

**DANS CE
NUMERO**

L'épigénétique ----- P 1

Le coin de la
Présidente ----- P 4

Dick Weiland
nous quitte ----- P 5

Au Forum pour la
première fois ----- P 6

La 51eme réunion
annuelle de l'ASH - P 9

Echos de la
Talk-List ----- P 14

Rémission, Rechute
et Traitement ----- P 16

Tour d'horizon
des nouveautés
médicales ----- P 18



Le brillant panel « Demandez au Docteur » du Forum Educatif 2010 de Las Vegas, Nevada. Présidé par le Dr. Robert Kyle (en bas à gauche), ce panel est le dernier acte maintenant traditionnel d'un Forum Educatif. Les questions, soumises à l'avance par les participants, sont posées au panel d'experts par le Dr. Kyle, et généralement une discussion animée s'en suit. Le panel 2010, de gauche à droite : Dr. Steve Treon, Dr. Gwen Nichols, Dr. Morie Gertz. Vous trouverez d'autres photos de l'Ed Forum 2010 page 8.

Crédit photos : Jack Wheelan.

L'ÉPIGÉNÉTIQUE - REGARDER LE DÉVELOPPEMENT ET LE TRAITEMENT DU CANCER D'UNE FAÇON NOUVELLE

par Sue Herms, Administrateur IWMF

Pour comprendre l'épigénétique, nous devons d'abord rappeler une définition rapide de la génétique. Si vous vous souvenez de votre lycée ou de la classe de biologie du collège, la génétique est l'étude de l'ADN dans une cellule - l'ADN est codé en gènes qui se trouvent dans vos chromosomes et qui portent les instructions pour construire toutes les protéines qui font que chaque être vivant est unique. L'ADN passe dans chaque cellule qui se divise dans votre corps et passe aussi de génération en génération par les ovules et le sperme. Tiré du grec, le mot *Epigénétique* signifie littéralement «au dessus» de la génétique. L'épigénétique

est l'étude des marqueurs chimiques qui modifient les gènes, mais ne font pas partie de l'ADN lui-même. Comme l'ADN, ils peuvent être transmis de cellule à cellule et d'une génération à la suivante. Ces modifications sont en surimpression sur nos gènes pour leur dire s'ils doivent être actifs ou inactifs. Par exemple, chaque cellule dans votre corps a le même ADN; cependant, certaines cellules sont spécialisées pour fonctionner dans le cœur, les os, le cerveau, les nerfs, l'estomac, etc. Ces cellules deviennent spécialisées parce que des jeux différents de gènes sont activés à des moments différents dans le développement de la cellule, conduisant à des différences dans le type et les quantités de protéines produites, déterminant ce à quoi ressemblent les cellules, comment elles croissent et agissent. C'est l'épigénétique en action.

Comment le processus épigénétique active-t-il ou non vos gènes ? Nous connaissons actuellement deux méthodes principales. La première, appelée méthylation de l'ADN, affecte directement votre ADN. Dans ce processus, des étiquettes chimiques appelées groupes méthyle sont attachées ou enlevées du support de votre ADN dans des endroits spécifiques. Un groupe méthyle consiste en un atome de carbone et trois atomes d'hydrogène et peut agir comme un « feu rouge » en éteignant certains gènes, ou comme un « feu vert » en allumant certains autres gènes. Une autre façon de penser la méthylation de l'ADN est de penser qu'elle agit comme un interrupteur de lumière pour allumer ou éteindre un gène. Cela affecte en fin de compte les types et/ou les quantités de protéines produites par la cellule. La seconde méthode, appelée modification des histones, affecte indirectement l'ADN. Les histones sont des protéines semblables à une bobine qui permettent à la très longue molécule d'ADN d'être fermement enroulée dans les chromosomes à l'intérieur du noyau de la cellule. Différents composés chimiques peuvent s'attacher aux extrémités des histones et modifier l'enroulement du paquet d'ADN qui peut ainsi être serré ou lâche. Si l'enroulement est serré, un gène peut se trouver dissimulé à la machinerie qui fabrique la protéine de la cellule et se trouver par conséquent éteint. Si l'enroulement est plus lâche, un gène qui a été autrefois éteint peut alors être allumé.

De même que nous savons que notre ADN peut changer à cause de mutations, notre épigénétique peut aussi changer au cours de notre vie. Le style de vie et des facteurs exogènes peuvent nous exposer à des produits chimiques qui changent notre profil épigénétique. Autrement dit, ce que nous mangeons et buvons, si nous fumons, quels médicaments nous prenons, quels polluants nous rencontrons, la rapidité avec laquelle nous vieillissons, peuvent affecter ce processus. Regardez le cas de vrais jumeaux. Bien qu'ils partagent le même ADN, leurs corps peuvent ne pas être exactement identiques. Un des jumeaux peut développer arthrite ou diabète, par exemple. Certaines au moins de ces différences sont dues à des changements dans notre environnement qui affectent notre épigénétique.

La recherche a montré que les manques ou les excès d'alimentation pendant l'enfance d'une personne peuvent causer des changements épigénétiques qui mènent au diabète, à l'obésité et à une puberté précoce. Les gènes se modifient épigénétiquement pour parer aux conditions défavorables et passent ensuite aux descendants même si ceux-ci bénéficient de conditions plus favorables. Les changements qui étaient adaptés à une période de famine peuvent alors se trouver transférés aux enfants et petits-enfants qui, eux, vivent dans une période d'abondance.

Une des études pionnières de l'épigénétique a été réalisée par un spécialiste de santé préventive suédois, le Dr Lars Olov Bygren. Il s'est demandé quels effets à long terme l'alternance des périodes de surabondance et de famine au cours du 19^{ème} siècle pourrait avoir eu sur des enfants qui avaient grandi dans une région reculée de la Suède du nord - et non seulement sur eux, mais également sur leurs enfants et petits-enfants. En utilisant des rapports historiques pour analyser un échantillon de 99 individus, le Dr Bygren a déterminé quelle quantité de nourriture avait été disponible pour leurs parents et grands-parents quand ils étaient jeunes. Les garçons qui avaient bénéficié exceptionnellement d'hivers surabondants et qui étaient passés du repas normal à la suralimentation au cours d'une même saison ont eu des fils et des petits-fils qui ont connu des vies beaucoup plus brèves, jusqu'à 32 ans plus courtes que leurs homologues. Des études postérieures ont également confirmé des baisses significatives dans la durée de vie et découvert que les femmes étaient également concernées. En simplifiant, les données ont suggéré qu'un seul hiver de suralimentation pour un jeune peut amorcer une chaîne d'événements qui pourraient amener ses petits-enfants à mourir des décennies plus tôt que leurs pairs.

Une étude à grande échelle, actuellement en cours en Grande-Bretagne observe l'association entre les fumeurs et des problèmes de santé chez leurs descendants. Les hommes qui, adolescents, avaient commencé à fumer avant l'âge de 11 ans - alors qu'ils étaient en période de pré-puberté - ont eu des fils avec des index de masse corporelle significativement plus élevés que d'autres garçons du même âge. Il apparaît que des changements épigénétiques apparaissent sur des gènes dans le chromosome Y des fumeurs, qui les passent à leurs fils. Cela signifie que les fils des hommes qui fument pendant la pré-puberté peuvent avoir un risque plus élevé d'obésité et d'autres problèmes de santé également, à l'âge adulte et il est probable que ces fils auront aussi des durées de vie plus courtes.

Des expérimentations ont montré également comment les produits alimentaires peuvent causer des changements épigénétiques de l'utérus. En 2003, des chercheurs de la Duke University ont conduit une expérience sur des souris enceintes qui portent un gène particulier pour des pelages jaunes et une probabilité associée pour l'obésité et le diabète. Les chercheurs ont alimenté un groupe de ces souris enceintes avec un régime riche en vitamines B (acide folique et vitamine B12). Un autre groupe de souris

enceintes génétiquement identiques n'a pas reçu cette nutrition prénatale. Les vitamines B ont agi comme des donneurs de groupe méthyle - ils ont fait que des groupes méthyle se sont attachés plus fréquemment à ce gène chez les souris foetales, changeant ainsi son expression. Les mères traitées avec des vitamines B ont produit des souris au pelage foncé, saines, qui avaient un poids normal et non enclines au diabète.

Pourquoi l'étude épigénétique est-elle importante pour quelqu'un qui a la MW? Pendant de longues années, on a pensé que les formations cancéreuses étaient causées seulement par des mutations dans l'ADN lui-même. C'est une des raisons pour laquelle il y eut une telle pression dans les années 1990 pour achever le « projet de génome humain », quand les chercheurs médicaux ont créé une carte détaillée de tous les gènes du corps humain. Nous savons maintenant que le cancer peut aussi être causé par des changements épigénétiques. Par exemple, ajouter ou enlever des groupes méthyle (la méthylation de l'ADN, comme exposé ci-dessus) peut commuter : allumer ou éteindre, des gènes impliqués dans la croissance cellulaire. Si ces changements arrivent au mauvais moment ou dans la mauvaise cellule, ils peuvent convertir des cellules normales en cellules cancéreuses qui se développent de façon incontrôlée. Si un gène est allumé ou éteint mal à propos pendant le développement du cancer, un traitement pour changer complètement ce processus pourrait arrêter ou même inverser complètement la croissance du cancer.

Aussi, si nous pouvions déterminer des facteurs de risque dans notre régime alimentaire ou des expositions environnementales qui causent des changements épigénétiques, nous pourrions être capables de prévoir ceux qui peuvent plus probablement favoriser le développement du cancer et utiliser des moyens pour essayer de prévenir cette occurrence.

En 2004 la FDA a approuvé le premier produit épigénétique, l'azacitidine (nom commercial Vidaza), pour traiter le syndrome myélodysplasique, souvent mentionné comme étant un type de pré-leucémie. Azacitidine bloque la méthylation de l'ADN dans les cellules anormales (myélodysplasiques), activant ainsi les gènes suppresseurs de tumeur qui ont été inactivés quand ils étaient méthylés à la suite du processus épigénétique. Quand ces gènes suppresseurs de tumeur sont ainsi réactivés ils peuvent de nouveau commencer à supprimer la maladie. L'Institut du Cancer Dana-Farber a évalué les effets d'azacitidine sur des lignées cellulaires de MW et a annoncé que le produit avait induit l'apoptose (la mort cellulaire programmée).

Vorinostat, aussi appelé Zolinza, est un autre produit épigénétique utilisé dans le traitement du cancer. Spécifiquement, il appartient à une classe de produits appelés inhibiteurs d'histone déacetylase (HDAC) qui inter-agissent avec les histones, de la façon décrite ci-dessus, en les amenant à s'enrouler de façon plus serrée,

"cachant" ainsi ou faisant taire l'expression de gène. Les inhibiteurs HDAC sont une des classes de nouveaux produits qui se développent très rapidement et ils sont maintenant disponibles pour le traitement de nombreuses formes de cancer, y compris le lymphome et le myélome multiple. Au moins 80 expérimentations cliniques évaluent plus de onze agents inhibiteurs HDAC différents, tant pour les hémopathies malignes que pour les tumeurs solides. Vorinostat est actuellement approuvé pour le lymphome cutané à cellules T. En laboratoire, il a induit l'apoptose dans des lignées cellulaires de MW et il est actuellement testé sur des lymphomes à cellules B en combinaison avec d'autres thérapies du cancer dans des expérimentations cliniques de phase I/II.

Un autre inhibiteur d'histone déacetylase intéressant dans la MW est le LBH589 ou panobinostat, fabriqué par Novartis. Panobinostat est actuellement en expérimentation clinique de phase II au *Dana Farber*, pour des MW en rechute ou réfractaires. Le produit, est administré par voie orale, une fois par jour, les lundi, mercredi et vendredi de chaque semaine pendant quatre semaines; les participants à cet essai peuvent continuer à recevoir le produit aussi longtemps qu'il leur est profitable. Panobinostat est aussi combiné avec everolimus (RAD001) dans des expérimentations cliniques de phase I/II à la Clinique Mayo pour des patients avec myélome multiple, lymphome non-Hodgkinien et lymphome de Hodgkin.

