

DANS CE
NUMEROMessage de la
Présidente ----- P 1Les différents états
de la MW ----- P 1Les biopsies
médullaires ----- P 2Neuropathies
périphériques
et MW ----- P 4Croissance et activité
des cellules MW -- P 7Complications
inhabituelles
de la MW ----- P 8

Plasmaphérèse -- P 9

Médecine
complémentaire et
alternative ----- P 10Greffe de cellules
souches ----- P 11Nouveaux
traitements ----- P 12Traitements nouveaux
et émergents ---- P 13Séquelles moléculaires
et fonctionnelles dans la
MW ----- P 14Vaccins thérapeutiques
pour la MW ----- P 16Avancées génétiques
dans la MW ----- P 18Modèles de
souris MW ----- P 20Recherches de la
Mayo Clinic ----- P 21

MESSAGE DE LA PRESIDENTE

Par Judith May*Judith May, Présidente*

Le compte-rendu ci-après résume les nombreuses présentations de notre 16^{ème} Forum Educatif annuel tenu à Minneapolis, Minnesota. Les participants ont eu l'opportunité d'entendre des chercheurs et cliniciens renommés, experts dans la recherche et le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström.

Nous en sommes redevables à notre équipe éditoriale, dont les noms sont indiqués page 25 et adressons également nos remerciements à Jacques Wheelan, qui a pris les photographies apparaissant dans ces pages. Vous pouvez commander un jeu des trois DVD de ces présentations en utilisant le formulaire figurant en dernière page. Ou si vous préférez, les acheter en ligne sur notre site Web www.iwmf.com/iwmf-library/dvds.aspx. Leur prix est de \$25 pour les membres et de \$35 dollars pour les non-membres, frais d'envoi inclus.

LES DIFFERENTS ETATS DE LA
MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM*Par Robert Kyle, M.D.**Mayo Clinic, Rochester, Minnesota**Robert Kayle, M.D.*

Selon le Dr Kyle, environ 5% des personnes de plus de 70 ans ont une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (*GMSI, ou MGUS en anglais*, nt), de type IgM, IgG, ou IgA. Les *GMSI* ne sont donc pas rares dans les populations âgées, et chaque individu atteint d'une MW est passé à un moment donné par le stade *GMSI* à IgM. Le Dr Kyle a décrit la *GMSI* à IgM ainsi que la MW « dormante », leur taux de progression vers la MW « établie », les troubles liés, ainsi que les facteurs de risque de progression.

Il existe différents critères pour distinguer la MW de la *GMSI*. D'une façon générale, la *GMSI* est caractérisée par une protéine monoclonale inférieure à 30g/L, une infiltration médullaire lymphoplasmocytaire inférieure à 10%, pas d'anémie, ni de lymphadénopathie (hypertrophies des ganglions lymphatiques), d'hépatosplénomégalie (hypertrophie du foie et de la rate),

d'hyperviscosité sérique, non plus que de symptômes constitutionnels (fièvre, frissons, sueurs nocturnes, perte de poids, fatigue). Le Dr Kyle a participé à une étude de long terme, dans le Minnesota (1960-1994) portant sur 213 patients avec une GMSI à IgM, qui a permis de déterminer le taux de progression vers la MW, ainsi que vers des maladies similaires comme l'amylose, la leucémie lymphoïde chronique et d'autres types de lymphomes non-hodgkiniens. La GMSI tend à évoluer plus généralement vers une MW que vers les autres maladies. Globalement, le risque relatif de progression d'une GMSI vers une MW ou une maladie similaire est d'environ 1,5% par an. Les facteurs de risques d'une GMSI vers une MW comprennent : un pic monoclonal important, une albumine sérique faible et un taux d'hémoglobine réduit.

La MW « dormante » est caractérisée par une protéine monoclonale sérique égale ou supérieure à 30g/L, une infiltration médullaire en lymphoplasmocytes égale ou supérieure à 10%, une absence de symptômes d'anémie, de lymphadénopathie,

d'hépatosplénomégalie, d'hyperviscosité sérique, non plus que de symptômes constitutionnels. Les patients avec une MW « dormante » sont généralement plus âgés, avec un âge moyen de 63 ans. Il y a plus d'hommes que de femmes affectés, et la présence d'une IgM avec chaîne légère kappa est plus fréquente qu'avec une chaîne légère lambda. Un petit pourcentage est biclonal (deux pics monoclonaux).

Les facteurs de risques d'une progression de MW dormante vers la MW incluent : le pourcentage de lymphoplasmocytes dans la moelle osseuse, un faible taux d'hémoglobine, la dimension du pic monoclonal, et la diminution des niveaux d'immunoglobulines non impliquées, particulièrement l'IgA.

Dans l'étude du Dr Kyle, le risque relatif de progression d'une MW dormante vers une MW symptomatique ou une amylose a été déterminé comme étant approximativement de 11% par an durant les cinq premières années de suivi, puis de 2% par an durant les cinq à dix années suivantes. Ceci laisse un pourcentage significatif de patients qui peuvent ne pas progresser vers une MW, et le Dr Kyle a souligné que la GMSI comme la MW dormante ne devraient pas être traitées car les patients peuvent rester stables avec l'une d'entre elles durant de nombreuses années. En ne traitant pas précocement, à un stade asymptomatique, ces patients peuvent ainsi éviter certaines des toxicités associées à beaucoup de types de traitements.

Le Dr Kyle a répondu à nombre de questions de l'auditoire. Plusieurs d'entre elles concernaient la présence de protéines de Bence Jones dans l'urine. Les protéines de Bence Jones sont des portions de chaînes légères (kappa ou lambda) d'immunoglobuline monoclonale, dont l'excès peut être trouvé dans l'urine de patients MW. Ces protéines ont la capacité d'endommager les reins, et les patients présentant un niveau élevé de ces protéines dans un échantillon d'urine de 24 heures doivent bénéficier d'un suivi en ce qui concerne d'éventuels problèmes rénaux.

Le Dr Kyle a souligné qu'il ne traiterait personne sur la base du seul niveau d'IgM si le patient ne manifeste pas de

symptômes d'hyperviscosité. Il n'existe pas de niveau d'IgM ou de mesure de viscosité sérique qui indique une hyperviscosité : le diagnostic d'hyperviscosité est basé sur des symptômes et constatations tels que : vision trouble, saignements de nez, des gencives, troubles du transit gastro-intestinal, confusion mentale, dilatation et varices des vaisseaux de la rétine (*dites aussi «veines en saucisses » ou en « grains de chapelet», nt*).

LES BIOPSIES MEDULLAIRES ET CE QU'ELLES NOUS APPRENNENT

William G. Morice, M.D., Ph.D.
Mayo Clinic, Rochester, MN



*William G. Morice,
M.D., Ph.D.*

Les patients présumés avoir la MW apprennent vite qu'une biopsie médullaire sera réalisée en tant qu'élément du diagnostic. Postérieurement à la biopsie, ils recevront une description très détaillée des cellules observées dans leur moelle osseuse, mais ils auront rarement la possibilité de s'entretenir directement avec la personne qui a réalisé cette description. Les patients MW de l'EdForum ont appris ce qu'il fallait examiner dans leurs comptes-rendus de biopsies de la

part du Dr William Morice, un spécialiste de la moelle osseuse qui a publié plusieurs documents particulièrement significatifs pour la MW.

Pourquoi fait-on des biopsies dans la MW ? La plupart des patients entament leur parcours MW lorsqu'ils consultent un médecin en raison du résultat anormal d'un test sanguin, ou de symptômes inexplicables, comme une neuropathie périphérique ou une anémie. Plusieurs tests peuvent être réalisés jusqu'à ce qu'une biopsie médullaire soit prescrite pour parvenir à un diagnostic final. Des biopsies peuvent être nécessaires aussi plus tard, pour évaluer la réponse au traitement ou établir pourquoi la maladie se comporte d'une certaine manière. La MW étant fondamentalement une maladie des cellules produites par la moelle osseuse, il est logique de réaliser un examen de celle-ci pour estimer le stade de la maladie.

L'échantillon de moelle osseuse est prélevé par un hématologue, un pathologiste, un chirurgien ou une infirmière formée, en pratiquant une anesthésie locale dans certains cas, sinon une anesthésie générale légère. L'échantillon est presque toujours prélevé dans la partie

arrière de l'os de la hanche (*épine iliaque postérieure*, nt) qui constitue généralement une zone hématopoïétique (*de formation du sang*, nt) très active. La région de l'os choisie est recouverte d'une très fine couche de peau ou de tissu conjonctif (*tissu de soutien plus ou moins fibreux de protection d'un organe*, nt) et d'un accès « aisé » sur un patient étendu à plat ventre.

Il y a généralement deux types d'échantillons préparés. L'un est un frottis obtenu à partir du liquide aspiré, l'autre est un véritable morceau de moelle. Une fois les échantillons collectés, il appartient au pathologiste de déterminer le test à effectuer. La conduite d'une biopsie médullaire de patient potentiellement atteint de MW répond à deux objectifs : premièrement déterminer s'il y a malignité, et deuxièmement - si c'est le cas - déterminer quels types de cellules sont concernées. Le pathologiste peut travailler avec le clinicien pour choisir le bon test à effectuer au bon moment sur l'échantillon de moelle.

Le Dr Morice a indiqué que les cas de MW peuvent parfois constituer un challenge pour leur diagnostic en raison des différentes façons sous lesquelles la maladie peut se présenter. Plusieurs diapositives ont été présentées à l'assistance, montrant comment apparaissent les cellules MW en comparaison de cellules normales. Les lymphocytes B normaux ont un noyau coloré de couleur sombre entouré d'une couche claire relativement mince de cytoplasme. Les plasmocytes normaux sont plus grands que les lymphocytes B et contiennent un volume très développé de cytoplasme entourant le noyau. Les cellules malignes de la MW sont habituellement intermédiaires entre les lymphocytes B et les plasmocytes, mais peuvent ressembler chez un patient plutôt à des lymphocytes B normaux, alors que chez un autre elles ressembleront plutôt à des plasmocytes. Ceci peut rendre la distinction difficile entre des cellules MW et des cellules de plusieurs autres types de lymphomes ou de myélomes. L'apparence des cellules MW d'un autre patient peut aller de celle d'un lymphocyte B à celle d'un plasmocyte. L'étendue des apparences possibles provient de ce que, bien qu'issues d'une seule cellule, elles conservent la capacité de se différencier de façon continue du lymphocyte B au plasmocyte.

Naturellement, les pathologistes ne s'appuient pas sur la seule apparence des cellules pour établir leur diagnostic. Beaucoup de tests sophistiqués ont été développés, dont le plus important est appelé le « phénotypage ». Toutes les cellules, saines ou cancéreuses, possèdent des protéines de surface appelées antigènes. Les désordres clonaux, comme le cancer, produisent des populations anormalement importantes de cellules qui partagent toutes les mêmes caractéristiques et expriment toutes les mêmes protéines de surface. Les antigènes de cancers de différents types varient grandement les uns des autres. Ainsi, en analysant les protéines de surface des cellules malignes, un pathologiste peut affiner son diagnostic sur le type de cancer. L'immunophénotypage implique l'emploi d'anticorps qui réagissent avec ces antigènes de surface

pour aider le pathologiste à déterminer la protéine exprimée sur la surface de la cellule.

L'une des méthodes d'immunophénotypage est connue sous le terme d'« immunohistochimie ». Cette méthode implique de traiter les cellules sur la lame du microscope avec des anticorps qui colorent des antigènes spécifiques et permettent de distinguer rapidement les cellules contenant ces antigènes de celles qui n'en ont pas. Les antigènes de surface ayant une importance particulière dans la MW et dans d'autres lymphomes sont ceux des lymphocytes B et des plasmocytes que l'on pense être malins. L'un des nombreux antigènes importants des lymphocytes B par exemple, est le CD20, le même antigène qui constitue la base des immunothérapies rituximab et ofatumumab. Cependant, dans la MW les cellules qui se rapprochent le plus du plasmocyte, ne sont plus capables d'exprimer le CD20, mais acquièrent la capacité d'exprimer CD138. Le CD138 peut aussi être coloré et évalué en employant un traitement anticorps différent. En comparant la distribution des CD20 et CD138 des cellules d'une biopsie médullaire, le pathologiste peut mieux évaluer la relation entre cellules lympho- et plasmocytaires dans le clone MW. De nombreuses autres colorations ont été développées pour d'autres antigènes de surface, dont l'absence ou la présence peut fournir des indices supplémentaires qu'un pathologiste est en mesure d'utiliser pour identifier et caractériser la maladie dans la moelle osseuse.

La seconde méthode d'immunophénotypage utilisée est appelée « cytométrie en flux ». Elle est seulement utilisée avec la fraction liquide de l'échantillon obtenu par la biopsie. Dans cette technique, les anticorps sont utilisés pour attacher des composants fluorescents aux antigènes de surface des cellules. Des instruments sont alors utilisés pour analyser la lumière émise par ces cellules. En raison des variations de la longueur d'onde spécifique à la couleur de la lumière émise, chaque antigène peut être marqué par la couleur qui lui est propre et qui l'identifie. Ceci permet d'évaluer les multiples antigènes de surface sur un même échantillon au même moment. La cytométrie en flux requiert une ponction d'échantillon récente, aussi le pathologiste doit-il travailler avec le clinicien pour décider quels antigènes analyser avant de prélever l'échantillon.

Le Dr Morice a souligné que, même avec le développement de ces outils sophistiqués, la MW est une maladie hautement variable qui requiert un travail en équipe des cliniciens et pathologistes pour parvenir à un diagnostic complet. Les phénotypes (apparences physiques) des cellules MW ressemblent souvent à ceux d'autres maladies, comme la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome du manteau, ceci bien que les symptômes cliniques et les évolutions de ces maladies soient uniques. Plus encore, on a découvert que les caractéristiques pathologiques de la moelle ne prédisent pas les particularités des cas de MW. En effet, une biopsie médullaire ne fournit qu'un échantillon, en un seul point, à un moment particulier du processus dynamique d'évolution d'une maladie potentiellement agressive. Le travail en

équipe entre le clinicien qui suit la maladie et le pathologiste qui connaît la MW est fondamental pour parvenir aux meilleures décisions de diagnostics et de traitements.

DIAGNOSTIC DES PATIENTS ATTEINTS DE NEUROPATHIE

Les informations provenant des antécédents cliniques et familiaux, autant que l'examen physique, sont très importants pour déterminer quels types de nerfs sont concernés.

Dans une **neuropathie sensorielle**, l'histoire du patient révèle des symptômes indiquant une diminution des sensations, comme un engourdissement des pieds ; la sensation de chaussettes usées alors qu'elles ne le sont pas ; ou dans le cas d'une implication du nerf crânien, une sensation d'engourdissement de certaines régions du visage. Il peut y avoir des sensations anormales comme des brûlures, des douleurs fulgurantes ou lancinantes, des sensations de décharges électriques ou d'hypersensibilité au toucher (par exemple une sensation d'inconfort provoquée par les draps de lit). Cinq types de sensations sont testées lors d'un examen physique, incluant la douleur (piqûre d'épingle) ; la perception des vibrations (diapason) ; la position articulaire (conscience de la position des orteils et capacité de maintien de l'équilibre en se tenant debout les yeux clos) ; le toucher et la sensibilité à la chaleur.

La neuropathie motrice est révélée par des symptômes tels que le claquement du pied en marchant ; la difficulté à se lever d'une chaise, qui vient d'une faiblesse musculaire ; la diminution de force pour saisir avec la main ou utiliser un outil ; la difficulté à lever les bras au dessus de la tête ; et dans le cas d'implication d'un nerf crânien, des symptômes moteurs tels que la difficulté à mâcher ou avaler sa salive. Une responsabilité des nerfs moteurs peut entraîner une perte musculaire visible ou des contractions des muscles concernés.

