

**DANS CE
NUMERO**

Médecin
de Garde ----- P 1

Le coin de
la Présidente ----- P 4

Rapport
du Trésorier ----- P 5

Le nouveau
Site Web ----- P 6

Le point sur la
recherche ----- P 8

Une lettre d'Irene
Ghobrial ----- P 9

Donner pour la
recherche ----- P 10

La vaccination du
patient MW ----- P 11

Le Sixième Atelier
International sur
la MW ----- P 11

La 51eme
réunion annuelle
de l'ASH ----- P 12

Echos de la
Talk-List ----- P 15

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

Nouvelles des
Groupes supports
internationaux ----- P 22

MEDECIN DE GARDE :

DAVID G. MALONEY, M.D., Ph.D.



David G. Maloney, M.D., Ph.D.

Le Dr. David Maloney est Professeur de Médecine, Division Oncologie, à l'Université de Washington et Membre de la Clinical Research Division, au Fred Hutchinson Cancer Research Center. Au début des années 1990, lorsqu'il était à l'Université de Stanford, et travaillait avec Ronald Levy, M.D., il a conduit les premiers essais cliniques de l'anticorps rituximab dans le traitement de patients atteints de lymphomes de bas grade. Ces études initiales ont ouvert une nouvelle ère dans le traitement des patients ayant un cancer des lymphocytes B.

Pour notre rubrique Médecin de Garde, le Dr. Maloney répond aux questions posées par Torch au sujet du médicament Rituxan (rituximab, MabThera, peut-être celui le plus fréquemment utilisé pour traiter la MW, qu'il soit utilisé seul ou en combinaison.

Qu'est-ce que rituximab et comment est-il fabriqué ?

Rituximab (Rituxan) est un anticorps monoclonal qui se fixe sur une protéine appelée CD20. CD20 est une molécule présente à la surface des lymphocytes B normaux et dans la plupart des maladies malignes qui proviennent des lymphocytes B, ce qui inclut la plupart des lymphomes et aussi la MW. Rituximab est un anticorps chimérique (issu de la fusion de deux types de cellules) formé à partir de séquences de protéines de souris et d'anticorps humain. Le site de fixation qui s'attache au CD20 est murin (la portion provenant de la souris), alors que le reste de l'anticorps, qui interagit avec le système immunitaire et déclenche son action, provient de l'anticorps humain. Rituximab est produit par une lignée cellulaire développée dans une culture de tissu.

Comment a-t-on déterminé dose et programme du traitement rituximab ?

Rituximab a été initialement identifié comme possédant une activité anti-tumorale dans le traitement de patients avec un lymphome B indolent, en s'appuyant sur une série d'études évaluant des doses uniques de 10-500 mg/m² de surface corporelle, puis de 4 doses hebdomadaires de 125-375 mg/m² de surface corporelle. Le traitement ayant été bien toléré, la dose la plus élevée (375mg) fut retenue pour les études suivantes. Des effets anti-tumoraux ont été observés pour chacune de ces doses hebdomadaires, et le médicament fut approuvé par la FDA en 1997 (utilisant des doses de 375 mg hebdomadaires, durant 4 ou 8 semaines) pour le traitement des rechutes de lymphomes de bas grade. Environ 50% des patients ont eu au moins une rémission partielle durant environ 1 an. Des études ont été entreprises ensuite pour mesurer différentes doses et programmes. Il y a des données limitées qui indiquent que certaines maladies (comme la leucémie lymphoïde chronique) peuvent exiger des doses plus élevées ou un programme de dosage plus fréquent. En combinaison avec la chimiothérapie, on donne habituellement rituximab avec chaque cycle de chimiothérapie de 3-4 semaines.

Les doses habituelles sont 375-500 mg/m² de surface corporelle, mais peu d'études d'évaluations contrôlées du dosage ont été effectuées.

Comment rituximab détruit-il les cellules tumorales?

Rituximab détruit les cellules tumorales, soit en interagissant avec le propre système immunitaire du patient ou par des changements induits directement dans les cellules tumorales par la liaison directe de l'anticorps au CD 20 présent sur la surface de la cellule. On pense que les mécanismes immunitaires sont les plus importants. Une fois que l'anticorps est attaché à la cellule tumorale, les cellules du système immunitaire sont attirées vers cette cellule et se lient à l'autre terminaison de l'anticorps, la partie Fc (*portion cristallisable, en anglais fragment cristallisable - la tige de l'anticorps en forme de Y*) par des récepteurs spécialisés (appelé récepteurs Fc). Cela peut alors entraîner la destruction des cellules tumorales. On a certaines preuves selon lesquelles les patients qui, génétiquement, ont des cellules avec une affinité des récepteurs Fc plus élevée peuvent avoir de meilleures réponses à rituximab. Rituximab peut aussi inter-agir avec une autre composante du système immunitaire, le système du complément, qui peut détruire des cellules couvertes d'anticorps en assemblant un complexe de protéines qui percent des trous dans la cellule tumorale ce qui aboutit à sa destruction. Enfin, rituximab en se fixant sur les cellules tumorales peut augmenter les effets d'agents chimiothérapeutiques et d'autres agents biologiques utilisés dans le traitement du lymphome, comme fludarabine et thalidomide.

Quelles sont les réactions habituelles lors de l'injection de rituximab ?

Rituximab est administré par injection intraveineuse lente. Les premières doses sont souvent associées à des réactions faibles ou modérées comportant de la fièvre, des symptômes de type allergique : éruption, respiration sifflante ou frissons. Ces réactions sont d'habitude gérées en ralentissant ou en arrêtant la perfusion, ou avec des médicaments. Chez quelques patients, cependant, les réactions peuvent être sévères, y compris, mais très rarement, mortellement graves. Chez la plupart des patients les réactions surviennent lors des premières injections, bien que quelques patients puissent continuer à réagir lors des traitements suivants. La cause des réactions est probablement due en partie, à la destruction des lymphocytes B (normaux et malins) dans le sang. Les injections suivantes sont d'habitude associées avec de la fièvre, en partie à cause de la persistance de rituximab dans le sang, en raison du traitement antérieur.

Que signifient HAMA ou HACA ?

HAMA veut dire "anticorps humain anti-souris" et HACA "anticorps humain anti-chimérique". Ces termes se réfèrent à la possibilité pour les patients de faire une réaction immunitaire contre l'anticorps rituximab. Etant

donné que rituximab a quelques séquences de protéine qui proviennent d'un anticorps de souris il est possible que des patients développent une réponse d'anticorps contre rituximab. C'est en réalité très rare chez les patients avec un lymphome, mais plus fréquent chez des patients qui reçoivent rituximab pour d'autres maladies comme la polyarthrite chronique évolutive. Dans la « génération suivante » d'anticorps anti-CD20 plusieurs anticorps sont entièrement humanisés avec une chimiothérapie pour empêcher la toxicité associée au flare d'IgM. La cause du flare d'IgM est inconnue, mais ce n'est pas simplement la destruction des cellules tumorales et l'afflux d'IgM dans le sang. Cela peut être le résultat d'altérations dans la cellule tumorale ou l'effet de substances (cytokines) issues d'autres cellules du sang et de la moelle osseuse, ou encore en raison de modifications dans la cinétique de l'anticorps dans le sang.