Maintenant que nous commençons à comprendre l'importance de l'épigénétique dans la cause de la maladie, plusieurs projets essayent de déterminer, sur une grande échelle, précisément où et comment les changements épigénétiques peuvent avoir un impact sur le développement spécifique de la maladie. En Europe, un consortium d'institutions publiques et privées a commencé à collaborer sur le « Projet Epigénome Humain » en 2000, avec l'idée de dresser la carte des sites de méthylation de l'ADN dans sept tissus humains différents. Le projet a maintenant été étendu pour dresser la carte des sites de méthylation de l'ADN dans les 30 000 gènes humains dans environ 200 échantillons de tissu. En 2008, les Instituts Nationaux de Santé aux Etats-Unis ont commencé un projet comparable appelé « *Roadmap Epigenomics Program* » avec un effort quinquennal de 190 millions de dollars pour accélérer la recherche dans les modifications épigénétiques qui changent le comportement du gène. La fabrication d'une carte épigénétique ne sera pas facile. Non seulement un modèle épigénétique se modifie au cours du temps, mais il diffère aussi dans chaque type principal de cellule. Les chercheurs disent que ce sera consommateur de temps, mais possible. Puisque notre connaissance de l'épigénétique s'accroît, on prévoit que nos efforts pour diagnostiquer, traiter et prévenir le cancer et d'autres maladies s'amélioreront.

LE COIN DE LA PRESIDENTE

Par Judith May

Compte-rendu de l'EdForum

Je suis heureuse de vous faire part du grand succès du Forum Educatif 2010 de l'IWMF. Nos remerciements vont au Vice-Président pour la Recherche Tom Myers et aux membres de son Comité, qui ont travaillé sans relâche à son organisation. Cette année Tom a revu la formule utilisée dans le passé et l'a étendue pour procurer plus d'opportunités de rencontres, de partage, et d'occasions de faire connaissance les uns avec les autres. Quatre sessions plénières ont ouvert le Forum le vendredi matin, et l'après-midi nous avons tenu cinq sessions « évasion ». Les exposés eurent lieu le samedi, matin et après-midi. Le dimanche matin fut réservé à notre panel d'experts bien connu : « Demandez au Docteur ». L'Ed Forum 2010 s'acheva par la réunion de travail, le rapport annuel du Conseil d'Administration aux membres de l'IWMF. Beaucoup de participants au Forum Educatif de Las Vegas sont arrivés le jeudi et sont restés jusqu'au dimanche. Du fait de l'environnement magnifique de l'hôtel JW Marriot, nombre d'entre eux choisirent même d'arriver plus tôt et de prolonger d'un ou deux jours ensuite.

Durant le déjeuner d'honneur du samedi, nous avons accueilli deux membres supplémentaire au sein de la Ben Rude Heritage Society : Ray Soborowicz du Wisconsin et Eleanore Moore de l'Arkansas. Nous apprécions beaucoup leurs contributions et les emploierons avec sagesse pour financer la recherche.

Nous avons remis une récompense à la rédactrice en chef : Alice Riginos pour son dévouement à la rédaction et à l'édition de *Torch*. Nous avons beaucoup de chance d'avoir Alice pour tenir ce rôle, professeur de lettre retraitée et patiente MW, qui a développé et amélioré la qualité de notre

bulletin. *Torch* a reçu les appréciations les plus élevées parmi tous les services de la Fondation de la part des membres qui ont répondu à notre récente enquête.

Des récompenses furent également décernées à Richard Weiland et Roy Parker. Dick Weiland, qui a été Vice Président pour la collecte de fonds, a quitté le Conseil d'Administration en avril. Vous trouverez plus d'information sur Dick et les quatre années de développement de son programme de collecte de fonds en page 5 du présent numéro de *Torch*. Roy Parker, qui a quitté le Conseil d'Administration l'année dernière, fut le premier Président du Comité International et en a développé la structure au cours de ses trois années d'activité dans ce rôle. Pour tous deux, Dick et Roy : nous avons beaucoup apprécié vos efforts et votre implication pour accomplir la mission de la Fondation.

Durant le déjeuner, nous avons manifesté notre profonde gratitude pour les dons destinés à défrayer les coûts de l'Ed Forum effectués par Steve Kirsch, membre et patient, et par Millenium Pharmaceuticals. La Fondation est très reconnaissante de leur soutien.

Prochains événements du calendrier IWMF

Du 6 au 9 octobre 2010 : Le Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström se tiendra cette année à Venise, Italie. Les ateliers ont été conçus pour permettre aux chercheurs qui étudient notre maladie de se rencontrer et discuter de l'état de leurs projets de recherche. Ils y présentent leurs résultats et interprétations actuelles, qui font ensuite l'objet de questions et critiques de leurs collègues chercheurs. Des discussions de haute technicité et des avis exprimés avec franchise caractérisent ces réunions, tenues tous les deux ans. Dans cette instance strictement professionnelle, des progrès importants sont réalisés dans la compréhension de la MW. Les ateliers ne sont pas destinés aux patients, et les inscriptions sont limitées à la communauté des chercheurs MW.

Le 10 octobre 2010 : Au cours de la journée qui suit la conclusion de l'Atelier, le Forum International IWMF des Patients du 10 octobre 2010 est destiné aux membres internationaux qui, pour la plupart, n'ont pas participé à un Forum Educatif, n'ont pas rencontré d'autres patients, et n'ont pas eu beaucoup de contacts avec des médecins et des chercheurs présentant des informations directement aux patients et répondant à leurs questions. Nous attendons un grand nombre de patients MW d'Italie et de Grèce, et d'autres pays européens. La salle ne peut offrir que 200 places assises, aussi je demande à nos membres internationaux de s'inscrire rapidement. L'information



Au cours du déjeuner officiel de l'Ed Forum Alice Riginos, la rédactrice en chef de *Torch*, est particulièrement heureuse de la distinction décernée par le Conseil d'Administration que la Présidente Judith May lui a remise.



Le Vice Président Exécutif Bill Paul, à gauche, remet une distinction à Roy Parker pour son action en tant qu'ancien Administrateur

concernant la façon de s'inscrire est maintenant sur le site IWMF : www.iwmf.com

En Juin 2011 : Le Bureau de l'IWMF prépare notre prochain Ed Forum pour juin 2011, afin de laisser suffisamment de temps entre la réunion au Sommet d'Orlando, du 9 au 11 mars, et l'Ed Forum. Nous explorons différents lieux et envisageons des dates entre le milieu et la fin juin. Aussitôt que les détails seront confirmés, nous les notifierons à tous les membres par un e-mail du bureau IWMF.

Transition au sommet

Au cours du dîner d'accueil de l'Ed Forum tenu le vendredi soir, j'ai eu le plaisir de présenter Bill Paul, notre Secrétaire Trésorier, qui a été récemment élu à la tête d'un nouveau poste du Bureau de l'IWMF, celui de Vice Président Exécutif. C'est un poste occupé par celui qui est en position de devenir le prochain Président. Une période de transition est déjà commencée, à l'issue de laquelle je me désisterai en tant que Présidente. Bill et moi travaillons ensemble cette année, et nous allons décider prochainement quand le transfert du titre et des responsabilités interviendra officiellement.

J'ai été la Présidente de votre Conseil d'Administration depuis cinq ans et j'ai progressé en suivant les pas de nos premiers Présidents, Arnold Smokler et Ben Rude. Je me suis consacrée à nos missions et j'ai travaillé pour améliorer et développer toutes nos activités. J'ai été membre fondateur du premier Conseil d'Administration, élu en juin 1998 lors de l'Ed Forum d'Atlanta. Je resterai active dans les projets du Conseil et j'aiderai Bill à chaque fois qu'il le demandera, mais je crois fermement qu'il est sain de renouveler les membres du Bureau et les Administrateurs. J'attends le jour où je pourrai avoir le plaisir de m'asseoir parmi les participants d'un Ed Forum et écouter nos merveilleux conférenciers. Je vais savourer d'avoir le temps d'être parmi vous et de parler avec vous tous.

Pour le moment, Bill et moi travaillons ensemble et nous partageons les tâches. Bill rencontre tous mes contacts de façon à ce que la transition soit très progressive et il sera prêt à poursuivre. Je sais que vous apporterez à Bill le soutien que vous m'avez témoigné. Votre confiance et votre soutien m'ont constamment rappelé les motifs de notre action comme dirigeants ou administrateurs.

Portez vous bien,

Judith

DICK WEILAND ABANDONNE LA VICE PRESIDENCE DE L'IWMF APRES DES ANNEES DE COLLECTE DE FONDS

Notre Conseil d'Administration a été à la fois honoré et heureux de bénéficier d'un professionnel comme Dick Weiland pour soutenir nos efforts de collecte de fonds au cours des quatre dernières années. Poursuivant une carrière professionnelle de collecteur de fonds, Dick a consacré bénévolement beaucoup d'heures à notre organisation. Et alors que des contraintes de santé familiale et personnelle le contraignent à quitter les travaux du Conseil d'Administration de l'IWMF, Dick continuera à aider bénévolement le Comité de collecte de fonds comme consultant et partenaire.

Durant son mandat, Dick a considérablement œuvré avec tous les administrateurs et la responsable administrative, de la Présidente au trésorier et aux autres comités, comme ceux de la recherche et des finances. Il fut un élément déterminant dans le développement d'une nouvelle structure efficace de collecte de fonds durant ses quatre années de vice-présidence. Il créa nombre de tableaux, graphiques et différentes méthodes indiquant la direction suivie dans les efforts de collecte de fonds. Les présentations de Dick étaient toujours approfondies et complètes. Il appliqua les méthodes d'un collecteur de fonds professionnel pour rendre la Fondation capable de suivre avec précision quelles ressources avaient été perçues et lesquelles étaient exceptionnelles, qu'il s'agisse d'engagements ou d'autres promesses de dons comme les testaments et legs. En quatre années Dick a rendu notre programme de collecte de fonds beaucoup plus efficace. Le Conseil est reconnaissant d'avoir eu Dick dans son Comité exécutif et espère pouvoir encore disposer de ses conseils en tant que membre bénévole. Merci Dick pour avoir partagé votre temps et votre compétence avec la famille IWMF.



La Présidente Judith May et le Vice Président démissionnaire Dick Weiland, qui était chargé de la collecte de fonds, lors du déjeuner de remerciements.

Le Conseil d'Administration de l'IWMF

AU FORUM POUR LA PREMIERE FOIS

Par Ron Ternoway

Assister à son premier Forum Educatif IWWMF, c'est comme se trouver au milieu d'un fabuleux film d'action en trois dimensions.

Les médecins dynamiques dont vous avez lu les articles prennent vie sous vos yeux – Morie Gertz, Steven Treon, Stephen Ansell, Gwen Nichols, Marvin Stone. Les magiciens de la MW se sont réunis, et à leur tête, se trouve le toujours jeune Robert Kyle. Soutenus par des douzaines d'acteurs, ceux-ci et d'autres experts MW lancent un message de détermination, de progrès et d'espoir.

Derrière les décors, la Présidente Judith May, la responsable administrative Sara McKinnie, et une équipe d'administrateurs et de bénévoles mettent adroitement le script en scène, dirigent et enregistrent le déroulement de l'action dans un décor suscitant l'admiration – le stupéfiant JW Marriott Resort de Las Vegas, Nevada.

Et l'assistance ! Mais attendez une minute, où sont donc tous les gens malades ? Tant d'énergie, tant de vitalité, tant de sourires dans la foule – suis-je tombé par erreur dans une réunion de joggers ? Toute personne à laquelle je m'adresse s'exprime distinctement, intelligemment et de façon captivante. Il y a un pilote de ligne Indien, un hydrogéologue du Minnesota, un Canadien-Français qui vit maintenant à Las Vegas et travaille avec le fameux Cirque du Soleil. Quelle découverte va m'apporter la prochaine conversation ? Etant l'un d'une vingtaine d'habitants du Grand Nord Blanc participant au Forum, je rayonne de fierté lorsque mes compatriotes montent sur le podium : le Dr. Guy Sherwood réveille le show du vendredi matin avec un exposé lumineux sur l'immunologie ; le samedi après midi, la calme et incroyablement jeune Julie Neilsen révèle le potentiel étonnant des vaccins pour la MW ; et menant les présentations à leur terme, l'hilarant Dr. Joe Mikhael transforme la monothérapie Rituxan, en numéro comique. Performances remarquables pour tous !