La neuropathie autonome, affecte les fonctions corporelles qui se produisent automatiquement, sans intervention consciente. Si les nerfs autonomes sont endommagés (ou si leur fonction est affectée par des médicaments), des symptômes d'altération des organes affectés peuvent apparaître. Par exemple étourdissement en station debout en raison d'une défaillance de contrôle de la pression sanguine ; sécheresse buccale ; sécheresse oculaire ; problèmes digestifs incluant satiété précoce (sensation de rassasiement après le repas), ballonnements ou vomissements ; troubles du gros intestin incluant diarrhées et constipation ; absence de transpiration dans certaines parties du corps (par exemple : pas de transpiration des pieds après un exercice vigoureux) ; et dysfonction érectile masculine.

Les signes cliniques identifiés dans les antécédents médicaux personnels et familiaux et lors de l'examen physique apportent au neurologue des indices pour déterminer non seulement quelles fibres nerveuses sont impliquées (sensorielles, motrices ou autonomes), mais aussi quels différents ensembles de diagnostics pourraient

NEUROPATHIE PERIPHERIQUE DANS LA MALADIE DE WALDENSTRÔM

Michelle L. Mauermann, M.D.
Mayo Clinic, Rochester, MN



Michelle L. Mauermann, M.D.

La neuropathie périphérique (NP) est un dysfonctionnement ou une maladie des nerfs périphériques (extérieurs au cerveau et à la moelle épinière). Ce problème affecte environ 2 à 3% de la population générale et jusqu'à 8% de ceux de plus de 55 ans. Un nerf périphérique est une structure enrobée, semblable à un câble, qui contient des fascicules d'axones. Les axones sont de longs et fins prolongements de la moelle épinière qui en émergent via

les racines rachidiennes et rayonnent vers toutes les parties du corps. Chaque axone (à l'exception de ceux ayant moins d'un micron de diamètre) est recouvert d'une couche de cellules de Schwann dont les membranes plasmiques forment un isolant, en couche spiralée aplatie appelée myéline. Les rétrécissements entre les cellules de Schwann et leur myéline sont appelés nœud de Ranvier. Un mince tissu conjonctif appelé endonèvre entoure la myéline. Un fascicule d'axones est entouré d'une gaine appelée périnèvre, et un nerf périphérique est composé d'une quantité de ces fascicules, séparés par de minces membranes de tissu conjonctif, reliés en continuité avec la couche finale extérieure, l'épînèvre, qui entoure le nerf. La myéline isolante et les nœuds de Ranvier accélèrent tous les deux la vitesse de transmission des impulsions électrochimiques entre la cellule du nerf rachidien et l'extrémité lointaine de l'axone, en permettant au signal de « sauter » de nœud en nœud plutôt que de se propager plus lentement comme une onde continue. Dans le cas des nerfs moteurs, le signal passe de la moelle épinière au nerf, alors que dans un nerf sensitif, le signal se déplace en sens inverse, de la périphérie vers la moelle épinière.

être envisagés. Les questions clé concernant les antécédents médicaux personnels et familiaux sont les suivantes.

- Les symptômes et observations faites lors de l'examen physique sont-ils similaires des deux côtés du corps ? Les symptômes débutent-ils aux pieds avec un cheminement en montant ? Dans ce cas les symptômes indiquent une « neuropathie distale » (en anglais *length-dependant neuropathy, nt*) : qui affecte les longs nerfs périphériques, en débutant à l'extrémité la plus éloignée.
- Quel a été le rythme d'apparition et de progression des symptômes ? Les neuropathies d'origine génétique, toxique, métabolique, médicamenteuse et vitaminiques tendent à évoluer progressivement et à concerner les nerfs longs, alors que les neuropathies secondaires à une inflammation, une maladie virale, ou un cancer tendent à débiter et évoluer rapidement, ou à progresser par rechutes et rémissions.
- La médication du patient inclut-elle quelque agent pouvant causer une neuropathie ?
- Le patient ou un membre proche de sa famille éprouve-t-il des troubles de la voûte plantaire, des orteils (en marteau, en griffe) ? Ceci peut être une indication de neuropathie héréditaire. Un tiers des neuropathies sont héréditaires.

La neuropathie est réellement un syndrome (ensemble de signes et symptômes) plutôt qu'une maladie. Les neuropathies périphériques ayant de nombreuses causes différentes peuvent se présenter avec des signes et symptômes similaires. La catégorie de neuropathie la plus courante est la neuropathie **des nerfs longs ou neuropathie distale**, mentionnée ci-dessus. Les symptômes apparaissent d'abord dans les pieds, progressent graduellement vers les genoux, puis impliquent les extrémités des doigts. Les patients ont souvent la sensation de porter des bas et d'avoir des gants aux mains. Dans ce type de neuropathies, les symptômes prédominants sont sensoriels, et le patient ressent des engourdissements plus que de la faiblesse. Le diagnostic différentiel inclut les diabètes (le plus courant), la déficience en vitamine B12, la neuropathie associée à une protéine monoclonale, la neuropathie héréditaire, une maladie rénale grave, une neuropathie induite par l'alcool, et l'hypothyroïdisme. Les tests sanguins et urinaires sont destinés à exclure ou confirmer la présence d'une ou plusieurs de ces causes.

Différents types de tests neurologiques peuvent être réalisés pour aider à la détermination du diagnostic, et ces tests peuvent cibler les fibres nerveuses longues ou courtes. L'étude de la conduction nerveuse et l'électromyographie sont utiles pour déterminer les anomalies des fibres longues. L'étude de la conduction nerveuse évalue l'intégrité des nerfs moteurs et sensoriels, et s'il existe des anomalies, détermine si ce sont les axones ou leurs gaines de myéline qui sont endommagés. Si ce sont les axones, les réponses sont plus faibles : l'amplitude du signal est

réduite car il y a moins de fibres intactes pour le transporter. Si ce sont les gaines de myéline, les réponses sont plus lentes. L'électromyographie nécessite le placement par le neurologue de petites aiguilles dans les muscles, dans les régions concernées, afin d'évaluer la répartition de la neuropathie parmi les axones et sa sévérité. Des confirmations de la démyélinisation peuvent également être obtenues. Il existe plusieurs tests utilisés pour les fonctions des petits nerfs. Les tests sensoriels quantitatifs utilisent des instruments spéciaux pour fournir des informations plus détaillées que les tests simples réalisés par le neurologue durant l'examen physique. Ces tests sont particulièrement subjectifs car le patient répond par oui ou non aux stimuli. Ils sont utiles pour évaluer les seuils sensoriels correspondant aux différents types de fibres : les fibres A- β (vibrations) ; les fibres A- δ (froid) ; et les fibres C (douleur et chaleur).

Du fait que la sensibilité aux stimuli dans les pieds diminue en fonction de l'âge et de la taille du sujet, les valeurs normales de référence varient en fonction de ces deux paramètres. Les résultats de tests sont utiles pour évaluer la situation initiale et la réponse au traitement. L'examen approfondi des réflexes autonomes (tel que pratiqué par la Mayo Clinic) inclut une batterie de tests pour évaluer la transpiration, la réponse cardiaque durant la respiration profonde, le rythme cardiaque ainsi que la tension artérielle en réponse à une situation ou l'expiration rencontre une résistance, ainsi que le rythme cardiaque et la tension artérielle en réponse aux manœuvres sur table basculante. Un test de transpiration thermorégulatrice donne une bonne image de la production transpiratoire de tout l'organisme. Une biopsie de la peau, qui implique de faire de petits prélèvements examinés avec des colorants spéciaux permettant par examen microscopique d'identifier et compter les fibres nerveuses démyélinisées qui s'étendent de la surface du derme vers l'épiderme. Le nombre de fibres nerveuses devrait décroître dans la neuropathie des petites fibres, mais la technique est sujette à des erreurs d'échantillonnage et n'indique pas la cause de la neuropathie. Une biopsie du nerf permet de détecter les dommages subis par les fibres longues et, à un certain degré, les fibres courtes, en donnant des informations concernant la cause de la neuropathie. Pratiquée à la Mayo Clinic dans des cas sélectionnés, elle consiste à prélever sous anesthésie locale un segment de nerf saphène externe, derrière la cheville ou à l'arrière de la jambe. L'inconvénient de la biopsie du nerf saphène externe est qu'elle laisse en permanence une région du pied engourdie.

MW ET NEUROPATHIE PERIPHERIQUE

La MW peut être associée de différentes façon à une neuropathie périphérique : par la maladie elle-même avec le dépôt d'IgM et d'anticorps anti-myéline, par une cryoglobulinémie (surtout lorsqu'elle est associée à une hyperviscosité), et par une amylose. On a associé pendant

un certain temps la GMSI (Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée) à une neuropathie distale, progressant graduellement, non douloureuse. Les symptômes prédominants sont sensoriels (engourdissements et picotements), mais quelques problèmes d'équilibre (ataxie) et de faibles tremblements ont aussi été notés. Dans la GMSI à IgM on a pensé que la neuropathie était identique à celle de la MW, essentiellement parce qu'il est probable que les cas de GMSI à IgM étaient fusionnés avec les cas de MW lorsque les biopsies médullaires nécessaires à leurs diagnostics n'étaient pas encore pratiquées. Cependant, et alors que les neuropathies associées à des GMSI à IgM et à des MW sont similaires, une récente étude de la Mayo Clinic a montré que l'incidence de la démyélinisation était de 62% chez 73 patients ayant une GMSI à IgM, et seulement de 27% chez ceux ayant une MW.

Le Dr Mauermann a établi que, par contraste avec la GMSI à IgM, la neuropathie liée à la MW a une probabilité plus grande de concerner les axones.

La NP est un symptôme qui concerne jusqu'à 25% des patients MW. L'âge médian de développement de la neuropathie est 65 ans. Elle est plus fréquente chez les hommes (73%) et le symptôme le plus fréquent est l'engourdissement des orteils et du pied (93%). Seulement 7% des patients ont de petits tremblements des mains en posture main tendue ouverte.

Les cryoglobulines (anticorps associé au froid) peuvent apparaître avec la MW. Les NP associées aux cryoglobulines diffèrent de celles de la plupart des patients MW en ce qu'elles sont souvent asymétriques, multifocales et douloureuses. Des lésions cutanées et une atteinte des organes internes peuvent exister. Les fibres amyloïdes qui peuvent apparaître chez certains patients MW, sont composées de chaînes légères d'immunoglobuline monoclonale qui peuvent se déposer dans les nerfs et les petits vaisseaux sanguins alimentant les nerfs. Les symptômes habituels sont ceux d'une NP distale, avec prédominance sensorielle plutôt que faiblesse motrice. Les nerfs autonomes sont habituellement impliqués, provoquant les symptômes décrits plus haut.

CHIMIOThERAPIE ET NEUROPATHIE

Les agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement de la MW peuvent aussi provoquer une NP, ou l'aggraver.

Bortezomib (Velcade) - Dans des essais concernant le myélome multiple et la MW, une NP induite par bortezomib a concerné de 23 à 44% des patients. Une réduction des doses fut nécessaire pour 5 à 8% d'entre eux. Ce type de NP est sensorielle, douloureuse, affecte les mains et les pieds, cependant des symptômes moteurs n'apparaissent que dans une minorité de cas. Elle se développe au cours des trois premiers mois de traitement, et les patients qui ne l'ont pas développée lors du premier cycle de traitement ne la développeront probablement pas

ensuite. Bortezomib peut aussi aggraver une neuropathie préexistante, cependant, la neuropathie s'améliore au cours des semaines suivantes.

Thalidomide – Il existe une corrélation entre le développement d'une NP et le cumul des doses. Cette NP est habituellement associée à des symptômes sensoriels douloureux dans les pieds et des crampes dans les muscles des jambes. Elle s'étend jusqu'aux genoux puis atteint les mains. Elle provoque également une faiblesse modérée. Un arrêt du traitement à son début entraîne une guérison rapide.

Vincristine – Les symptômes se développent chez de nombreux patients au cours des deux premiers mois de traitement. Une paresthésie (picotements) se développe d'abord, débutant fréquemment dans les mains avant de concerner les pieds. Sensation de faiblesse et perte d'autonomie peuvent devenir prépondérantes et handicapantes. La faiblesse s'améliore habituellement rapidement si le traitement est arrêté précocement. De nombreux patients conservent une perte modérée des sensations distales. Le traitement peut être repris ultérieurement à des doses plus faibles.

TRAITEMENT DE LA NEUROPATHIE

Le traitement de la cause sous-jacente peut améliorer la neuropathie. Quelques petits essais de rituximab ont été menés pour réduire les symptômes de NP, avec des résultats thérapeutiques modestes. Etant donné que ce traitement n'est pas dénué d'effets secondaires, il n'est pas recommandé pour les patients ayant une neuropathie modérée.

L'approche globale de la gestion de la douleur pratiquée à la Mayo Clinic implique une évaluation et une planification du traitement interdisciplinaires. La douleur est d'abord évaluée. Elle peut être continue, paroxystique, ou présente comme une sensation douloureuse à des stimuli normalement non douloureux. La cause de la douleur doit être déterminée le mieux possible, et les comorbidités comme les maladies cardiaques, rénales, hépatiques, ou les dépressions, identifiées. Le médecin devrait expliquer le diagnostic, planifier un traitement, et définir une attente réaliste quant aux résultats du traitement. L'objectif est en général de réduire la douleur de moitié.

Les traitements de première intention proposés peuvent être :

- En fin de journée, laisser tremper les pieds dix minutes dans de l'eau froide puis les essuyer (particulièrement pour les patients avec des pieds très sensibles)
- Les agents topiques qui minimisent les effets secondaires systémiques sont un bon choix pour soulager les symptômes modérés du type douleur lancinante, chocs, sensibilité. Ils peuvent inclure

les patchs et gels à la lidocaïne, ou la combinaison gels/crèmes comme amitriptyline/ketamine. Baclofène, clonidine, et lidocaïne peuvent aussi être ajoutés.

- Les antidépresseurs (amitriptyline, nortriptyline, desipramine, Cymbalta, Effexor) et les ligands des canaux calciques (Neurontin, Lyrica).
- Les médicaments antiépileptiques comme carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, topiramate, et acide valproïque.
- Les opioïdes peuvent être employés particulièrement si la douleur est récente et sévère.

cliniques constatés chez les patients MW. Le second est que les lymphoplasmocytes malins peuvent proliférer dans la moelle osseuse et dans d'autres régions du corps. Les lymphoplasmocytes produits par la MW couvrent toute l'étendue du spectre cytologique, depuis de petits lymphocytes jusqu'à des plasmocytes bien formés. Ils peuvent emplir la moelle osseuse et se concentrer dans d'autres endroits du corps, en étant potentiellement capables de les envahir et d'interférer avec leurs fonctions normales.

Un aspect intéressant de la MW est la grande variabilité de la maladie telle qu'elle est constatée chez les différents patients. Bien que les lymphoplasmocytes puissent avoir des profils génétiques et exprimer des protéines de surface similaires, ils peuvent se comporter de différentes façons chez des patients différents. Qu'est-ce qui cause précisément ces différences ? Afin d'aider à trouver la réponse, le Dr Ansell et d'autres scientifiques spécialistes de la MW ont étudié en détail les interactions qui se produisent dans le microenvironnement de la moelle osseuse. L'intérêt s'est récemment focalisé sur une classe particulière de protéines appelées les cytokines.

