourriez ne jamais en avoir.

Certains patients éprouvent des paresthésies, un engourdissement, des fourmillements, des picotements, généralement aux pieds, parfois dans les mains. Les médecins appellent cela une neuropathie périphérique. Quand elle progresse elle peut également concerner les nerfs moteurs, en sorte que vous pouvez également développer une faiblesse des extrémités.

Observations corporelles

Durant l'examen, le patient est fréquemment pâle en raison de l'anémie. Chez environ 25% des patients le foie sera hypertrophié ; cependant la fonction hépatique est généralement très bonne, et vous ne développerez pas de cirrhose ou d'autre maladie hépatique grave. La rate, qui est du côté gauche, juste sous la cage thoracique, peut être assez grosse. La lymphadénopathie est l'augmentation de volumes des ganglions lymphatiques, généralement dans le cou, mais également sous les bras et dans l'aîne. Ceci survient chez environ un quart des patients et dans certains cas ils peuvent devenir très gros. On peut également découvrir à l'examen des hémorragies de la rétine qui peuvent entraîner des flous dans la vision. Votre ophtalmologiste peut voir une hémorragie du fond d'œil ou bien une dilatation des veines.

Résultats des examens de laboratoire

Un résultat de laboratoire fréquemment trouvé est un taux d'hémoglobine faible. Le niveau exact peut être trompeur car les patients MW ont un volume plasmatique accru en raison du grand nombre de molécules d'IgM en suspension. Celles-ci attirent plus de liquide, augmentant votre volume sanguin, mais le nombre de vos globule rouge ne croît pas en proportion.

En conséquence, quand vous mesurez votre hémoglobine et votre hématocrite (qui sont mesurés en pourcentage de la



totalité de votre sang), les chiffres peuvent être quelque peu minorés par la dilution.

Autres résultats

La vitesse de sédimentation (VS) peut être élevée. Votre médecin devrait demander une électrophorèse des protéines sériques si votre VS est élevée.

Le nombre de leucocytes ou globules blancs est habituellement normal mais peut être inférieur à la normale. La numération globulaire peut montrer un accroissement des lymphocytes.

Les plaquettes (nécessaires à la coagulation) peuvent être diminuées. Si elles sont vraiment faibles, vous allez avoir des taches noires et bleues sur la peau et pourrez avoir des saignements de nez, des gencives ou de l'appareil gastro-intestinal.

Votre taux de cholestérol est généralement faible. Personne ne sait pourquoi.

Le niveau de créatinine –une mesure de votre fonctionnement rénal- est habituellement normal dans la MW, par contraste avec le myélome multiple, où l'insuffisance rénale est fréquente.

Il existe une particularité du tracé de l'électrophorèse chez les patients MW. Lors du test de laboratoire, une goutte de votre sang est placée sur un gel, puis une tension électrique est appliquée. Les protéines de votre sang sont séparées en fonction de leur dimension et de leur charge électrique. Lorsque l'on mesure les bandes de protéines sur une bandelette d'électrophorèse avec un instrument appelé densitomètre, il y a un pic caractéristique dans la région des gammaglobulines d'un patient WM, à l'endroit où un individu normal aurait un tracé faiblement bombé. Les valeurs sont généralement données en g/L. dans la MW, la valeur de ce pic est de 30g/L ou plus.

Lorsqu'on découvre un pic dans la courbe d'électrophorèse, on ne sait pas ce qu'il signifie avant d'effectuer un test appelé immunofixation. L'immunofixation a deux objectifs :

1°- il nous dit que vous avez une protéine monoclonale, qui est une chaîne lourde ou une chaîne légère...

2° il vous dit aussi en quoi consiste cette protéine

Il existe une autre façon de mesurer l'IgM de votre sang, c'est par un test appelé néphélobimétrie. C'est un test précis mais il mesure l'IgM monoclonale ainsi que l'IgM polyclonale. Il vaut mieux ne pas avoir une néphélobimétrie lors d'un visite clinique pour changer de technique à la suivante car cela conduirait à des confusions.

Très fréquemment les immunoglobulines IgG et IgA, qui sont les deux autres types d'immunoglobulines de votre sang, sont diminuées dans la MW. C'est une des raisons pour lesquelles vous pouvez être plus sensible aux infections.

Il est important de noter qu'un niveau élevé d'IgM ne constitue pas à lui seul un motif de traitement.

Les protéines urinaires

Votre urine doit être analysée aussi car près de 80% d'entre vous auront trois chaînes légères dans leur urine. Cependant la quantité de chaînes légères y est généralement très faible et sans conséquence réelle dans ces circonstances.

Moelle osseuse

Je veux souligner que très souvent lorsque la moelle osseuse est aspirée et observée au microscope il peut y avoir très peu de cellules, nous l'appelons hypocellulaire. Mais vous pouvez également avoir une biopsie médullaire, et lorsque l'on l'examine, la trouver hypercellulaire. Votre moelle osseuse est pleine de cellules qui sont typiquement des lymphocytes et des cellules plasmiques. Il y a une augmentation des mastocytes (*NdT : variété de globules blancs*) dans la moelle osseuse et ceci aide à l'établissement du diagnostic.

Contrairement aux patients atteints d'un myélome multiple les lésions osseuses sont peu communes dans la MW.

Rarement, une infiltration pulmonaire par les lymphocytes et les cellules plasmiques peut survenir, elle se manifeste par une effusion pleurale, c'est à dire la présence de liquide dans les poumons qu'il peut s'avérer nécessaire de ponctionner..

La fonction rénale est habituellement normale. La fonction intestinale est habituellement normale, de temps à autre un patient se plaindra de diarrhées. Sur le plan neurologique, la neuropathie, ces engourdissements et picotements des mains et des pieds ne sont pas rares.

Le comité (panel) de consensus

(ndt : groupe de spécialistes qui se chargent de définir collectivement l'état d'une question, en fonction des connaissances du moment, au cours d'un Atelier International sur la MW)

Le panel de consensus a admis que pour établir un diagnostic de MW, il doit y avoir une IgM monoclonale, mais sans fixer de niveau particulier. La moelle osseuse est infiltrée par des cellules plasmiques et des lymphocytes. Si le pathologiste regarde attentivement, il trouvera que ces cellules plasmiques et lymphocytes contiennent des protéines IgM, qui exprimeront les marqueurs CD19 et CD20 (et moins fréquemment, CD5).

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel d'une protéine monoclonale dans le sang, une protéine IgM, peut être une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et ces patients ont un pic-M sérique inférieur à 30g/L et plus important encore ces patients n'ont aucun symptôme physique. Le myélome multiple doit être envisagé, mais dans le MM, 80% des patients auront des lésions osseuses lytiques ou des clichés radiographiques anormaux, ils auront plus de cellules plasmiques dans la moelle osseuse, et un cinquième d'entre eux auront des défaillances rénales. Le diagnostic différentiel n'est pas aussi difficile qu'il était il y a quelques années. En fait, avant l'époque du Dr Waldenström, beaucoup de patients MW étaient seulement classés avec ceux ayant un MM.

La leucémie lymphoïde chronique doit aussi être différenciée si vous avez une augmentation des globules blancs et des lymphocytes.

Le lymphome, lymphome Non Hodgkinien, le type le plus commun de lymphome, peut être associé à une protéine monoclonale sérique. Aussi votre médecin doit faire la différence entre la MW et le cas d'un patient ayant un lymphome Non Hodgkinien accompagné d'un pic monoclonal.

Début de traitement

Lorsque l'on envisage de traiter, on fait un historique complet et un examen physique, puis on doit faire des examens de laboratoire MW complets. Avant que le patient soit traité, il doit présenter des symptômes constitutionnels, des signes de faiblesse, de fatigue, des sueurs nocturnes, une perte de poids. Ou bien il doit avoir un foie ou une rate dilatés (hépatosplénomégalie symptomatique) ou d'encombrants, très gros ganglions lymphatiques (lymphadénopathie volumineuse). Ou avoir développé une anémie (hémoglobine inférieure à 100g/L) ou une numération plaquettaire basse (inférieure à 100.000 par mm³). Ou une hyperviscosité, une neuropathie périphérique, une amylose (dépôt de protéines dans des certains organes), une cryoglobulinémie symptomatique, ou une maladie des agglutines froides. L'hyperviscosité peut conduire à des saignements de nez, une vision floue, des maux de tête, des vertiges, de l'ataxie, des altérations de la conscience, des découvertes lors d'un fond d'œil (hémorragies et veines rétinienne dilatées).

La viscosité sérique peut être mesurée par nombre d'instruments de laboratoire. Une valeur normale est inférieure à 1,8 cP (centipoise) et il est très rare d'éprouver des symptômes en dessous de 4 cP. Le syndrome d'hyperviscosité n'est pas très bien corrélé avec votre viscosité, vous pouvez avoir une viscosité élevée sans beaucoup de symptômes. Il faut que vous ayez des symptômes pour faire un diagnostic de syndrome d'hyperviscosité. Le niveau de viscosité a une valeur limitée et il est faiblement corrélé avec les symptômes.

Le suivi

Lorsque vous avez une macroglobulinémie indolente ou asymptomatique, vous devez être en observation sans traitement. Votre médecin a besoin de vous suivre, de renouveler l'examen clinique, de connaître votre taux d'hémoglobine et votre pic d'IGM, quand il le juge nécessaire. La périodicité des mesures est variable, elle dépend de la quantité de protéines M et peut se situer entre 3 mois et un an.