J'ai été diagnostiqué de la MW au printemps 2007 et j'ai par la suite reçu les traitements Rituxan et Fludarabine, aussi le vendredi après-midi je me suis dirigé vers la séance « patients expérimentés ». Dirigé par le Dr. Neil Massoth, psychologue clinicien responsable du groupe support de New York City et vétéranaire de la MW, plusieurs douzaines de survivants y racontèrent leur histoire, donnèrent des conseils, et apportèrent des nouvelles d'expériences variées sur les essais cliniques en cours.

Des résultats personnels positifs sont rapportés sur les essais cliniques du parabinostat (LBH589) au *Dana-Farber Cancer Institute* à Harvard, conjointement à des résultats encourageants d'essais d'ofatumumab (Rituxan humanisé) au *Weil Cornell Medical College*, de bendamustine et rituxan au *Dana-Farber*, et d'essais concernant RAD001 à

Dana-Farber et *Mayo Clinic*. En considérant l'ensemble de la situation, il semble que ce soit une bonne époque pour être un vétéranaire MW.

Les organisateurs du Forum ont judicieusement présenté un programme varié intéressant pour les « bleus » de la MW comme pour les vétérans. Lorsque les débats deviennent trop scientifiques, il y a des sessions de yoga, de nombreuses poses, des repas somptueux, et lors du dîner de bienvenue du vendredi soir, une allocution inspirée qui réchauffe le cœur, du Dr. Joel Goodman, fondateur et directeur de *The HUMOR Project*. (*Le projet HUMOUR*, nt)

Le Dr. Joel nous a fait plier de rire avec ses histoires tout en construisant tranquillement une argumentation inattaquable sur la valeur de l'humour en tant que thérapie. Dès mon retour à la maison je vais fabriquer et porter un badge qu'il nous a montré et qui m'a fait rire aux larmes : *Gagnez du temps - Soyez de mon avis !*

Au cours des deux derniers mois j'ai aidé au développement du nouveau site IWWMF, et le Forum Educatif offre une opportunité longtemps attendue de rencontrer quelques uns des collègues bénévoles qui n'avaient jusque là été que des contacts e-mail et des voix de téléphone cellulaire.

En tant que participant intermittent à la TalkList IWWMF et lecteur assidu de *Torch*, j'ai souvent admiré les écrits de la rédactrice et administratrice IWWMF responsable des publications médicales : Sue Herms. Sa capacité à décrire des choses comme les inhibiteurs de protéasome et les anticorps monoclonaux d'une manière claire et compréhensible est stupéfiante. Et la voici en personne, souriante, serviable, accueillante !

L'administrateur Marty Glassman est mon patron dans le comité du website, un des multiples chapeaux qu'il porte au sein du Conseil. Il a peut-être établi un record mondial du plus grand nombre de rencontres individuelles avec des participants au cours d'un seul Ed Forum, mais il est encore en train de blaguer et de sourire en me disant au revoir le dimanche.

Alice Riginos, également collègue du website, a utilisé avec diligence son talent de professeur de Lettres pour faire de *Torch* le bulletin favori et le plus attendu de ma boîte aux lettres Internet. Ce fut un réel plaisir de la rencontrer et de voir sa réussite reconnue par l'IWWMF au titre de ses contributions éditoriales à *Torch*, durant le repas d'honneur de l'Ed Forum.

Avant le Forum j'avais une petite idée du dévouement et de l'éthique de notre Présidente et après avoir fait la connaissance de Judith May je peux apprécier quelle personne extraordinaire, chaleureuse, et compatissante

nous avons à la tête de notre organisation. Nous avons vraiment de la chance.

Ce qui m'amène à ergoter un peu sur le « titre du film ». Il s'appelle l'*International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation Educational Forum*. Plutôt accrocheur, mais après avoir vu le « show » je changerais bien le mot en F par « **Famille** ». Parce que famille est maintenant ce que l'IWMF signifie pour moi.

Lorsque vous lirez cela, les DVD d'enregistrement du « film » seront disponibles pour \$35 et pourront être commandés au bureau ou via www.iwmf.com.

Et assurez-vous de ne pas manquer la suite – il y a toujours une suite ! Le prochain Forum Educatif de l'IWMF se tiendra au cours de la seconde quinzaine de juin 2011, dans un lieu pas encore fixé. Cependant, quoi qu'il en soit, j'attends avec impatience de vous y rencontrer !

Ron Ternoway a été diagnostiqué d'une MW en avril 2007. C'était son premier Ed Forum. Il vit dans le beau village côtier de Chester, Nouvelle Ecosse, Canada.
rternway@eastlink.ca

Le second Forum International des Patients sur la macroglobulinémie de Waldenström

Venise, en Italie, sera le lieu du très attendu Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWWM6). Les meilleurs chercheurs et cliniciens MW du Monde se réuniront du 6 au 9 octobre 2010 dans cette belle cité historique. L'IWWM6 n'est pas ouvert aux patients MW. Cependant, le dimanche 10 octobre, après les conclusions d'IWWM6, le Second Forum International des patients MW sera accueilli par l'IWMF.

Des experts internationalement renommés, comme les Dr. Robert Kyle, Dr. Steven Treon, Dr. Eva Kimby, et les co-présidents de l'IWWM6, les Dr. Enrica Morra et Dr. Giampaolo Merlini, feront des exposés sur des sujets incluant les caractéristiques biologiques et cliniques de la MW, le traitement de la MW, les complications de la MW, les orientations futures des traitements de la MW, et répondront également aux questions dans un panel collectif « demandez au docteur » (une prestation très appréciée des Forum Educatifs annuels de l'IWMF !). Les sessions de l'après midi seront consacrées à des échanges interactifs et à un panel de patients. La Présidente IWMF Judith May, comme le Vice Président et Président du Comité Recherches, le Dr. Tom Myers et moi-même, seront disponibles pour discuter de nos services aux membres et de notre programme actif de recherche.

Le Forum International des Patients se tiendra au majestueux Hôtel Molino Stucky Hilton de Venise. Le breakfast et le lunch sont fournis. Il n'y a pas de frais d'inscription et de participation au Forum International. Cependant l'assistance sera limitée à 200 inscrits.

La conférence se remplit, aussi les patients MW et les accompagnants intéressés sont-ils incités à s'enregistrer rapidement. Des brochures très détaillées et une fiche d'inscription sont maintenant disponibles sur le site www.iwmf.com. J'espère vous y voir !

Guy Sherwood.

UN ALBUM DE L'ED FORUM : LAS VEGAS 2010



Crédit photos : Jack Whelan et Mary Brown

LA 51e RÉUNION ANNUELLE DE LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE D'HEMATOLOGIE - 1ère PARTIE -

Guy Sherwood, M.D., Administrateur IWMF

La 51e réunion annuelle de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) s'est tenue en décembre 2009 à La Nouvelle Orléans, Louisiane. Des conférences très intéressantes sur la MW et le lymphome en général ont été présentées et un grand nombre de posters scientifiques étaient exposés.

Comme indiqué dans mon article du précédent numéro de *Torch*, j'essaierai maintenant de récapituler les points essentiels des conférences et des posters qui me semblent pertinents pour les patients MW et les "accompagnants". Ce qui suit est la 1^{ère} partie. Le prochain numéro de *Torch* comprendra une 2^{ème} partie dans laquelle je conclurai le résumé de la 51^{ème} réunion annuelle de l'ASH, et vous donnerai mes impressions personnelles concernant le futur des recherches sur la MW, telles qu'elles sont apparues au cours des présentations scientifiques de cette réunion. Ces brefs résumés ont été réécrits à partir des exposés techniques. Les personnes intéressées peuvent consulter le site Web officiel de l'ASH www.hematology.org pour obtenir une information plus détaillée sur n'importe lequel des sujets évoqués.

LA BIOLOGIE ET LA GÉNÉTIQUE DE LA MW

Une série de brèves conférences sur la biologie des lymphomes non-Hodgkiniens (NHL) s'est focalisée sur les différents sous-types de lymphomes ainsi que sur le développement des traitements récents et plus efficaces pour ces maladies. La nouvelle classification des NHL adoptée par l'Organisation Mondiale de la Santé modifiera la façon dont on traite les lymphomes (lymphome transformé et lymphome du manteau en particulier). Des perceptions nouvelles dans la biologie du lymphome transformé ont amené à utiliser des agents thérapeutiques plus récents et à augmenter le nombre de greffes de cellules souches dans le traitement des patients avec cette maladie.

Une hormone régulatrice sécrétée par le foie appelée hepcidine contrôle l'équilibre en fer de l'organisme. L'hepcidine interdit l'absorption du fer alimentaire et la mobilisation du fer stocké dans l'organisme (dans la moelle osseuse par exemple). Le niveau d'hepcidine est corrélé avec la restriction en fer. Quand un patient reçoit du fer, l'expression de l'hepcidine augmente; au contraire, quand un patient est anémique ou hypoxique (niveau d'oxygène abaissé) l'expression d'hepcidine diminue. Donc une réaction en boucle existe qui limite ou augmente l'absorption du fer. L'hepcidine est aussi augmentée par la

cytokine interleukine-6 (IL-6) et puisque les lymphomes sont en général caractérisés par des niveaux élevés d'interleukine-6, l'hepcidine est produite en excès et contribue ainsi à l'anémie observée chez beaucoup de patients qui ont un lymphome, patients MW inclus. Le Comité de Recherche d'IWMF a approuvé un projet de recherche du rôle de l'hepcidine dans la MW par le laboratoire de Dr. Rafael Fonseca, de la *Mayo Clinic*, Scottsdale, AZ.

Le TG101348, inhibiteur de la voie de signalisation JAK-STAT

Le Dr. Stéphane Ansell de la *Mayo Clinic* de Rochester, MN, a présenté une nouvelle recherche dans son domaine d'intérêt : production d'immunoglobuline et mort cellulaire dans la MW. Comme il en avait été question lors du dernier Ed Forum, la recherche du Dr. Ansell montre que la cytokine IL-6 augmente la sécrétion d'IgM par les cellules MW. En outre, la sécrétion d'IL-6 est régulée par un certain nombre d'autres voies de signalisation, y compris la voie JAK-STAT. Un inhibiteur de JAK-STAT, TG101348, a été utilisé dans l'étude annoncée pour déterminer l'effet de l'inhibition de cette voie sur IL-6 et sur la production d'IgM ainsi que l'impact sur la prolifération cellulaire et la viabilité dans la MW. La recherche du Dr. Ansell a en effet montré que TG101348 interdit la production d'IgM et la croissance des cellules MW. Les substances qui inhibent la voie JACK-STAT sont donc une option future possible dans le traitement de la MW.

Myélome multiple à IgM

Le Dr. Steven Schuster, le Dr Vincent Rajkumar et Dr. Robert Kyle de la *Mayo Clinic* de Rochester, MN, ont passé en revue les données informatisées de tous les patients vus dans les trois sites de la *Mayo Clinic* (Minnesota, Arizona et Floride) et analysé tous les dossiers triés avec la combinaison « IgM » et « Myélome ». Le myélome multiple à IgM et la MW sont deux gammopathies monoclonales à IgM différentes. La distinction entre ces deux diagnostics est importante parce que les traitements diffèrent l'un de l'autre.

Les chercheurs ont défini le myélome multiple (MM) IgM comme un dérèglement des plasmocytes avec présence d'une IgM sérique, (indépendamment du niveau), une anomalie génétique particulière t (11; 14) rencontrée chez

environ 1/3 de patients de MM IgM (et absent chez les patients MW), et/ou des lésions osseuses liées aux anomalies plasmocytaires sous-jacentes. Alors que la durée médiane de survie globale pour les patients de MM IgM s'est avérée identique à celle des patients MM non-IgM, elle s'est révélée beaucoup plus courte que celle à laquelle on pourrait s'attendre pour la MW. Les auteurs en concluent que la distinction entre MM IgM et MW est importante parce que les traitements diffèrent pour les deux maladies.

Études génétiques dans la MW familiale

Zachary Hunter, du *Dana-Farber Cancer Institute*, Boston, MA, a présenté une recherche récente concernant les études génétiques dans la MW familiale. Cette recherche est soutenue en partie par l'IWMF. Comme précédemment décrit par Hunter et cette équipe de jeunes chercheurs engagés dans une étude en cours, plus de 20 % de patients MW ont un parent du premier degré qui a une MW ou une maladie des cellules B étroitement liée : leucémie lymphoïde chronique (LLC) par exemple. 482 patients MW ainsi que leurs parents du premier et second degré ont été inscrits dans cette étude, pour un total de 148 familles. Les familles ont été classées de la façon suivante : Sporadique (1 cas de MW présent); MW familiale (2 cas ou plus de MW présents); Diverses maladies familiales des cellules B (autres maladies à cellules B présentes chez d'autres membres de la famille, avec un seul membre MW). Les résultats ont montré que parmi les 148 familles inscrites, 60,1 % étaient MW sporadique, 11,5 % étaient MW familiale et 28,4 % étaient Diverses maladies familiales des cellules B.