Les cytokines sont des protéines qui permettent aux cellules de communiquer entre elles. Elles sont secrétées par certaines cellules lorsqu'elles sont exposées à un stimulant spécifique, et déclenchent une réponse si elles sont détectées par d'autres cellules. Les types de réponses peuvent être : une augmentation ou une diminution de la production de composants nécessaires à l'organisme, une croissance et une prolifération, ou le déclenchement de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Comprendre d'où viennent les cytokines et pourquoi elles sont élevées chez les patients MW peut aider à comprendre les raisons pour lesquelles la MW peut présenter tellement de variantes, et peut aussi conduire à de meilleurs traitements.

Selon le Dr Ansell, la concentration de nombreuses cytokines est élevée chez les patients MW, mais le réseau de communication est des plus complexes. Bien que des progrès significatifs aient été accomplis, nous n'en possédons pas encore le schéma d'ensemble. Le Dr Ansell a décrit plusieurs des cytokines les plus importantes dans la MW.

BLyS paraît être l'une des plus importantes et elle est considérée comme le « stimulateur des lymphocytes B ». Comme le sous-entend son nom, cette cytokine est cruciale pour maintenir une production normale de lymphocytes B et d'immunoglobulines. On a découvert qu'un trop faible niveau de BLyS chez la souris entraîne une absence de lymphocytes B et de faibles niveaux d'immunoglobulines. D'autre part, on a pu mettre en évidence le fait que trop de BLyS produit un lymphome chez la souris. Les patients MW tendent à avoir des niveaux élevés de BLyS, et lorsque BLyS est ajoutée dans des cultures de cellules MW, elles secrètent plus d'IgM. BLyS est générée par des cellules non-MW dans le microenvironnement tumoral. BLyS collabore aussi avec d'autres cytokines, notamment IL-6, pour provoquer dans les cultures de cellules MW la

QU'EST CE QUI SOUTIENT LA CROISSANCE ET L'ACTIVITE DES CELLULES CANCEREUSES DANS LA MW ?

Stephen Ansell, M.D., Ph.D.
Mayo Clinic, Rochester, MN



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

Le Dr Ansell débuta sa présentation en décrivant les différentes cellules concernées par la MW : les lymphocytes B et les plasmocytes qui en sont dérivées. Le premier rôle des lymphocytes B normaux est d'identifier les envahisseurs de l'organisme et d'organiser, contre eux, une réponse immunitaire. Une part prépondérante de la réponse immunitaire repose sur la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes. Les

plasmocytes qui sont produits normalement fabriquent les immunoglobulines utilisées dans la réponse immunitaire. Il en existe différents types : les IgG, IgM, IgA, IgD, et les IgE, chacune étant conçue pour détecter et réagir à des antigènes spécifiques trouvés sur - ou produites par - les envahisseurs.

La MW est une maladie que le Dr Ansell décrit comme « Une histoire à deux sujets ». Le premier, c'est que les cellules produites par la MW ne peuvent produire qu'un seul type très spécifique d'IgM (une IgM monoclonale). Alors que l'organisme normal possède des mécanismes contrôlant soigneusement les compositions et quantités d'immunoglobulines produites, la production d'immunoglobulines monoclonales est très faiblement contrôlée chez les patients MW. La quantité importante d'IgM qui en résulte produit nombre des symptômes

production d'IgM à un niveau supérieur à celui obtenu si on n'ajoute que BlyS.

IL6 est une cytokine importante produite en situation inflammatoire, qui cause une prolifération des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes ; elle stimule aussi la prolifération des cellules T. Le niveau d'IL6 est habituellement élevé dans le sérum des patients MW par rapport à un groupe témoin. L'addition d'IL6 dans une culture de cellules MW stimule une production supplémentaire d'IgM. Il est en conséquence important de déterminer ce qui produit une élévation d'IL6 chez les patients MW. IL6 semble être contrôlée, au moins en partie, par une autre cytokine : CCL5 (aussi appelée RANTES). Lorsque CCL5 est ajoutée à une culture de cellules MW, la production d'IL6 augmente. CCL5 est produite à la fois par des cellules du microenvironnement médullaire et par les cellules MW elles mêmes. Une boucle de rétroaction positive est créée, par laquelle le microenvironnement produit CCL5 qui provoque la prolifération de cellules MW et la production d'encore plus de CCL5. En retour, ces cycles de CCL5 favorisent, dans la moelle, une production encore accrue de CCL5 par les cellules stromales.

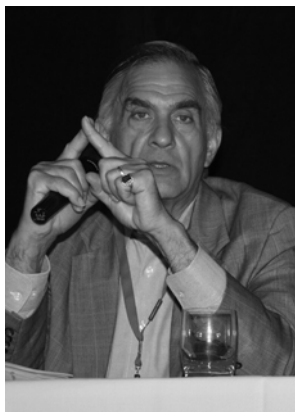
Ainsi, CCL5, IL6, BlyS, et d'autres cytokines sont produites par nombre de cellules du microenvironnement, y compris par les cellules MW elles-mêmes. Il en résulte une sorte de « tempête de cytokines », que le Dr Ansell compare à la situation d'une pièce où tout le monde parle en même temps. Dans ces conditions, l'organisme perd le contrôle du nombre de cellules MW et de la quantité d'IgM produite. L'un des objectifs des recherches du Dr Ansell est de trouver un moyen de « calmer » les cytokines, ou au moins d'interférer avec un élément clé du réseau de communication. « C'est là que résident les opportunités » remarque le Dr Ansell, lorsqu'il se réfère au potentiel de manipulation de BlyS, IL6 et CCL5 pour contrôler le niveau d'IgM des patients MW.

COMPLICATIONS INHABITUELLES DE LA MW ET COMMENT LES TRAITER. EFFETS SUR LE CERVEAU, LA COLONNE VERTEBRALE, LES YEUX ET LES OREILLES

Fred Hochberg, M.D.
Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Le Dr Hochberg a débuté sa présentation avec une requête : elle a fait un appel à l'IWMF et à ses membres

pour travailler avec les cliniciens afin de les aider à établir des critères clairs et codifiés concernant les liens du système nerveux avec la MW. Ces critères détermineraient l'évaluation des traitements et de leurs toxicités, et pourraient aider à expliquer pourquoi les patients ont des troubles tels que migraines, fatigue extrême, dépression, Etourdissements et neuropathies qui ne peuvent être aisément diagnostiqués.



Fred Hochberg, M.D.

Le syndrome de Bing-Neel (BNS) est défini comme une MW qui affecte le système nerveux central, constitué du cerveau et de la moelle épinière. Il a été initialement décrit en 1936 par deux médecins Suédois, les docteurs Jens Bing et Axel Neel, plusieurs années avant que le docteur Jan Waldenström ne décrive pour la première fois la maladie qui porte son nom. Ces premiers cas démontraient l'infiltration de lymphoplasmo-

cytes dans le cerveau et la moelle épinière, bien que le processus sous-jacent de la maladie soit alors encore inconnu.

Le syndrome de Bing-Neel est un trouble rare, et le Dr Hochberg et ses collègues ont étudié les quelques cas décrits dans la littérature médicale. Jusqu'à maintenant le BNS n'a pas été bien classifié ; cependant, le Dr Hochberg a présenté et décrit un nouveau système de classification pour cette pathologie.

Dans le syndrome de Bing-Neel de type A on trouve des cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle épinière, le cerveau et les méninges (le système de membranes qui recouvre moelle épinière et méninges) alors que dans le type B on ne rencontre pas ces cellules mais qu'il résulte plutôt de l'action de l'anticorps IgM sur la conduction des fibres nerveuse du cerveau – en d'autres termes, d'un effet auto-immun de l'IgM. La plupart des cas de BNS décrits jusqu'ici ont été de type A. Les symptômes du BNS peuvent être : maux de tête, changements cognitifs et de la personnalité, hallucinations visuelles, troubles de la parole, épisodes critiques, modifications de la marche et altération des fonctions de la main. Ces symptômes peuvent apparaître même lorsque l'envahissement médullaire de la MW est stable.

Pour établir la présence d'un syndrome de Bing-Neel et son type (qui est important pour déterminer le traitement approprié), certaines études diagnostiques sont nécessaires. Premièrement, le patient doit avoir un diagnostic confirmé de MW au moyen de tests sanguins, biopsie médullaire et autres procédures standard. Puis le liquide rachidien doit être examiné pour rechercher la présence de lymphoplasmocytes ou d'immunoglobulines. Cet examen doit comporter des tests plus sophistiqués : cytométrie de flux et immunohistochimie. Troisièmement, on devrait réaliser une IRM du cerveau et de la moelle épinière pour

rechercher la présence de nodules tumoraux ou d'épaississements, ou pour visualiser les régions du cerveau où la conduction est modifiée.

Le traitement du syndrome de Bing-Neel de type A pourrait utiliser : chimiothérapie ou radiothérapie localisée. Parce que de nombreux types de chimiothérapies sont incapables de traverser la barrière hémato-encéphalique, le Dr Hochberg emploie methotrexate dans sa pratique et a obtenu de bons résultats, atteignant un taux de réponse de 70-75%. Pour les patients résistant au méthotrexate, il a utilisé Alimta (pemetrexed) avec quelque succès. Le but du traitement est de réduire le nombre de lymphoplasmocytes dans le système nerveux central, sinon de les éliminer.

Les patients atteints d'un syndrome de Bing-Neel de type B, qui n'ont pas de lymphoplasmocytes dans le cerveau ou la moelle épinière, ne tireraient pas bénéfice de ce traitement. Ils doivent être traités pas plasmaphèreses pour réduire la circulation d'IgM, ainsi que par chimiothérapie pour réduire la charge tumorale globale et réduire la production d'IgM.

Le Dr Hochberg réitéra sa conviction que nous avons besoin d'études prospectives sur le syndrome de Bing-Neel. De telles études offriraient différents avantages :

- elles pourraient identifier des facteurs pronostiques sur les risques pour le système nerveux dans la MW.
- elles pourraient servir de modèles pour étudier le mouvement des lymphoplasmocytes au travers de la barrière hémato-encéphalique.
- dans le syndrome de Bing-Neel de type B (causé par l'anticorps), il devrait être possible de développer un test sanguin pour le détecter et en prendre la mesure.
- on pourrait élaborer une définition plus significative du syndrome de Bing-Neel.

LA PLASMAPHERESE : QU'EST-CE QUE C'EST?

Jeffrey Winters, M.D.
Mayo Clinic, Rochester

« Plasmaphérèse » est dérivé du mot grec «aphérèse» qui signifie «séparer», «prendre par la force», ou «enlever» - et c'est la façon générale par laquelle toute procédure d'aphérèse agit - le sang est totalement retiré du corps, introduit dans une machine où divers composants sont séparés, puis tout le reste est réinjecté. Le composant retiré peut être transfusé à une autre personne, comme dans le cas des produits de transfusion sanguine, il peut être reperfusé plus tard, comme dans le cas d'une collecte de cellules souches, ou il peut être détruit parce qu'il est néfaste pour l'organisme.

Bien que la dialyse soit considérée comme semblable à un échange plasmatique, elle en diffère par des éléments importants. Dialyse et aphérèse retirent des composants sanguins et peuvent nécessiter un cathéter veineux central ; cependant la dialyse utilise des filtres pour séparer les composants sanguins en fonction de leurs dimensions, là où l'aphérèse utilise la centrifugation pour enlever les plus denses, comme les cellules sanguines ou l'IgM par exemple. Chaque procédé utilise différents anticoagulants. Le Dr Winters dit que le terme « plasmaphérèse » - bien qu'utilisé communément dans le cadre de la MW - est en réalité un « échange plasmatique ». Dans cet échange, le plasma prélevé est remplacé par une autre substance, alors qu'en plasmaphérèse, le plasma prélevé n'est pas remplacé mais pompé au travers d'une colonne pour le « nettoyer » avant de le restituer au patient.



Jeffrey Winters, M.D.

Dans l'aphérèse, la centrifugation dissocie le sang en fonction de la densité de ses différentes composantes, le plasma étant le moins dense. Après séparation, les composants individuels peuvent être prélevés. Dans le cas de l'échange plasmatique pour une MW, le plasma (qui contient l'IgM) est rejeté et le reste du sang restitué au patient. Le plasma rejeté doit être remplacé de façon à maintenir le volume sanguin

initial, et le fluide de remplacement peut être l'un des trois produits suivants : albumine purifiée, plasma frais congelé, ou hydroxyethyl-amidon (un produit synthétique). Aux Etats-Unis, l'équivalent du volume de plasma est remplacé durant un échange plasmatique. Le Dr Winters a utilisé l'exemple d'un patient ayant un volume sanguin total de 5 litres, dont environ la moitié est du plasma. En conséquence, durant l'échange plasmatique 2,5 litres de plasma de ce patient seront retirés. Etant donné que le plasma contient d'importantes substances, comme les facteurs de coagulation, ces substances bénéfiques sont malheureusement retirées aussi durant l'échange.

Dans la MW, l'échange plasmatique est principalement utilisé pour réduire les signes et symptômes de l'hyperviscosité (densité trop élevée du sang) causés par la dimension des molécules d'immunoglobulines.

Les signes caractéristiques de l'hyperviscosité sont :

- Des saignements du nez, de la bouche, des troubles du transit gastro-intestinal
- Une rétinopathie (hémorragies et varices des vaisseaux rétiniens)
- Des symptômes neurologiques - maux de tête, confusion, étourdissements, vertiges, troubles visuels, somnolence, coma, attaque cérébrale,
- Crise cardiaque
- Insuffisance respiratoire
- Fatigue

- Neuropathie périphérique
- Perte d'appétit

Les symptômes d'hyperviscosité sont généralement constatés lorsque le niveau d'IgM atteint ou dépasse 30g/L. La viscosité sérique normale est d'environ 1,4/1,7 centipoises, et la plupart des symptômes apparaissent vers 6/7 centipoises. Cependant les symptômes d'hyperviscosité dépendent aussi de l'état du réseau veineux, et certains patients avec un bon système vasculaire peuvent ne pas avoir de symptôme avant que leur viscosité soit plus élevée. Le Dr Winters confirma que la nécessité d'un échange plasmatique devait être basée sur des symptômes, non sur des mesures de viscosité.

L'amélioration des symptômes consécutifs à un échange plasmatique est habituellement rapide, quelquefois après un seul traitement, et leur durée dépend de la rapidité de production d'IgM par les cellules cancéreuses. L'échange plasmatique a un effet temporaire et on l'utilise habituellement en conjonction avec une chimiothérapie, dans l'espoir que celle-ci réduira la charge tumorale avec effet de réduire la production d'IgM. Certains patients qui sont chimio réfractaires peuvent être traités sur le long terme avec des échanges plasmatiques. C'est une procédure médicale invasive, et des réactions se produisent dans environ 5% des cas. Les réactions suivantes ont été notées :

- allergie ou fièvre provoquée par le remplacement du fluide
- réaction à l'anticoagulant
- chute de tension avec évanouissement
- réaction au plasma frais congelé
- complications liées à la pose d'un cathéter veineux central

Le Dr Winters a aussi fait des suggestions pour que l'échange plasmatique se déroule dans une atmosphère calme. Les patients doivent indiquer à leurs médecins s'ils ont eu des réactions transfusionnelles ou s'ils prennent des ECA (*enzyme de conversion de l'angiotensine, médicaments destiné à réguler la pression sanguine*, nt) ; il est préférable de boire et manger et d'aller aux toilettes juste avant l'échange (la procédure demande environ une heure) ; il vaut mieux porter des chemises à manches courtes ainsi que des vêtements amples. Le Dr Winters recommande aussi aux patients qui doivent subir un échange plasmatique de demander s'ils ont vraiment besoin d'un cathéter veineux central - si c'est ce qu'on leur a proposé - lui préfère, personnellement, utiliser les veines périphériques tant que c'est possible. Les patients devraient également demander si le plasma frais congelé est nécessaire, car il a tendance à provoquer plus de réactions que l'albumine. Si l'albumine est diluée avec du sérum physiologique avant le remplacement, elle ne devrait pas l'être au-delà de 30%.