Questions

La MW est elle une maladie familiale ?

Il y a une tendance familiale à la MW. Il est rare qu'un père et son fils soient atteints de la MW. Quand on me demande si la famille d'un patient MW va développer la MW, je réponds non et, la plupart du temps, j'ai raison. Il existe une tendance familiale. Mais le fait que vous l'avez n'implique pas que votre enfant l'aura.

Les patients MW ont-ils souvent un taux de cholestérol bas ?

Si vous avez un faible niveau de cholestérol, est-ce la réalité ? Lorsque l'on renouvelle le test le résultat est toujours faible. Mais ceci peut être un problème du test lié à la présence de protéines. Une étude prospective est nécessaire avec deux groupes de patients (WM et non WM) pour voir si la fréquence des maladies cardiaques est plus faible avec la MW.

(ndt: Une étude prospective se préoccupe de ce qui arrivera. Elle porte sur le devenir d'un groupe. On choisit des personnes exposées à un facteur donné et des personnes non exposées et on compare le nombre de

personnes qui vont développer la pathologie attendue et celles qui resteront indemnes dans les deux groupes).

Comment différenciez- vous myélome multiple et maladie des agglutines froides d'un patient WM ?

Dans le syndrome des agglutines froides le patient présente un taux d'agglutination très élevé (1/ 20.000e à 1/40.000e) (*ndt* : dilution à laquelle il faut porter le sérum pour que les hématies ne s'agglutinent plus) alors que dans une MW la valeur est 0 ou négative.

Les patients avec un myélome multiple ont des lésions osseuses lytiques caractéristiques, alors que les MW n'en ont pas. Mais 3 à 4% des patients MW peuvent cependant en présenter.

Les patients MW ont des IgM élevés ; avec un MM vous avez habituellement des IgG ou des IgA (20% des patients) ou seulement une chaîne légère (jusqu'à 15% des patients). On rencontre occasionnellement un patient pour lequel déterminer si il ou elle a une MW ou un MM représente réellement un défi.

Les rayons X endommagent-ils la moelle osseuse ?

Oui, les rayons endommagent la moelle osseuse dans la région irradiée. Il n'y a pas de preuve que la radiothérapie provoque la MW.

Les sueurs nocturnes sont elles préoccupantes ?

Les sueurs nocturnes ne sont pas propres à la MW. On sait peu de choses sur la physiopathologie des sueurs nocturnes. Mais les gens en bonne santé en auront s'ils dorment emmitoufflés. De brusques accès de chaleur sont fréquemment associés aux sueurs nocturnes. Elles sont assez peu spécifiques et vous ne devriez pas demander un traitement basé sur des sueurs nocturnes.

Barbara L. Francis. M.A.

Navitas Cancer Rehabilitation Centers, Inc.

Thérapies intégrées de soutien



Le traitement du cancer d'un patient devrait viser à rétablir une qualité de vie physiquement et mentalement normale. C'est rarement le cas de façon autre que superficielle. Le diagnostic de cancer est effectué sur la base de symptômes, physiques et mentaux, qui représentent une perte pour l'individu. Il en existe d'autres, incluant le physique et le mental,

mais aussi le social et le financier. Et le traitement ajoute ses problèmes propres à l'ensemble. Le véritable but de la réadaptation est la récupération de la « qualité de vie ».

La MW provoque différents changements dans une existence. Le plus commun est la fatigue, qui peut être biologique mais aussi mentale. Il y a aussi la faiblesse, des douleurs aux extrémités, la vision floue, la baisse de l'immunité, la perte de l'appétit, l'insomnie et bien d'autres effets secondaires possibles. Et elle peut combiner ses effets avec ceux d'une quelconque autre maladie que vous pouvez avoir : maladie cardiaque, diabète, etc. La MW affectera probablement de façon négative vos habitudes de vie quotidienne normale. Lorsque vous avez besoin d'un traitement il y a plus d'effets secondaires. Et vous pouvez aussi être accablé par des soucis financiers. Par exemple, qu'avez-vous comme assurance ? Avez-vous les moyens de payer le traitement lorsqu'il vous est recommandé ? Tout ceci nécessite d'être abordé. Même après le traitement, la guérison n'est pas une procédure linéaire. Et la thérapie de rétablissement doit être adaptée individuellement en fonction de vos symptômes à chaque étape. Le patient a besoin d'un soutien complet. Même après la fin du traitement, vous avez besoin de thérapies de rétablissement. Vous avez besoin de développer (ou redévelopper) les savoir-faire nécessaires au retour à une vie normale. On ne veut pas vous voir en thérapie pour le reste de votre vie.

A Navitas, nous estimons que le professionnel doit prendre en compte la globalité de l'individu, physique et mentale. Nous n'avons pas que notre directeur médical, nous retournons voir votre médecin. Nous examinons de façon globale votre condition physique avant de déterminer un traitement. Nous examinons votre situation psychologique et votre nutrition. Nous essayons d'établir votre situation d'ensemble, pas seulement la santé, mais vos intérêts, votre

travail, etc. Il est aussi nécessaire d'évaluer et d'assister vos accompagnants. Sont-ils à la hauteur de la tâche ? savent-ils ce qui les attend ? De quelle assistance physique, mentale ou financière auront-ils besoin ? Ainsi, un plan d'action est établi puis examiné par notre directeur médical. On doit être certain de pouvoir expliquer au patient pourquoi un parcours de soins particulier est souhaitable. C'est seulement ainsi que vous pouvez être sûr que le patient est de votre côté. Nous examinons la question de la couverture par l'assurance pour être certains que le patient est informé à ce sujet. Nous essayons de revoir tout depuis le début avec le patient, depuis le conseil psychologique jusqu'aux massages. Nous voulons à tout prix réduire la crainte de l'inconnu. Et nous sommes constamment en contact avec le médecin et les infirmières du patient.

Les objectifs physiques sont une amélioration de la marche, de l'équilibre et de la capacité de déplacement. Le traitement, comme l'âge, peut aussi diminuer les capacités physiques. Nous effectuons quantité d'exercices d'équilibre pour éviter les chutes. Il faut veiller à contrôler les neuropathies, à réduire la douleur lorsqu'elle se manifeste et veiller à des questions comme la densité osseuse (l'inactivité tend à affaiblir les os). Et l'on doit essayer de réduire la dépression et le stress. Une activité soutenue aide beaucoup dans ces domaines et améliore également l'appétit. Elle aide aussi le patient à comprendre que le thérapeute essaie réellement de l'aider à revenir à l'état normal, pas seulement à effectuer des mouvements.

Ce type de programme est une aide pour l'oncologue. Il aide à réduire les effets secondaires du traitement. L'approbation des prescriptions du médecin par le patient est améliorée. Le fait qu'il existe une surveillance accrue et que les thérapeutes évoquent la situation entre eux et avec l'oncologue permet d'anticiper beaucoup de problèmes. En fait, nous avons découvert quelques cancers à un stade précoce, juste par les effets secondaires présentés par le patient. Pour être plus efficace, la réadaptation dans un cancer doit être complètement intégrée. Elle doit être individualisée, et admettre la spécificité de chaque patient. Elle doit être permanente, suivie du diagnostic jusqu'à la guérison. Son objectif est, par-dessus tout, d'améliorer la qualité de vie du patient. Nous sentons que nous avons positivement apporté quelque chose à nos patients.

La fréquence cardiaque s'est améliorée. Il a eu progrès vers une activité normale. La dépression est réduite. Ce en quoi nous pouvons aider concerne le soutien financier du patient et du réseau familial. Mais avec nos équipes compétentes, entraînées par nous même et par nos patients bien informés et la pratique d'une thérapie intégrée du début jusqu'à la guérison, nous savons que nous avons apporté un changement positif dans la vie de nos patients et les avons conduits vers une existence plus normale et plus heureuse.

Irene Ghobrial, M.D.

Dana-Farber Cancer Institute

La voie de signalisation PI3K



Aujourd'hui je voudrais vous présenter quelques recherches et essais cliniques sur la macroglobulinémie de Waldenström que nous sommes en train de mener à Dana-Farber pour vous tous. Je veux me concentrer sur ce qui est appelé la voie de signalisation PI3K et vous donner quelques détails la concernant.

La MW est un nom pour l'évolution d'une maladie.

Elle se développe à partir de la MGUS (gammopathie monoclonale de signification indéterminée, un nom attribué par le Dr Kyle). La MGUS peut ne jamais se développer pour devenir autre chose. Si elle le fait, vous passez d'une MW asymptomatique à une MW symptomatique. Aucun traitement n'est nécessaire jusqu'à ce que des symptômes se développent. Et nous avons maintenant des traitements qui n'endommagent pas les cellules souches.