L'analyse détaillée de données génétiques a été présentée et la région du génome qui influence le gène GSTM1 glutathione S-transférase (une enzyme importante tant dans le métabolisme cellulaire normal que dans la désintoxication) s'est révélée particulièrement intéressante. En effet, l'effacement de GSTM1 est impliqué respectivement chez 46,7 %, 34,6 % et 91,9 % d'individus des cohortes de MW Sporadique, MW Familiale et Diverses Maladies familiales des cellules B.

TRAITEMENT DE LA MW ET COMPLICATIONS

Greffe de cellules souches allogènes

La greffe allogénique de cellules souches ("greffe avec donneur") est une procédure risquée qui est utilisée comme thérapie de sauvetage pour beaucoup de cancers hématologiques. Heureusement, des avancées récentes dans le choix du donneur, les régimes de conditionnement, la gestion de la « maladie du greffon contre l'hôte » et les soins de support ont énormément réduit les risques de cette procédure difficile et ont amélioré le résultat global pour les patients qui ont un lymphome. Des cas impliquant des patients avec des affections lymphoïdes comme la LLC et le lymphome folliculaire ont fait l'objet de présentations.

Everolimus (RAD001)

Le Dr. Irène Ghobrial du *Dana-Farber Cancer Institute*, en collaboration avec le Dr. Morie Gertz de la *Mayo Clinic* et d'autres collaborateurs ont présenté les données d'un essai de phase II everolimus (RAD001) dans la MW en rechute ou réfractaire. Everolimus (RAD001) est un agent oral visant le raptor mTOR (mTORC1) qui est une voie de signalisation cellulaire biochimique complexe qui contrôle la prolifération et la survie de la cellule. 50 patients ont été traités, leur âge médian était 63 ans et tous avaient un niveau d'IgM de plus de 10 g/l.

Les patients ont reçu une dose orale quotidienne de 10 mg de RAD001. Ils ont été évalués aux mois 2 et 6 puis tous les 3 mois ensuite jusqu'à progression de la maladie.

Le taux de réponse global a été de 70 %, avec un taux de réponse partielle de 42 % et un taux de réponse mineure de 28 %. La durée médiane de réponse n'a pas pu encore être établie. Sur la moitié des patients qui ont connu des effets secondaires, le plus fréquent a été une cytopénie (insuffisance de globules rouges, globules blancs et plaquettes sanguines). Pour la majorité des patients qui ont eu des effets secondaires on a réduit leur dose de RAD001. Le Dr. Ghobrial et ses collaborateurs en ont conclu que chez les patients avec une MW en rechute, RAD001 utilisé seul possède une activité importante et une toxicité qu'on peut gérer.

Le "flare Rituxan"

Le Dr. Guang Yang du *Dana-Farber Cancer Institute* a présenté sa recherche sur le phénomène connu comme le "flare Rituxan". Rituximab (Rituxan) est utilisé fréquemment dans le traitement de la MW pour réduire les niveaux élevés d'IgM, cependant beaucoup de cliniciens et les chercheurs ont noté une hausse paradoxale ou *flare* de l'IgM du sérum après l'administration de rituximab. Le dit « *flare* » de Rituxan, qui peut survenir dans les heures suivant son administration, affecte 40-50 % de patients MW et peut produire une hyperviscosité symptomatique et l'aggravation d'autres symptômes liés à l'IgM. Le Dr. Yang et son équipe ont également observé le même phénomène de « *flare* » chez 3 patients MW recevant un traitement d'IgG par voie intraveineuse.

Cette observation les a incités à faire des recherches sur le mécanisme causant le « *flare* » (maintenant appelé *flare* d'IgM) dans l'espoir de développer des stratégies de traitement préventif.

En utilisant les techniques de pointe des laboratoires d'immunologie, ils ont pu démontrer le rôle probable joué par d'autres cellules immunitaires "témoins", comme les monocytes, dans la production d'un *flare* d'IgM. En effet, on a constaté que, lorsqu'elles sont stimulées soit par rituximab soit par les IgG par voie intraveineuse, ces cellules immunitaires « témoins » ont libéré de la cytokine interleukine-6 (IL-6). On sait que la cytokine IL-6 joue un rôle important dans la stimulation des cellules MW pour qu'elles secrètent l'IgM. Quand le groupe du Dr. Yang a

examiné des niveaux d'IL-6 chez les patients MW ayant reçu rituximab, qu'ils aient eu ou non un *flare*, ils ont trouvé un pic d'IL-6 chez ceux qui avaient précisément connu un *flare*. Les pics des niveaux d'IL-6 étaient corrélés avec la durée du *flare* d'IgM.

De plus, tout indique que c'est par le lien spécifique FcγRIIA que les récepteurs de surface des cellules immunitaires « témoins » sont stimulées par Rituxan, et amenées ainsi à libérer l'IL-6.

L'étude du Dr. Yang suggère qu'un *flare* d'IgM résultant de l'administration de rituximab ou d'IgG en intra-veineuse à un patient MW dépend de l'IL-6 libérée par d'autres cellules immunitaires pour inciter les cellules MW à sécréter des quantités accrues d'IgM. Bloquer la libération d'IL-6 par les cellules immunitaires chez les patients MW recevant rituximab ou des IgG par IV pourrait donc prévenir la survenue d'un *flare* d'IgM potentiel.

Effet d'une thérapie par analogues des nucléosides sur les cellules T

Le Dr. Ross Brown, de l'Institut d'hématologie du *Royal Prince Alfred Hospital* de Sydney, Australie, a étudié l'effet des médicaments utilisés dans la thérapie par analogues de nucléosides (comme fludarabine et cladribine) sur les cellules T, dans le sang de patients avec une MW. Les cellules T jouent un rôle important dans le contrôle du système immunitaire de la tumeur chez les patients qui ont des gammopathies monoclonales comme MW et MGUS et confèrent un pronostic favorable significatif chez les patients qui ont un myélome multiple (MM).

Récemment d'autres études ont attribué à la thérapie par analogue de nucléoside une incidence accrue sur la transformation en lymphome agressif. L'étude du Dr. Brown montre que la thérapie par analogue de nucléoside a aussi une influence manifestement négative sur la présence des cellules T cytotoxiques bénéfiques pour les patients MW.

Hypogammaglobulinémie IgA et IgG

Zachary Hunter et le Dr. Steven Treon du *Dana-Farber Cancer Institute* ont présenté un poster intéressant se rapportant à un problème très familier aux patients MW: les infections, principalement de nature respiratoire. Des infections récurrentes sont généralement observées parmi les patients avec une MW et ils sont souvent attribués aux niveaux réduits d'IgA et IgG (hypogammaglobulinémie). 207 patients MW non traités ont été passés en revue dans cette étude : âge médian 60 ans, médiane IgM de 29,1 g/l et infiltration de moelle osseuse médiane de 40 %. Parmi ces patients, 63.3 % avaient un taux sérique d'IgA bas, 58.0 % avaient un taux d'IgG bas et 49.3 % avaient les deux. Il est intéressant de noter que : l'infiltration de la moelle osseuse, le niveau d'IgM du sérum, la numération globulaire

complète, le nombre des lymphocytes, la beta-2 microglobuline et le Score Pronostic International pour la MW ne sont pas corrélés avec le degré d'hypogammaglobulinémie.

La présence de ganglions lymphatiques ou l'augmentation du volume de la rate ont cependant, été associés à un niveau inférieur d'hypogammaglobulinémie. Un faible taux d'IgA, d'IgG ou des deux ne permet pas de pronostiquer la survenue d'infections récurrentes. Des taux faibles d'IgA et d'IgG sont associés à une progression de la maladie pour les patients en observation (W&W).

Les changements de niveau des IgA et IgG chez 93 patients traités pour leur MW ont également été analysés. Après un suivi médian de 12 mois, aucune amélioration significative des niveaux de l'IgA et de l'IgG n'a été notée pour aucun type de thérapie. Les patients dont les niveaux ont été vérifiés après 1, 2 et 3 ans ou plus de thérapie postérieure, ou les patients ayant connu une rémission majeure voire une réponse complète n'avaient aucune amélioration significative des niveaux d'IgG et d'IgA. Une analyse génétique a été réalisée chez 19 patients MW ayant une hypogammaglobulinémie IgA et/ou IgG et des mutations dans certains gènes en rapport ont été notées.

Les chercheurs suggèrent que, malgré que l'hypogammaglobulinémie IgA et IgG soit fréquente chez les patients MW, sa présence ne permet pas de prédire un risque récurrent d'infection et que l'hypogammaglobulinémie persiste chez les patients MW même quand le traitement a été couronné de succès.

Virus de l'hépatite C et Waldenström

Le Dr. Alessandra Tedeschi et le Dr. Enrica Morra du Département d'Hématologie du *Niguarda Ca' Granda Hospital*, à Milan, Italie, ont passé en revue les implications cliniques et biologiques du virus de l'hépatite C (HCV) trouvé positif chez des patients MW. L'infection par le virus de l'hépatite C a été associée à un risque accru de développer des lymphomes à cellules B et d'autres troubles, via la stimulation immunitaire chronique. Cette étude rétrospective a évalué l'impact de HCV chez des patients MW avec ou sans infection HCV. 140 patients MW ont été testés pour le HCV : 21 cas (15 %) ont été détectés. Une positivité HCV a été associée avec un nombre de plaquettes, de neutrophiles et de granulocytes réduits, une hémoglobine basse, et avec la présence d'auto-anticorps, de cryoglobulines et de splénomégalie. Une association inattendue de positivité HCV avec des marqueurs de charge tumorale : beta-2 microglobuline et lactate déshydrogenase a été remarquée. Ce qui est le plus important, cependant, c'est que cette étude rétrospective intéressante a démontré que les patients avec une infection HCV vont aussi bien que les patients sans HCV. Les auteurs concluent que tous les patients peuvent recevoir le même traitement, y compris une chimiothérapie intensive et des anticorps monoclonaux, sans développer davantage de toxicité.

Facteurs pronostiques pour la survie après une thérapie 2-CdA

Le Dr. Sheeba Thomas du *M.D. Anderson Cancer Center*, à Houston, Texas, a présenté une étude rétrospective sur les facteurs de pronostic pour la survie après une thérapie basée sur 2-CdA pour des patients MW symptomatiques. Des facteurs pronostiques bien définis incluent l'hémoglobine, le nombre de plaquettes sanguines, l'albumine, la beta-2 microglobuline, le sexe, l'âge, le niveau de l'IgM, le syndrome d'hyperviscosité, les traitements antérieurs et la présence de splénomégalie et/ou d'organomégalie. Ces facteurs pronostiques étaient prédictifs d'une survie globale chez les patients avec une MW symptomatique traités en première ligne avec des régimes basés sur 2CdA. C'est avec l'âge que la survie globale à 10 ans était la mieux corrélée (62 % pour les moins de 65 ans contre 30% pour les patients de plus de 65 ans) et par l'Index Pronostique International (*International Prognostic Scoring System*) pour la macroglobulinémie de Waldenström (IPSSWM), par opposition avec l'*International Staging System* pour le Myélome Multiple (ISSMM). Le Dr. Thomas en a conclu que de nouveaux traitements sont nécessaires pour améliorer la survie des patients MW les plus âgés ou pour ceux qui ont un index de risque (IPSSWM) plus élevé, ou qui sont à un stade ISSMM de la maladie plus avancé.

AGENTS THÉRAPEUTIQUES LES PLUS RÉCENTS ET THÉRAPIES COMBINÉES

Nouvel anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé : RO5072759 (GA101)

Le Dr. Gilles Salles de l'Université de Lyon, France, a étudié un nouveau type d'anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé de type II : RO5072759 (GA101) dans une étude de phase I chez des patients NHL en rechute ou réfractaires qui sont positifs pour CD20. Des données préliminaires ont permis de déterminer que GA101 a amélioré la cytotoxicité anticorps-dépendante et augmenté la mort cellulaire directe comparé à Rituxan (rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 de type I).