Pourquoi certains patients ne répondent-ils pas à rituximab et pourquoi le produit cesse-t-il d'être efficace chez d'autres ?

La résistance au traitement rituximab a été observée dans deux situations. Les patients qui ne répondent pas au traitement initial avec rituximab ont une résistance primaire. Le mécanisme est mal compris, mais il peut être associé à des niveaux élevés d'IgM ou à une faible affinité des récepteurs Fc. D'autres patients, chez lesquels rituximab avait été efficace dans un premier temps, s'avèrent résistants si on renouvelle le traitement. Cette résistance "acquise" est aussi mal comprise, mais elle peut être due à des modifications dans les cellules tumorales qui les rendent moins sensibles à la destruction basée sur les anticorps.

Dans les lymphomes de bas grade, environ 50% des patients qui avaient répondu au traitement initial par Rituxan se révèlent résistants lors d'un nouveau traitement. Les combinaisons avec une chimiothérapie ou d'autres nouveaux agents comme thalidomide sont en mesure d'inverser ce phénomène de résistance.

Quelle est la meilleure chimiothérapie en combinaison avec rituximab pour la MW ?

Malheureusement c'est un domaine qui reste controversé et qui souffre d'un manque d'expérimentations cliniques randomisées. Une activité encourageante a été associée aux régimes de chimiothérapie conventionnels comme rituximab combiné avec CVP ou la chimiothérapie de CHOP ou avec des traitements basés sur fludarabine ou pentostatine. Des essais récents ont associé rituximab avec des combinaisons d'agents plus récents comme bortezomib ou thalidomide, avec aussi d'autres agents comme dexaméthasone et cytoxan. Décider quelle combinaison rituximab et chimiothérapie il faut utiliser est une décision qui demande à être individualisée pour chaque patient en se basant sur plusieurs facteurs tels que la présence d'une neuropathie ou d'une autre co-morbidité.

DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE

Judith May

VICE-PRÉSIDENT EXÉCUTIF, TRÉSORIER-SECRÉTAIRE

Bill Paul

VICE-PRÉSIDENTS

Tom Myers, Jr
Marty Glassman

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF de l'IWMF

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

Qu'en est-il des anticorps Anti-CD20 plus récents ?

Le succès de rituximab a favorisé l'explosion d'une nouvelle génération d'anticorps anti-CD20 en espérant augmenter les taux de réponse et le résultat chez les patients avec un lymphome. La plupart d'entre eux-ci ont échoué à démontrer une activité accrue par rapport à ce qu'on pouvait anticiper avec Rtuxan seul. La FDA a récemment approuvé ofatumumab (Arzerra), un anticorps humain pour le traitement de patients avec une leucémie lymphoïde chronique en rechute. Des comparaisons directes avec rituximab n'ont pas encore été annoncées. Plusieurs autres anticorps anti-CD20 prometteurs sont actuellement en cours d'expérimentations cliniques.

Est-ce que les réponses avec Rituximab pourraient être augmentées avec des stimulants immunitaires ?

C'est un domaine d'investigation très actif, mais avec encore peu de conclusions définitives. Parce qu'on pense que rituximab agit partiellement en interaction avec le système immunitaire, on peut raisonnablement penser que des agents qui améliorent le système immunitaire peuvent améliorer l'activité de rituximab. On a essayé beaucoup d'agents, y compris Neupogen, des cytokines comme interleukin-2, ou l'interféron, sans avantage prouvé. D'autres agents, comme thalidomide ou lenolidomide ont eu des résultats cliniques divers. Des essais randomisés avec des patients MW et autres lymphomes sont indispensables.

Le Dr. Maloney a obtenu son doctorat en médecine et son Ph.D. en biologie du cancer à l'Université de Stanford, suivis par un internat et une résidence en médecine interne au Brigham and Woman's Hospital et un poste de recherche et d'enseignement universitaire en oncologie à Stanford. Quand il était à Stanford, le Dr. Maloney a travaillé avec le Dr. Ronald Levy pour développer des traitements par anticorps monoclonaux pour le lymphome et il a participé depuis à plusieurs expérimentations cliniques étudiant ces agents. Sa recherche actuelle se concentre sur les mécanismes d'action des anticorps monoclonaux et l'utilisation des greffes allogéniques non-myéloablatives pour le traitement des hémopathies malignes.

Actuellement il est membre de l'American Society of Hematology, l'American Society of Clinical Oncology, l'American Society of Blood and Marrow Transplantation, the Southwest Oncology Group Lymphoma Committee, et membre aussi du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Committee on Hodgkin's Disease, le Dr. Maloney est aussi le co-président du Lymphoma Working Committee for the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Le Dr. Maloney est auteur et co-auteur de nombreux articles traitant de la thérapie par anticorps, du lymphome, du myélome et de la greffe, dans des publications telles que le Journal of Immunology, le New England Journal of Medicine, et Blood.

LE COIN DE LA PRESIDENTE

Par Judith May



Enquête d'opinion auprès des membres

Merci à tous ceux d'entre vous qui avez adressé votre formulaire d'enquête sur les services aux membres : 8,9% de nos membres ont répondu, pas tout à fait la participation de 10% que nous espérions. Vos réponses nous ont beaucoup appris, et il a été particulièrement utile que tant

d'entre vous aient rédigé des commentaires. Par exemple, nous avons appris que si le site Web et notre liste de conversation IWMF-TALK étaient moins appréciés que nos documents écrits, sur supports matériels, la remarque la plus fréquente était que le correspondant n'avait pas d'ordinateur ou que l'information était trop scientifique pour être facilement comprise.

Cette opération très importante a donné au Conseil d'Administration une meilleure connaissance de ceux qui utilisent les différents services, et ceci nous guidera pour réaliser des changements dans l'avenir. Vos commentaires sur les faiblesses, les points forts, les défis, et les nouveaux services sont extrêmement utiles. Je crois que nous devrions répéter l'enquête tous les deux ans, et j'espère qu'un plus grand nombre d'entre vous répondront la prochaine fois.