Les pronostics varient considérablement. L'ancienne durée médiane de survie de 5 à 6 ans a été remplacée dans la littérature courante par 11,2 ans. Mais même ceci résulte d'une étude ancienne. Avec les plus récents médicaments nous pouvons être capables de transformer la MW en maladie chronique avec laquelle vous vivez, mais dont vous ne mourez pas. Tout ce que nous pouvons vraiment dire c'est que les patients de plus de 65 ans, ou qui présentent un foie ou une rate hypertrophiés, ou un taux élevé de bêta-2 microglobuline semblent avoir un pronostic moins bon que les autres. Et ceci avant l'arrivée des médicaments les plus récents. Et nous savons que cela va changer complètement. Un nouveau facteur de pronostic que nous examinons pour faire la distinction entre maladie agressive et indolente est la présence de chaînes légères sériques libres. Nous l'avons utilisé dans le myélome multiple et l'essayons maintenant chez les patients MW. Nous comparons ses résultats avec nos marqueurs habituels d'anémie, de numération plaquettaire réduite, d'IgM élevé et de beta-2 microglobuline élevée. Il sera peut-être un meilleur indicateur pour savoir si vous répondrez au traitement ou non.

Les traitements standards de la MW varient : depuis les anciens agents alkylants comme le chlorambucil, en passant par les analogues de nucléosides comme fludarabine, rituximab, de nouveaux agents comme thalidomide, bortezomib etc., et les greffes de cellules souches. Ils ont

sérieusement besoin d'être améliorés. Les deux premiers peuvent endommager les cellules souches. Tout le monde ne répond pas au rituximab seul. Seulement 10% des patients parviennent à une rémission complète, la durée médiane de progression est de trois ans ou moins et certains agents causent d'autres dégâts.

Nous avons besoin de trouver une meilleure direction.

Qu'est-ce qui est différent dans une cellule MW ? Pourquoi est-elle anormale ? Des études ont montré que l'activité de nombreuses protéines de la cellule MW ont une activité supérieure à la normale, par exemple HSP90. Se débarrasser de ces protéines, par exemple en utilisant 17-Aag contre HSP90, détruit la cellule maligne. Nous sommes en train d'essayer de concevoir des expérimentations et des essais cliniques pour nous aider à comprendre pourquoi ces protéines aberrantes rendent les cellules anormales, comment et pourquoi la maladie agit comme elle le fait, et pourquoi certains patients ne répondent pas (au traitement...)

PI3 kinase est une de ces protéines qui aident les cellules MW à survivre et se développer. Ce qu'on connaît comme étant la voie de signalisation PI3K peut être ciblé par des agents de la même façon que Velcade attaque une autre voie analogue. L'agent que j'étudie s'appelle Perifosine, et dans le laboratoire où nous sommes capables d'administrer des concentrations variées à des cellules de MW prélevées à des patients, il les tue presque toutes. Par contre les cellules normales ne sont pas affectées. Les cellules souches ne sont pas endommagées. Et il semble même agir en présence d'un type de cellules, appelées cellules stromales, qui agissent normalement pour protéger les cellules MW ; il en va de même en présence de cytokines comme IL-6. Sur la souris, cet agent contrôle bien les tumeurs.

Après un an et demi de travaux de laboratoire, les essais cliniques de Phase II ont été lancés. La dose de 150mg/jour est administrée oralement, ce qui simplifie le traitement. Le Perifosine n'a pas montré de tendance à induire une neuropathie périphérique, la chute des cheveux, une diminution de la numération globulaire ou un autre dommage. Le groupe de patients est formé de gens qui ont été précédemment traités et ont rechuté. Certains d'entre eux assistent à cette réunion. L'effet indésirable principal ce sont les nausées, bien contrôlables, et occasionnellement une diarrhée. L'essai est ouvert à Dana-Farber et dans un site de Californie, limité à des patients précédemment traités.

Velcade (Bortezomib) est un autre agent actif contre la MW. Mais il est bien connu pour provoquer des neuropathies périphériques. Aussi, dans les essais cliniques, nous espaçons Velcade pour ajouter rituximab au mélange. Ces deux essais cliniques continuent et sont ouverts aux patients récemment diagnostiqués. Ceci pourrait constituer un excellent médicament pour des patients ayant un niveau élevé d'IgM.

Perifosine renforce l'action de bortezomib, également sans agir sur les cellules souches. Et l'ajout de rituximab accroît de nouveau l'efficacité. Nous essayons aussi d'autres approches et combinisons avec encore d'autres produits, voire même en incluant des médicaments conventionnels

comme fludarabine qui peut affecter les cellules souches. La synergie est toujours évidente, avec plus de destructions de cellules MW. Dans ces études nous essayons aussi de déterminer pourquoi certains patients semblent résistants à Perifosine, en utilisant, entre autres, des puces à anticorps, (*ndt: cette bio-puce (microarray) combine miniaturisation et automatisation et permet d'analyser de nombreux processus cellulaires en n'utilisant qu'une faible quantité d'échantillon clinique*).

Ainsi, dans l'avenir, nous serons capables de prédire si un patient répondra ou non, et d'éviter des traitements inutiles. Cette résistance peut concerner quelque chose appelé PKC, qui est fort dans les cellules MW. En fait vous pouvez détruire les cellules MW si vous interférez avec PKC, ce que nous sommes capables de faire en expérimentation animale en utilisant un agent appelé enzastaurine. Ceci est en cours d'essais cliniques pour d'autres lymphomes ; nous essayons d'intéresser le fabricant à un essai sur la MW, ce qui est difficile étant donné la rareté de la MW.

L'une des questions que les chercheurs aimeraient résoudre c'est pourquoi les cellules MW se concentrent ou s'amassent dans la moelle osseuse. Nous pouvons maintenant réellement voir les cellules migrer et s'immobiliser dans la moelle osseuse de souris. Si nous pouvions prévenir ce « retour » nous pourrions plus facilement les détruire en utilisant les agents existants ou de nombreux nouveaux autres, avec lesquels nous commençons à travailler. De nouveaux agents sont essayés pour obliger les cellules WM à retourner dans la circulation sanguine. Perifosine semble avoir un tel effet, empêchant, même à très faible dose, la migration et la fixation dans la moelle osseuse, avec un bon espoir que cela rendra les cellules MW plus faciles à détruire. En utilisant les technologies modernes, nous pouvons réellement voir les cellules MW individuelles dans les souris, la façon dont elles adhèrent à la moelle osseuse, et l'absence d'adhérence lorsque nous administrons des doses de ce que nous appelons AMD3100, ceci sans dommage pour la souris.

A Dana-Farber nous avons mené en 2006-2007 des essais utilisant Perifosine seul, avec rituximab, et avec Velcade. Nous cherchons encore plus de progrès en 2007-2008, essayant de nouveaux agents comme enzastaurazine et AMD3100, seul et ensemble avec Perifosine, rituximab et bortezomib.

Et nous vous remercions pour votre soutien et votre participation à ces essais cliniques.

Stephen M. Ansell, M.D., Ph.D.

Mayo Clinic

Facteurs régulant les cellules-B produisant l'Immunoglobuline dans la MW.

La Macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une maladie des cellules-B, les cellules qui produisent les immunoglobulines. En réalité on sait très peu de chose à propos de la MW. Aussi, tant qu'il n'en sera pas autrement, nous avons tendance à lui transposer les connaissances acquises de nos études sur le plus commun myélome multiple (MM) ou sur le lymphome non-Hodgkinien (NHL). Ainsi peu de choses ont été étudiées sur la MW. Le NHL est principalement une maladie des lymphocytes B immatures alors que le MM est une maladie des cellules plasmiques matures. La MW se tient entre les deux.



Je veux vous remercier de subventionner la recherche sur la MW, parce que sa rareté rend difficile la recherche de fonds auprès des sources habituelles de financement des recherches sur le cancer.

Les cellules-B sont une part essentielle du système immunitaire. Nous avons besoin d'en fabriquer en permanence afin qu'elles puissent faire des anticorps pour combattre les maladies. La MW est une maladie des cellules-B qui sont hors contrôle, qui produisent des anticorps inutiles dans la lutte contre les infections ; les cellules et les anticorps sont des copies rigoureuses les unes des autres (monoclonales). Les cellules-B passent par des stades variés avant de devenir des cellules plasmiques matures, chacune produisant un anticorps spécifique d'une maladie. Elles peuvent devenir malignes à plusieurs stades de leur développement, produisant différents cancers comme la leucémie lymphoïde chronique (CLL), le lymphome non Hodgkiniens (NHL) et le myélome multiple (MM). La MW apparaît au stade de la transformation du lymphocyte en cellule plasmique mature. Les cellules MW ne se reproduisent pas particulièrement vite. Simplement, elles ne meurent pas, aussi elles continuent de s'accumuler ainsi que les IgM inutiles qu'elles produisent. Parfois elles produisent peu d'IgM, alors que chez d'autres patients elles en produisent de grandes quantités. Nous aimerions savoir pourquoi, de façon à pouvoir contrôler la maladie. Les fonds que nous avons reçus ont été utilisés pour essayer de comprendre un composé appelé Stimulateur

du Lymphocyte-B (BLyS). BlyS est une substance produite par de nombreux types de cellules, monocytes, neutrophiles, etc. Elle est essentielle à une bonne fonction immunitaire, stimulant les cellules B pour réagir contre les envahisseurs. Dans ce sens elle est similaire à une autre protéine dénommée APRIL. Mais elle doit être en proportion équilibrée : trop de BlyS tend à promouvoir des lymphomes ; trop peu et les cellules-B ne mûrissent pas correctement. Des expériences forçant des souris à produire trop de BlyS les ont conduites à développer des lymphomes. Entraver sa production a provoqué des développements pauvres en cellules-B et presque pas d'immunoglobulines.