Dans cette étude, GA101 a été administré par voie intraveineuse en monothérapie les jours 1, 8 et 22 et par la suite toutes les 3 semaines pour un total de 9 perfusions. Les doses ont été soigneusement augmentées pour déterminer la sécurité, la tolérance, la toxicité dose-limite et la pharmacocinétique de GA101. L'âge médian des participants à l'essai était 64 ans (39-83). Parmi eux : 13 lymphome folliculaires, 4 lymphomes du manteau et un patient avec chacun des lymphomes diffus à grandes cellules B, MW, lymphome à petits lymphocytes et lymphome lymphoplasmocytoïde. 95 % des patients avaient été précédemment traités avec Rituxan. La moitié des patients avait subi des greffes de cellules souches. L'événement défavorable le plus fréquent fut une réaction

lors de la première perfusion (comme cela arrive assez souvent avec Rituxan).

Des réponses ont été obtenues à tous les niveaux de dose, avec un taux de réponse global de 43 %. Tous les patients qui ont répondu avaient un lymphome folliculaire, et parmi ceux-ci, 6 avaient eu antérieurement une greffe autologue de cellules souches. L'auteur a conclu que GA101 appartient à une nouvelle génération d'anticorps anti-CD20 qui montre une efficacité prometteuse chez cette population de patients difficile à traiter. (Note de l'auteur : l'expérimentation clinique qui combine GA101 avec bendamustine dans les NHL indolent et agressif est intéressante.)

Bortezomib et Rituximab

Le Dr. Ghobrial a fait un rapport sur son essai de phase II de bortezomib (Velcade) hebdomadaire en combinaison avec rituximab (Rituxan) chez des patients MW en rechute ou réfractaires. Pour un total de 6 cycles, tous les patients ont reçu bortezomib par voie intraveineuse 1 fois par semaine à 1,6 mg/m², les jours 1, 8, 15, par cycle de 28 jours et ils ont reçu rituximab 375 mg/m² par semaine au cours des cycles 1 et 4.

La majorité (78 %) des 37 patients traités a achevé l'essai : 5 % ont obtenu une rémission complète ou presque complète, 46 %, une réponse partielle; et 30 % une réponse mineure. Le temps médian avant progression a été de 16,4 mois. Une neuropathie périphérique (NP) de grade 3 est survenue chez 2 patients seulement (5 %). L'étude du Dr. Ghobrial a démontré que la combinaison de bortezomib hebdomadaire (par opposition à deux fois par semaine comme dans des études précédentes) et rituximab était efficace chez des patients MW en rechute et avait évité une toxicité neurologique significative, essentiellement la NP.

Bortezomib, Dexaméthasone à faible dose et Rituximab (BDR)

Le Dr. Meletios Dimopoulos et le Dr. Pierre Morel, deux cliniciens MW bien connus du Réseau Européen du Myélome (*European Myeloma Network*), ont fait un rapport sur un autre essai de phase II comportant bortezomib hebdomadaire, dexaméthasone à faible dose et rituximab (BDR). Un vaste essai multicentrique de phase II a débuté en mars 2007 pour évaluer la toxicité et l'activité de la combinaison BDR chez des patients MW non traités précédemment. Les investigateurs ont administré un traitement de bortezomib (Velcade) seul, par voie intraveineuse à la dose "standard" de 1.3 mg/m² les jours 1, 4, 8 et 11 pour empêcher "le flare d'IgM", effet rencontré avec rituximab. Dix jours plus tard, les patients ont commencé un régime de quatre traitements d'une durée de 35 jours chacun, pendant lequel ils ont reçu Velcade une fois par semaine à la dose de 1,6 mg/m² les jours 1, 8, 15 et 22. Pendant les traitements 2 et 5, immédiatement après l'administration de Velcade, les patients ont reçu 40 mg de dexaméthasone intraveineux suivi par rituximab.

Les patients ont donc reçu un total de 8 perfusions de rituximab. On a donné une dose unique de dexaméthasone avant chaque dose de rituximab pour réduire les réactions allergiques et éventuellement profiter de la synergie entre rituximab et dexaméthasone. Tous les patients ont reçu la prophylaxie pour herpès zona.

Parmi les 38 patients traités avec BDR, 23 % étaient considérés comme étant à faible risque, 31 % avec un risque intermédiaire et 46 % comme étant à haut risque en référence à l'Index Pronostique International (IPSS) pour la MW.

Les résultats, pour 31 patients ont été évalués comme suit : 1 patient a connu une réponse complète, 16 patients une réponse partielle, 5 patients une réponse mineure, 4 patients sont restés stables et 5 patients ont malheureusement connu une progression de la maladie, malgré le traitement. Parmi les patients qui ont vraiment répondu, une réponse mineure est survenue dans les deux mois du traitement. La plasmaphérèse n'a été nécessaire chez aucun des patients, que ce soit avant ou après le traitement avec BDR. Le phénomène de « flare d'IgM » n'est apparu chez aucun des patients, ce qu'on a attribué au « pré-traitement » avec Velcade. Une neuropathie de niveau faible est survenue chez 44 % de patients; cependant, qu'une neuropathie sévère (grade 3-4) n'a concerné que 7% des patients. Trois patients ont connu des problèmes pulmonaires sévères (grades 3-4) attribués à Velcade. Cette toxicité a pu être résolue complètement après l'administration de stéroïdes et 2 des 3 patients ont continué le traitement. La dose de Velcade a été réduite chez 30 % des patients, principalement à cause d'une neuropathie périphérique. Les Drs. Dimopoulos et Morel ont démontré, avec cette étude que le régime BDR était efficace chez des patients avec une MW symptomatique.

Dexaméthasone, Rituximab et Cyclophosphamide (DRC)

Le Dr. Dimopoulos a aussi annoncé pour le *Greek Myeloma Study Group* d'Athènes, en Grèce, une analyse à long terme d'une étude de phase II réalisée entre novembre 2002 et avril 2006, impliquant 72 patients recevant un

traitement initial pour la MW avec dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide (DRC). Le protocole pour cette étude comportait dexaméthasone intraveineux 20 mg suivis par rituximab 375mg/m², le jour 1 et cyclophosphamide oral 100 mg/m² deux fois par jour les jours 1 à 5 (une dose totale de 1000 mg/m²). Ce traitement DRC était répété tous les 21 jours, pour 6 traitements. 83 % des patients ont obtenu une réponse, soit : 7% ont connu une réponse complète, 67% une réponse partielle et 9%, une réponse mineure.

Ce rapport couvre la mise à jour faite en juin 2009 et donne une suite, après un minimum de 36 mois après le traitement DRC, sur les 42 patients qui répondaient aux critères de maladie en progression. Le temps médian jusqu'à la progression était de 35 mois et le temps médian jusqu'à la mise en œuvre d'un nouveau traitement était de 51 mois. L'augmentation de volume des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie) était le seul facteur significatif associé à un temps plus court jusqu'à la reprise de la maladie. Au moment du rapport, la maladie était en progression pour 14 patients mais sans qu'un nouveau traitement soit encore exigé. Le traitement de seconde ligne a été administré aux 28 patients restants dont la maladie était en progression. 7 patients ont été traités à nouveau avec rituximab seul, 8 patients avec DRC et 4 patients ont reçu rituximab combiné avec d'autres agents. 16 patients (84 %) ont obtenu une réponse mineure ou mieux. Aucun patient n'a développé le syndrome myélodysplasique ou une leucémie myéloïde aiguë secondaire, mais un patient a développé un lymphome diffus à grandes cellules B. Les patients dont la maladie n'était pas en progression sont restés en observation sans traitement.

Ce suivi à long terme des patients enrôlés dans l'étude originale de phase II a montré que le régime DRC conférait un temps médian significatif avant progression de la maladie (35 mois). Les patients qui ont rechuté et développé à nouveau la maladie ont répondu à nouveau aux régimes basés sur rituximab. Cette étude bien faite démontre que DRC est une option de traitement efficace et sûre pour la MW.

ECHOS DE LA TALK-List

Par Mitch Orfuss

La liste TALK en ligne a été aussi active et variée que d'habitude au cours du dernier trimestre. Ce qui suit est un échantillon de l'activité, donnant aux lecteurs de *Torch* qui ne suivent pas quotidiennement TALK, un large aperçu des nombreuses questions soulevées et de l'aide, de l'empathie, de la compréhension basée sur l'expérience, que les lecteurs et rédacteurs de TALK échangent entre eux, au cours des hauts et des bas de leur état de santé.

Exercice et Stress

Une discussion vivante spécula sur la question d'un « gène MW » commun à tous les diagnostiqués de cette maladie, et des possibles déclencheurs de son activation.

Fay Langer, une patiente cryo, exposa qu'elle ne croyait pas que « nous ayons tous eu affaire au gène de la MW ». Fay croit que sa MW n'a pas été causée par un gène MW mais plutôt par les effets secondaires à long terme de radiations subies plus de 30 années auparavant.

Colin Parrish soutint que nous avons tous été génétiquement concernés par le gène MW. Colin prétend depuis longtemps que le « déclencheur » du début précoce de sa MW a été l'épuisement physique consécutif à une pratique compulsive de la course à pied, combinée au stress du travail. Colin pense que la biochimie d'une activité physique épuisante peut affaiblir le système immunitaire et « alimenter » l'émergence de cellules cancéreuses.

L'expérience de **Linda Jane** fournit un puzzle en s'efforçant de préciser ce qui conduisit la MW à affirmer sa présence. Elle écrit qu'elle était en situation de surpoids sérieux et de stress important. Mais ce fut lorsqu'elle entreprit un vigoureux programme d'amaigrissement supervisé médicalement, plus de l'exercice, que son diagnostic fut établi. Elle pensa en premier que la MW était le « prix à payer » pour ne pas avoir contrôlé son régime et ne pas avoir pris d'exercice. Puis elle commença à se demander si le régime et l'exercice pouvaient s'être combinés pour déclencher la maladie. Cependant une Linda Jane plus mince doit admettre qu'elle se sent mieux avec de l'exercice et du grand air et aussi une pression sanguine normale. D'autres peuvent prétendre qu'elle était sur la voie d'une meilleure gestion d'un diagnostic de cancer indolent, lorsqu'elle changea son style de vie.

L'appétit en cours de traitement

Le mari de **Gwen Cherko** a débuté un traitement Rituxan plus bendamustine sans effet secondaire, mais il a perdu l'appétit pour tous les aliments à l'exception des jus. Gwen a sollicité des suggestions d'aliments que son époux pourrait tolérer. Il ne veut pas boire *Boost* ou *Ensure*, qu'il n'a jamais beaucoup aimés. **Hank Stupi** se souvint que lorsqu'il était traité avec Cytoxan, il avait l'habitude de s'approvisionner en *TastyKake Peanut Butter Tandy Cakes*. (*Spécialité au beurre de cacahuètes*, nt). « Pas le plus sain des aliments, mais l'une des seules choses qu'il aimait depuis son enfance » écrivit-il. Après en avoir mangé des centaines durant le traitement au Cytoxan, il perdit son goût pour eux. « Je me souviens aussi d'avoir mangé beaucoup de pudding au tapioca, qui avait toujours été aussi un de mes préférés. Hank suggéra que le mari de Gwen n'hésite pas à manger ce qui lui fait plaisir. **Liane Cochran-Stafira** ajouta qu'il existe une version jus de fruit de *Boost* que l'on peut trouver acceptable. **Sue Pruce** répondit qu'un mélange de *Boost* ou *Ensure* avec une glace ou un sorbet peut convenir en supprimant le goût de craie

et que c'est un aliment nourrissant. Les fraises peuvent également aider.

Vision double

Patty Kuper écrit que son **Dennis** a eu quatre épisodes de vision double pendant qu'il regardait la télévision. Son oncologue, bien que croyant que cela pouvait être une neuropathie MW, mais désirant exclure de plus sérieuses possibilités, a programmé un examen cérébral par IRM. (*Imagerie par Résonnance Magnétique*, nt). **Joanne Slate** répondit qu'elle avait eu aussi d'inquiétantes visions doubles. Auparavant, sa vue avait simplement été brouillée. Elle débuta un traitement Rituxan seul (pas uniquement pour ses problèmes de vue) et en une semaine sa vision double avait disparu et elle n'est jamais revenue. Joanne ajouta qu'elle avait eu une pression sanguine très élevée et des problèmes rénaux ainsi qu'une moelle osseuse infiltrée à 90%.