Les services aux membres sont classés ci-dessous dans l'ordre décroissant de vos préférences, suivi par le pourcentage de réponses indiquant n'avoir aucune expérience d'un service particulier. Le total des pourcentages n'atteint pas toujours 100%. L'écart provient de ceux qui ont décidé de ne pas noter un service particulier. Je n'ai pas supposé que cela signifiait « aucune expérience », car ils auraient pu choisir cette réponse s'il en avait été ainsi.

Qui a répondu :

Les réponses :

Membres IWMF : 94.4%

Non-Membres : 5.6%

Etats-Unis : 6.4%

International : 2.5%

Total : 8.9%

Appréciation des services aux membres et aucune expérience :

Torch : 96.9% 2.4%

Publications : 89.5% 4.9%

Info-Pak : 73.3% 25.6%

REMARQUES CONCERNANT LES REPONSES

- *Torch (La Torche)* est de loin le service préféré et nous apprécions vraiment de le savoir, car nous en avons fait l'élément central de votre information sur une base régulière.

- Les publications n'ont besoin d'aucun commentaire. Nos plaquettes et autres documents écrits ont beaucoup de succès. Nous continuerons à chercher de nouveaux thèmes et à les actualiser lorsque de nouvelles informations seront disponibles.

- L'Info-Pack a suscité beaucoup d'appréciations, concernant sa grande utilité pour les patients récemment diagnostiqués, qui constituent le groupe visé par ce service.

- Comme déjà noté, le site web est inaccessible pour ceux qui ne possèdent pas un ordinateur. Ceci contribue à une moindre appréciation. De plus il y a des utilisateurs qui ont estimé nécessaire qu'il soit plus fréquemment mis à jour et que les sections soient revues pour rester d'actualité.

Note de la Présidente : Le dernier commentaire sera bientôt complètement inapplicable car le nouveau site web sera incessamment mis en ligne et accessible à tous, grâce à la persévérance du Vice-Président pour les services aux membres Marty Glassman, et au bénévole Canadien Ron Ternoway, qui ont passé les derniers mois à travailler en contact étroit avec notre sous-traitant. (nt : le nouveau site est en ligne depuis le 1er octobre).

- La liste de discussion IWMF-TALK possède de nombreux « intoxiqués » comme ils se décrivent eux-mêmes, mais il y a aussi ceux qui la trouvent trop scientifique. D'autres trouvent qu'il y a trop de bavardages.

- L'appréciation sur l'Ed Forum n'est pas surprenante car nous ne pouvons accueillir que 300 de nos 3.000 membres dans un Forum. Plus de la moitié de ceux qui ont répondu ont déclaré n'en avoir aucune expérience. Pour ceux qui ont participé, les commentaires furent extrêmement chaleureux en regard de tout ce qu'ils avaient appris et de l'aide importante apportée par les rencontres et les conversations avec d'autres patients.

- L'appréciation des groupes supports est influencée par le fait que 42,5% de ceux qui ont répondu ne sont jamais allés à une réunion. Nous avons encore de vastes régions du pays où il n'y a pas suffisamment de patients MW pour constituer un groupe support. Au fur et à mesure que le nombre de nos adhérents augmente, nous cherchons toujours des secteurs où les patients sont suffisamment proches pour être mis en relation et former un nouveau groupe. La « ligne de vie » (*Lifeline*) est jugée surtout utile aux nouveaux diagnostiqués. Cependant il y a ceux qui ne l'utilisent pas car ils trouvent d'autres moyens de discuter de leur situation avec des patients (par exemple dans les groupes supports). Nous continuerons à offrir ce service car ceux qui ont utilisé les « planches de salut » ont été très convaincants dans leur soutien à cette option, jugée très efficace pour les patients.

Website : 60.0% 32.0%
IWMF-TALK : 45.5% 49.3%
Ed Forum : 43.8% 51.2%
Groupes supports : 41.8% 42.5%
La « ligne de vie » (*Lifeline*) : 23.4% 72.2%

A la question “ **Comment avez-vous découvert l’IWMF**”, les réponses ont été :

Internet : 54.2%
Médecin : 19.0%
Autres organisations concernant le cancer : 9.1%
Ami ou parent 7.0%
Groupes supports ou membre : 3.5%
Arnie Smokler : 2.8%

Certains d’entre vous ont compris par erreur qu’elle signifiait “comment avez vous appris que vous aviez la MW” et nous avons eu des réponses telles que analyse sanguine, biopsie de moelle osseuse, examen corporel, etc. Nous avons dû les décompter. En fait il y a eu d’autres erreurs d’interprétations de certaines questions et l’ayant réalisé, cela nous aidera à être plus précis pour la prochaine enquête.

“**Assisteriez vous à un Ed Forum tenu la même année qu’un Atelier International ?**”

Oui : 28.2%
Peut-être : 13.8%
Non : 38.1%

Nous avons remarqué que beaucoup de Peut-être et de Non signifiaient qu’ils ne pouvaient voyager pour raisons de santé, ou que cela coûtait trop cher d’assister à n’importe lequel des deux, ou qu’ils ne viendraient que si c’était assez proche pour y aller en voiture. Ce n’est pas surprenant car nous savons par expérience que la majorité des patients MW n’assiste pas aux conférences ou réunions, à moins qu’elles ne soient facilement accessibles.

Nouvel Administrateur

Carl Harrington de Philadelphie est un nouveau membre élu du Conseil d’Administration de l’IWMF. Carl possède un diplôme en Histoire du *Hamilton College*, un Master d’Enseignement de la *Brown University*, et un Master en administration des entreprises de la *Wharton School of the University of Pennsylvania*.

Il a fait carrière dans le marketing, au sein des plus importantes entreprises axées sur les besoins des consommateurs aux Etats-Unis. En 1999 Carl et un partenaire ont créé leur propre société de consultants en marketing. Spécialisés dans la définition de nouvelles options stratégiques, d’innovations et de développement de produits nouveaux, ils ont conduit toutes sortes de projets, depuis le développement de sites web, jusqu’aux promotions et changements de noms. Parmi ses clients les plus importants ont figuré Baush & Lomb, Johnson & Johnson, et *l’American Marketing Association*. Carl a

travaillé au USA et à l’International, avec des clients et comme consultant.

Il y a plusieurs années Carl s’est porté volontaire pour aider aux contacts avec le secteur pharmaceutique et à la collecte de fonds, espérant utiliser ses connaissances en marketing pour améliorer les contributions au bénéfice de l’IWMF. Le Conseil d’Administration a beaucoup apprécié l’activité de collecte de fonds de Carl et son dévouement à la Fondation, et estime qu’il peut apporter beaucoup dans nos objectifs de financement. Diagnostiqué de la MW en Juillet 2006, Carl a la chance d’être toujours en « surveillance sans traitement ».

Le Forum Educatif IWMF 2011, du 24 au 26 juin.