MEDECINE COMPLEMENTAIRE ET ALTERNATIVE

Guy Sherwood, M.D.



Guy Sherwood, M.D.

Les traitements alternatifs et complémentaires (TAC) (*en anglais CAM, complementary and alternative medicine*, nt) sont un ensemble de divers systèmes médicaux et de santé, de pratiques et de produits qui ne sont généralement pas considérés comme faisant partie de la médecine traditionnelle occidentale ; cependant, les frontières entre TAC et médecine conventionnelle ne sont pas figées, et évoluent avec le temps.

Environ 20-30% d'Américains, dont de nombreux patients atteints du cancer, dépensent annuellement \$35 milliards en TAC, ce qui indique l'accroissement de sa popularité et de son utilisation.

La partie « complémentaire » des TAC se réfère à son emploi **en accompagnement** de la médecine conventionnelle, alors que la partie « alternative » **se substitue** à celle-ci. Le Dr Sherwood souligna qu'il était très favorable à l'emploi de certains traitements complémentaires et, que, en fait, il pratique l'acupuncture pour soulager la douleur de ses patients. Cependant, il pense que les médecines alternatives sont plus problématiques, car pour nombre d'entre elles il n'y a pas de preuves de leur efficacité et elles ne reposent sur aucune base scientifique.

La médecine « intégrative » est un autre terme qui se réfère à l'emploi de la médecine conventionnelle en même temps que des TAC pour lesquels il existe une évidence de sécurité et d'efficacité ; et le Dr Sherwood estime que la médecine intégrative est la voie du futur, particulièrement pour le cancer. Plusieurs centres médicaux majeurs incluent maintenant la médecine intégrative dans leurs soins cliniques.

Le Dr Sherwood expliqua qu'il existait plusieurs catégories de TAC :

- les **produits naturels**, incluant phytothérapie, suppléments alimentaires, probiotiques
- la **médecine corps-esprit**, incluant méditation, visualisation mentale, yoga, acupuncture
- les **manipulations et pratiques corporelles**, incluant kinésithérapie, ostéopathie, massage

- les **guérisseurs traditionnels**, incluant les *medicine men* des Indiens d'Amérique, les chamanes,
- la **médecine énergétique**, incluant la thérapie par aimants, cristaux, lumière, réflexologie
- la **médecine holistique**, incluant la médecine chinoise traditionnelle, l'homéopathie, la naturopathie, la médecine ayurvédique de l'Inde

Aux Etats-Unis, le *Dietary Supplement Health and Education Act* définit les compléments alimentaires, fixe les règles d'étiquetage des produits, les limites d'efficacité revendiquées, et les contours réglementaires de qualité et sécurité, qui diffèrent de ceux des médicaments. L'*U.S. Food and Drug Administration* n'examine pas la sécurité et l'efficacité d'emploi des compléments alimentaires. Le Dr Sherwood a ensuite exposé quelques uns des différents types de TAC énumérés ci-dessus, pour ceux à qui ils ne seraient pas familiers.

La médecine corps-esprit se concentre sur le cerveau, le corps et les comportements, utilisant l'esprit pour influencer le corps et améliorer la santé. La méditation est par exemple une façon pour le pratiquant de concentrer son attention ou de maintenir une posture particulière afin de détendre le corps et l'esprit. La visualisation mentale nous rend capables de visualiser une image afin de faire survenir la réponse corporelle désirée – par exemple un patient MW peut imaginer rituximab en train d'attaquer et détruire ses cellules cancéreuses. Le yoga et le tai-chi sont des techniques basées sur des mouvements utilisés pour la méditation et la relaxation. L'acupuncture est la stimulation de points spécifiques du corps en les piquant avec des aiguilles ; cette technique est utilisée pour soulager les douleurs, particulièrement les douleurs musculo-squelettiques, et le stress. Bien que plusieurs de ces techniques puissent ne pas avoir d'effets physiques directement mesurables, leur capacité à détendre l'esprit et réduire le stress peut conduire à une amélioration globale des fonctions physiques et mentales.

La médecine énergétique est basée sur la manipulation des champs énergétiques, tels que les champs magnétiques ou les champs lumineux, pour soigner l'esprit et le corps.

L'homéopathie, qui a été développée en Europe, cherche à stimuler la capacité d'autoguérison de l'organisme en lui donnant de petites doses hautement dilués de produits qui, à doses plus grandes, provoqueraient la maladie ou ses symptômes. Le Dr Sherwood a exprimé ses réserves personnelles concernant ce type de thérapie TAC, car il estime qu'elle ne s'appuie pas sur une théorie scientifique.

La naturopathie, qui est également originaire d'Europe, vise à soutenir la capacité d'autoguérison de l'organisme au moyen de régimes alimentaires et de changements du mode de vie, par exemple par des plantes, des massages et des manipulations articulaires.

Il existe plusieurs arguments pour ou contre les thérapies TAC. Les opposants citent le manque de preuves scientifiques de leur efficacité, les prétentions excessives de certains praticiens, l'absence de réglementation par la FDA, et la croyance que les TAC reposent sur un « effet placebo » (sensation d'un bénéfice provenant du fait qu'un

traitement est prescrit). Les partisans des TAC arguent du fait que la médecine traditionnelle a échoué dans le domaine des maladies chroniques en partie dues aux conséquences des styles de vie, que la totalité de la personne et pas seulement la maladie doit être traitée, et que les TAC aident l'organisme à se guérir lui-même, en encourageant le patient à jouer un rôle actif pour sa propre santé.

La communauté médicale semble s'ouvrir progressivement à l'emploi de certaines modalités de TAC. Etant donné que les maladies chroniques sont responsables de 75% de toutes les dépenses de santé, il existe un besoin de se concentrer sur la prévention par la modification des styles de vie, qui est un principe important de la médecine complémentaire. Il existe aussi une reconnaissance croissante de l'intérêt d'associer les ressentis, les attitudes et les capacités innées de guérison au traitement du patient. Le Dr Sherwood affirma que nous avons l'obligation, étant donné la façon dont les patients considèrent les TAC, de faire nos propres investigations, d'être sûrs que nous ne causons pas de dommages, et que nous ne nous faisons pas « embobiner ». Il recommanda deux sites web pour ceux qui désirent s'informer sur les TAC :

National Center for Complementary and Alternative Medicine – www.nccam.nih.gov

Natural Standard (for herbal medicines) – www.naturalstandard.com

GREFFE DE CELLULE SOUCHE ET MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

Rafat Abonour, M.D.

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN

La greffe de cellule souche est largement utilisée pour le myélome multiple et fréquemment pour le lymphome non-hodgkinien. Nous pouvons extrapoler pour la MW nombre d'informations que nous avons sur la greffe, tant pour le myélome que pour le lymphome.

Une greffe de cellule souche permet d'administrer une chimiothérapie agressive, active contre des cellules MW, en permettant de re-ensemencer ou repeupler la moelle osseuse pour qu'elle puisse surmonter les « dommages de guerre » causés par le traitement agressif. Les cellules souches sont utiles parce qu'elles ont la capacité de se renouveler continuellement et parce qu'elles peuvent se différencier en n'importe quel type de cellules du sang - leucocytes, globules rouges et plaquettes sanguines.

On est capable d'identifier les cellules souches par un marqueur superficiel spécial appelé CD34 et on peut les

recueillir, les stocker et les re-transfuser au patient postérieurement.

Le Dr Abonour a expliqué ce que sont les deux catégories principales de greffes de cellule souche : autologue et allogénique.

La greffe autologue utilise les propres cellules souches du patient. Son but est de sauver



Rafat Abonour, M.D.

la moelle osseuse après une chimiothérapie létale pour la moelle ou après une irradiation. Elle est généralement bien tolérée avec un faible taux de mortalité (< 5 %) et la prise de greffe ou "ré-ensemencement" survient généralement dans les 10-14 jours après la greffe.

La greffe allogénique utilise les cellules souches d'un donneur, apparenté ou non, ou provenant du sang de cordon ombilical. Elle peut être

myéloablative (après une chimiothérapie intensive) ou non-myéloablative (chimiothérapie moins forte) et elle est associée à un risque plus élevé de mortalité.

Les cellules souches peuvent être recueillies à partir de plusieurs sources :

- **sang périphérique** – les cellules souches sont mobilisées (c'est à dire qu'elles quittent la moelle et entrent dans le système sanguin) en utilisant la chimiothérapie, des facteurs de croissance comme G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) facteur de croissance granulocytaire, ou une combinaison des deux. Le recueil périphérique de cellules souches est associée à une prise de greffe plus rapide et il est plus avantageux financièrement.

- **moelle osseuse** - peut être utilisée si le recueil de cellules souches périphériques échoue ou dans le cas d'une greffe pédiatrique.

- **sang de cordon ombilical** - généralement utilisé pour les enfants mais assez peu souvent chez les adultes, principalement parce que le nombre de cellules souches dans le sang de cordon est relativement faible.

Un patient qui doit subir une greffe aura besoin d'un bilan très approfondi qui permette de déterminer à l'avance la pertinence de la greffe. Le bilan inclut l'examen des antécédents ainsi qu'un examen physique complet, les antécédents infectieux (par exemple, vérifier l'exposition antérieure à certains virus), des tests des fonctions pulmonaires, électrocardiogramme, échocardiogramme, radiographie thoracique et clearance de la créatinine. Dans le cas de greffe autologue, la mobilisation des cellules souches interviendra alors, avec la chimiothérapie, des facteurs de croissance, ou les deux; le recueil des cellules souches est effectué par cytophérèse (*technique de prélèvement de certains composants sanguins au moyen d'un séparateur de cellules automatisé avec restitution des autres éléments cellulaires* nt). Ensuite le patient reçoit un régime de conditionnement par chimiothérapie à haute

dose, une irradiation, ou les deux, pour détruire les cellules cancéreuses; il reçoit ensuite ses cellules souches par transfusion. Il est ensuite étroitement surveillé pendant la prise de greffe, puis fait l'objet d'un suivi de long-terme.

La procédure pour la greffe allogénique est identique sauf la mobilisation et la collecte de cellules souches puisqu'il les reçoit d'un donneur.

Pendant la prise de greffe, on entoure les patients de beaucoup de soins à cause des effets secondaires de la chimiothérapie à haute dose et des dommages causés à la fonction immunitaire. Des anti-émétiques sont administrés pour contrôler les nausées et les vomissements, ainsi que des analgésiques pour les mycoses (plaies de la bouche). À cause de la suppression du système immunitaire, l'infection est un souci majeur pendant cette période; donc, les patients reçoivent des médicaments prophylactiques antimycosique, antibactérienne et anti-virale. La plupart des greffes se déroulent en milieu hospitalier et le contrôle 24/24 heures par un personnel soignant expérimenté est habituel, bien que certaines greffes puissent être faites dans le contexte de consultations externes.

Un patient peut choisir d'avoir seulement le recueil des cellules souches et qu'elles soient stockées jusqu'au moment où une greffe sera nécessaire. Les cellules souches peuvent être stockées pendant 20 ans ou plus à -126 ° C dans des conditions particulières (*en France, à -150°, en vapeur d'azote*, nt).

Le Dr Abonour a aussi expliqué les types différents de greffes allogéniques . Les allogreffes sont habituellement plus utilisées pour la leucémie que pour le lymphome.

Dans une greffe myéloablative on utilise une chimiothérapie à haute dose, l'irradiation ou les deux, dans le but de détruire complètement la moelle osseuse du patient. Ce type d'allogreffe connaît un taux de mortalité important, proche de 30%. La technique de greffe non-myéloablative a été développée avec le souci de réduire la mortalité, (appelé aussi greffe « d'intensité réduite » ou « mini-allo »greffe). Dans ce régime, la chimiothérapie ou l'irradiation sont moins intenses parce que leur but n'est pas de nettoyer complètement la moelle osseuse du receveur, mais seulement de "faire de la place" pour les cellules souches du donneur. Les cellules du donneur identifieront alors les cellules du receveur, y compris les cellules cancéreuses, comme étrangères et les tueront. Les greffes haplo-identiques utilisent un donneur qui est à moitié compatible seulement avec le receveur (*s'il est impossible de trouver un donneur compatible, apparenté ou non, on peut dans certains cas avoir recours aux parents ou à la fratrie*, nt), et le sang de cordon ombilical peut aussi être utilisé pour l'allogreffe, comme indiqué ci-dessus.

Un des problèmes principaux avec n'importe quel type d'allogreffe est que les cellules du donneur vont considérer les cellules du patient receveur comme étrangères et attaqueront différents tissus ou organes du receveur – un état appelé maladie du greffon contre l'hôte. Les complications de cet état peuvent être très sérieuses et c'est une cause principale de mortalité après la greffe.

Le Dr Abonour a déclaré que la greffe autologue pouvait être réalisée chez des patients septuagénaires, leur état général de santé étant plus important que leur âge pour déterminer la pertinence d'une greffe, dans chaque cas. En ce qui concerne la greffe allogénique, on est plus restrictif et il n'est pas habituel de l'envisager sur des patients au-delà de 55 à 60 ans.

Le Dr Abonour a passé en revue les statistiques de survie de plusieurs études américaines et européennes sur les greffes, tant autologues qu'allogéniques, dans la MW. Il en a conclu que l'autogreffe de cellule souche est une option raisonnable pour des patients avec une MW en rechute ou réfractaire et elle devrait être sérieusement envisagée après la première rechute de traitement. La greffe de cellule souche allogénique est associée à une mortalité élevée liée au traitement et bien qu'elle procure des taux importants de très longues réponses, on ne devrait pas l'envisager en dehors des expérimentations cliniques ou pour des patients en cas de maladie précoce et indolente.

TRAITEMENTS NOUVEAUX ET EMERGENTS POUR LE LYMPHOME INDOLENT

*Stéphanie Gregory, M.D.
Rush University Medical Center, Chicago, IL*



Stephanie Gregory, M.D.

Contrairement à beaucoup d'autres types de cancers, la fréquence du lymphome non-hodgkinien augmente, avec approximativement 4 % de toutes les formations cancéreuses classées comme non-hodgkiniennes. La plupart des lymphomes non-hodgkiniens proviennent des lymphocytes B et moins de 2 % d'entre eux sont des MW. En raison de meilleurs traitements, principalement rituximab, environ 700 000

patients vivent aujourd'hui avec un lymphome non-hodgkinien. La plus forte incidence se situe aux environs de 70 ans, en grande partie parce que c'est une maladie du système immunitaire - l'accumulation d'expositions aux pesticides, aux engrais, aux maladies bactériennes et virales diverses sur la durée d'une vie peut mener à la dérégulation du système immunitaire et au développement de pathologies du système immunitaire comme le cancer. Les lymphomes non-hodgkiniens sont habituellement

classés en deux types : agressifs et indolents. Les lymphomes agressifs, comme le lymphome diffus à grandes cellules B, peuvent être guéris, mais exigent que le traitement soit rapide pour être efficace. Les lymphomes indolents, y compris la MW, sont généralement incurables, mais à croissance lente. Le Dr Gregory a souligné que les lymphomes indolents ne devraient pas être traités à moins qu'un patient ne soit symptomatique; un dommage potentiel est associé à la toxicité de beaucoup de traitements actuels, y compris le développement de formations cancéreuses secondaires liées au traitement, comme la leucémie aiguë.