PETScans

Lorsque **Shirley Shepard** arriva aux urgences avec des douleurs abdominales terribles, son médecin prescrivit un PETscan. Atteindre un établissement plus important où on pouvait le réaliser fut un challenge. **Bob Reeber** dit à Shirley que, bien qu'il ne soit pas médecin et ne puisse juger pourquoi son docteur avait recommandé un PetScan, il ne s'attendrait pas à ce qu'un PETScan ait une meilleure résolution qu'un CTScan, mais suggérerait de demander au docteur quel est l'avantage d'un PETScan sur un CTScan, et quel est celui qui émet le moins de rayonnements. Le **Dr Tom Hoffmann** avertit que le PETScan ne décèle pas les petites lésions et qu'il peut avoir d'autres faux positifs. **Wanda Huskins** ajouta que pour elle, les CTScans ont été réalisés en premier, puis une biopsie, et finalement un PETScan. Le **Dr. Guy Sherwood** ajouta que, bien que le PETScan soit utile dans certaines circonstances, il ne remplace pas un jugement clinique intelligent. Les tests peuvent souvent être trompeurs, il faut traiter le patient, pas les tests.

Biopsies de moelle osseuse

John L.Sauer écrit que sa propre biopsie de moelle osseuse avait été facile. Il avait entendu dire combien elles étaient douloureuses et les avait appréhendées. Son oncologue avait prescrit deux Vicodin une heure avant la procédure. Il éprouva une sensation de pression lorsqu'ils retirèrent en tournant un échantillon de l'os de sa hanche, mais John ne ressentit pas réellement de douleur. Il décrit une douleur sourde similaire à se remettre d'un coup violent. Un autre **John** écrivit qu'il avait eu sa biopsie médullaire le lendemain du jour où il avait été expédié à l'hôpital parce que ses plaquettes s'effondraient. Un jeune interne s'entraînait à pratiquer des biopsies médullaires. John prit des anti-douleurs auparavant. Après que l'interne

ait échoué trois fois, un interne plus expérimenté le remplaça et obtint l'échantillon désiré. Par la suite, John ne ressentit qu'une faible douleur.

Injections Intraveineuses d'IgG (IVIG).

Peter DeNardis demanda si quelqu'un avait eu une réaction allergique à une injection intra-veineuse d'IgG (IVIG), similaire à une réaction au Rituxan. Plusieurs mois auparavant, l'infirmière de Peter débuta son IVIG à une certaine vitesse d'injection puis l'augmenta progressivement jusqu'à la fin de l'opération. Plus tard il eut une autre IVIG en injection intraveineuse de quatre petits flacons d'IgG, après une prémédication de Benadryl et Tylenol. Peter présenta une forte réaction précoce - frissons, tremblements, ongles des mains bleus - ils injectèrent alors Benadryl et oxygène. La réaction s'inversa en une demi heure. **Gary Francell** dit que la même chose lui était arrivé, ce qui fut appelé avec humour « Shake & Bake » (*traduction approchée « Agiter puis Faire Cuire », nt*). Cela débuta par des frissons - la partie agitée - et le temps que l'infirmière de traumatologie arrive, Gary cuisait. Ils lui appliquèrent de la glace et diminuèrent rapidement sa température mais l'un dans l'autre, cela ne fut pas amusant et Gary affirma qu'il ne voudrait pas recommencer. **Bob Reeber** compatit et dit que cela ressemblait à ce lui était arrivé lors de sa première injection de Rituxan, neuf ans plus tôt. Cependant, concernant les perfusions d'IgG, il en avait eu deux au cours des deux mois précédents, après quoi sa sinusite qui durait depuis un an avait disparu. Il a encore une oreille un peu congestive et ce qu'il espère n'être qu'une perte d'audition temporaire. Bob n'eut plus d'ennui avec aucune perfusion d'IgG, après un Benadryl et deux Tylenol.

Rituxan

Betsy Frank demanda aux lecteurs de se remémorer combien de temps prit leur Rituxan pour commencer à agir. **Arno Muller**, qui avec 24 années depuis le diagnostic a connu l'une des plus longues expériences enregistrées de vie (sans traitement) avec la MW, répondit qu'en 2003 il avait 80g/l d'IgM et une viscosité sérique de 4. Après 4 cycles de Rituxan seul en décembre 2003 il eut un « flare » IgM en janvier 2004, et son hémoglobine connut un nouveau minimum. Ce ne fut pas avant mars 2005, quand l'IgM fut descendue à 40g/l et son hémoglobine à 14,6 g revenue à la normale, qu'il fut clair que Rituxan « agissait réellement ». Puis ensuite ses résultats continuèrent à s'améliorer jusqu'en juillet 2008, lorsque l'IgM d'Arno fut descendues à 13g/l.

Depuis lors son IgM est lentement remontées et les symptômes se sont développés. Six ans et cinq mois depuis son premier cycle de Rituxan il est de nouveau traité avec 4 cycles de Rituxan seul. Mais en même temps il jouit d'une vie agréable, et il conseille aux patients MW de donner aux traitements le temps qui leur est nécessaire « pour accomplir leurs miracles ». Arno recommande d'avoir de la patience, d'apprécier l'existence et de respirer les roses. Une note merveilleuse sur laquelle achever ce résumé de la TalkList.

Les autres sujets depuis que le dernier *Torch* a été publié comprennent : une discussion au sujet de Velcade, au sujet du sur-traitement, des problèmes de vision : trouble ou double, la définition de la rémission et beaucoup d'autres questions concernant la survie et l'épanouissement avec la MW. Il n'y a jamais de bon moment pour avoir la MW, mais il n'y a jamais eu non plus un meilleur moment, plus porteur d'espoir.

REMISSION, RECHUTE, et TRAITEMENT de la GAMMAPATHIE MONOCLONALE de SIGNIFICATION INDETERMINEE (GMSI)

Quelques définitions et commentaires

par Ron Draftz

Un certain nombre de questions ont été posées récemment sur la liste de conversation de l'IWMF (IWMF-TALK) par un patient qui venait d'être diagnostiqué, concernant la rémission et l'opportunité de traiter la GMSI (en anglais *MGUS*). Ces questions et réponses individuelles sont reprises ici, principalement à l'intention d'autres membres de l'IWMF nouvellement diagnostiqués.

Q1. *Je continue à lire que différents patients obtiennent une rémission après un traitement, mais je pensais que la MW était incurable. Comment cela est-il possible ?*

R1. La **rémission** due au traitement n'est pas une guérison, mais une décroissance, une diminution de la charge tumorale. La réduction de la charge tumorale se manifeste généralement par une réduction de la concentration de l'IgM et une amélioration des examens sanguins telle qu'une augmentation de l'hémoglobine et/ou une réduction des symptômes. Donc, **une rémission** survient après un traitement quand la concentration d'IgM diminue après le traitement, continue parfois à diminuer ou qu'elle se stabilise à un certain palier. Quand notre IgM monte de nouveau ou que nos symptômes reviennent, nous sommes en **rechute**, ce qui signifie que la charge tumorale est de nouveau active. Cependant, nous pouvons ne pas avoir besoin de traitement complémentaire pendant un certain nombre d'années jusqu'à ce que l'intensité de nos symptômes impose à nouveau l'obligation de traiter. Ces symptômes qui reviennent sont souvent les mêmes que ceux qui avaient nécessité le ou les traitements précédents.

Q2. *Il semble que certains patients, après avoir été traités, connaissent ensuite une période de rémission réelle, sans symptôme, sans trace de cellules malignes ou d'IgM monoclonale dans le sang, sans élévation de viscosité sérique, etc. Est-ce que quelques uns obtiennent vraiment une rémission telle que la MW ne revienne jamais ?*

R2. Quelques patients ont annoncé en effet qu'ils n'avaient plus aucune trace détectable d'IgM monoclonale, ni aucun symptôme, pendant plusieurs années (l'un d'entre eux est actuellement à dix ans de rémission depuis le traitement). On considère l'absence d'une concentration d'IgM monoclonale mesurable par l'électrophorèse des protéines de sérum (EPPS), avec des valeurs de sang normales et aucun symptôme comme **une rémission pleine ou**

complète. Mais une rémission complète n'est pas une guérison prouvée. Le problème avec les preuves d'une guérison c'est qu'il n'y a aucun test définitif avec une sensibilité suffisante qui permette actuellement de l'affirmer. Dans **une rémission partielle**, il y aura généralement une concentration mono-IgM mesurable par EPPS et peut-être quelques symptômes légers. Mais, de nouveau, cette rémission partielle est la période où l'IgM est réduite ainsi que les symptômes et les deux restent à un certain palier, ou continuent à se réduire respectivement en concentration et sévérité.

Il est tentant de décrire ceux qui n'ont aucun signe de MW pendant un grand nombre d'années comme guéris et nous espérons certainement qu'ils le sont.

Q3. *Quand un patient est en période "observer-et-attendre" (W&W) est-ce que ses cellules tumorales continuent de croître jusqu'à ce que les symptômes deviennent si mauvais qu'il a besoin du traitement ?*

R3. L'expression "observer-et-attendre" est utilisée pour décrire une période où le traitement n'est pas nécessaire. Cette désignation peut s'appliquer à des patients en rémission ou en rechute, et aussi à d'autres qui n'ont pas encore été diagnostiqués comme étant des MW ; c'est le cas des patients GMSI (gammopathie monoclonale de signification indéterminée); ou de ceux avec des symptômes qui n'ont pas encore été traités (stade quelquefois appelé «MW qui couve»).

Ceux qui sont en rechute montrent vraiment en effet les signes d'un peu d'activité tumorale et même ceux en statut GMSI ou «MW qui couve» peuvent aussi montrer une activité tumorale qui pourrait finalement imposer un premier traitement. Une augmentation de la concentration d'IgM est souvent le premier signe d'activité tumorale et cela peut arriver sans la présence de symptômes, quoique le contraire soit possible aussi.

Q4. *Si certains obtiennent vraiment une rémission pour de bon, pourquoi ne traite-t-on pas un plus grand nombre de personnes plus tôt et on n'en parlerait plus ? Je déteste la pensée d'attendre, pendant que les cellules tumorales et les symptômes susceptibles d'affecter ou d'endommager mes organes, mes yeux, etc. se développent sans que je le sache, jusqu'à ce que les dégâts soient irréversibles.*

Pouvez-vous expliquer pourquoi ce premier traitement avant les symptômes n'est pas fait ?

R4. Les raisons de ne pas traiter la MW avant l'apparition de symptômes qui justifient ce traitement, sont les suivantes :

1. Tous les traitements et produits possèdent une certaine toxicité ou sont susceptibles de porter atteinte à notre organisme et certains sont très toxiques avec des effets secondaires significatifs. Même Rituxan a des effets secondaires qui peuvent être dangereux pour certains utilisateurs. Donc il est imprudent de prendre le risque d'utiliser un produit quand il n'y a aucun avantage à le faire et quand il peut au contraire entraîner une maladie chez un patient qui n'a aucun symptôme. Pour prendre un exemple simple : prendre deux comprimés d'aspirine par jour parce qu'on pourrait avoir des maux de tête expose une personne à des problèmes potentiels d'anticoagulation et à des saignements externes et internes, sans parler du risque potentiel de développer des ulcères.

2. Presque tous les traitements détruiront un certain pourcentage de nos lymphocytes B sains. Ces lymphocytes B assurent la production des immunoglobulines essentielles - IgG, IgA, IgM, IgD, IgE – qui combattent maladie et infection. Avez-vous remarqué que ceux qui reçoivent un traitement font souvent état d'infections des sinus, d'infections pulmonaires ou de zozonas, parce que leur immunité a été réduite par les traitements ?

3. Puisque nous ne pouvons pas guérir la MW, nous devons être sûrs que nous ne devenons pas réfractaires (insensibles) au médicament susceptible de contrôler notre MW et ses symptômes. L'abus ou l'utilisation prématurée peuvent faire que ce produit particulier, et peut-être d'autres, appartenant à la même famille, ne pourront plus être utilisés pour réduire la charge tumorale de notre maladie. On dit souvent que le fait d'utiliser nos médicaments seulement quand c'est nécessaire c'est « économiser nos munitions ».