Je suis heureuse de vous annoncer que le Forum Educatif 2011 de l’IWMF se tiendra à Minneapolis, Minnesota, du 24 au 26 juin. Nous avons choisi un lieu au nord du Midwest, car en changeant chaque année de région nous faisons en sorte d’encourager la participation de ceux qui peuvent n’avoir jamais assisté à un Forum auparavant. Si vous avez conservé la trace des localisations successives du Forum, vous savez que nous en avons sans cesse changé: est, ouest, nord, sud, centre, Midwest.

Cette année nous aurons une session « lève tôt » débutant le vendredi à 09 h 00 : pour y assister vous devrez arriver jeudi soir. Les sujets des sessions seront annoncés bientôt. Le vendredi après-midi nous tiendrons des « sessions evasion » qui commenceront à 13 h 30, et si vous êtes là pour le déjeuner, nous aurons des paniers repas disponibles hors des salles de réunions. Samedi sera une journée bien remplie, avec la cérémonie et le dîner d’accueil en soirée. Ceci nous laisse la journée entière pour les exposés de médecins et chercheurs qui continuent à effectuer des recherches fantastiques sur notre maladie rare.

L’hôtel choisi pour l’Ed Forum est le **Radisson Plaza Hôtel**, dans le centre de Minneapolis. De plus amples détails seront donnés ultérieurement. Cet hôtel est merveilleusement situé, à seulement cinq pâtés de maisons de la berge du Fleuve Mississippi qui traverse Minneapolis. Le long de la promenade vous trouverez des restaurants et des boutiques ainsi que des sentiers pour marcher et courir. L’hôtel est également près du grand centre commercial Nicoletta Mall. Minneapolis possède des transports efficaces et à bon marché avec le service urbain Light Rail et des passerelles couvertes au dessus du sol. Le prix de groupe de l’hôtel est de \$119 et comprend un accès gratuit à la radio dans chaque chambre. Si vous souhaitez voir le site web du Radisson, allez s’il vous plaît sur www.radisson.com/minneapolismn_plaza.

Pour réserver, appelez 1-800-395-7046 ou 612-339-4900.

Il y aura des e-mails et des courriers concernant le programme de l’Ed Forum au fur et à mesure que nous le développerons et que nous confirmerons les conférenciers.

J’espère que vous ferez le projet de nous rejoindre à Minneapolis. J’ai hâte de vous y rencontrer.

Portez-vous bien.

Judith.

RAPPORT DU TRESORIER AU 30 JUIN 2010

Par Bill Paul, Trésorier

Les finances de l'IWMF sont gérées au moyen de deux fonds séparés : le Fonds Recherche et le Fonds d'exploitation.

Le Fonds Recherche est alimenté par toutes les contributions reçues pour la recherche et n'est débité que des fonds devant être consacrés à des projets de recherche approuvés.

Le Fonds d'exploitation est alimenté par les contributions des membres et d'autres rentrées qui ne sont pas destinées à la recherche, comme les cotisations des adhérents. Ce Fonds est débité de toutes les dépenses relatives aux services qui sont rendus aux membres et de toutes les charges d'exploitation, dont aucune n'est supportée par le Fonds Recherche.

Ce qui suit est le résumé des résultats financiers des six premiers mois de l'année 2010, en dollars :

	Recherches	Exploitation	Total
Recettes	233.000	185.000	418.000
Dépenses	101.000	344.000	445.000
Solde net	132.000	-159.000	-27.000

Les rentrées du Fonds Recherche ont été supérieures de \$127.000 par rapport à la même période de 2009. Cependant, le Fonds Recherche est encore en situation précaire depuis que trois nouveaux projets de recherches ont été approuvés (voir le rapport page 8). Et un besoin croissant de ressources sera évident durant les cinq prochaines années. Le disponible de notre Fonds

Recherche en compte bancaire et Certificats de dépôt (*épargne rémunérée rapidement disponible, ndt*) se situe actuellement juste au dessous de \$1.500.000 alors que nous devons financer \$500.000 de bourses de recherches, ce qui nous laisse un surplus d'environ \$1.000.000 au bénéfice de futures demandes de bourses. Cependant, les bourses n'apparaissant pas encore dans cet état au 30 juin s'élèvent au total à près de \$3.000.000. Il existe un gros besoin de financement au cours des trois à cinq prochaines années pour satisfaire à ces obligations. Du côté positif, ces nouvelles obligations financières signifient que l'IWMF soutient des projets de recherche nouveaux et passionnants, toujours à la recherche d'une guérison. Votre Comité Recherche fait un travail extraordinaire en trouvant, examinant et recommandant de sponsoriser ces projets. Il nous appartient maintenant d'aider à les financer.

Le déficit semestriel du Fonds d'exploitation, quoique significatif, est en fait plutôt encourageant, compte tenu des conditions économiques actuelles. La situation du Fonds d'exploitation possède encore suffisamment d'argent disponible pour satisfaire nos dépenses durant environ six mois, nous disposons donc d'un petit « matelas ».

Soyez grandement remerciés pour votre générosité dans le passé, et merci d'avance pour votre générosité dans le futur. L'IWMF a plus que jamais besoin de notre soutien. S'il vous plaît, continuez à contribuer.

Si vous avez une question quelconque, n'hésitez pas à me contacter au 901-767-6630 ou Billpaul1@juno.com.

ORDER FORM	
for DVDs of the 2010 EDUCATIONAL FORUM – LAS VEGAS, NV	
The cost is \$35 per set, including postage.	
<small>(Return this form via FAX to 941-927-4467 or mail to the IWMF Business Office 3932 Swift Road #D, Sarasota FL 34231)</small>	
I would like to order _____ set(s) of DVDs	
Name and Address (Please Print)	

Check Attached <input type="checkbox"/>	Credit Card Payment <input type="checkbox"/>
VISA <input type="checkbox"/>	MasterCard <input type="checkbox"/>
American Express <input type="checkbox"/>	Amount \$ _____
Card No. <input type="text"/>	Expiration Date <input type="text"/>
Signature of Cardholder _____	Date _____

LE NOUVEAU SITE WEB DE L'IWMF

Par Marty Glassman, Vice-Président pour les services aux membres

Dans l'article ci-dessous, le Vice-Président Marty Glassman compare les douleurs de l'équipe donnant naissance au nouveau site à la navigation d'un bateau sur des mers agitées. Poussant la métaphore un peu plus loin, votre rédactrice en chef, membre de l'équipage de l'excellent bateau IWMF Website, voudrait faire l'éloge du Captain Marty et du Second Ron Ternoway, qui se tinrent fermement sur le pont en dépit des pépins et changement de route, les yeux fixés, non sur une carte marine, mais sur le tableur de Marty. Leur persévérance a mené le bateau au port et nous pouvons maintenant tous embarquer.