BlyS et APRIL s'attachent aux membranes des cellules, adhérant à trois récepteurs, appelés BAFF-R, BCMA (sur les cellules plasmiques seulement) et TACI, qui se présentent selon plusieurs variations. Elles peuvent adhérer fortement ou faiblement, donnant différents signaux aux cellules, pour croître et produire ou non des IgM. Les cellules malignes peuvent elles-mêmes fabriquer BlyS et APRIL, augmentant la concentration et participant au déséquilibre. Ainsi, nous trouvons des niveaux accrus de ces deux protéines dans la moelle osseuse des patients MW. Que fait BlyS ? Nous pouvons montrer expérimentalement qu'elle fait survivre plus longtemps et croître plus vite les cellules-B. Elle augmente la production d'IgM de chaque cellule-B, spécialement en présence d'IL-6. Et quand les cellules MW sont présentes, la production d'IL-6 augmente fortement, informant en retour les cellules stromales (de soutien) dans le microenvironnement, qui se trouvent détournées, et stimulent un accroissement de production de ces protéines. Ceci devient un cercle vicieux.

Comment peut-on bloquer (mais pas complètement) la production de BlyS et son activité ? C'est l'objectif de notre recherche. Si l'on pouvait en réduire la concentration, les cellules malignes ne vivraient peut-être pas aussi longtemps.

Parce que BLyS est aussi en relation avec l'arthrite rhumatoïde, quatre firmes ont répondu à cette question. La solution la plus intéressante est de créer un récepteur leurre qui s'attache à la molécule BlyS et la détourne sans stimuler les cellules. Les niveaux d'IgM sont diminués. TACI-Ig, comme on appelle ce récepteur, travaille plus tard dans le développement de la cellule-B que, disons, rituximab. Le traitement avec rituximab seul tend à augmenter le BlyS sérique, montrant que l'organisme essaie d'augmenter ses cellules-B, ce qui peut être contre productif. Et il ne fonctionne pas bien avec des patients ayant des problèmes de cellules plasmiques, car ces cellules ne présentent généralement pas CD20. Peut-être que les deux traitements pourraient travailler ensemble. Et peut-être que nous pouvons attaquer l'environnement cellulaire, particulièrement les mastocytes qui soutiennent les cellules-B de la MW. Un composé appelé CDDO, par exemple, inhibe les cellules MW préférentiellement aux cellules-B normales, et attaque aussi les mastocytes dont elles ont besoin pour leur soutien.

En bref, BlyS favorise les cellules-B et collabore avec IL-6 pour accroître la production d'IgM. BlyS et IL-6 sont

produits par les cellules stromales de la moelle osseuse, incluant les mastocytes. Les nouvelles approches peuvent être bénéfiques, en incluant l'attaque simultanée des cellules MW et des cellules stromales.

Réponses aux questions :

1 – Il n'y a pas de *balle magique* contre la MW à l'horizon. Nous utiliserions probablement une approche « bombe cluster », attaquant IL-6, BlyS, et d'autres facteurs qui favorisent la croissance des cellules MW.

2- L'emploi sur une longue durée d'agents comme TACI-Ig pourrait entraîner des dommages aux cellules normales, mais jusqu'à présent il y a peu de constats dans ce sens. L'organisme possède une étonnante capacité à créer soudain une quantité de nouvelles cellules-B pour combattre les nouvelles infections, aussi il existe peu de danger dans le fait que nous en réduisons quelques unes, par ce procédé, rituximab ou autre.

3 – Le fait que des individus différents ayant des infiltrations similaires de la moelle osseuse aient des niveaux d'IgM différents peut signifier qu'ils sont différemment affectés par BlyS.

4 – Les « mauvaises » cellules-B sont celles qui ont échappé aux régulations rigoureuses que l'organisme impose normalement. Les cellules clones de la MW sont dans cette catégorie.

5 – La maintenance rituxan peut être plus ou moins désirable sur la base des différences dans les productions individuelles de BlyS et d'autres composés. Les essais cliniques n'ont pas fourni ces données.

6 – Les niveaux faibles d'IgG et d'IgA chez les patients MW sont dus à la pauvreté en cellules plasmiques matures, au moins provoqué en partie par le fait que les cellules immatures prennent trop de place et créent un environnement empoisonné dans la moelle osseuse. On n'en comprend pas les détails.

Rafat Abonour, M.D.

Indiana University

Les complications de la Macroglobulinémie de Waldenström



La MW est une maladie qui entraîne un excès de lymphoplasmocytes. Les complications provenant directement de la MW résultent de l'infiltration de ces lymphoplasmocytes dans la moelle osseuse et dans les ganglions lymphatiques. Les complications peuvent provenir directement de cette accumulation, ou indirectement par l'accroissement de leur production d'IgM. Dans

la moelle osseuse, les processus normaux de la création sanguine sont asphyxiés, moins de globules rouges sont fabriqués, il en résulte une anémie. L'accumulation de cellules dans les ganglions lymphatiques provoque leur dilatation et interfère avec l'activité d'autres organes. Elle peut provoquer une dilatation de la rate et du foie. Les complications indirectes liées à l'accroissement d'IgM dans la circulation sanguine sont nombreuses. Les cellules malades ou cet IgM peuvent également se déposer dans d'autres tissus. Les problèmes peuvent aussi résulter non de la maladie elle-même mais des effets secondaires du traitement.

Le problème qui se développe le plus fréquemment, particulièrement avec un taux d'IgM supérieur à 50g/l est l'hyperviscosité sanguine, spécialement si elle atteint 4 ou 5 fois celle de l'eau. Mais il y a beaucoup de variations entre patients sur le seuil du danger, certains patients montrant des symptômes avec une viscosité aussi faible que 3. Quoi qu'il en soit de 10 à 30% des patients en sont affectés. L'hyperviscosité peut provoquer de la fatigue, des saignements, des dommages rétinien, divers effets neurologiques (le plus notable étant une neuropathie périphérique), des problèmes vasculaires, et encore d'autres effets...

Si les cryoglobulines précipitent à basse température (environ 10% des patients ont ce problème, il s'agit généralement de cryoglobuline de Type 1), l'interférence avec le flux sanguin peut survenir par une simple obstruction des vaisseaux sanguins des extrémités exposées. Les patients peuvent avoir des douleurs aux mains et aux pieds, ou présenter le syndrome de Raynaud. Plus rarement, les reins aussi peuvent souffrir. Des dommages similaires peuvent aussi provenir des agglutines froides, où une

réaction entre les IgM et les globules rouges peut produire une situation identique à la cryoglobulinémie, ou même détruire les globules rouges. Ceci peut se produire chez près de 10% des patients. L'IgM peut aussi se déposer dans les tissus et entraîner des réactions. Ceci peut provoquer des neuropathies, de l'amylose, des problèmes rénaux, et autres. Les dommages neurologiques se manifestent habituellement par une perturbation des nerfs périphériques, l'IgM réagissant avec les antigènes des nerfs. Le résultat est une destruction de la gaine de myéline qui entoure et isole la fibre nerveuse, ce qui crée une situation très similaire à la destruction de l'isolation dans les circuits électriques. En fonction des nerfs affectés, il peut y avoir des douleurs, des engourdissements, ou des difficultés d'équilibre ou de marche. Les nerfs sensoriels réagissent avec des douleurs, inconfort ou souffrance aiguë. L'attaque des nerfs moteurs peut provoquer des difficultés à contrôler le mouvement. Ceci peut également être associé à la cryoglobulinémie.

L'amylose se produit chez environ 2% des malades. C'est le dépôt de chaînes légères dans des organes variés, et le dommage dépend de l'organe impliqué. Dans les nerfs il crée des neuropathies. Dans la peau, il produit des zones de simili urticaires. Dans les intestins il peut provoquer une malabsorption des aliments, des diarrhées chroniques, etc. Il peut aussi concerner la régulation de la pression sanguine posturale (par exemple des vertiges debout), l'impuissance, le contrôle de la vessie, etc. Le dépôt de cette protéine adhésive peut aussi affecter le cœur, les poumons, les reins, (taux élevé de protéines urinaires), et autres... Beaucoup de ces problèmes sont directement liés à l'hyperviscosité. Etant donné que 80% de l'IgM est dans le sang, la plasmaphérèse peut être une aide. Parfois rien d'autre n'est nécessaire durant des années. C'est particulièrement utile pour enlever les cryoglobulines. Mais c'est un traitement superficiel, et il est probablement préférable de traiter la maladie sous jacente.

L'anémie peut avoir plusieurs causes. La plus évidente est la perte de sang, souvent dans le tractus digestif. Mais elle peut aussi être causée par des globules rouges à courtes durées de vie. Cela peut résulter d'un manque de fer ou de vitamine B-12, ou de leur mauvais emploi. Ou de l'encombrement des cellules précurseurs, provoqué dans la MW par l'accumulation des lymphoplasmocytes dans la moelle osseuse. Procrit, en dépit de sa mauvaise presse, peut souvent être une aide.

La meilleure approche pour soulager la neuropathie est la réduction de la quantité d'IgM qui attaque les nerfs. Ceci peut être réalisé par plasmaphérèse ou par chimiothérapie pour réduire la production d'IgM. Les nerfs endommagés se réparent eux même lentement, mais il y a des médicaments pour réduire les symptômes, dont le plus connu est Neurontin.