Les facteurs de risque pour le lymphome non-hodgkinien incluent les éléments suivants : maladie de déficience immunitaire (comme le SIDA), maladies autoimmunes (lupus, polyarthrite chronique évolutive), greffe d'organe, exposition aux produits chimiques et/ou aux pesticides, irradiation et exposition bactérienne ou virale. Tous ces éléments peuvent avoir un effet défavorable sur le système immunitaire parce qu'ils peuvent entraîner une défaillance du système immunitaire ou sa dérégulation.

Pour évaluer ou classer un lymphome, il est nécessaire de réaliser un certain nombre de tests, y compris la recherche des antécédents, un examen clinique complet, des examens de laboratoire : hémogramme détaillé, dosage de la lactate deshydrogénase, niveau de beta-2 microglobuline et les électrolytes du sérum, les tests hépatiques et d'exploration de la fonction rénale; une biopsie de moelle osseuse avec cytométrie de flux et des scanners de l'abdomen, du bassin et du thorax.

Le type de traitement choisi pour un patient particulier est basé sur les résultats des examens indiqués précédemment, aussi bien que sur le sous-type de lymphome non-hodgkinien, sa rapidité de développement, le stade de la maladie (localisée, éloignée, généralisée) et différents facteurs pronostiques.

La MW, du fait que c'est un cancer de la moelle osseuse, est une maladie de stade IV; cependant, le stade, pour les formations cancéreuses hématologiques n'a pas la même signification pronostique que pour les formations cancéreuses solides.

Les traitements peuvent comporter : chirurgie (utilisé principalement pour le diagnostic), irradiation (d'utilisation limitée), chimiothérapie, immunothérapie et thérapie ciblée. La thérapie ciblée est le type de traitement le plus nouveau et elle est basée sur des drogues "intelligentes" conçues pour interagir avec une cible biologique spécifique exprimée sur les cellules cancéreuses.

Le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, une alliance de 21 centres du cancer (américains, nt) leaders mondiaux, a publié un guide pratique de traitement pour les lymphomes non-hodgkinien indolents, mais les traitements restent toujours très individualisés parce qu'il n'y a pas de traitement standard qui s'applique à tous les cas. Les médecins doivent aussi être conscients que chaque fois qu'un lymphome indolent redevient actif il y a une

possibilité que la maladie se soit transformée en un type de lymphome plus agressif.

Les agents de traitement émergents peuvent agir de plusieurs façons. Le Dr Gregory a présenté une vue d'ensemble de la façon dont ces thérapies plus récentes agissent et donné des exemples.

Certains de ces produits affectent le microenvironnement de la tumeur, qui est constitué de cellules et de composés chimiques qui entourent et "baignent" la cellule tumorale. Les IMiDs ou drogues immunomodulatrices constituent une de ces catégories de traitement, tel lenalidomide (Revlimid), un dérivé de la thalidomide.

Dans le secteur de chimiothérapie plus traditionnelle, une drogue plus récente utilisée est bendamustine, qui est en réalité une vieille drogue développée en Allemagne de l'Est. On s'est aperçu que la combinaison de bendamustine et rituximab était plus efficace et moins toxique que la thérapie R-CHOP.

Les agents qui ciblent les marqueurs superficiels incluent rituximab et la génération plus récente d'anticorps anti-CD20, aussi bien qu'anti-CD22, anti-CD40 et des anticorps anti-CD37.

Rituximab cible les lymphocytes B, y compris les lymphocytes B malins de la MW en s'attachant à une extrémité de l'antigène CD20 à la surface du lymphocyte et il mobilise les cellules immunitaires de l'organisme lui-même, pour les attacher à l'autre extrémité. Ces cellules immunitaires détruisent alors le lymphocyte B. Les traitements plus récents de type rituximab (ofatumumab, GA-101, veltuzumab, ocrelizumab, AME-133v, PRO-131921, IMMU-106) ont été "humanisées" pour ressembler encore plus à des anticorps humains et semblent être plus puissants et plus efficaces pour activer le système immunitaire de l'organisme. Ces anticorps peuvent aussi être conjugués (attachés) à d'autres substances comme des radio-isotopes ou des toxines qui pénètrent dans le lymphocyte B et le détruisent plus efficacement. Des exemples de telles drogues conjuguées aux radio-isotopes sont fournis par Zevalin et Bexxar. Le groupe du Dr Gregory à la *Rush University* a traité plus de 1 000 patients avec Zevalin ou Bexxar. Le Dr Gregory a aussi mentionné un nouvel agent anti-CD22, appelé inotuzumab ozogamicin, qui est conjugué à un agent cytotoxique (qui détruit la cellule) appelé calicheamicin et a obtenu de bons résultats dans ses études sur des patients qui avaient un lymphome folliculaire.

Les drogues des voies intracellulaires sont les thérapies ciblées qui inhibent les signaux de transduction de la cellule cancéreuse qui permettent à celle-ci de se développer sans contrôle. Ces drogues comprennent les inhibiteurs du protéasome comme bortezomib (Velcade) et carfilzomib plus récent; la famille des inhibiteurs de Bcl-2 qui incluent la *Bruton's tyrosine kinase* (Btk) et des inhibiteurs de SYK; les inhibiteurs de mTOR comme everolimus et temsirolimus; et les inhibiteurs de PI3K comme CAL-101. La plupart de ces drogues se présentent sous forme orale et ont moins d'effets secondaires toxiques que les traitements plus anciens.

SEQUELLES MOLÉCULAIRES ET FONCTIONNELLES DE LA VOIE PI3K/AKT/MTOR DANS LA MW

Aldo M. Roccaro, M.D., Ph.D.
Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA



Aldo M. Roccaro, M.D., Ph.D.

Le Dr Roccaro a exposé les résultats de plusieurs études sur une série de nouvelles drogues qui ont été conçues pour corriger le signal de transduction moléculaire PI3K/Akt/mTOR dans les cellules MW. Dans les cellules MW, les défaillances de cette voie entraînent l'augmentation du nombre de cellules et leur prolifération tout comme elles abaissent le taux d'apoptose (mort programmée) des cellules. En corrigeant cette voie de transduction du signal,

les drogues que le Dr Roccaro a évoquées permettent aux cellules de mourir à un taux normal, les empêchant ainsi de former des tumeurs et de se multiplier.

A partir de cette constatation et compte tenu de notre compréhension actuelle de ce qu'est le signal de transduction PI3K/Akt/mTOR, le Dr Roccaro et d'autres chercheurs à l'Institut du Cancer Dana-Farber ont évalué trois drogues qui ciblent spécifiquement Akt et mTOR. Ces drogues sont: perifosine, RAD-001 et NVP-BEZ235. perifosine est un inhibiteur d'Akt, RAD-001 inhibe mTOR et NVP-BEZ235 inhibe aussi bien Akt que mTOR. Le Dr. Roccaro et des membres de son laboratoire ont découvert, au cours d'études précliniques, que perifosine était capable d'interdire la prolifération des cellules MW sans endommager les cellules normales du sang. Dans une expérimentation clinique de phase II de patients avec une MW en rechute, la maladie a progressé chez seulement 11% des patients. Ces résultats sont prometteurs et indiquent que perifosine peut être un autre outil efficace dans le combat contre la MW.

Dans des essais précliniques, RAD-001 a inhibé avec succès la croissance des cellules MW, même quand on a fait le test dans un environnement imitant celui de la moelle osseuse. Cet environnement leur convient parce que les cellules MW sont encouragées à proliférer par des cytokines que secrètent les cellules stromales de la moelle osseuse. (*Les cellules stromales de la moelle fournissent un support structurel et fonctionnel aux cellules hématopoïétiques.* nt) Dans une expérimentation clinique

de phase II de RAD-001, 70 % de patients ont répondu au produit, indiquant que cette nouvelle drogue pourrait être une nouvelle thérapie efficace pour la MW.

Le Dr. Roccaro a parlé du composé NVP-BEZ235 (un inhibiteur tant d'Akt que de mTOR). Des résultats précliniques indiquent que la drogue inhibe la prolifération des cellules MW par apoptose et rupture du cycle cellulaire normal, sans endommager les cellules normales. En outre, on a constaté aussi que NVP-BEZ235 inhibait la croissance des cellules MW même dans le contexte du microenvironnement de moelle osseuse. Le Dr Roccaro s'attend à ce que cette nouvelle drogue entre en expérimentations cliniques de phase II dans quatre à cinq mois.

Le Dr Roccaro a aussi mentionné la faible régulation de PTEN dans les cellules MW comme une autre raison de leur expansion non contrôlée. (*Le gène PTEN est impliqué dans le contrôle tumoral. Il participe à la régulation du cycle de division cellulaire en empêchant les cellules de se diviser trop facilement et de façon incontrôlée, nt*)

Dans la cellule normale, PTEN agit comme un régulateur négatif de l'action tant d'Akt que de mTOR et peut donc être vu comme un inhibiteur de tumeur. Cependant, les cellules MW contiennent des niveaux de PTEN inférieurs à ceux des cellules normales. Ces niveaux de PTEN bas ont été examinés par le laboratoire du Dr Roccaro et peuvent être partiellement expliqués en termes de microARN (miRNAs).

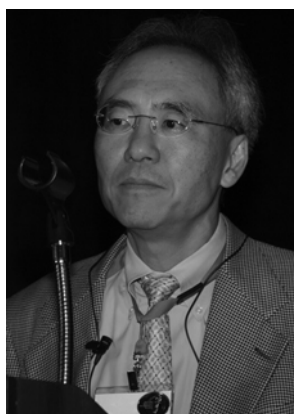
Les microARN sont de petites molécules d'acide ribonucléique non-codées qui agissent comme des régulateurs négatifs ou des silencieux de l'expression de gène. Dans les cellules MW, le Dr Roccaro et son laboratoire ont constaté que les miRNA-542-3p et miRNA-494 étaient sur-exprimés et que ces miRNAs diminuaient la régulation de PTEN. A partir de ce constat, le Dr Roccaro a fait l'hypothèse qu'un composé visant ces miRNAs pourrait finalement aboutir à une thérapie efficace pour la MW. C'est la première fois que l'identification d'un miRNA a été réalisée sur des cellules MW.



VACCINS THÉRAPEUTIQUES POUR LYMPHOMES : UNE HISTOIRE DE TRANSFERT DU LABORATOIRE AU LIT DU MALADE

Larry W. Kwak, M.D., Ph.D.

*The University of Texas MD Anderson Cancer Center,
Houston, TX*



Larry W. KWAK, M.D., Ph.D.

Le Dr Kwak a présenté la théorie qui est à l'origine des vaccins pour les lymphomes humains ainsi que les obstacles qui demeurent et que ces thérapies doivent éclaircir avant que les vaccins puissent être utilisés pour traiter des patients. Il a décrit ensuite une expérimentation clinique prochaine pour des patients MW et évoqué le potentiel de la génération suivante de vaccins appelés vaccins de fusion ADN.

Le Dr Kwak a dit que le système immunitaire jouait souvent un rôle important dans les thérapies du cancer. Il a cité les exemples du traitement de la leucémie chronique avec des transfusions de lymphocytes aussi bien que la corrélation observée entre le cycle de vie d'une tumeur lymphoïde avec l'histoire naturelle des va-et-vient du système immunitaire du patient. L'idée du vaccin anti-cancer résulte de ce contexte en profitant du potentiel puissant du système immunitaire.

Les vaccins anti-cancer sont classés en trois catégories : thérapeutique, prévention secondaire et prévention. Un vaccin thérapeutique est le traitement le plus habituel et il est utilisé pour combattre les tumeurs quand elles sont détectées. Les vaccins de prévention secondaires, types de vaccin étudiés pour application à la MW, sont utilisés pour des patients dont le cancer est en rémission, comme moyen d'empêcher sa récurrence. Enfin, les vaccins de prévention sont utilisés sur des personnes en bonne santé, pour faire en sorte qu'elles ne développent jamais un cancer.

Le Dr Kwak a ensuite décrit le processus général par lequel un vaccin anti-cancer est fabriqué, de même que sa structure moléculaire de base. Pour créer un vaccin anti-cancer, une biopsie de la tumeur du patient doit être réalisée afin que les antigènes spécifiques de cette tumeur puissent être isolés. Un antigène est une protéine ou une autre substance qui provoque la production, par le système immunitaire, d'anticorps spécifiquement dirigés contre lui. Le système immunitaire produit ces anticorps parce qu'il

reconnaît les antigènes comme des composés étrangers qui doivent être éliminés. Pour créer un vaccin, l'antigène est reproduit par un processus automatisé et est apparié ensuite avec une molécule transporteur et un adjuvant. La molécule vecteur stimule le système immunitaire, tandis que l'adjuvant assure que l'exposition de l'organisme au vaccin sera suffisamment prolongée pour assurer un traitement complet.

Actuellement, les sujets principaux poursuivis en recherche dans le champ du vaccin anti-cancer comportent l'optimisation de chacun des composants (ce qui signifie : identifier l(es) antigène(s), stimulant immunitaire et adjuvant idéaux. Selon le Dr Kwak, les antigènes idéaux sont spécifiques, ou sur-exprimés par la tumeur, ils sont immunogènes (capables de causer une réaction immunitaire), ils sont oncogènes (élément essentiel pour la survie de la cellule tumorale) et ils sont exprimés sur la surface des cellules cancéreuses. Pour une MW ou un autre vaccin anti-cancer, ces antigènes sont collectivement appelé l'idiotype et sont composés de plis de protéines individualisés sur les récepteurs superficiels de la lignée cellulaire de lymphocytes B cancéreux. Les composants proposés pour un vaccin MW sont : l'idiotype, l'hémocyanine de patelle (pigment respiratoire tiré d'un mollusque marin) qui agit comme stimulant de l'immunité et le GM-CSF (*granulocyte/macrophage-colony stimulating factor*) comme adjuvant.

Une fois que le vaccin a été administré au patient, l'organisme utilise les antigènes tumoraux pour produire des lymphocytes T spécifiques de ces antigènes. Ces lymphocytes T entreprennent alors la recherche des antigènes dans l'organisme, détruisant n'importe quelle cellule qui les porte. De cette façon, le propre système immunitaire du patient peut être utilisé pour éliminer les cellules tumorales de son organisme.

Cette approche a été le sujet d'expérimentations cliniques de Phase II, pour différents types de cancer, pendant les vingt dernières années et les résultats sont prometteurs. Le Dr Kwak a mis l'accent sur une étude dans laquelle environ la moitié des patients étaient toujours en première rémission, neuf ans après avoir reçu le traitement. Sur la base de ces résultats, des études de Phase III pour beaucoup de ces médicaments sont actuellement en cours.

Une étude de Phase III NCI/Biovest pour des patients avec un lymphome folliculaire a cherché à déterminer si le vaccin anti-idiotype (Id) prolongerait la survie sans maladie (DFS, *disease free survival*) comparé à une population de contrôle de patients qui avait obtenu la rémission après une chimiothérapie standard. L'étude a été faite aussi pour évaluer la sécurité du vaccin Id et évaluer la réaction immunitaire au vaccin et aux biomarqueurs que le vaccin utilise. L'étude a montré que le traitement standard avait prolongé la survie sans maladie (DFS) d'une durée moyenne d'environ 14 mois, cependant que, de façon intéressante, dans le sous-groupe de patients avec isotype IgM (plutôt qu'avec un isotype IgG), la survie sans maladie avait été prolongée en moyenne de 24 mois environ. La cause des résultats plus spectaculaires du sous-groupe de

l'isotype IgM reste encore à déterminer. Les effets secondaires du traitement ont été limités à une rougeur occasionnelle et un œdème au point d'injection.