Durant les dernières années, le challenge de développer un nouveau site IWMF a mobilisé un certain nombre de bénévoles. Notre objectif depuis le début n'était pas simplement de donner un nouvel aspect au vieux site. Nous voulions à tous prix créer un outil très amélioré pour tenir ses « utilisateurs » aussi informés que possible au sujet de notre maladie, de ses traitements, et de la possibilité que le terme « guérison » fasse partie de la terminologie MW.

Cela n'a pas toujours été une navigation paisible. Plus récemment, ceux d'entre nous impliqués dans le projet ont vécu des émotions qui, d'un jour sur l'autre, variaient entre les hauts et les bas, de façon répétée. Certains jours, il semblait que tous les vents soufflaient contre nous, lorsque la maladie frappait l'un des participants bénévoles, ou lorsque l'entreprise de notre fournisseur en « développement de site » fut vendue. Nous étions prêts à abandonner le bateau. Puis vinrent les moments où nous pouvions nous réjouir de voir des images et des textes associés et où nous pouvions avoir la terre en vue. Nous sentions que, peut-être pas le jour même, mais certainement à la fin de la semaine, nous déclarerions le site prêt à fonctionner. A d'autres moments les optimistes parmi nous pensaient même qu'une fois que nous aurions notre nouveau site et qu'il fonctionnerait, alors tout le monde pourrait se retirer du projet et nous n'aurions plus besoin d'un comité du site. Bien sûr, aucun de ces extrêmes ne s'est avéré exact.

Au moment où nous mettons sous presse, début septembre, nous en sommes encore à mettre des points sur les « i » et des barres aux « t ». Nous avons un petit groupe de participants qui fait les tests finaux. Mais je prends le risque de jouer les optimistes et de dire que lorsque *Torch* vous parviendra en octobre, le site web sera entièrement actif et que nous inviterons chacun à le visiter.

Lorsque vous ouvrirez www.iwmf.com vous verrez qu'il a un nouvel aspect et dégage une impression entièrement nouvelle. A partir de la page d'accueil, il y a des itinéraires clairement indiqués pour les nouveaux diagnostiqués et pour d'autres qui ne sont pas familiarisés avec la MW et

ses possibilités de traitement. Les patients vétérans trouveront les dernières informations disponibles à propos des nouveaux traitements et des essais cliniques en cours ou planifiés. Et il y a énormément d'autres choses.

Le plus important de tout, notre nouveau site web démontre que notre univers d'information et de communication instantanées nous offre à la fois opportunités et challenges pour rester en contact avec le monde en évolution rapide focalisé sur cette maladie très rare.

Si nous pouvions donner un conseil aux utilisateurs du nouveau site ce serait :

- Visitez fréquemment la page d'accueil
- Soyez spécialement attentifs aux changements et mises à jour postés dans la section Nouvelles et Événements
- Dites nous ce que nous pouvons faire pour que le site réponde mieux à vos besoins
- Si vous voyez un autre site qui possède une caractéristique particulière, soit dans sa page d'accueil, soit dans ses pages de contenus, qui puisse être applicable au site IWMF, communiquez nous l'information.

Maintenant, pour la question clé : qui remercier pour avoir fait que ce site existe ? La réponse est **des tas de gens**. Au cours des années écoulées, beaucoup d'enthousiasme et d'optimisme nous ont fait avancer parce que tant de personnes ont participé et donné leur avis sur nos avancées. Sont notamment inclus le staff du Bureau qui « maintient les pièces ensemble », les rédacteurs et éditeurs qui fournissent le contenu du site, et notre fournisseur, qui ne réalisa pas seulement la partie technique mais nous conseilla sur la façon d'approcher le public dont nous nous occupions.

Et même lorsque nous étions en désaccord, nous n'avons jamais oublié nos objectifs prioritaires :

- Fournir soutien, éducation et formation au moyen de publications et séminaires à la « famille » de patients MW, nouveaux diagnostiqués ou vétérans, et à leurs accompagnants, médecins et familles.
- Soutenir la recherche sur la MW au moyen de dons directs ou d'une recherche active de financement.

En parlant de recherche de financement, les visiteurs du nouveau site noteront également les facilités accrues de faire en ligne différentes sortes de dons à l'IWMF. En bref, nous avons fait un long chemin dans le voyage du site web. J'espère que, lorsque vous lirez ceci, www.iwmf.com sera ouvert à la navigation pour tous ceux qui cherchent de l'information sur la MW et au sujet de l'IWMF. Et dès à présent, nous envisageons de développer un ensemble de facilités et de caractéristiques toujours croissantes pour servir davantage notre communauté.

LE POINT SUR LA RECHERCHE : L'IWMF ATTRIBUE TROIS BOURSES DE RECHERCHES MAJEURES

Par Sue Herms

L'IWMF a attribué des bourses finançant trois projets passionnants. Les chercheurs qui s'efforcent de trouver un remède à la macroglobulinémie de Waldenström ont demandé depuis plusieurs années de meilleurs outils pour étudier plus efficacement la maladie. L'IWMF a répondu à leurs attentes en décernant trois bourses pour fournir ces outils. Premièrement, en association avec la *Leukemia and Lymphoma Society* (LLS), l'IWMF sponsorise quatre scientifiques afin de développer une lignée stable et représentative de cellules MW. Le second projet financé par l'IWMF est le développement d'une souris transgénique ayant les caractéristiques observées chez les patients MW. Enfin, l'IWMF soutient financièrement, en plus, la création d'une banque de sang et de tissus avec des échantillons provenant de patients MW.

L'importance d'une lignée cellulaire pour la recherche sur la MW :

Pourquoi les lignées cellulaires sont-elles importantes dans l'étude d'une maladie comme la MW ? Lorsqu'elles sont prélevées dans des tissus, les cellules (y compris les cellules cancéreuses) continuent de croître et de se diviser en culture, si on leur offre les conditions et les nutriments appropriés. Si les cellules sont issues d'une seule cellule parentale, la culture cellulaire est une lignée clonale parce que les cellules sont génétiquement identiques. Les lignées cellulaires peuvent être utilisées pour examiner la physiologie ou la biochimie des cellules cancéreuses, ou pour tester les effets de composés chimiques variés, ou de médicaments sur des cellules types de cancers spécifiques. L'avantage majeur de l'emploi de lignées cellulaires pour ces applications est l'uniformité et la reproductibilité des résultats obtenus en utilisant un même lot de cellules clones. Bien qu'il y ait trois lignées cellulaires actuellement utilisées pour la recherche sur la MW, leur validité et leur utilité font l'objet d'interrogations. Il n'a pas été définitivement établi que ces lignées cellulaires sont génétiquement identiques aux cellules tumorales du patient dont elles sont dérivées, et, de plus, il a été rapporté qu'une lignée au moins est instable. En conséquence ces lignées cellulaires peuvent ne pas représenter fidèlement la MW. En juillet 2009, IWMF et LLS ont soumis une offre conjointe pour développer des lignées cellulaires MW qui puissent être mises largement à la disposition des chercheurs. En vertu d'un accord, quatre laboratoires sont financés à hauteur de \$100.000 chacun pour la première année de l'étude. Un financement ultérieur, pouvant couvrir deux années supplémentaires, dépendra des fonds

disponibles et des progrès réalisés en regard de l'objectif de développement de lignées cellulaires appropriées. Les quatre bénéficiaires de ces financements sont :