4. Prendre un traitement quand ce n'est pas nécessaire est improductif et les personnes en statut GMSI, comme leurs hématologistes, ne peuvent pas savoir s'ils auront la MW, le myélome multiple, ou un autre lymphome non-Hodgkinien, donc ils ne sont pas en mesure de choisir le produit approprié pour traiter leur maladie.

Plusieurs ont parlé de l'inquiétude de ne pas savoir quand leur maladie causera des problèmes et ainsi eux, comme vous, demeurez inquiets au sujet de ce qui arrivera et quand. Ce qu'ils découvrent finalement après avoir eu un traitement en raison des symptômes, c'est que le cycle continue. Il y aura une prochaine fois pour un nouveau traitement, mais il sera alors plus facile de reconnaître les symptômes qui imposent de traiter, puisqu'ils sont souvent les mêmes ou proches. Il y aura alors moins d'inquiétude à propos de « quand » traiter. Ainsi pourquoi se précipiter sur le traitement puisque ce n'est pas tellement une question de *si*, mais plutôt de *quand* ? Et votre *quand* peut ne pas survenir pendant bon nombre d'années.

TOUR D'HORIZON DES NOUVEAUTES MEDICALES

Par Sue Herms, Administrateur IWMMF

Au Royaume-Uni l'Azacitidine est déconseillée pour le traitement du syndrome myélodysplasique

Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* au Royaume-Uni a recommandé que la drogue azacitidine (Vidaza) ne soit pas utilisée pour traiter les patients avec certaines hémopathies ou atteintes de la moelle osseuse, y compris le syndrome myélodysplasique (MDS). À 45 000£ (environ 50 650 €) par patient, le produit a été jugé trop coûteux, bien qu'il ait été prouvé qu'il pouvait prolonger la durée de vie jusqu'à neuf mois. Celgene, le fabricant du produit, a l'intention de faire appel de la décision.

Note : voir "L'Épigénétique - Regarder le développement et le traitement du cancer façon nouvelle" page 3, pour plus d'information sur azacitidine.

Deux nouvelles expérimentations cliniques associeront Ofatumumab (Arzerra) et Bendamustine (Treanda)

Deux nouvelles expérimentations cliniques sont sur le point de commencer, utilisant l'anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé ofatumumab (Arzerra) en combinaison avec bendamustine (Treanda). Un des essais évaluera la combinaison chez des patients avec un lymphome indolent à cellules B, jamais traités. Il est conduit au *University Cancer Institute* de Boynton Beach (Floride). Le recrutement pour l'autre essai n'est pas commencé de manière active, mais comparera la combinaison contre bendamustine seul, chez des patients avec un lymphome indolent à cellules B qui ont rechuté après une thérapie comportant rituximab.

Bendamustine (Treanda) va être évalué en combinaison avec Lenalidomide (Revlimid) et Dexaméthasone dans le myélome multiple en rechute.

Le *Multiple Myeloma Research Consortium* a annoncé le début d'une étude de phase I/II de bendamustine (Treanda) en combinaison avec lenalidomide (Revlimid) et dexaméthasone chez des patients avec myélome multiple en rechute. L'essai est mené conjointement à la *Mayo Clinic*, Minnesota, *City of Hope Cancer Center* en Californie et l'Université de Chicago.

L'inhibiteur par voie orale de la PI3Kinase va être combiné avec bendamustine (Treanda) et Rituximab dans un essai de phase I

Calistoga Pharmaceuticals envisage de réaliser une étude de phase I pour tester son produit CAL-101 en

combinaison avec bendamustine (Treanda) et rituximab, chez des patients avec un lymphome non-Hodgkinien indolent, en rechute ou réfractaire, ou avec une leucémie lymphoïde chronique. CAL-101 est un inhibiteur par voie orale de la PI3kinase qui a démontré une capacité à causer la mort cellulaire ou à diminuer la prolifération des cellules dans un certain nombre de lignées cellulaires de lymphomes, au cours d'études pré-cliniques.

Certains dérèglements auto-immuns ou inflammatoires augmentent le risque de développer un LPL/MW

La stimulation immunitaire chronique semble être associée au lymphome lymphoplasmocytaire (LPL)-MW. Une étude collective menée par l'Université Karolinska en Suède, les Instituts Nationaux de Santé aux Etats-Unis et l'Hôpital Universitaire de Malmoë en Suède, a évalué l'association entre une histoire personnelle ou familiale de plusieurs dérèglements d'origine immunitaire ou inflammatoire avec le risque de développer un LPL-MW. Des bases de données de la population suédoises ont été utilisées pour identifier 2 470 patients avec LPL-MW ainsi que 9 698 sujets-témoins correspondants et presque 30 000 parents au premier degré de sujets-témoins ou de patients. Un risque accru de LPL-MW a été associé à une histoire *personnelle* des maladies auto-immunes suivantes : sclérose systémique, syndrome de Sjögren, anémie hémolytique auto-immune, polymyalgia rheumatica et artérite à cellules géantes. Un risque accru a été aussi associé à une histoire *personnelle* des infections suivantes : pneumonie, septicémie, pyélonéphrites, sinusite, affection à herpes zoster et grippe. Une histoire *familiale* de syndrome de Sjögren, anémie hémolytique auto-immune, syndrome de Guillain-Barré, cytomegalovirus, gingivites/parodontites et prostatite chronique a été aussi associée à un risque accru.

Une étude du NIH indique que la MW familiale est fréquemment associée aux maladies auto-immunes, aux infections et à l'exposition à certains agents chimiques

Les Instituts Nationaux de Santé ont aussi conçu une étude sur la base d'un questionnaire pour examiner, dans une cohorte de patients MW, les facteurs cliniques et ceux liés à l'environnement, qui pourraient être impliqués dans le développement de la MW. L'étude a comparé 103 patients MW et 272 parents indemnes. Certains patients appartenaient à des familles présentant des cas de MW multiples, d'autres à des familles avec des cas de MW mais aussi d'autres pathologies des cellules B, et certains étaient

des cas sporadiques (non-familiaux). Dans cette étude, le processus morbide de la MW a semblé similaire chez les patients, indépendamment de l'histoire familiale. Les patients avec une histoire familiale faisaient plus souvent état que ceux avec une famille indemne d'une histoire personnelle de maladie auto-immune ou d'infections aussi bien qu'une exposition à l'activité agricole, aux pesticides, à la poussière de bois et aux solvants organiques.

L'anticorps anti-CD20 Ocrelizumab évalué dans un essai de phase I/II en France

Le Département d'Hématologie de l'Hôpital Claude Huriez, en France, a annoncé les résultats d'un essai de phase I/II de l'anticorps anti-CD20 ocrelizumab chez des patients avec un lymphome folliculaire en rechute ou réfractaires. Ocrelizumab a été bien toléré, la toxicité la plus fréquente a été la survenue de réactions pendant l'injection. Le taux de réponse objectif était de 38 % et avec un suivi d'environ 28 mois, la médiane de survie sans progression fut de 11,4 mois. En plus d'être entièrement humanisé, ocrelizumab, comparé à rituximab, augmente la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.

Un nouveau produit cible l'enzyme Btk dans une expérimentation clinique

PCI-32765 est un nouveau produit qui a été testé dans une expérimentation clinique de phase I au *Virginia G. Piper Cancer Center*, en Arizona. L'essai, mené en collaboration avec le *Translational Genomic Research Institute* cible une enzyme appelée Bruton-tyrosine-kinase, ou Btk. Une surproduction de Btk contribue à la prolifération et à la diffusion des cellules lymphomateuses et leucémiques. PCI-32765 est produit par *Pharmacyclics* et des études précliniques ont montré que le produit arrête la croissance de la cellule cancéreuse et cause sa mort.

Pixantrone ne peut pas être agréé pour le traitement du lymphome

Cell Therapeutics a subi un revers quand un comité consultatif de l'*U.S. Food and Drug Administration* a indiqué que la société n'avait pas rassemblé assez de données sur pixantrone, son médicament expérimental pour le lymphome, pour pouvoir obtenir l'agrément de commercialisation. Cell Therapeutics veut vendre pixantrone sous le nom Pixuvri pour traiter le lymphome non-Hodgkinien qui ne répond plus aux autres traitements. Alors que l'entreprise a présenté des données montrant que 20 % des 140 patients de son étude avaient eu une diminution importante de leur maladie, l'étude a concerné moins de la moitié du nombre de patients projeté à l'origine et a inclus seulement huit patients américains. Les critiques de la FDA ont indiqué également que les atteintes cardiaques et la chute des leucocytes étaient plus fréquentes avec pixantrone qu'avec d'autres médicaments anticancéreux. La décision de ce panel rend peu probable

l'agrément par la FDA de Pixantrone, en l'absence de données complémentaires.

Une étude européenne détermine des facteurs de risque qui influencent la mobilisation des cellules souches autologues

Une étude de l'Institut Européen d'Oncologie de Milan, Italie, a présenté des données qui montrent que plusieurs facteurs ont influencé de façon préjudiciable la capacité des patients à mobiliser leurs cellules souches périphériques avant une greffe autologue. Ces facteurs étaient : un traitement antérieur avec trois lignes ou plus de chimiothérapie et un traitement antérieur avec des analogues de purine ou avec Y-90-ibritumomab tiuxetan (un anticorps radio-marqué).

Un groupe européen publie un rapport sur des facteurs pronostiques pour la greffe autologue de cellules souches dans la MW

Le Groupe de travail sur le Lymphome de l'*European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) a analysé les résultats de greffes autologues de cellules souches chez des patients MW et a déterminé les facteurs pronostiques qui avaient un impact significatif sur le résultat. Entre 1991 et 2005, 158 patients MW ont été évalués. Le temps médian entre le diagnostic et la greffe était de 1,7 année; 32 % des patients avaient connu un échec du traitement avec au moins trois lignes de thérapie et 93 % avaient un problème de sensibilité au moment de la greffe. Le suivi médian des patients survivants était de 4,2 ans. La mortalité sans rechute était 3.8 % à un an et dix patients ont développé une affection maligne secondaire. Le taux de rechute était 52,1 % à cinq ans, tandis que la survie sans progression et la survie globale étaient respectivement de 39,7 % et 68,5 %, à cinq ans. L'étude a conclu que la greffe autologue de cellules souches était une procédure réalisable chez des patients jeunes avec une MW avancée, bien que l'on ne doive pas l'envisager pour des patients chimio résistants ou ayant reçu plus de trois lignes de thérapie.

Un nouveau produit approuvé pour la mobilisation des cellules souches autologues

L'Organe de certification des aliments et des médicaments américain (FDA) et l'Agence d'évaluation des médicaments européenne (EMA) ont donné leur agrément à un nouvel agent de mobilisation des cellules souches appelé Plerixafor, pour la greffe autologue de patients avec un myélome multiple ou un lymphome. Une étude menée dans le Département d'Hématologie de l'Institut Catalan d'Oncologie en Espagne a utilisé plerixafor avec G-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes) pour mobiliser les cellules souches chez des patients pour lesquels les précédentes tentatives de mobilisation avaient échoué. Soixante-quinze pour cent de ces patients ont été

capables de mobiliser un nombre suffisant de cellules souches sans effets indésirables sévères attribuables au produit.

Une étude européenne sur Cladribine sous-cutanée combinée avec Rituximab fait l'objet d'un rapport

Une étude multicentrique européenne a décrit l'utilisation de cladribine donnée par voie sous-cutanée en combinaison avec rituximab dans le traitement de patients MW : traitement initial de patients récemment diagnostiqués / ou traitement de patients déjà traités. Vingt-neuf patients ont été inscrits et la thérapie a consisté en rituximab (375 mg/m²) un jour, suivi par cladribine (0,1 mg/kg) pendant cinq jours consécutifs, administrés mensuellement pendant quatre cycles. Avec un suivi médian de 43 mois, le taux de réponse global était de 89.6 %, avec 7 réponses complètes, 16 réponses partielles et 3 réponses mineures, sans aucune différence entre les patients non traités et ceux précédemment traités. Aucune infection majeure n'a été observée et aucun patient n'a présenté de myélodysplasie ou de transformation en lymphome de haut grade. La réponse à la thérapie était corrélée avec le niveau d'expression du transporteur de nucléotides hCNT1 et de faibles niveaux de ce transporteur ont été trouvés chez les patients qui n'avaient pas réalisé une réponse complète. L'étude suggère que le niveau d'expression de hCNT1 puisse aider à prédire la réponse clinique au traitement par une telle combinaison.