Bien que les résultats de l'étude soient prometteurs, le Dr Kwak a souligné certains des obstacles potentiels que ce traitement doit affronter avant qu'il ait la possibilité d'atteindre le lit du malade. Les deux problèmes principaux sont l'exigence d'une fabrication personnalisée de chaque vaccin (ce qui pourrait rendre le vaccin non accessible financièrement) et l'exigence d'une rémission prolongée et complète avant qu'on puisse donner cette thérapie.

Dans la deuxième partie de son exposé, le Dr Kwak a envisagé l'avenir des vaccins anti-cancer. Ses buts pour l'avenir sont d'identifier les sous-groupes de patients qui profiteraient très probablement du vaccin et de déterminer le mécanisme biologique à la base des effets cliniques observés. En outre, le Dr Kwak espère améliorer le vaccin lui-même en incorporant des vaccins de fusion ADN de deuxième génération.

Les vaccins de fusion ADN améliorent les vaccins existants en augmentant l'efficacité avec laquelle le vaccin est délivré au système immunitaire. Dans un vaccin de fusion ADN, l'idiotype est fusionné génétiquement, au lieu de l'être chimiquement, au stimulant du système immunitaire. Cela permet aux cellules présentatrices de l'antigène (CPA) du système immunitaire de présenter l'antigène aux lymphocytes T plus rapidement en augmentant le taux auquel la CPA prend le vaccin. Cette idée a été évaluée à fond sur les modèles animaux en laboratoire. Avant que les études humaines de ces vaccins puissent débiter, il y a cependant, des problèmes de transposition du laboratoire au lit du malade qui doivent être surmontés, y compris le développement du processus établissant la qualité clinique de la fabrication, et un protocole clinique. Compte tenu de ces éléments, le Dr Kwak a estimé qu'une expérimentation clinique du vaccin de fusion ADN dans la MW ne sera pas possible avant six mois environ.

AVANCEES DANS LA GÉNÉTIQUE ET LE TRAITEMENT DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Steven P. Treon, M.D., M.A., Ph.D.
Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

Le Dr Treon a présenté plusieurs mises à jour de l'Institut du Cancer Dana-Farber quant aux aspects différents de la MW, y compris les schémas héréditaires de la MW, les traitements et la génomique.



Stephen Treon,
M.D., M.A., Ph.D.

MALADIE FAMILIALE

Les données de l'Institut du Cancer Dana-Farber (DFCI) récemment présentées à la Conférence Internationale sur le lymphome malin en Suisse ont passé en revue les conclusions chez 1076 patients diagnostiqués MW. 26% des patients MW avait un parent au 1^{er} ou au 2^{ème} degré atteint d'une affection lymphoproliférative à lymphocyte B, y compris (dans l'ordre décroissant de fréquence) un

lymphome non-hodgkinien (autre que la MW), une leucémie lymphoïde chronique, une MW, un myélome multiple (MM), la maladie d'Hodgkin, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), une leucémie lymphoblastique aiguë et une leucémie à tricholeucocytes.

Une subvention de l'IMWF a permis au Centre Bing du DFCI de fonder le Projet Génomique Familial de la MW. Les familles de patients avec une MW familiale et une MW sporadique ont été étudiées. Le projet a concerné plus de 800 individus dans 187 familles. Trois modèles ont été observés : la **MW sporadique** dans lequel aucun individu autre que le patient MW lui-même n'a été identifié; **MW familiale seule**, dans laquelle un membre de la famille au moins, autre que le patient MW lui-même, avait la MW; et **la maladie familiale à lymphocyte B mixte**, dans laquelle des membres de la famille du patient MW lui-même avaient d'autres maladies à lymphocyte B.

L'impact du statut « familial » versus statut « MW sporadique » concernant la réponse à diverses thérapies contenant rituximab chez des patients rituximab-naïfs (c'est-à-dire, des patients n'ayant jamais été traités précédemment avec rituximab) a été évalué. Les patients avec MW sporadique comparé à ceux avec la maladie familiale avaient un meilleur taux global de réponse (ORR) à la thérapie soit 96 % contre 75 %, le taux de réponse majeure était de 75 % contre 56 % et le très bon taux de réponse partielle/taux réponse complète (VGPR/CR) de 23 % contre 17 %. Les patients avec une MW sporadique avaient aussi un « temps de survie sans progression » (de la maladie) plus long et un "temps jusqu'au traitement suivant" plus long que les patients avec la maladie familiale.

L'impact du type de thérapie sur des réponses au traitement de la maladie familiale a été évalué dans une étude réunissant 36 patients. Dans cette petite étude, les patients MW familiaux qui ont reçu un régime comportant bortezomib (Velcade) avaient un bien meilleur ORR (100 % contre 71 %), et un taux de réponse majeure (100 % contre 48 %) de même un VGPR/CR (80 % contre 7 %) que les patients qui avaient reçu un régime sans bortezomib. Le Dr Treon a reconnu, cependant, que les

résultats d'une petite étude peuvent ne pas être vérifiés dans des études plus larges.

L'impact d'un traitement incluant bortezomib sur la survie sans maladie (PFS) chez des patients MW « familiale » et « sporadique » a été évalué également. La survie sans maladie dans la MW « familiale » était nettement meilleure trois ans après le traitement qu'elle ne l'était pour les patients qui n'avaient pas reçu un traitement comportant bortezomib. Au contraire, les patients avec MW sporadique avaient une PFS qui était sensiblement la même, que la thérapie comporte ou non bortezomib.

OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Rituximab

Cet anticorps synthétique dirigé contre le récepteur CD20 des lymphocytes B est en partie d'origine souris et en partie d'origine humaine. Le traitement rituximab peut induire une hausse paradoxale du niveau d'IgM (sans aucune augmentation de la maladie) appelée « flare » IgM. Cette augmentation brutale peut causer une hyperviscosité symptomatique chez certains patients. Pendant plusieurs années, on a présumé que ce phénomène était en relation avec la liaison de la portion variable (*Fab*) de l'anticorps rituximab au récepteur CD 20.

Quand on a constaté que le traitement par immunoglobulines intra-veineuse (IVIG) était également susceptible de provoquer un « flare » d'IgM, on a alors envisagé la possibilité d'un mécanisme différent impliquant la partie (constante) *Fc* de rituximab. Le Dr Guang Yang (du Centre Bing au DFCI) a constaté que ni rituximab ni les IVIG ne pouvaient stimuler directement les cellules MW pour qu'elles libèrent de l'IgM. Cependant, quand rituximab a été mis en incubation avec une co-culture de cellules MW et de monocytes, l'IgM a été libérée. De plus, on a constaté que, quand rituximab ou IVIG se lie au récepteur FcγRIIA sur les monocytes, il y a aussi libération d'interleukine-6 (IL-6). IL-6 se lierait à son tour au récepteur IL-6 sur les cellules MW, provoquant la libération d'IgM. Les niveaux d'IL-6 dans le sang sont corrélés avec l'augmentation ou la diminution des niveaux d'IgM des patients qui font l'expérience d'un « flare » d'IgM. Le « flare » d'IgM a été interprété de façon erronée par des médecins inexpérimentés dans le traitement de la MW comme une indication que la MW empirait malgré la thérapie rituximab.

La monothérapie rituximab procure un taux de réponse global chez 25-30 % des patients MW quand on donne quatre infusions hebdomadaires et 40-45 % quand on donne huit infusions hebdomadaires. Il ne procure presque jamais de réponses complètes. Cependant, quand on donne rituximab en combinaison avec des agents alkylants comme cyclophosphamide (*endoxan*), analogues de nucléosides comme fludarabine, agents immunomodulateurs comme thalidomide, inhibiteurs du protéasome comme bortezomib et (dans quelques protocoles) un stéroïde comme dexaméthasone, les ORRs (survie globale) sont beaucoup plus élevées et on constate

en quelques occasions, des réponses complètes. Par exemple, les combinaisons de rituximab + cyclophosphamide + une drogue complémentaire ont un ORR de 70-80 % et un taux de CR (réponse complète) de 8-10 %. Rituximab + bendamustine (une moutarde à l'azote, agent alkylant récemment introduit aux Etats-Unis et dans des expérimentations cliniques pour la MW) a un ORR d'environ 83-90 %.

Transformation et MDS/AML dans le traitement par analogues de nucléosides

La comparaison de patients non traités ou traités sans analogues de nucléosides avec des patients traités par analogues de nucléosides fait apparaître un risque accru d'effets aderses retardés, parmi lesquels la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B (8 %), syndrome myélodysplasique (MDS, une pathologie pré-leucémique avec défaillance de la moelle osseuse) et leucémie myéloïde aigüe (AML). L'incidence de MDS/AML après traitement par analogues de nucléosides est d'environ 5 %.

Thérapie rituximab sur base ImiD

Thalidomide et lenalidomide (Revlimid) stimulent des cellules immunitaires et sont appelés immunomodulateurs (IMiDs). On peut les administrer avec rituximab. Leur ORR est de 40-70 % et il y a peu de réponses complètes. La neuropathie périphérique survient souvent avec thalidomide et une diminution brutale de l'hématocrite (chute moyenne d'au moins 4%) survient chez certains patients traités avec lenalidomide. Leurs risques à long terme sont minimaux; mais ils sont tératogènes (susceptibles de causer des malformations congénitales).

Inhibiteurs du proteasome

Ces drogues bloquent le mécanisme qui détruit les protéines spécifiques intracellulaires, perturbant ainsi les mécanismes homéostatiques cellulaires et entraînant l'apoptose (mort cellulaire programmée). Bortezomib (Velcade) a été étudié pendant plusieurs années et peut procurer des taux de réponse élevés, en combinaison avec d'autres drogues. En traitement de première intention, bortezomib, deux fois par semaine (1,3 mg/m² deux fois par semaine) + dexaméthasone + rituximab a un taux de réponse global (ORR) de 95 %, 22 % de réponses complètes (CR) et une durée jusqu'à progression de la maladie (TTP) de > 4 ans. On relève une incidence de 30 % de neuropathie périphérique (NP) de niveau 3. La NP est réversible chez la plupart des patients, sur une période moyenne de six mois. Lyrica a été très utile pour améliorer les symptômes de la neuropathie périphériques. L'incidence du "flare" d'IgM avec rituximab est réduite avec ce traitement (en comparaison du traitement avec rituximab seul).

Bortezomib une fois par semaine (1,6 mg/m² par semaine) + rituximab a un ORR de 92 %, un CR de 8 %, durée jusqu'à la reprise du traitement (PFS) 80 % à un an et aucune NP sévère (grade 3 ou 4). Comme traitement après rechute, bortezomib (1 fois par semaine) + rituximab a un

ORR de 81 %, CR de 5 %, TTP de 12 mois et une incidence de 5 % de NP (grade 3)

Parmi les inhibiteurs du proteasome plus récents, carfilzomib semble jusqu'ici avoir une incidence beaucoup plus faible de NP que bortezomib.

Le DFCI a le projet de réaliser un essai clinique avec une combinaison de drogues désignée en abrégé par CARD : carfilzomib, rituximab et dexaméthasone.

Un autre nouvel inhibiteur du proteasome, MLN4924, détruit le myélome multiple (MM) et les cellules MW in vitro. Dans des tests sur des humains, la drogue ne semble pas causer de NP significative. Il y a un essai en préparation MLN4924 + dexaméthasone dans la MW en rechute ou réfractaire.

Bendamustine

C'est une drogue chimiothérapique qui a été développée en Allemagne de l'Est pendant la guerre froide. Elle a été introduite aux Etats-Unis il y a seulement quelques années. Bendamustine était supposée avoir, à l'origine, une activité tant d'alkylant que d'analogue de nucléoside, mais on croit maintenant que son activité est celle d'un agent alkylant moutarde à l'azote, (appartenant à la même classe générale que cyclophosphamide (*endoxan*)). Le Dr Matthias Rummel a joué un grand rôle dans le développement des nouvelles drogues anti-lymphome en Allemagne. Il a conduit un essai randomisé qui a comparé bendamustine + rituximab versus CHOP + rituximab dans le traitement de diverses sortes de lymphomes, y compris la MW. Le résultat a été que les patients traités avec bendamustine + rituximab avaient un PFS (survie sans progression) de plus de quatre ans pour 80 % d'entre eux, en comparaison avec le groupe de R-CHOP, qui avait un taux d'environ 15 %.

Le Dr Treon et une équipe ont mené un essai dans lequel 30 patients avec une MW en rechute ou réfractaire ont été traités avec bendamustine (90 mg/m²) + rituximab (23 patients), bendamustine seul (5 patients intolérants précédemment à rituximab) et bendamustine + ofatumumab (2 patients). L'ORR était 83 % et le VGPR (très bonnes réponses partielles) était 17 %. Les taux de réponse étaient semblables avec ou sans rituximab. Le PFS évalué était de 13,2 mois. Les patients avaient présenté des réductions d'IgM et des augmentations de l'hématocrite, en réponse au traitement.

Réponse à rituximab liée aux gènes du patient

Dans une étude de 159 patients MW naïfs au rituximab traités avec une thérapie basée sur ce produit, on a découvert que les patients qui ont réalisé des réponses complètes ou des très bonnes réponses partielles au traitement (diminution au moins égale à 90 % du niveau d'IgM comparé au niveau d'avant traitement) avait aussi des périodes plus longues de PFS que les patients qui avaient des réponses moindres. La réponse des patients à rituximab semble être en relation avec le gène (FCGR3A) pour le récepteur FcγRIIIA sur les lymphocytes cytotoxiques (cellules tueuses naturelles). Ce récepteur est le point d'attache pour la partie *Fc* de l'anticorps rituximab.

À la position 158 de la protéine du récepteur, un individu peut avoir un acide aminé valine (V) ou phenylalanine (F). Les patients héritent un gène FCGR3A de chaque parent. Rituximab se lie plus solidement à un récepteur contenant une valine plutôt qu'une phenylalanine, donc le récepteur contenant valine permet aux lymphocytes cytotoxiques d'être plus efficaces pour tuer les lymphocytes CD20 positifs (CD20+) (qui incluent les cellules MW) attachés aux portions *Fab* de l'anticorps rituximab; on connaît ce processus indirect de destruction des cellules tumorales sous le nom de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC. Les patients dont les deux gènes codent pour valine (V/V) ont une bien meilleure chance d'avoir une réponse complète ou une très bonne réponse partielle en réponse à rituximab que les patients dont les deux gènes codent pour phenylalanine (F/F). Un essai approuvé par la FDA sur ces variations génétiques est accessible.

GA101 est un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé qui agit bien, tant avec le V/V qu'avec les variations génétiques F/F dans des expériences de laboratoire sur des cellules MW. Il est fabriqué par Genentech et Roche, qui fabriquent aussi rituximab. Cette drogue a non seulement une affinité beaucoup plus élevée pour le récepteur FcγRIIIA que rituximab, manifestant ainsi une ADCC plus élevée, mais elle entraîne une destruction directe des cellules MW très améliorée (apoptose ou mort cellulaire programmée). On s'attend à ce que GA101 soit disponible pour utilisation dans des expérimentations cliniques MW à la fin de 2012 ou en 2013.

Maintenance Rituximab

Bien que des études prospectives n'aient pas été menées dans la MW, une étude rétrospective vient juste d'être achevée au DFCI portant sur 248 patients naïfs au rituximab qui ont été, soit laissés en observation, soit auxquels on a prescrit une maintenance rituximab après un traitement rituximab initial positif. Cette étude a révélé que la durée de survie sans progression de la maladie (PFS) chez des patients sous thérapie de maintenance était de 56 mois, en comparaison de la PFS de 29 mois chez les patients qui étaient sous surveillance seulement. L'incidence des infections dans le groupe de maintenance (38 %) était presque deux fois supérieure à celle du groupe en observation (20 %), mais ces infections étaient essentiellement mineures (sinus et voies respiratoires supérieures) et l'incidence d'infections plus importantes que le niveau 3 était la même dans les deux groupes. Le Dr Treon a fait remarquer que, tout compte fait, le traitement de maintenance semble judicieux. Cependant, de nouvelles études seront nécessaires pour déterminer la fréquence optimale et la durée du traitement de maintenance.