La fatigue tend à être sous-estimée et négligée. Après tout c'est une mesure subjective. Pour être remarquée et traitée, il faut qu'elle interfère avec une fonction normale. Mais cette inaptitude fonctionnelle est extrêmement importante, en causant une perturbation de la vie normale. Ses causes sont nombreuses, non limitées au surmenage : anémie (quelle qu'en soit la cause), perte de la masse musculaire,

métabolisme faible, stress chronique, inflammation, sous-alimentation, mauvais profil de sommeil, intoxication du système nerveux (comme ce qui peut résulter de la thalidomide), etc. Pour la traiter, il faut en chercher la cause, que ce soit l'anémie, l'insomnie, la douleur, la nutrition, un niveau d'activité inadéquat, ou une quelconque autre maladie à côté de la MW. Ensuite nous devons essayer d'y apporter des correctifs. L'exercice, en particulier, est très important pour prévenir la fonte musculaire. Et ceci peut signifier au moins une demi-heure de marche trois fois par semaine.

En conclusion, pour traiter les complications de la MW, examiner tout d'abord les causes sous-jacentes. Assurez-vous d'avoir un mode de vie sain et prenez suffisamment d'exercice.

Réponses aux questions :

1 – La fréquence des plasmaphèreses dépend de l'efficacité locale de l'échange. Habituellement on parle de trois à quatre litres, deux ou trois fois par semaine, pour deux ou trois semaines, suivi d'une maintenance.

2 – La plasmaphérèse peut être pratiquée en piquant directement la veine, mais un cathéter est préférable et plus rapide.

3 - Le choix du meilleur traitement de l'anémie dépend des analyses. Le patient fabrique-t-il trop peu de globules rouges ou meurent-ils trop rapidement ? Y a-t-il des saignements ? l'anémie peut avoir plusieurs causes, aussi il convient de contrôler plusieurs facteurs, y compris la numération des réticulocytes, etc.

4 – L'aspirine ne peut réduire la viscosité mais peut être utile pour d'autres raisons si utilisé avec prudence sur l'avis du médecin.

5- La perte de masse musculaire peut-être liée à l'âge comme au cancer. On ne peut toujours en donner la cause. Il est important de maintenir un niveau d'activité suffisant.

6 – La dépression peut contribuer à la fatigue.

7 – Les produits appelés fluidifiants sanguins, comme l'aspirine, ne peuvent être utilisés pour réduire la viscosité, mais seulement la coagulation.

Constantine S. Mitsiades, M.D., Ph.D.

Dana Farber Cancer Institute

Détermination d'un traitement à partir d'un profil moléculaire



Le Dr Mitsiades a présenté les résultats d'une étude clinique, en partie financée par l'IWMF, sur quatre nouvelles classes d'agents thérapeutiques pour la MW : les inhibiteurs du protéasome comme Velcade (Bortezomib) ; les dérivés de l'immunomodulateur Thalidomide (IMiDs) comme Revlimid (Lenalidomid) et Palidomide (Actimid) ;

les inhibiteurs de hsp90 (heat shock protéine) et les inhibiteurs de l'histone deacetylase.

Deux agents de cette nouvelle classe ont déjà été étudiés dans des essais cliniques de la MW et sont effectivement déjà utilisés pour traiter la MW.

Le plus connu de ces agents est Velcade. Velcade cible le protéasome, une structure intracellulaire qui fonctionne comme un système de dépôts des déchets pour les protéines non utilisées dans toutes les cellules. Les cellules cancéreuses, spécialement celles similaires à la MW, semblent très sensibles à tout dysfonctionnement du système de stockage des déchets, peut-être en raison de la surproduction de protéines comme les IgM pour les cellules de MW et d'IgG pour les cellules du Myélome Multiple (cellules MM). Il semble aussi qu'il existe une relation très complexe entre le protéasome et la molécule messagère de la voie IB/NF-B. cette voie de signalisation est impliquée dans la régulation de la croissance tumorale et dans la résistance à la chimiothérapie. Il semble donc que Velcade détruit les cellules MW au moyen d'au moins deux mécanismes, ceci a été démontré en laboratoire et finalement en essai clinique.

Les immunomodulateurs dérivés de la Thalidomide (IMiDs) ont été activement étudiés depuis 2001 en particulier pour les cellules MM. En s'appuyant sur ces études, quatre mécanismes de destruction des cellules cancéreuses par ces classes de médicaments ont été décrits : IMiDs prive les cellules tumorales de l'apport sanguin qui les nourrit (effet anti-angiogénique) ; IMiDs renforce les capacités d'élimination des lymphocytes-T et NKT (natural killer) ; IMiDS bloque certaines des interactions entre les cellules tumorales et les autres cellules (stromales) du microenvironnement de la moelle osseuse. IMiDS semble

détruire directement les tumeurs par un mécanisme qui n'est pas encore entièrement compris. Les études en laboratoire et les essais cliniques ont confirmé que les agents IMiDs sont actifs sur les cellules MW, certains plus que d'autres.

La protéine choc thermique (hsp90) est une protéine intéressante utilisée par les cellules normales et les cellules tumorales pour réguler la forme (la séquence de repliement et par conséquent les fonctions spécifiques) des protéines que les cellules utilisent pour stimuler leur multiplication et leur survie, particulièrement dans le contexte d'un traitement avec des agents chimiothérapeutiques. La molécule hsp90 est impliquée dans de multiples voies de signalisations critiques internes des cellules, dont la voie Akt, maintenant familière (cible de l'agent Perifosine). Les études de laboratoire in vitro de la molécule de l'inhibiteur hsp90 ont démontré une activité contre les cellules MW à des doses non létales et les effets secondaires qui en résultent semblent pouvoir être gérés. Des études cliniques sont actuellement conduites avec quelques cancers autres que la MW.

La dernière catégorie d'agents est peut-être la plus fascinante de toutes. L'histone deacetylase (HDAC) est une protéine complexe importante qui régule la force d'adhérence (ou la mise en « réserve ») de l'ADN aux structures appelées nucléosomes. Les inhibiteurs HDAC provoquent le « déroulement » de l'ADN., et par des mécanismes qui ne sont pas entièrement compris, rendent certains gènes importants de l'ADN liés à des tumeurs : soit plus actifs, soit fréquemment moins actifs (atténués). Dans le cas de cellules tumorales comme MM et MW, les inhibiteurs HDAC, comme l'agent SAHA, rendent les cellules tumorales moins aptes à proliférer, les rendant plus différenciées (moins immatures) et même plus sujettes à la mort cellulaire spontanée. Les évaluations en laboratoire de SAHA sur la MW ont démontré une mort des cellules MW avec ce que l'on croit être des effets secondaires gérables ; de fait, la FDA a approuvé SAHA pour le traitement d'un cancer rare, le lymphome cutané à lymphocyte-T.

Le Dr Mitsiades débuta la seconde partie de sa présentation en nous rappelant qu'il est peut-être irréaliste de croire que l'emploi d'un seul médicament pourrait suffire pour contrôler efficacement ou guérir la MW. Une combinaison d'agents donnera assurément de meilleurs résultats. Mais quels médicaments utilisons nous vraiment et chez quels patients ? Grâce aux recherches soutenues par l'IWMF, le Dr Mitsiades et son équipe de chercheurs ont entrepris des études de profils moléculaires pour prédire la réponse clinique des cellules MW à certains agents, le plus généralement Velcade. Dans une étude élégante, la combinaison de Velcade et hsp90 a donné des résultats encourageants.

L'étude des profils moléculaires, connue sous l'appellation profil d'expression génique, a montré que certains gènes sont surexprimés ou sous exprimés après une chimiothérapie. Cependant l'identification de modèles d'expression génique après un protocole spécifique de traitement est plus importante que l'identification des gènes individuels.

Il y a de formidables challenges dans cette approche : les limitations technologiques actuelles, la difficulté d'analyse des résultats et des modèles d'identification, et le besoin d'un nombre d'échantillons relativement élevé pour obtenir une validité statistique. Néanmoins le Dr Mitsiades est persuadé qu'avec un soutien continu des recherches en pharmacogénomie, des marqueurs génétiques permettant aux cliniciens de prédire la résistance des cellules MW aux agents thérapeutiques seront développés qui permettront ainsi des traitements « individualisés » de la MW, utilisant des thérapies moins toxiques et plus efficaces en combinant de nouveaux médicaments. Le Dr Mitsiades remercia l'IWMF pour son soutien financier continu, et dit combien les patients MW continuaient à stimuler son inspiration et celle de ses chercheurs.

Réponses aux questions :

1 – Les études de profil moléculaire sont utilisées dans d'autres cancers, spécialement dans celui du poumon par exemple, mais elles sont assez difficiles par leur nature, requièrent de nombreux échantillons et reviennent souvent à « chercher des aiguilles dans une botte de foin ».

2 – Les études de profils génétiques peuvent varier dans les cellules après traitement, et les cellules vivantes ayant été traitées mais ayant survécu, sont utilisées. La comparaison entre cellules non traitées, cellules récemment traitées et cellules à des stades variées de mort cellulaire sont nécessaires.

3 – Les cellules tumorales s'appuient plus que les cellules normales sur la protéine choc thermique (hsp90) pour survivre.

Gwen L. Nichols, M.D.

Hoffman-La Roche Pharmaceuticals

Les options de traitements conventionnels



Nous nous intéressons tous aux faits nouveaux en laboratoire et sur le plan clinique. Le futur s'annonce brillant. Mais que peut-on faire *aujourd'hui* pour traiter les patients MW ?