Le Dr. Stephen Ansell de la *Mayo Clinic*, Rochester, MN;

Le Dr. Asher Chanan-Khan du *Roswell Park Cancer Institute*, Buffalo, NY;

Le Dr. Suning Chen du Jiangsu, Chine;

Et le Dr. Irene Ghobrial du *Dana-Farber Cancer Institute*, Boston, MA.

Les souris transgéniques sont une clé de l'expérimentation et du développement de médicaments :

Les souris transgéniques sont génétiquement conçues pour exprimer certains traits d'une maladie et sont capables de les transmettre à leur descendance, ce qui conduit à une colonie de souris génétiquement identiques. Les souris transgéniques sont importantes dans l'étude des maladies car ses caractéristiques et ses effets peuvent être observés dans un organisme complexe vivant, plutôt que dans un tube de culture. Les traitements potentiels peuvent être testés sur des souris modèles quant à leurs bénéfices et toxicités, avant d'être approuvés pour emploi dans des essais cliniques humains. L'IWMF vient juste d'accorder une bourse pour développer un modèle de souris transgénique exprimant les caractéristiques de la MW. Son bénéficiaire est le Dr. Siegfried Janz de l'*University of Iowa*, Iowa City, IA. Le Dr. Janz a précédemment travaillé au développement de modèles de souris transgéniques pour le myélome multiple au *National Cancer Institute*. Le montant de sa bourse est de \$540.000 pour un projet de deux ans ; en cas de succès, il sera éligible pour recevoir des fonds supplémentaires destinés aux études génétiques de son modèle de souris, pour tenter de découvrir les gènes qui conduisent au développement de la MW et évaluer les cibles potentielles d'approches préventives et de nouvelles thérapies de cette maladie. Si il réussit à développer son modèle de souris, il prévoit de le rendre accessible aux autres chercheurs se consacrant à la MW.

Une banque de tissus va stimuler la recherche sur la MW :

La troisième recommandation était de créer une banque de tissus pour obtenir des échantillons de sang et de moelle osseuse de patients MW et de les rendre largement accessibles aux autres chercheurs. Une bourse pour ce type de projet a été accordée au Dr. Irene Ghobrial du *Dana-Farber Institute* de Boston, MA, d'un montant de \$900.000 pour une étude de quatre années. Le Dr. Ghobrial prévoit

de collecter au moins 1.000 échantillons de patients MW à différentes étapes de la progression de la maladie, et inclura également des séries d'échantillons des mêmes patients durant leur progression. Les institutions comme les communautés d'oncologues sont encouragées à participer aux collectes d'échantillons et à les transmettre en dépôt. Ces échantillons ne seront pas utilisés seulement au *Dana-Farber Cancer Institute* mais seront aussi à disposition de chercheurs qualifiés dans le monde. Le laboratoire du Dr. Ghobrial utilisera ces échantillons pour examiner des mutations fréquentes décrites dans des tumeurs similaires, elle réalisera un séquençage génomique complet d'un sous-ensemble de patients MW pour mieux examiner les changements génétiques qui interviennent dans la MW, et déterminera la signature des microRNAs (régulateurs des gènes) durant la progression de la maladie. Elle a aussi l'intention de développer des analyses qui puissent être utilisées pour déterminer si les traitements atteignent les cibles visées, quels sont leurs mécanismes d'action, et

quelles sont les explications possibles d'une résistance au traitement. L'étude du Dr. Ghobrial, incluant la banque de tissus, est financée par l'IWMF pour un montant de \$900.000 sur une période de quatre ans.

Le besoin de ces outils de recherche essentiels :

Une lignée cellulaire MW valide, une souris transgénique, et un dépôt de tissus, sont des outils essentiels dont on a besoin dans l'effort de recherche de traitements qui contrôlent et/ou guérissent la MW. Les avancées technologiques récentes peuvent rendre possibles des avancées dans notre compréhension de la MW et des lymphomes. En annonçant les trois nouvelles bourses, Tom Myers, Vice-Président pour la Recherche, les commenta comme suit : « En vue de financer ces recherches importantes et enthousiasmantes, l'IWMF doit maintenir son dynamisme pour obtenir des fonds. Nous sommes déjà arrivés très loin dans la compréhension de cette maladie et dans le développement de nouveaux traitements ».

UNE LETTRE D'IRENE GHOBRIAL A PROPOS DE LA BANQUE DE TISSUS

Nous voudrions remercier l'IWMF pour le financement de notre nouvelle étude qui sera utile à tous les patients ayant une macroglobulinémie de Waldenström. Le but de cette étude est d'obtenir des échantillons de moelle osseuse et de sang périphérique, accompagnés de résultats cliniques, provenant de patients MW. Ces échantillons feront partie d'une banque de tissus au *Dana-Farber Cancer Institute* (DFCI), qui inclut des échantillons d'autres cancers proches de la MW.

Les échantillons conservés seront utilisés dans les études à venir pour en apprendre plus sur les causes et la biologie de la MW, du myélome multiple et du lymphome lymphoplasmocytaire ; pour identifier les facteurs qui font qu'une cellule normale devient cancéreuse. Les échantillons seront utilisés pour déterminer les façons d'améliorer les options de traitement, pour étudier comment le système immunitaire identifie les cellules anormales (les cellules tumorales), et pour évaluer la fonction immunitaire dans ces maladies. Nous étudierons aussi les cellules tumorales au niveau des gènes pour développer de nouvelles stratégies de traitement, ainsi que pour mieux comprendre comment les différences biologiques affectent le devenir des patients. Ces études nous aideront à mieux diriger nos efforts pour définir des thérapies plus spécifiques et plus efficaces, avec moins de toxicité.

La nouvelle banque de tissus possède quelques caractéristiques uniques qui ne sont pas présentes dans beaucoup d'autres études :

1 – La banque de tissus va relier les résultats cliniques aux échantillons, incluant moelle osseuse et sang périphérique. Par exemple, nous pourrions identifier des échantillons de patients qui résistent à certaines thérapies et étudier les gènes spécifiques de cette résistance.