RAD001

Dans une étude conjointe entre le DFCI et la Mayo Clinic de cette drogue chez 50 patients MW, en rechute ou réfractaires, l'ORR était de 72 %. Le Dr Treon a noté qu'il

y a des patients dans cette étude qui ont eu une durée de survie sans progression (PFS) de quatre ans ou plus. Des effets adverses notés ont été thrombocytopenie, congestion pulmonaire, mucite (plaies de la bouche) et hyperglycémie. Dans un essai suivant, RAD001 en traitement initial pour la MW (avec 33 patients jusqu'à présent et un total attendu de 60 patients), la majorité des patients a connu une diminution d'IgM. Cependant, chez sept des patients qui avaient une diminution de l'IgM, des biopsies de moelle osseuse périodiques ont mis en évidence une progression de la maladie, un phénomène appelé la discordance IgM.

CONDUITE PAR LA GENOMIQUE DU TRAITEMENT DE LA MW

Le but de cette approche est de concevoir rationnellement des traitements grâce à la compréhension des bases génétiques du développement de la MW.

Profil d'expression des gènes

Une étude conjointe de patients MW avec le DFCI (Dana Farber Cancer Institute) et des collègues de l'Université d'Arkansas a passé en revue des tableaux contenant des milliers de gènes pour voir si certains gènes individuels étaient « allumés » (s'ils s'exprimaient) ou « éteints » (non exprimés). Une cible de traitement qui a émergé de l'étude est la Bruton's tyrosine kinase (Btk), une protéine qui est un élément essentiel du signal de transduction du BCR (récepteur pour l'antigène du lymphocyte B). Les inhibiteurs de Btk bloquent la signalisation de BCR et induisent l'apoptose. Une drogue inhibitrice de Btk qui semble prometteuse est PCI-32765, qui, dans des études pré-cliniques sur des lignées cellulaires MW a induit la mort cellulaire en bloquant les étapes successives de phosphorylation qui commandent normalement la signalisation de BCR. Dans une étude récente sur les effets de PCI-32765 sur les lymphomes à cellules B (qui incluent la MW), le Dr Ranjana Advani de Stanford a annoncé que 67 % des patients qui ont été traités avaient répondu. Le DFCI va entreprendre prochainement une étude de PCI-32765 dans la MW en rechute ou réfractaire

Projet de séquençement du génome entier dans la MW

Le financement pour ce projet a été fourni par une subvention d'IMWF et le soutien généreux de Peter Bing. Le séquençement du génome ajoute une nouvelle capacité impressionnante à la recherche sur la MW. Au cours du processus de séquençement, l'ADN intact d'un patient est coupé en petits rubans, l'ordre des nucléotides individuels dans chaque ruban est déterminé, les séquences de nucléotides sont rassemblées dans de plus grands groupes et cette information est comparée à une bibliothèque de référence nationale de génome appelée NCBI 37, pour déterminer l'ordre correct entier du génome. En utilisant des algorithmes compliqués, les séquences d'ADN appariées de cellules normales et de cellules MW de chaque patient sont comparées, les différences entre les

deux jeux sont déterminées et ensuite confrontées à des bibliothèques connues. La découverte préliminaire de cette étude a été qu'une paire de base simple parmi environ 3 milliards a été identifiée comme étant spécifique à la MW. Cette mutation a été trouvée dans 90 % des cellules MW des patients, mais pas dans leurs cellules normales et elle n'a pas été trouvée dans la MGUS à IgM, non plus que dans le myélome. Elle stimule la croissance de la cellule MW ainsi que la signalisation de survie par la voie NF-kappa B. Le laboratoire du DFCI a été capable de "renverser" cette mutation (en rendant le gène silencieux), permettant ainsi aux cellules MW de mourir. Une drogue a été développée qui cible spécifiquement cette voie et elle constitue un candidat prometteur pour des expérimentations cliniques futures.

CREATION D'UN MODELE DE SOURIS AVEC LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM HUMAINE

*Siegfried Janz, M.D.
Université de l'Iowa, Iowa, IA*



*Siegfried Janz
M.D.*

Le Dr Janz a parlé de son projet, à l'Université de l'Iowa, de développer un modèle de souris MW, financé par une subvention de l'IWMF.

Des interrogations importantes et connues de longue date demeurent en ce qui concerne le développement de la MW et il apparaît naturellement difficile d'espérer trouver les réponses en faisant des recherches sur des humains. Par exemple, on ne connaît pas encore quels gènes spécifiques peuvent causer

une prédisposition génétique à la MW. Il y a toujours des questions quant à la biologie spéciale du précurseur de la cellule MW, aussi bien que le processus par lequel la MW peut se développer à partir de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI, en anglais MGUS). Donc, il est nécessaire de développer des modèles animaux expérimentaux pour répondre à ces questions.

Selon le Dr Janz, la souris de laboratoire est bien le modèle le plus important pour étudier la biologie et la génétique du cancer. Parmi les avantages des souris figurent : leur petite taille, la facilité d'hébergement et d'entretien, leur aptitude à proliférer et le fait que les

souris partagent beaucoup de caractéristiques physiologiques du développement tumoral avec les humains. Au cours de la décennie passée, des méthodes ont été développées pour "humaniser" des souris afin qu'elles puissent imiter le développement du cancer humain. Les souris de laboratoire jouent aussi un rôle important dans la conception pré-clinique des traitements du cancer et de leurs tests, c'est-à-dire, l'évaluation de l'efficacité en ce qui concerne le ciblage et l'effet toxique sur la cellule tumorale.

L'IWMF a précédemment participé au financement de modèles de souris de MW, mais ceux-ci étaient des modèles xéno greffes (*La xéno greffe désigne la transplantation d'un greffon où le donneur est d'une espèce biologique différente de celle du receveur, nt.*), dans lesquels des cellules MW avaient été greffées chez des souris porteuses d'un déficit combiné sévère de l'immunité (souris SCID). De cette façon, les cellules MW pouvaient se propager chez les souris. Cependant, les essais sur xéno greffe ont une valeur limitée. Ils ne peuvent pas être utilisés pour étudier le développement de la tumeur puisque les cellules greffées sont déjà malignes. De plus, les lignées de cellules MW qui peuvent être greffées sont limitées et ne représentent pas l'entière diversité de la MW chez l'homme, elles ne peuvent pas être vraiment représentatives de la MW humaine. De même les modèles xéno greffés ne peuvent pas reproduire l'interaction complexe des cellules tumorales avec leur micro-environnement dans la moelle osseuse.

Compte-tenu des limites des modèles xéno greffés, il n'est pas surprenant que plusieurs drogues du cancer basées sur des promesses de résultats pré-cliniques n'aient pas produit ces mêmes résultats quand ils ont été évalués en Phases I et II d'expérimentations cliniques chez des patients.

Donc, l'IWMF a financé une nouvelle génération de modélisation de souris, celui dans lequel des tumeurs MW-like (*semblables à la MW, nt*) surgissent spontanément chez des souris qui ont des systèmes immunitaires normaux (comme cela arrive chez les individus qui ont une MW) Ce nouveau modèle de souris devrait être un condensé exact des caractéristiques cliniques et histologiques d'un individu MW ; il devrait reproduire fidèlement les différentes étapes de progression de la tumeur; les tumeurs devraient se développer spontanément chez un hôte immunocompétent (qui a une réaction immunitaire normale); cela devrait être utile pour des études pré-cliniques sur de nouveaux traitements; et le développement de tumeur devrait avoir un taux d'incidence élevé et un modèle de tumeur reproductible.

Guidé par la connaissance de deux acteurs clés dans la génétique et l'histoire naturelle de la MW, le Dr Janz se concentre sur les gènes régulant l'interleukine-6 (IL-6) et celui régulant la production de protéine du lymphome à cellule B (Bcl-2), les deux sont sur-exprimés dans la MW. Le Dr Janz a croisé une souche de souris IL-6 transgénique avec une souche de souris BCL-2 transgénique.

L'une ou l'autre des souches a, prise isolément, tendance à développer des tumeurs lymphocytaires B et plasmocytaires, mais la plupart de ces tumeurs expriment IgG ou IgA au lieu d'IgM. De même, chaque souche a isolément tendance à avoir une longue période avant que le début et l'incidence de la tumeur se développent de façon incomplète et chaque souris ne développe pas des tumeurs. En croisant ces deux souches de souris, le Dr Janz a développé une nouvelle souche "doublement transgénique" qui résout deux problèmes : la nouvelle souche débute plus rapidement une tumeur, en plus, toutes les souris développent des tumeurs. Pour résoudre le troisième problème, celui de la production d'IgM, le Dr Janz planifie d'élever cette nouvelle souche, IL-6/BCL-2, avec une troisième souche de souris appelée AIDnull. La souris AIDnull est déficiente dans la production de l'enzyme appelée *activation-induced cytidine deaminase* (AID). Cette enzyme est importante dans la commutation de classe de l'immunoglobuline d'IgM à IgG ou IgA - les cellules tumorales MW ne subissent pas cette commutation de classe, mais au lieu de cela, elles continuent à produire l'IgM. En utilisant une souris déficiente en AID (*AIDnull*) le Dr Janz espère arrêter le développement des cellules tumorales à l'étape de production de l'IgM et produire ainsi une souche de souris « triplement transgénique » IL-6/BCL-2/AIDnull, qui imite l' « homme MW » à bien des égards.

S'il réussit, le Dr Janz partagera cette souche de souris avec la communauté des chercheurs sur la MW en faisant don de la nouvelle souche, de la part de l'IWMF, au *Mutant Mouse Strain Repository* au *Jackson Laboratory* à Bar Harbor, Maine. Il souhaite aussi utiliser ces souris, en travaillant avec des cliniciens MW et des chercheurs, pour concevoir et évaluer de nouvelles approches du traitement et de la prévention de la MW. Le Dr Janz prévoit que cette nouvelle souche pourra aider à élucider les voies génétiques de développement de la MW. Cependant, il est probable que cette nouvelle souche de souris reproduira certaines caractéristiques de l'être humain atteint de MW, et il est possible aussi qu'elle ne puisse pas en reproduire d'autres, comme la neuropathie à IgM et le Dr Janz prévoit que des recherches devront être poursuivies et seront nécessaires pour développer des souches de souris complémentaires qui expriment ces fonctions.

RECHERCHES DE LA MAYO CLINIC SUR LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

*Une présentation en équipe
Mayo Clinic de Rochester, MN, Scottsdale, AZ, et
Jacksonville, FL*

Le Dr Stephen Ansell de la Mayo Clinic a ouvert cette présentation en donnant un bref aperçu de chaque sujet. Il a présenté aussi chaque orateur, et facilité la conduite de la session questions-réponses avec l'assistance.

DEVELOPPEMENT DE LIGNEES CELLULAIRES MW

Anne Nowak, Ph.D.



Anne Nowak, Ph.D.

L'un des outils les plus importants des recherches sur le cancer est une lignée cellulaire qui modélise la maladie étudiée. L'histoire du développement d'une lignée de cellules MW s'est avérée constituer un défi particulièrement difficile, principalement en raison de la lenteur de prolifération des cellules MW et du fait qu'elles ne progressent pas bien, spontanément, dans un milieu de culture.

Il existe actuellement trois lignées cellulaires annoncées comme modélisant la MW ; cependant aucune d'entre elles n'a fait la preuve qu'elle constituait un clonage génétique des cellules tumorales du patient dont elle est issue, et certaines ont perdu leur capacité à produire des IgM. Il y a environ 18 mois, l'IWMF et la Leukemia & Lymphoma Society ont financé conjointement une étude visant à développer une lignée cellulaire MW authentique.

Pour être utile, une lignée valide doit posséder certaines caractéristiques : elle doit être immortelle, biologiquement stable et sans mutation au fil du temps ; elle doit être constituée de clones des cellules de la tumeur à partir de laquelle elle a été développée ; et elle doit conserver les caractéristiques fonctionnelles de la tumeur d'origine (par exemple la production d'IgM dans le cas de la MW).

A la Mayo Clinic, l'élaboration d'une lignée cellulaire MW a débuté en prenant des cellules d'un don de biopsie de moelle, puis en isolant des cellules tumorales qui étaient CD19+/CD138+, en les plaçant ensuite dans un milieu de

culture nutritif. Les cellules qui se sont développées (et beaucoup ne se sont pas développées longtemps), ont été génétiquement examinées pour rechercher la production d'IgM et d'antigènes de surface appropriés. La Mayo Clinic a réussi à développer une nouvelle lignée cellulaire MW, appelée Mayo Waldenstrom Cell Line ou MWCL1. Cette lignée cellulaire provient d'un patient diagnostiqué en 2009 avec chaînes légères IgM kappa et 50% d'infiltration médullaire. La nouvelle lignée exprime des niveaux élevés d'IgM, possède les marqueurs typiques de la MW, est stable et très similaire aux cellules MW du patient. MWCL1 est maintenant disponible pour les autres chercheurs, et ses caractéristiques ont été diffusées dans la revue *Blood*. Le Dr Nowak a précisé que le développement de cette lignée cellulaire était un processus à poursuivre, car il est souhaitable de disposer de lignées multiples pour simuler la diversité des MW observée chez les patients.

LE ROLE DE LA VOIE DE SIGNALISATION JAK/STAT DANS LA MW

Lucy Hodge, Pharm.D., Ph.D.



Lucy Hodge, Pharm.D., M.D.

Pour croître et survivre, les cellules normales et cancéreuses doivent communiquer entre elles, et dans ce but, communiquent en libérant des molécules de signalisation appelées cytokines. Les cytokines sont produites par certaines cellules puis captées par des cellules adjacentes en déclenchant une variété de réponses différentes, incluant prolifération, apoptose (mort cellulaire programmée),

différentiation en d'autres types de cellules, et sécrétion de molécules (comme l'IgM),

Les recherches de la Mayo Clinic montrent que JAK/STAT est une importante voie de signalisation dans la MW. Si une partie de la voie est bloquée, cela provoque un ralentissement de production de cellules MW. Deux produits inhibant des parties de cette voie affectent des cytokines spécifiques appelées Jak2 et STAT5. Ils ont été testés contre des cellules tumorales de patient, ainsi que sur des cellules MWCL1 de la lignée décrite ci-dessus, et tous deux ont réduit la prolifération de cellules MW, diminué leur durée de vie et leur sécrétion d'IgM.

Le produit bloquant JAK2 est en essai clinique pour d'autres cancers mais pas encore pour la MW. La voie de signalisation JAK/STAT existe également entre cellules normales, mais du fait que les cellules MW surexpriment ces signaux cellulaires, on espère que les traitements

JAK/STAT cibleront plus volontiers les cellules MW que les cellules normales.

ETUDES GENETIQUES DE LA MW

Esteban Braggio, Ph.D.

Les bases génétiques de la MW demeurent mal définies et les raisons en sont diverses. Les cellules MW sont caractérisées par un faible taux de prolifération, possèdent peu d'anomalies récurrentes identifiées, et ont bénéficié de peu d'études génomiques complètes et approfondies.