Qu'est-ce que la MW ? On ne sait pas vraiment, ce qui complique le problème. Qu'est-ce qui différencie une cellule MW ? même les médecins n'en sont pas sûrs, bien que nous essayions de trouver.

Nous définissons d'abord et avant tout la maladie comme une gammopathie monoclonale. Il y a un excès d'immunoglobuline M, dont toutes les molécules sont identiques. La quantité peut varier ; nous n'insistons pas sur le fait qu'elle peut être élevée. Et dans la moelle osseuse, nous trouvons un lymphome lymphoplasmatique, des cellules-B matures qui pour une raison quelconque, ne peuvent évoluer en cellules plasmatiques comme elles le devraient, alignées le long de l'os. Toutes ces cellules sont identiques, du même immunophénotype ; elles ont les mêmes marqueurs de surface, différents des normaux ; ce sont des clones. Et ces marqueurs nous disent que les cellules ne sont pas les cellules d'une leucémie lymphoïde chronique (CLL), d'un lymphome du manteau, ou des cellules-B d'autres cancers. La MW est une affection maligne des cellules-B comme c'est le cas pour le Lymphome Non-Hodgkinien, avec des marqueurs de surface qui sont plutôt comme ceux de la CLL, et elle génère des immunoglobulines comme le Myélome Multiple. Mais elle apparaît à un stade unique du développement des cellules-B, et réclame un traitement différent de ceux des autres maladies.

La MW n'inclut pas tous les cas où l'on trouve trop d'IgM identiques. Beaucoup d'autres désordres peuvent produire le même effet, souvent sans entraîner de dommages. Il y a plus de gens avec un excès d'IgM ayant d'autres cancers que de personnes qui ont la MW. Ou il peut n'y avoir aucun cancer. Dans environ la moitié des cas nous avons simplement à classer ces cas en MGUS, « gammopathie monoclonale de signification indéterminée ».

Et même si vous avez la MW, avez-vous en fait besoin d'un traitement ? Dans beaucoup de cas il n'y a pas de symptômes, et pas de nécessité de traiter. Les cancers lymphoïdes ne sont pas comme les cancers à tumeur solide, où l'ablation est obligatoire. En dépit d'une croyance populaire, une action précoce peut ne rien vous apporter.

Mais dans d'autres cas l'excès d'IgM ou l'accumulation de cellules dans la moelle osseuse peut causer des problèmes. Chacun est différent. Vos symptômes sont-ils très gênants ? Quels sont les inconvénients et les dangers des traitements disponibles ?

C'est une décision de compromis. Aussi ce que je vais essayer de faire est de vous montrer quelques choix.

Quelquefois l'IgM attaque la gaine de myéline qui isole les fibres nerveuses. Le nerf dénudé est exposé et très sensible ce qui entraîne une neuropathie. Quelquefois la présence de nombreuses cellules MW dans la moelle osseuse rend la production de globules rouges difficile, ce qui entraîne une anémie, ou bien les cellules MW débordent dans votre rate ou vos ganglions lymphatiques, en provoquant leur dilatation.

Moins fréquemment l'IgM se dépose dans les tissus des organes (amylose) ou précipite à basse température, bloquant la circulation sanguine (cryoglobulinémie). Et assez souvent les lourdes molécules d'IgM provoquent un épaississement du sang (hyperviscosité) qui peut rompre les capillaires dans les yeux, le cerveau ou ailleurs.

Lorsque le traitement est nécessaire, qu'avons-nous actuellement dans notre arsenal dont nous savons qu'il agit contre la MW ? Notre choix peut dépendre des symptômes particuliers que vous ressentez. Nous avons la plasmaphérèse (suppression physique de l'IgM du sang), les agents alkylants, les analogues des nucléosides, les anticorps monoclonaux et les combinaisons de ces divers produits. Comment décidons nous de ce qu'il faut utiliser dans un cas donné ? Nous examinons les symptômes du patient et nous considérons les effets secondaires possibles. Parfois nous faisons le bon choix dans notre arsenal et parfois pas.

La plasmaphérèse est une méthode rapide et sûre de réduire le niveau d'IgM sanguin du patient. Elle est utile pour réduire la viscosité sanguine, et apporte une aide si l'IgM attaque chimiquement vos nerfs ou d'autres systèmes, ou précipite en cryoglobulinémie. Elle peut être utilisée pour éliminer l'IgM avant un traitement au rituximab. Le problème est qu'elle a un effet temporaire. Nous n'avons pas traité d'abord la cause sous-jacente de la maladie qui provoque le haut niveau d'IgM. En peu de temps le niveau d'IgM est remonté et il faut recommencer.

Les alkylants donnent un taux de réponse d'environ 50%, avec peu de complications, et ont été efficaces contre les affections malignes des cellules-B pendant de nombreuses années. Ils agissent en endommageant l'ADN. Le chlorambucil est le plus communément employé. Leur efficacité peut être améliorée par les stéroïdes, et ils ont, avec le temps, donné une durée de survie de 5,4 ans. Ils sont bon marché et ont l'avantage d'une prise orale. Mais leur emploi prolongé peut conduire à la leucémie. Une combinaison d'alkylants peut améliorer quelque peu le résultat. En considérant que l'effet néfaste n'apparaît qu'après 5-20 ans, ceci peut constituer un compromis raisonnable, ou pas. Le prix peut aussi constituer un facteur. Le traitement au chlorambucil coûte quelques dollars, comparé à des milliers pour la plupart des autres choix. Le reste de nos options implique la chimiothérapie

intraveineuse, qui présente des inconvénients. Les analogues des nucléosides endommagent aussi l'ADN, ils sont fréquemment utilisés si le patient a d'importants ganglions ou une numération globulaire basse. Les principaux d'entre eux sont fludarabine et 2CdA. Ils donnent une réponse assez longue, souvent plusieurs années. Ils sont utiles si la rate ou les ganglions lymphatiques sont concernés, ou en cas de numération globulaire basse. Ils agissent plus vite que les alkylants oraux, ce qui peut être un facteur de choix. Les taux de réponses sont équivalents à ceux des alkylants, quoiqu'il faille être prudent quant à ce qu'un expérimentateur donné peut vouloir dire par « réponse ». Une raison positive de les utiliser est que leur durée de réponse est assez longue.

Les anticorps monoclonaux, principalement rituximab, attaquent plus directement les cellules malades, mais avec un taux de réponse de seulement 30-40% lorsqu'ils sont utilisés en premier traitement, et ne fonctionnent apparemment pas avec tous les patients. Ils peuvent ne pas être très bons s'il y a de gros ganglions qui doivent être réduits, ou si le patient a un grossissement significatif du foie ou de la rate. Et la réponse est différée, parfois de plusieurs mois, donc si vous ne pouvez attendre aussi longtemps, ce n'est pas la voie à utiliser. Une préoccupation est que beaucoup de patients développent un « flare » d'IgM, où la réponse immédiate est un accroissement soudain du niveau d'IgM qui, si le niveau initial est élevé, peut provoquer des dommages oculaires et d'autres problèmes. Assurez vous que votre médecin est au courant de ce danger, de façon que si vous avez un taux d'IgM ou une viscosité importants, vous puissiez faire une plasmaphérèse avant de prendre rituximab, juste pour être en sécurité. La durée de réponse du rituximab est seulement d'un an environ et la question de son emploi en maintenance n'est pas encore résolue.

Une façon de réduire le flare d'IgM est d'utiliser une combinaison rituximab plus chimiothérapie. L'une de ces combinaisons est appelée CHOP, utilisée en même temps que rituximab. Si vous désirez, par exemple, réduire la charge de la MW avant une transplantation, c'est une très bonne thérapie. On doit tout de même surveiller cependant, parce que CHOP a des implications cardiaques, et que la numération globulaire pourra être perturbée. Une autre combinaison peut être l'emploi de rituximab avec fludarabine ou 2DdA. Dans les deux cas il y a synergie et la réduction d'IgM est rapide.

Alors pourquoi ne pas les standardiser ? Parce qu'elles peuvent endommager la moelle osseuse, en particulier les cellules souches. Alors que normalement cela ne signifie qu'une simple baisse de numération globulaire, cela peut conduire à une leucémie et être fatal, aussi on ne les prend pas à la légère. Et avoir une maladie maligne signifie que vous avez quelques dommages chromosomiques. Le risque peut atteindre 8% sur 10-15 ans. Cela en vaut-il la peine dans votre cas ? C'est quelque chose dont il faut parler avec votre médecin.

Ainsi il existe de nombreux traitements, de la plasmaphérèse aux alkylants et analogues des nucléosides, anticorps murins comme le rituximab ou même les

transplantations médullaires, ainsi que leurs combinaisons, et d'autres traitements sont en vue.

Et il y a plusieurs présentations de la MW. Le but, lors de la consultation de votre médecin, est de transformer votre MW en maladie chronique, pas en maladie terminale. Vous pouvez aider à ceci en participant aux essais cliniques et en apportant votre soutien financier. La MW est si rare que vous ne pouvez compter sur aucune firme pharmaceutique pour dépenser des milliards sur cette maladie. Il est de votre intérêt que les recherches se poursuivent.