2 – La banque va permettre à la communauté des oncologues d'obtenir des échantillons de moelle osseuse et de sang périphérique provenant de patients MW et de les adresser directement au Dana-Farber. Les patients MW participants n'auront pas à venir au DFCI pour donner ces échantillons.

3 – Un médecin local n'a pas à obtenir l'approbation de l'IRB (Institutional Review Board) pour cette étude car elle a été approuvée par le DFCI pour une transmission en ligne. Les participants peuvent aussi enregistrer leur consentement en ligne.

4 – Les participants n'ont pas à être présents au DFCI pour signer le formulaire de consentement. Ils peuvent le signer et nous le faxer avant la collecte des échantillons de tissus ou après qu'ils aient été adressés au DFCI.

5 – Nous assurerons une diffusion rapide des informations à propos de la MW en partageant celles obtenues par cette étude avec les autres chercheurs qui travaillent sur la MW. L'identification des patients fournissant les échantillons ne sera pas divulguée.

6 – Nous projetons de réunir 1.000 échantillons individuels associés aux données cliniques de façon à réaliser un

profilage génomique et protéomique de la MW. (protéomique : ensemble des disciplines visant à comprendre et surveiller les protéines, ndt)

7 – La banque permettra une collecte ultérieure de multiples échantillons d'un même participant au cours du temps (par exemple avant et après chaque traitement)

8 – Dans l'avenir, la banque ajoutera un questionnaire épidémiologique à compléter par les participants. Ceci nous permettra d'étudier en quoi les facteurs liés à l'environnement ou à la profession peuvent être liés à la MW.

Participer vous intéresse ? Voici ce que vous pouvez faire :

- Allez sur le site IWMF www.iwmf.com téléchargez le formulaire de consentement et le questionnaire, puis adressez-les nous en retour.

- Nous vous adresserons des informations et un kit qui aideront votre médecin à recueillir le sang et la moelle osseuse, et adresser les échantillons au DFCI. Le kit contient une étiquette FedEx pré-imprimée, qui permet à votre médecin d'expédier vos échantillons directement au DFCI avec le minimum de travail administratif et d'effort.

Donnez à l'IWMF pour l'aider à financer cette recherche. Si vous avez des questions, adressez nous s'il vous plaît un e-mail à : studyofWM@gmail.com

Pour terminer, quelques précisions importantes :

1 – La banque de tissus MW du DFCI est financée uniquement par l'IWMF.

2 – Dana-Farber conservera aussi des tissus collectés chez des patients ayant d'autres maladies apparentées à la MW, incluant le lymphome lymphoplasmocytaire (qui ressemble à la MW, mais se caractérise par des taux élevés d'IgG ou d'IgA.), le myélome multiple, et la GMSI (MGUS en anglais) (un état prédisposant à la MW et au myélome). L'étude de ces maladies apparentées à la MW est cruciale pour tenter de mieux comprendre la biologie de la MW.

3 – La collecte et la conservation des échantillons, provenant de patients ayant ces maladies apparentées à la MW, n'est cependant pas financée par l'IWMF. Le soutien de l'IWMF est limité à la banque de tissus MW.

Irene Ghobrial, M.D.

Dana-Farber Cancer Institute

LES NOMBREUSES FAÇONS DE DONNER POUR LA RECHERCHE IWMF

Le but de notre initiative pour le Fonds Recherche est de d'obtenir 5 millions de dollars en versements et promesses de dons pour 2011, afin de soutenir la recherche conduisant à une meilleure compréhension de la MW, à des traitements plus efficaces, et finalement à une guérison.

Deux grandes stratégies ont été définies au cours des dernières années pour atteindre ce but : la campagne pour le Fonds Recherche a été instaurée en 2005, alors que l'initiative de lever 5 millions de dollars en 5 ans (« 5-en-5 ») a été prise plus récemment avec de nouvelles options variées de dons. Les grandes options énumérées ci-dessous rendent les contributions au Fonds Recherche faciles.

Le Fonds de dotation Robert.A. Kyle et Charlene M. Kyle :

Le premier programme de dotation IWMF a été établi en 2009 en l'honneur du Dr. Robert A.Kyle et de Madame Charlene M.Kyle.

Les occasions individuelles :

Des projets ou programmes de contributions en remerciement à une personne ou en mémoire d'un patient sont généralement d'un niveau comparativement plus réduit. Le programme « 5-en-5 » offre une *naming opportunity* (Procédure bénéficiant de conditions fiscales

particulières, et permettant de donner son nom – par exemple à un bâtiment - en contrepartie d'un don, nt) pour des individus (patients, médecins, membres anciens ou actuels du Conseil d'Administration, soignants, etc.) à un niveau plus élevé.

Les naming opportunities de fondations, entreprises et organisations :

Les fondations, entreprises, et organisations peuvent souhaiter concentrer leurs ressources sur un projet de recherches scientifique ou médical particulier. Ce genre d'investissement philanthropique justifie de donner le nom de leur leader au projet en échange d'un don ou d'une cession. Si votre organisation est intéressée, contactez s'il vous plaît Carl Harrington au 215-348-5656.

Successions ou dons planifiés :

En général les options de successions et dons planifiés entrent dans trois catégories : legs (dons par succession), revenus viagers, et autres moyens de dons planifiés. Si vous désiriez des informations additionnelles, appelez s'il vous plaît Dave Benson, *senior development officer*, au 952-837-9980.

La Ben Rude Heritage Society :

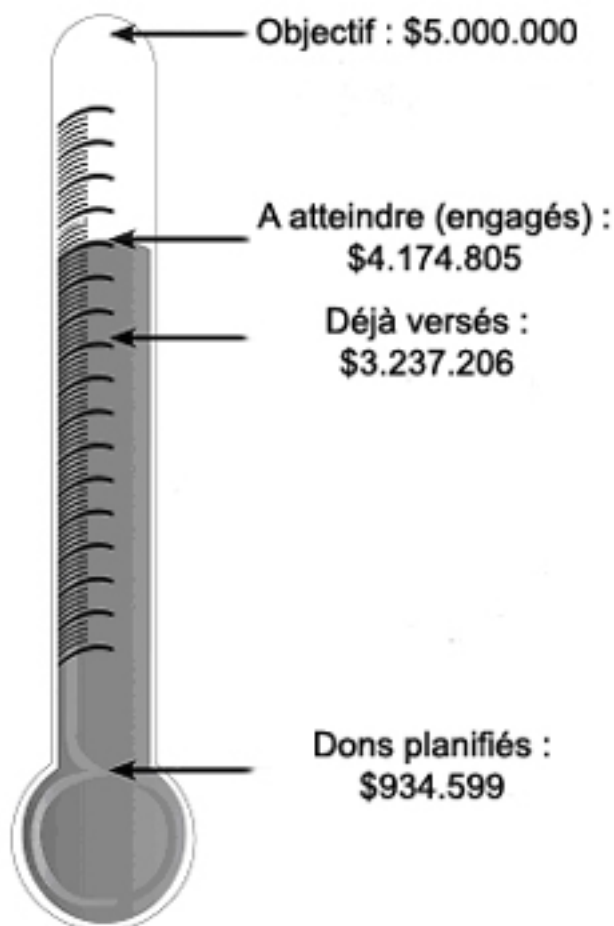
La Ben Rude Heritage Society est ainsi nommée par reconnaissance envers le second Président de l'IWMF. Au moyen de votre legs planifié et de votre participation au Ben Rude Heritage, vous pouvez influencer d'autres vies comme nous nous efforçons de le faire, pour trouver la cause et la guérison de la MW. Ainsi que Ben le confiait souvent : « La vie d'une personne se mesure aux efforts faits pour le bénéfice des autres ».