Les outils d'analyse génomique comportent traditionnellement le caryotypage, qui analyse le nombre et la structure des chromosomes, et plus récemment l'hybridation in situ en fluorescence (FISH, *fluorescence in situ hybridization*), qui est un moyen de détecter les anomalies chromosomiques en utilisant des sondes fluorescentes. (*technique de cytogénétique permettant de voir des éléments d'ADN ou d'ARN situés à l'intérieur même de la cellule en utilisant des sondes équipées d'un marqueur fluorescent*, nt). Le laboratoire du Dr Braggio utilise une technique appelée aCGH (*array Comparative Genomic Hybridization*). Cette technique utilise l'échantillon d'ADN d'un patient et un échantillon sain et les hybride sur une lame de microscope avec des sondes génétiques connues. L'intensité de fluorescence de l'échantillon du patient est comparée à celle d'un échantillon normal, et des calculs basés sur ces intensités peuvent déterminer s'il existe des changements du nombre de copies de gènes dans l'échantillon du patient. Il peut par exemple exister des délétions de certains gènes chez un patient en comparaison d'un échantillon sain. Dans le laboratoire du Dr Braggio, des analyses par aCGH ont été réalisées sur une cohorte de patients MW, dans le but de découvrir toute anomalie existante du nombre de copies de gènes, et de les comparer avec celles relatives aux cancers de bas grade à lymphocytes B, comme la leucémie lymphoïde chronique (CLL), le lymphome splénique de la zone marginale (MZL), la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), le myélome multiple (MM) et le lymphome du manteau (MCL).



Esteban Braggio, Ph.D.

Les résultats des analyses aCGH ont montré que la complexité génomique de la MW était comparable à celle de CLL et MZL, mais significativement moindre que celle de MGUS, MM, et MCL. Il y a un grand recouvrement entre le nombre d'anomalies de copies de la MW et ceux de plusieurs autres lymphomes à lymphocytes B, concernant les gènes TNFAIP3/A20 et TRAF3. Ces gènes sont des régulateurs de la voie de signalisation NF-kappa

B, ce qui souligne l'importance de cette voie dans la MW. Il semble également exister un gain dans le nombre de copies du chromosome 4, qui est particulier à la MW. Le Dr Braggio conclut en disant que, si le séquençage du génome paraît être la voie de l'avenir, la technique aCGH est très utile parce que moins coûteuse et n'exigeant pas des durées d'analyses aussi longues : le séquençage complet d'un génome peut prendre plusieurs mois, là où aCGH peut donner des résultats en 2 à 3 jours.

EPIDEMIOLOGIE DE LA MW ET DU LYMPHOME LYMPHOPLASMOCYTAIRE (LPL)

Francis Buadi, M.D.

Le Dr BUADI a centré son exposé sur l'importance de la MW et du LPL aux USA : incidence, mortalité, taux de survie, sexe, race, ethnologie, localisation géographique et facteurs de risques suspectés.



Francis Buadi, M.D.

La MW représente 1 à 2% des cancers hématologiques. Il y a environ 5 cas par million détectés chaque année aux Etats-Unis, correspondant à un total d'environ 1000 à 1500 nouveaux cas par an. Parmi eux, 3,4 cas par million sont des hommes et 1,7 cas des femmes. La majorité des cas affecte des hommes blancs, suivis dans l'ordre par des femmes blanches, des femmes noires et des hommes noirs.

Ces taux sont très semblables à ceux trouvés en Europe. Alors que l'incidence du myélome est plus élevée chez les noirs que les blancs, c'est l'inverse pour la MW.

L'âge médian du diagnostic des patients MW est de 60-70 ans, et son incidence croît avec l'âge. La MW est rare au dessous de 40 ans.

Il existe plusieurs facteurs de risques pour la MW : la GMSI, les professions exposant au cuir, au caoutchouc, aux teintures et peintures ; l'exposition aux pesticides ; la prédisposition génétique/familiale ; les infections chroniques, comme celle du virus de l'hépatite C (HCV) ; et le niveau d'éducation (curieusement, un niveau d'éducation élevé paraît constituer un risque de MW). Il n'y a pas de facteur de risque connu associé à l'irradiation ou au niveau socio-économique.

Il y a un risque plus élevé de troubles des lymphocytes B, comprenant la MW, parmi les membres au premier degré de la famille des patients. Les patients ayant une MW familiale ont une probabilité plus élevée d'antécédents comprenant des maladies autoimmunes et infectieuses. Il apparaît que les patients MW ayant des antécédents familiaux de cette maladie la développent plus souvent

avant la moyenne de 60-70 ans, bien que la sévérité de la maladie ne semble pas différente.

Les études ont suggéré un risque 2 à 3 fois supérieur de développer la MW chez des individus qui ont des troubles immunitaires chroniques. L'Administration des Anciens Combattants (*aux USA*) a signalé que les patients ayant eu une hépatite C ont un risque accru de MW ; cependant d'autres études ont réfuté ces conclusions. Des études complémentaires seront nécessaires pour clarifier cette corrélation. Pour les patients qui ont une maladie active nécessitant une thérapie, la médiane de survie globale est de 5/8 ans ; cependant la survie médiane spécifique (de patients qui décèdent de la MW et pas d'une autre cause) est plus élevée : environ 10 ans. Les facteurs qui affectent négativement la survie sont :

- l'âge > 65 ans
- l'anémie (hémoglobine <11,5 g/L)
- une numération plaquettaire basse <100.000
- une bêta 2 microglobuline > 3 mg/L
- une protéine monoclonale > 7g/L

La Mayo Clinic a enregistré les statistiques épidémiologiques de patients entre 1960 et 2010, dont 1075 cas de MW ; curieusement, au cours des dernières années (2009-2010), elle a constaté un pic de cas de MW, dont la signification n'est pas encore connue. A beaucoup d'égards, les données de la Mayo Clinic sont très semblables aux statistiques nationales concernant la MW. En réponse aux questions de l'auditoire, le Dr Buadi a déclaré que l'amélioration du taux de survie entre 1960 et 2010 est imputable à de meilleurs traitements. Il a aussi indiqué que la Mayo Clinic examine si les statistiques de survie ont évolué de « l'ère fludarabine » à « l'ère rituximab ».

IGM MONOCLONALE ET MALADIE DU REIN

Nelson Leung, M.D.

Les troubles rénaux sont fréquents dans les gammopathies



Nelson Leung, M.D.

monoclonales ; cependant ils sont moins fréquents pour la MW que pour le myélome. Dans la MW, les troubles rénaux peuvent être dus à une infiltration de cellules tumorales, à l'IgM ou à des dépôts de chaînes légères. Ils peuvent se manifester sous la forme d'une perte de la fonction rénale, d'une protéinurie (protéines dans l'urine), d'anomalies électrolytiques, et de symptômes systémiques.

Si un patient MW est atteint de cryoglobulinémie (anticorps lié au froid), les cryoprécipités peuvent endommager les reins par formation de dépôts et

perturbations de l'architecture rénale. D'autres manifestations de la cryoglobulinémie sont systémiques, comme les éruptions et ulcères cutanés. Les patients ayant une cryoglobulinémie ne développent pas tous des troubles rénaux, mais ils doivent être suivis avec attention.

Plusieurs troubles rénaux peuvent être provoqués par les IgM ou par les dépôts de chaînes légères, et affecter plusieurs constituants des reins, comme les tubules ou les glomérules (éléments filtrants). Les désordres provoqués par l'IgM incluent les troubles entraînés par des dépôts monoclonaux inter-capillaires et les glomérulonéphrites membranoprolifératives. Ceux liés aux chaînes légères sont moins fréquents dans la MW que dans le myélome, mais comprennent les cylindruries à chaînes légères, les troubles liés à leurs dépôts, et le syndrome de Fanconi (qui provoque la perte d'électrolytes au niveau des reins). L'amylose peut affecter les reins lorsque l'excès de chaînes légères entraîne une modification de leur conformation qui les transforme en fibrilles interférant avec la fonction rénale. Beaucoup de ces dommages rénaux sont difficiles à diagnostiquer par l'emploi des tests urinaires courants et une biopsie rénale est généralement nécessaire pour établir un diagnostic exact.

ESSAIS CLINIQUES CONCERNANT LA MW

Craig Reeder, M.D.



Craig Reeder, M.D.

Le Dr Reeder a présenté un bref survol des essais cliniques entrepris pour déterminer les bénéfices et les effets secondaires de nouveaux traitements. Les essais cliniques sont de types variés et on notamment pour objet de déterminer :

Phase I : les doses et toxicités de nouveaux agents

Phase II : l'efficacité et la toxicité aux doses précédemment déterminées

Phase III : l'efficacité du

nouveau traitement comparée aux traitements standards

Phase IV : la compilation des données concernant le traitement après sa mise sur le marché

Pour quelles raisons un patient peut-il envisager de participer à un essai clinique ? Dans les essais cliniques on peut accéder à de nouveaux traitements avant qu'ils soient largement diffusés et souvent gratuitement, bénéficier d'une équipe d'experts spécialement chargés des soins, participer activement aux soins dont on bénéficie, et aider les autres en améliorant les connaissances par la recherche. Parmi les obstacles aux participations à des essais cliniques figurent le manque d'information sur les essais disponibles,

les difficultés de transport, les problèmes financiers, et certaines conditions d'éligibilité liées à ces essais.

En général, pour participer aux essais cliniques d'un traitement MW, un patient doit avoir un diagnostic établi, être symptomatique, avoir une maladie aux caractéristiques mesurables (par exemple via les IgM totales, le pic d'IgM monoclonal, le volume des ganglions lymphatiques, ou le pourcentage d'infiltration médullaire), et un état satisfaisant des autres fonctions organiques. Certaines situations peuvent conduire à exclure des patients, comme l'existence de co-morbidités (telles que les maladies cardiaques ou rénales), de traitements antérieurs particuliers, des infections hépatiques ou virales par le VIH (*Virus de l'Immunodéficience Humaine, responsable du SIDA, nt*), et la présence d'autres cancers. Plusieurs des options thérapeutiques nouvelles en cours d'essais cliniques sont centrées sur quatre classes de médicaments :

Inhibiteurs du protéasome – bortezomib

Inhibiteurs de mTOR – RAD 001 (everolimus)

Immunomodulateurs IMiDs – lenalidomide

Inhibiteurs de la HDAC – LBH 589 (panobinostat)

Dans les différents centres de la Mayo Clinic, plusieurs essais cliniques sont actuellement accessibles à des patients MW :

Pour les patients déjà traités précédemment

- MC0883 – Essai Phase II de R-CyBorD – développé à partir de CyBorD, un traitement du Myélome. R-CyBorD est composé de rituximab, cyclophosphamide, bortezomib, et dexaméthasone.
- MC0886 – Essais Phases I-II de LBH589/RAD001 – tous deux agents oraux.
- MC0981 – Essais Phases I-II de lenalidomide/RAD001 – tous deux agents oraux.
- MC0986 – Essai Phase II pour l'agent unique LBH589 – c'est un agent oral.

Pour les patients non traités précédemment

- MC0882 – Essai Phase II du LR-CD – composé de lenalidomide, rituximab, cyclophosphamide, et dexaméthasone. Sauf pour rituximab, ce sont des agents oraux.

La plupart des effets secondaires associés à ces nouvelles thérapies affectent l'hémogramme (anémie, thrombocytopénie) ou sont des neuropathies périphériques (dans le cas du bortezomib)

L'information concernant les essais cliniques pour la MW est accessible sur www.clinicaltrials.gov ou sur la section essais cliniques du site IWMF www.iwmf.com/treatment/clinical-trials.aspx.

SOINS INTEGRES DE LA MW A LA MAYO CLINIC

Morie Gertz, M.D., M.A.C.P.

Le Dr Gertz évoqua son privilège de pouvoir travailler chaque jour à la Mayo Clinic, en association avec un groupe talentueux de cliniciens et de chercheurs. Pourquoi la Mayo Clinic est elle devenue le plus grand centre médical des Etats-Unis ? Une des raisons importantes est son système électronique unifié d'enregistrement des données médicales. Lorsqu'un patient MW y consulte un médecin, celui-ci dispose d'un accès instantané aux informations médicales concernant ce patient. Ceci permet des échanges croisés approfondis et un partage entre tous les membres de l'équipe médicale, y compris avec des spécialistes reconnus au niveau national dans différents domaines. Il y a intégration entre les différents centres de la Mayo Clinic, de telle façon qu'un patient puisse bénéficier d'une continuité de soins, indépendamment du lieu où il consulte. Il y a également une standardisation des tests de diagnostics et d'évaluation thérapeutique : tous les patients MW subissent les mêmes tests. Plus encore, la prescription électronique des chimiothérapies garantit que

les protocoles standardisés sont suivis et minimise les erreurs.

Un autre aspect important des soins à la Mayo Clinic est son programme de recherche diversifié, comprenant : études épidémiologiques, essais cliniques, résultats et



Morie Gertz, M.D., M.A.C.P.

survies, facteurs pronostiques, saignements et thromboses, et biologie du cancer. La recherche est un investissement pour l'avenir, et ses publications diffusent l'information de façon que d'autres patients puissent bénéficier des nouvelles connaissances. A la Mayo Clinic, les essais cliniques sont sûrs, les banques de tissus sont bien dotées en échantillons de sang et de moelle osseuse, et le flux d'arrivée de nouveaux

chercheurs est vigoureux. Malheureusement, le financement gouvernemental de la recherche est réduit, aussi la Mayo Clinic a-t-elle développé un important programme de recours à la philanthropie, qui repose sur les patients et sur les groupes qui les représentent, comme l'IWMF.

EQUIPE EDITORIALE

EDITRICE

Sue Herms

REDACTRICE

Alice Riginos

REPORTERS

Derrick Berndt
Michael Berndt
Sue Herms
Neal Makens

PHOTOGRAPHE

Jack Wheelan

MISE EN PAGE

Sara McKinnie



Bulletin de commande

des DVD du FORUM EDUCATIF IWMF 2011 tenu à Minneapolis, MN. USA.

Prix du jeu de 3 DVD, frais d'envoi inclus : Membres IWMF : \$25, Non membres : \$35

Je désire commander _____ jeu(x) de DVD

Name (Nom et Prénom) _____

Street (adresse) _____

City (Ville) _____ Zip (code postal) _____ State (Pays) _____

Phone (téléphone) _____ E-mail _____

Amount € (montant en €) _____ Check is enclosed (cochez ici, si vous versez par chèque)

Credit Card Number (numéro de carte bancaire) _____

Expiration Date (date d'expiration) _____ Signature _____

*Retourner ce Bulletin sous enveloppe à l'adresse suivante :
IWMF- 3932D Swift Road – Sarasota, FL 34231-6541- Etats-Unis
ou le faxer au : 941-927-4467*

**DIRIGEANTS
ET ADMINISTRATEURS**

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE

Judith May

SECRÉTAIRE-TRESORIER

Bill Paul

VICE-PRÉSIDENTS

Tom Myers, Jr
Marty Glassman

CONSEIL D'ADMINISTRATION

L. Don Brown
Peter DeNardis
Cindy Furst
Carl Harrington
Sue Herms
Dr. Robert A. Kyle,
Dr. Guy Sherwood,
Ronald Yee

SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

**COMITÉ SCIENTIFIQUE
CONSULTATIF de l'IWMF**

Dr Stephen Ansell,
Mayo Clinic
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 Clinic
Dr. Irène Ghobrial,
Institut du Cancer Dana Farber
Dr. Eva Kimby,
Institut Karolinska, Suède
Dr. Robert A. Kyle,
Mayo Clinic
Dr. Véronique Leblond,
Hôpital Pitié Salpêtrière, France
Dr. James Mason,
Clinique Scripps
Dr. Gwen Nichols,
Hoffmann-La Roche, Ltd.
Dr. Alan Saven,
Clinique Scripps
Dr. Steven Treon,
Institut du Cancer Dana Farber
Dr. Marie Varterasian,
i3Drug Safety
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