Rafat Abonour, M.D

Indiana University

La greffe dans la Macroglobulinémie de Waldenström



Il n'est pas facile de répondre à la question du choix d'une greffe de moelle osseuse dans la macroglobulinémie de Waldenström. La MW est un lymphome indolent. Tous les patients n'ont pas besoin d'un traitement. Elle n'est pas seulement rare, mais elle est aussi une maladie qui ne se présente pas toujours sous la même forme. Les greffes doivent être considérées comme des traitements sur mesure, pas comme un traitement pour tout le monde. Il n'y a pas deux patients nécessitant le même traitement et il faut prendre en compte l'ensemble des conditions individuelles. Un traitement immédiat peut en fait réduire la survie. Ce qui signifie qu'une greffe ne doit pas être envisagée dès le début. La meilleure façon de mesurer le succès d'un traitement n'est pas claire non plus : moins d'IgM, réduction à long terme des symptômes, durée de la survie sont des mesures possibles.

Parmi les options standard de monothérapie disponibles, le chlorambucil procure une réponse chez 50% des patients, avec une récurrence lente et peut-être une survie médiane de 5,5 années. Avec 2CdA, on obtient 50% et 6 ans. Le Rituximab agit 50-60% du temps et donne un délai de reprise de la maladie d'environ 27 mois ; la survie complète n'a pas encore été déterminée. Ce sont les références auxquelles les greffes doivent être comparées.

Comment pourrions nous mesurer le succès ou l'échec d'une greffe ? Quelles bases devrait-on utiliser pour déterminer si un patient est un candidat à la greffe ? Devrait-on collecter des cellules souches chez tout le monde dans la perspective des mauvais jours ? Ce ne sont pas des questions creuses et elles n'ont pas de réponse simple. Le procédé de greffe implique des doses de chimiothérapie plus élevées qui peuvent avoir des effets en retour. D'abord on collecte un greffon de cellules souches, soit du patient (pour une greffe autologue) soit d'un patient compatible (pour une allogreffe). Ceci fait, des doses lourdes de chimiothérapie sont prescrites pour détruire le

système immunitaire du patient, y compris ses cellules MW. Puis on réintroduit le greffon pour démarrer un nouveau système immunitaire. Avec une greffe autologue, les choses devraient évoluer relativement en douceur à partir de là ; si le greffon est allogénique, il y a un danger de conflit entre le système immunitaire étranger et l'organisme du patient, appelé « graft-versus-host-disease » GVHD (*ndt*: littéralement « maladie du greffon contre l'hôte », où - et c'est particulier aux greffes de moelle - le greffon peut s'attaquer à l'organisme du receveur qu'il ne reconnaît pas, alors que c'est habituellement l'organisme du receveur qui rejette le greffon implanté).

La collecte de cellules souches dans le sang périphérique, comme pratiquée maintenant, est meilleure et plus facile que la collecte de moelle osseuse. Nous savons maintenant comment mobiliser les cellules souches pour les amener dans la circulation sanguine. Nous gérons mieux les patients avec l'emploi de facteurs de croissance, de meilleurs moyens de repousser les infections, et un meilleur contrôle du GVHD. La greffe autologue, avec une mortalité d'environ 5%, demeure plus sûre que la greffe allogénique dont la mortalité peut atteindre 40%.

Les conditions habituelles de prise en considération d'une greffe incluent : 1- l'âge, jusqu'à 70 ans pour une greffe autologue (a été réalisée avec succès à 78 ans dans le cas d'un Myélome Multiple) et 50 ans pour une allogreffe.

2 - une maladie qui répond à la chimiothérapie.

3 – des fonctions organiques adéquates.

4 – l'absence d'autres maladies.

Des complications peuvent être liées au traitement (par exemple chimiorésistance), au greffon (par exemple réaction au volume du greffon ou allergie au produit chimique utilisé pour éviter la cristallisation durant le cycle de cryopréservation), ou postérieures à la greffe ((par exemple infection, zona, échec du greffon, réactions aux médicaments, etc.).

Les allogreffes sont pratiquées en priorité chez les jeunes. Le grand danger est le GVHD. Nous voulons une attaque du greffon sur le cancer, mais pas sur tout l'organisme. L'emploi d'une greffe non myélo-suppressive (où le système immunitaire du receveur est rendu inactif mais pas détruit par la chimiothérapie) a réduit ce problème mais ne l'a pas supprimé. Ce type de mini-greffe peut être employé chez les patients plus âgés ou en moins bonne santé. Il peut même parfois être utilisé en mode ambulatoire, mais il faut exercer une surveillance attentive durant les 7 à 10 premiers jours suivants pour éviter une infection tant que le patient n'a aucun système immunitaire.

Qu'y a-t-il de spécifique dans les greffes liées à la MW ?

Les données sont limitées. Il y a eu peu de patients transplantés. Mais les greffes réussissent bien dans les cas de lymphomes de bas grades et de myélomes. La survie dans ces maladies est habituellement plus longue que celle obtenue par les chimiothérapies conventionnelles. Aucun type de greffe ne guérit définitivement ; il y a toujours rechute. Il y a aussi, bien sûr, un problème pour collecter suffisamment de cellules souches viables pour une greffe autologue si le patient a subi une lourde chimiothérapie, particulièrement avec fludarabine. Et il y a une certaine

mortalité dans les premiers 90 jours suivant la greffe, peut-être 5% en autologue et 40% en allogreffe.

La greffe dans la MW est peut-être un meilleur choix pour les jeunes patients qui ont un pronostic défavorable. Pour de meilleurs résultats, si l'on envisage une greffe autologue, une collecte précoce des cellules souches est préférable.

Réponses aux questions :

1- Nous n'avons pas d'exemple de double greffe dans la MW.

2- Pour préparer une greffe, les cellules CD-20 positives devraient être attaquées. Un anticorps entièrement humanisé serait parfait, mais nous n'en avons pas encore à disposition. Le Rituxan est meilleur que tous les agents chimiothérapeutiques actuellement disponible car il agit contre les cellules au repos, pas seulement celles en cours du processus de division, et aussi parce qu'il n'affecte pas les cellules souches.

3- Nous préférons collecter des cellules souches lorsqu'il y a peu de maladie résiduelle, en sorte qu'un traitement avant la collecte est vraisemblablement utile.

4- La purge des cellules WM du greffon n'est pas très facile à réussir. La meilleure purge est le Rituximab avant la collecte des cellules souches du patient.

5 - L'Interféron peut rendre la mobilisation des cellules souches difficile, mais ce n'est pas un problème permanent.

6 - Une moelle osseuse très envahie ne constitue plus un problème pour la collecte. Nous procédons maintenant avec un taux de 50% au lieu de 25% auparavant.

7 - Les cellules souches cryogénées peuvent attendre des années si leur conservation est réalisée correctement.

Steve P. Treon, M.D., Ph.D.

Dana Farber Cancer Institute

Bases génétiques, pathogenèse et thérapie de la Macroglobulinémie de Waldenström



Le Dr Treon travaille sur la MW depuis 1999. Il évoqua cette maladie pour la première fois lorsqu'on lui demanda de parler à la place du Dr Ken Anderson devant un groupe de soutien de la MW de Nouvelle Angleterre.

Il débute son propos en reconnaissant le réel génie du Dr Jan Waldenström, le modeste médecin Suédois qui décrit

le premier la MW il y a près d'un siècle, puis en citant les recommandations du panel de Consensus d'Athènes en 2002 sur la définition clinicopathologique de la MW : la présence d'une protéine sérique IgM monoclonale, indépendamment de son niveau et le diagnostic de pathologie sous jacente d'un lymphome lymphoplasmocytaire d'après les critères REAL/WHO. (*ndt*: *acronyme d'une méthode standardisée d'identification des lymphomes Non-Hodgkiniens, signifiant "Revised European-American Lymphoma [REAL]/World Health Organization [WHO]"*).

"Pourquoi ai-je la MW ?" est peut-être la question la plus fréquente qu'un patient récemment diagnostiqué pose à son médecin. A ce jour, un certain nombre de facteurs prédisposants et incitatifs ont été identifiés :

* stimulation d'un antigène chronique (drogues anti-malaria en particulier, infections, agent orange...)

* prédisposition familiale dans 20% des cas ;

* une ascendance Juive Ashkénaze (Europe de l'Est) dans 19,8% des cas ;

* et, plus important du point de vue pathogenèse, le diagnostic additionnel de 20-25% des patients qui ont concurremment une « hypogammaglobulinémie d'expression variable » (CVID) (*ndt*: *common variable immunodeficiency syndrome, déficit primaire de l'immunité humorale qui est caractérisé par un faible niveau d'immunoglobulines sériques et une sensibilité accrue aux infections*).

* Une prédisposition familiale est notée chez 20% des patients. Ces patients ont un membre de la famille au premier degré atteint d'une affection maligne des cellules-B, découverte comme la MW, à un âge précoce, ils ont typiquement une moelle osseuse plus envahie, et un niveau d'IgM sérique plus important au moment du diagnostic. Des études génétiques récentes soutenues par l'IWWMF ont

permis de découvrir des MW non encore diagnostiquées chez des membres asymptomatiques dans la famille de patients MW ! Beaucoup de patients MW ont noté qu'en dépit de thérapies couronnées de succès, leurs niveaux d'IgG et d'IgA ne retournent jamais à la normale. Cette hypogammaglobulinémie, également relevée dans le CVID, est étroitement liée à la fonction du récepteur membranaire TACI. Le récepteur TACI fixe les protéines sériques BlyS et APRIL (voir l'exposé du Dr Ansell) et provoque dans les cellules lymphoplasmocytaires concernées l'arrêt de production de l'IgM et de la maturation des IgG et IgA sériques. Des mutations dans le gène du récepteur TACI peuvent conduire à des signaux cellulaires erronés qui empêchent la transformation des cellules productrices d'IgM en cellules productrices d'IgG ou IgA. Des mutations dans le gène TACI sont communément trouvées chez 20% des patients CVID, et sont également trouvées chez des patients MW qui présentent une hypogammaglobulinémie.