La vitamine C par voie orale diminue l'activité de Bortezomib (Velcade) dans les cellules de myélome multiple

La vitamine C par voie orale a significativement réduit l'activité de bortezomib (Velcade) dans les cellules des patients avec un myélome multiple qui avaient pris quotidiennement 1000 mg de vitamine C, selon une étude réalisée au *Dana Farber Cancer Institute* et l'Université de Bologne, Italie. De nouvelles études sont en projet sur modèles de souris, pour confirmer cette découverte.

Dana Farber planifie un essai de phase I Pomalidomide, Dexaméthasone et Rituximab chez des patients MW en rechute ou réfractaires

L'Institut du Cancer Dana Farber envisage de mener une étude de phase I du traitement par voie orale pomalidomide en combinaison avec dexaméthasone et rituximab chez des patients MW en rechute ou réfractaires. Pomalidomide est un des agents immunomodulateurs les plus récents, semblable à thalidomide, mais dépourvu de certains effets secondaires toxiques associés à la thalidomide. Il a été étudié dans les expérimentations cliniques de patients avec myélome multiple.

L'Université d'Athènes en Grèce valide l'Index Pronostique International pour la MW

L'École de Médecine de l'Université d'Athènes, Grèce, a validé, à titre individuel, l'Index Pronostique International pour la MW (ISSWM) et elle a recherché si l'augmentation du niveau de lactate déhydrogénase sérique (LDH) pouvait renforcer la validité de l'Index. Cette étude a identifié 335 patients, principalement traités avec des agents alkylants (43 %) et des thérapies basées sur rituximab (47 %) et l'ISSWM a été capable de distinguer trois groupes de patients avec des survies globales et des survies spécifiques significativement différentes, comme prévu. De plus, un LDH élevé était prédictif pour un sous-ensemble de patients avec à la fois une survie globale et une survie spécifique plus courtes.

Résultats annoncés pour l'essai de phase I d'Everolimus dans la MW en rechute ou réfractaire

Une étude de phase I réalisée en collaboration a montré un activité encourageante d'everolimus (Afinitor ou RAD001) en thérapie unique chez des patients MW en rechute ou réfractaires, a annoncé la Mayo Clinic du Minnesota. Everolimus cible la voie mTOR, qui est supposée contrôler la prolifération et la survie cellulaires. Cinquante patients MW, précédemment traités, ont reçu quotidiennement everolimus par voie orale, 4 semaines de traitement étant considérées comme un cycle; les patients ont été traités jusqu'à ce qu'une toxicité inacceptable ou une nouvelle progression de la maladie survienne. Everolimus a procuré un taux de réponse global de 70 % et un pourcentage complémentaire de 16% de patients dont la maladie est restée stable pendant la durée de l'étude. Pour 62 % des patients, la maladie n'a pas progressé 12 mois après la fin du traitement. Des réductions de dose en raison de toxicité ont du être réalisées pour 52 % de patients, le plus souvent en raison de cytopénies.

GlaxoSmithKline suspend l'admission de nouveaux patients dans l'étude d'un produit dérivé du Resveratrol pour le traitement du myélome multiple

GlaxoSmithKline a suspendu l'admission dans une étude de produit conçue pour imiter les bénéfices de resveratrol, après que des lésions rénales aient été développées par quelques patients avec un myélome multiple. Resveratrol est une substance trouvée dans le vin rouge dont on pense qu'elle peut ralentir les effets des maladies liées à l'âge. Le composé, connu comme SRT501, était administré à 24 patients avec myélome multiple, soit en monothérapie soit en combinaison avec Velcade. Après que cinq patients aient subi des dommages aux reins, aucun volontaire complémentaire n'a été admis dans l'essai. GlaxoSmithKline avait précédemment achevé deux études de ce produit chez des diabétiques et n'avait observé aucun signe de complications rénales.

Un groupe européen annonce une étude à long terme de maintenance Rituximab dans le lymphome folliculaire

L'Organisation européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (EORTC) a fait un rapport sur le résultat à long terme de son étude randomisée de phase III, sur la maintenance rituximab dans le lymphome folliculaire. Au total 465 patients ont été choisis de façon aléatoire pour recevoir un traitement CHOP ou R-CHOP. Ceux qui avaient obtenu une réponse complète ou partielle ont été à nouveau désignés de façon aléatoire pour : soit recevoir un traitement de maintenance avec rituximab une fois tous les trois mois, soit rester en observation.

Après un suivi de 6 ans, la maintenance rituximab a significativement amélioré la survie sans progression de la maladie (3,7 ans contre 1,3 ans). La survie globale à 5 ans était de 74 % dans le bras « maintenance rituximab » contre 64 % dans le bras « observation ». Cependant, la maintenance rituximab a été associée à une augmentation significative des infections.

Un groupe suisse publie un rapport sur la réponse à long terme de rituximab utilisé seul, dans le lymphome folliculaire

Le *Swiss Group for Clinical Cancer Research* publie les résultats de son étude rituximab utilisé seul dans le lymphome folliculaire, avec l'objectif de déterminer la proportion des patients qui étaient des répondeurs à long terme. Entre 1998 et 2002, la chimiothérapie a été donnée à des patients naïfs ou déjà traités qui ont reçu 4 doses hebdomadaires de rituximab. Ceux qui avaient répondu ou dont la maladie était restée stable ont fait l'objet d'un choix randomisé pour soit recevoir quatre doses complémentaires de rituximab donné à intervalles de 2 mois, soit être mis en observation. Avec un suivi médian de 8,9 années, la médiane de survie sans événement (temps écoulé jusqu'à progression de la maladie, rechute, deuxième tumeur, ou décès) était de 24 mois pour le bras « traitement » et 13 mois pour le bras « observation ». Aucune différence significative dans la survie sans événement n'a été relevée entre les patients traités pour la première fois (naïfs) et ceux précédemment traités. De plus, les patients dans le bras de traitement, avaient approximativement une chance de rester en rémission 5 et 8 ans, avec une probabilité de 25 % et 20 % respectivement.

Des expansions clonales de cellules T cytotoxiques trouvées dans le sang de patients MW

Une étude commune présentée par des chercheurs australiens et chinois fait état de la présence de clones de cellules T cytotoxiques dans le sang de patients MW. Les cellules T contribuent aux interactions hôte-tumeur et on a précédemment découvert que les expansions de ces cellules T clonales sont généralement rencontrées chez 50% environ des patients avec un myélome multiple, conférant un pronostic plus favorable. Les chercheurs ont constaté que des clones de cellules T semblables sont présents chez 70 % des patients MW. Une thérapie par analogue de nucléoside diminue significativement ces cellules T, qui ont été trouvées seulement chez 6 % des patients MW qui avaient reçu une telle thérapie.

Une nouvelle petite molécule cible BCL6 dans le lymphome

Une étude présentée par le *Weill Cornell Medical College* de New York fait état d'une nouvelle petite molécule qui cible BCL6, un oncogène impliqué dans le développement du lymphome. Bien que BCL6 soit une cible thérapeutique attirante, on ne l'avait pas considérée auparavant comme étant facile à traiter avec de petites molécules. En utilisant la conception de médicament assistée par ordinateur, les chercheurs ont identifié un composé appelé 79-6 qui se lie spécifiquement à une partie de la molécule BCL6 qui lui permet d'exécuter ses fonctions cancérigènes. La petite molécule composée a réduit les tumeurs de lymphome chez la souris et tué les cellules primaires des cultures de cellules de lymphome humain.

Aprepitant réduit les nausées et les vomissements chez les patients greffés de moelle osseuse

Les effets secondaires les plus déprimants des greffes de moelle osseuse sont les nausées et les vomissements liés à la chimiothérapie à dose haute et à l'irradiation qui précède la greffe. Une étude du Loyola University Health System a permis de constater que le produit aprepitant (Emend) peut réduire de façon significative tant les nausées que les vomissements quand il est combiné à d'autres produits anti-nausée. Soixante-treize pour cent des patients qui ont reçu aprepitant en plus de la thérapie anti-nausée standard n'ont connu aucun vomissement pendant la période d'étude, comparée avec 23 % des patients qui ont reçu un placebo au lieu d'aprepitant. La plupart des anti-nauséux agissent en bloquant les signaux venant de l'estomac, mais aprepitant agit en bloquant les signaux de nausée et de vomissement en provenance du cerveau.

Un mot de la Directrice de la publication de *Torch*

Chers lecteurs de *Torch*

Ceux d'entre vous qui ont répondu à la récente enquête ont placé *Torch* en tête des services fournis aux membres de l'IWMF. *Torch* est votre revue, publiée quatre fois par an par la talentueuse équipe dont les noms sont indiqués dans l'encart ci-dessous. Chaque personne de cette équipe s'attache à faire d'*IWMF Torch* une source d'information importante et unique pour ceux qui sont concernés par la macroglobulinémie de Waldenström et sa gestion. Votre vote d'appréciation est très gratifiant pour nous tous.

Au nom de l'équipe,

Alice.

P.S. Les commentaires constructifs et les suggestions sont toujours les bienvenus.

IWMF Torch est une publication de : L'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

3932D Swift Road – Sarasota, FL34231-6541

Telephone : 941-927-4963. Fax 941-927-4467

E-mail : info@iwmf.com Website : www.iwmf.com

Cette publication est conçue pour fournir des informations sur la Macroglobulinémie de Waldenström. Elle est distribuée en tant que service aux membres de l'IWMF, pour ceux qui cherchent à s'informer sur la Macroglobulinémie de Waldenström en ayant présent à l'esprit le fait que la Fondation ne s'engage pas à donner d'avis médical ou d'autres services médicaux professionnels.

Présidente

Judith May

Rédacteur en Chef

Guy Sherwood

Rédactrices culinaires

Penni Wisner, Nancy Lambert

Directrice de la publication

Alice Riginos

Nouvelles des Groupes Supports

Penni Wisner

Mise en page

Sara McKinnie

Rédacteur en chef honoraire

Don Lindemann

Correspondant IWMF-Talk

Mitch Orfuss

Conseiller Scientifique

Ron Draftz

Rédactrice médicale

Sue Herms

Vérification des épreuves

Jim Bunton

PRENEZ LA PAROLE

Les lettres, articles ou suggestions d'articles pour *Torch* sont les bienvenus. Si vous désirez partager quelque chose avec vos amis atteints de la Macroglobulinémie de Waldenström, contactez s'il vous plaît Alice Riginos au 202-342-1069 ou ariginos@sy-thetis.org

DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE

Judith May

VICE-PRÉSIDENT EXÉCUTIF, TRÉSORIER-SECRÉTAIRE

Bill Paul

VICE-PRÉSIDENTS

Tom Myers, Jr
Marty Glassman

CONSEIL D'ADMINISTRATION

L. Don Brown
Peter DeNardis
Cindy Furst
Elinor Howenstine
Sue Herms
Dr. Robert A. Kyle,
Don Lindemann
Dr. Guy Sherwood,
Ronald Yee

SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF de l'IWMF

Dr. Bart Barlogie,
Université d'Arkansas
Dr. Morton Coleman,
Collège Médical Weill Cornell
Dr. Meletios A. Dimopoulos,
École de Médecine,
Université d'Athènes, Grèce
Dr. Christos Emmanouilides,
Centre Médical européen interbalkanique, Grèce
Dr. Stanley Frankel,
Université de Colombie
Dr. Morie Gertz,
Mayo Clinique
Dr. Irène Ghobrial,
Institut du Cancer Dana Farber
Dr. Eva Kimby,
Institut Karolinska, Suède
Dr. Robert A. Kyle,
Mayo Clinique
Dr. Véronique Leblond,
Hôpital Pitié Salpêtrière, France
Dr. James Mason,
Clinique Scripps
Dr. Gwen Nichols,
Hoffmann-La Roche, Ltd.
Dr. Alain Saven,
Clinique Scripps
Dr. Steven Treon,
Institut du Cancer Dana Farber
Dr. Marie Varterasian,
i3Drug Security
Dr. Donna Weber,
Centre du Cancer M.D Anderson



International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

3932D Swift Road
Sarasota, FL 34231-6541

Telephone 941-927-4963 • Fax 941-927-4467
E-mail: info@iwmf.com • www.iwmf.com

IWMF is a 501(c)(3) tax exempt non-profit organization
Fed ID #54-1784426