La sévérité de l'hypogammaglobulinémie est souvent directement liée aux nombres de mutations du gène TACI. Les souris expérimentales qui n'ont pas de gène TACI (TACI knockout transgenic mice) sont prédisposées au lymphome, et les patients avec un CVID ont un risque accru jusqu'à 300 fois de développer des lymphomes. Pour de nombreux patients MW, des mutations du gène TACI peuvent être l'événement « toile de fond » qui a conduit au développement de la maladie. Les mutations dans les gènes pour les protéines qui interagissent avec TACI comme APRIL et TRAF-2 ont maintenant été identifiées.

Pourquoi des cellules MW préfèrent-elles s'implanter et vivre de façon prédominante dans la moelle osseuse alors que la plupart des autres lymphomes se localisent dans les ganglions lymphatiques et la rate ? La réponse peut se trouver dans la présence de mastocytes (cellules généralement impliquées dans la réponse allergique), en nombre accru, et dont on a remarqué la présence dans la moelle osseuse où elles entourent des agglomérats de cellules MW. Ces mastocytes « se lient d'amitié » avec les cellules MW et favorisent leur croissance (et celle des cellules-B en général) en libérant une très puissante cytokine appelée ligand CD-40 (CD-40 L) *ndt: un ligand est une molécule capable de se lier à certaines molécules réceptrices disposant d'un site conformé pour l'accueillir*. Le blocage de CD-40L inhibe la prolifération des cellules MW induite par les mastocytes. Inversement, quel signal les cellules MW envoient-elles aux mastocytes pour les encourager à libérer CD-40L ? On a remarqué qu'une protéine sérique appelée CD-27 soluble (sCD-27) est augmentée dans la MW (et dans MGUS) et que le niveau de sCD-27 est parfaitement corrélé avec la quantité d'IgM plasmatique. Les niveaux de sCD-27 constituent une mesure très précise de la charge tumorale de la MW, mesure qui n'est pas affectée par le « pic » du Rituxan ou par la plasmaphérèse. Les cellules MW produisent une grande quantité de sCD-27, qui à son tour adhère aux récepteurs CD-70 des mastocytes, qui à leur tour déclenchent la libération de CD-40L, le puissant inducteur de la croissance des MW. Le blocage du récepteur CD-70 par emploi d'un nouvel anticorps monoclonal (MAb, de

conception similaire au Rituxan) appelé SGN-70 a montré qu'il ciblait avec succès les cellules MW chez un nouveau modèle de souris MW (WM SCID-hu mice) développé par le laboratoire du Dr Treon. Le ciblage additionnel du récepteur CD-52 des mastocytes par l'anticorps monoclonal Campath, ou du récepteur CD-117 des mastocytes par le médicament Gleevec a également été efficace en bloquant les interactions entre mastocytes et cellules MW, réduisant ainsi la charge tumorale de la MW. Le Dr Treon a passé en revue les recommandations thérapeutiques du panel de consensus sur la MW établi lors du 3ème Atelier International qui s'est tenu à Paris en 2003. L'IWMF a publié une plaquette sur cette importante conférence et le lecteur peut s'y référer pour plus d'informations. Le Dr Treon s'est concentré sur le phénomène maintenant bien connu du « pic » de Rituxan, il a recommandé l'usage judicieux de la plasmaphérèse pour certains patients. La thérapie MW devient progressivement plus individualisée, car certains traitements peuvent avoir des effets défavorables en fonction des spécificités cliniques des patients.

Les résultats d'essais cliniques de drogues immunomodulatrices comme la Thalidomide et son dérivé Revlimid sur la MW ont été présentés. On a montré que ces produits augmentaient l'effet cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (antibody-dependant cellular cytotoxicity : ADCC) du système immunitaire et du Rituxan, il est multiplié par deux avec la Thalidomide et par trois avec Revlimid. Plus important, l'addition de Thalidomide au Rituxan permet de compenser les facteurs de faible pronostic associés au traitement de la MW par le seul Rituxan : IgM élevées, profil polymorphique défavorable du récepteur Fc IIIA, et bêta2-microglobuline sérique élevée.

Malheureusement ces produits ne sont pas dénués d'effets indésirables. L'efficacité de la Thalidomide est en relation directe avec les doses utilisées, tout comme le sont les effets adverses, de type neuropathique, associés. Le Revlimid, en dépit de réductions drastiques des doses, provoque des diminutions dangereusement rapides des globules rouges chez les patients MW, conduisant les investigateurs à abandonner complètement ce produit dans la MW.

Le Dr Treon aborda brièvement le sujet de la maintenance Rituxan (MR). Il n'y a actuellement aucun essai d'évaluation de la MR dans la MW et la planification des séances tout comme le dosage optimal du Rituxan restent à déterminer. Cependant, en se basant sur les travaux préliminaires effectués concernant la MR dans d'autres lymphomes de bas grade indolents, ainsi que sur ses observations personnelles, le Dr Treon recommande la MR. D'autres investigations sur des agents comme Velcade sont actuellement en cours pour la MW. Velcade paraît très actif dans les MW réfractaires et en rechutes, mais l'incidence de neuropathies associées reste d'une importance inacceptable. Velcade peut aussi diminuer de façon erronée le niveau des IgM chez certains patients par rapport à l'envahissement médullaire réel de leur moelle osseuse. L'emploi du niveau de sCD-27 sérique évoqué précédemment peut aider à résoudre ce problème. La plupart des nouveaux essais de

Velcade dans la MW utilise maintenant une planification des séances et des doses réduites dans le but de réduire l'incidence des neuropathies.

L'essai clinique de Phase II du MAb Campath (alemtuzumab), qui cible les récepteurs CD-52 des mastocytes et des cellules MW, a été assez satisfaisant, conduisant à une réponse globale de 81%, et, pour la première fois en thérapie MAb (thérapie mono anticorps) à une rémission complète chez un des patients. Un nouvel essai clinique passionnant, l'essai ART va évaluer alemtuzumab (Campath), Rituxan et Thalidomide. Nous savons que plus il y a d'anticorps pour recouvrir une cible spécifique (cellule MW), meilleure est la réponse immunitaire. L'ajout de l'agent immunomodulateur Thalidomide devrait aussi renforcer l'efficacité de ces Mabs.

Le Dr Treon effleura l'essai MW Viagra, un essai clinique très populaire et rapidement pourvu. Le Viagra agit vraiment sur les cellules MW, mais après 6 mois de traitement environ, la plupart des patients sont devenus résistants au Viagra et leur niveau d'IgM a commencé à croître de nouveau.

(Pour plus d'informations sur l'action spécifique du Viagra dans la MW, voir le rapport sur la présentation du Dr Mitsiadès durant l'Ed Forum 2007).

Gleevec, le médicament « miracle » de la leucémie lymphoïde chronique, cible le facteur récepteur de cellules souches présent sur les mastocytes et sur les cellules MW.

Le recrutement pour l'essai clinique est complet et les rapports préliminaires montrent des réponses prometteuses. Enfin, le Dr Treon a discuté du rapport inversé providentiel entre le niveau de cholestérol et le niveau d'IgM des patients MW, que l'on constate souvent. Il apparaît que 42% des patients WM ont des niveaux anormalement bas de cholestérol total (<1,60 g/l). On a constaté qu'un certain type de médicaments appelés statines, qui diminuent le taux de cholestérol, pouvaient induire la mort (apoptose) des cellules MW aux doses pharmaceutiques habituellement utilisées dans les thérapies de réduction du cholestérol. Parmi les statines Lipitor, Pravachol et Zocor notées dans les études préliminaires, Zocor (simvastatin) est le plus actif sur la MW. Un essai clinique utilisant ce médicament sera bientôt entrepris.



Les DVD de l'Ed Forum (en anglais)

Pour améliorer votre compréhension des présentations de l'EdForum, vous pouvez commander, si vous le souhaitez un lot de cinq DVD qui ont été remarquablement enregistrés et édités par notre équipe audiovisuelle. Les enregistrements incluent des reproductions faciles à lire de la plupart des panneaux commentés par les médecins conférenciers, dont les docteurs Rafat Abonour, Robert Kyle, Gwen Nichols, Steve Treon et autres. Les premiers commentaires ont été très positifs. Pour commander un lot, dont le coût est de 35 \$ US, port compris, adresser une demande accompagnée du paiement à l'adresse suivante :

IWMF Business Office, 3932 D Swift Road, Sarasota, Fl 34231

ndt : Ces DVD sont en NTSC, non zonés, et peuvent être lus sur tous les lecteurs de salon généralement capables des formats PAL et NTSC, ainsi que sur tous les ordinateurs dotés d'un logiciel de lecture vidéo (comme Windows Media Player par exemple).