Nous sommes proches de notre objectif pour 2011, mais nous avons encore besoin de l'effort de chacun. Avec le nouveau projet rapporté en page 8, de ce numéro de *Torch* nous aurons besoin de près d'un million de dollars par an. Votre participation est cruciale alors que nous nous efforçons d'accroître la recherche centrée sur notre maladie orpheline. Cela aiderait tant si vous utilisiez le formulaire inclus page 6 pour contribuer à notre Fonds Recherche, sans affectation particulière ou pour l'option de votre choix.

S'il vous plaît, n'oubliez pas non plus le chemin automnal de notre Fonds Service aux Membres. Il est essentiel que nous continuions à recevoir des ressources à un niveau qui vous offre les services, le support et l'information que vous souhaitez, alors que nous poursuivons tous notre effort pour une bonne qualité de vie avec notre maladie rare.

Merci à tous ceux d'entre vous qui font que l'IWMF reste vivante et efficace.

Judith May.
Présidente de l'IWMF.



LE SIXIÈME ATELIER INTERNATIONAL SUR LA MW ET LE SECOND FORUM INTERNATIONAL PATIENTS SUR LA MW

Le Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWWM6) se tiendra du 6 au 9 octobre 2010 à Venise, l'Italie. Les chercheurs et les cliniciens les plus éminents du monde entier se rencontreront à cet atelier entièrement dédié à la recherche fondamentale et à la recherche clinique de la seule macroglobulinémie de Waldenström. Toute l'information concernant l'ordre du jour des conférences pour IWWM6 est maintenant disponible en ligne à www.wmworkshop.org. Cet événement se déroulera sous la présidence d'un groupe qui comprend le Dr. Giampaolo Merlini et le Dr. Enrica Morra, tous deux Italiens, ainsi que le Dr. Steven Treon du *Dana Farber Cancer Institute*. Christopher Patterson du *Bing Center for Waldenström's Research* au Dana-Farber assure l'organisation du secrétariat.

On peut s'attendre à une conférence remarquablement bien préparée. L'IWMF est un sponsor clef de cet événement et

nous serons disponibles pour annoncer toutes les avancées et les événements nouveaux et excitants de la recherche. Notez bien : l'Atelier n'est ouvert qu'aux seuls chercheurs sur la MW

Dimanche 10 octobre, après la conclusion d'IWWM6, l'IWMF accueillera le Second Forum Patient International sur la MW. Les experts de la MW internationalement renommés, comme les Dr. Robert Kyle, Steven Treon, Eva Kimby et les co-présidents de la conférence IWWM6, les docteurs Enrica Morra et Giampaolo Merlini, feront des exposés sur des sujets tels que : les caractéristiques biologiques et cliniques de la MW, le traitement de la MW, les complications dans la MW, les directions futures pour le traitement de la MW. Mais ils répondront aussi aux questions, dans un panel collectif "demandez au docteur" (une session très populaire aux Forum Éducatifs annuels de IWMF!). L'après-midi sera consacré à des sessions

« évasion » interactives ainsi qu'à la présentation d'un panel de patients.

La Présidente de l'IWMF, Judith May, aussi bien que d'autres Administrateurs seront disponibles pour discuter des services aux membres que propose l'IWMF ainsi que de notre programme de recherche actif. Des leaders de groupe de support MW internationaux venus de Hollande, de France, d'Angleterre et d'autres pays assisteront aussi pour discuter du développement des groupes de support et des services d'éducation aux patients MW ainsi qu'au personnel soignant, dans le monde entier.

Le Second Forum Patient International sur la MW se tiendra dans le majestueux hôtel *Hilton Molino Stucky* à Venise. Le petit déjeuner et le déjeuner seront offerts. Il n'y

a aucun frais pour s'inscrire non plus que pour assister au Forum Patient International. La conférence se remplit, donc les patients MW et les soignants intéressés sont encouragés à se faire inscrire le plus tôt possible. Les brochures avec plein de détails et le formulaire d'enregistrement sont maintenant disponibles par www.iwmf.com

Mille merci à Christopher Patterson, Sara McKinnie et tous les autres qui apportent une aide à l'organisation de ce qui sera sans nul doute un Forum Patient remarquable!

J'espère vous voir bientôt,

Guy Sherwood, M.D.

Président du Comité International de l'IWMF

LA VACCINATION CHEZ LE PATIENT ADULTE ATTEINT D'UN CANCER

Par Sue Herms

A la lumière du grand intérêt manifesté pour la grippe H1N1 (grippe porcine) au cours de la précédente épidémie grippale, et des interrogations à propos de qui devrait être vacciné, cet article va passer en revue les principales indications concernant la vaccination des patients adultes atteints d'un cancer.

En général, ces patients qui reçoivent chimiothérapies, rayonnements, traitements stéroïdiens à long terme ou à haute dose, ou subissent une greffe, ou qui ont un cancer hématologique comme la leucémie et le lymphome, sont immunodéprimés, ce qui signifie qu'ils ont un système immunitaire affaibli. Pour cette raison, les vaccins concernant une maladie, qui sont composés de bactéries ou de virus vivants atténués (affaiblis) ne sont pas recommandés pour ces patients car ils peuvent potentiellement causer des effets indésirables sérieux, incluant la maladie elle-même. Il est également recommandé de ne pas donner certains vaccins à des femmes enceintes.

Les vaccins fabriqués à partir de bactéries ou de virus morts, de toxoïdes (toxines inactivées), ou de morceaux de bactéries ou de virus, sont généralement sans danger pour les individus ayant un système immunitaire déficient, sachant toutefois qu'une partie de la population peut manifester des réactions allergiques à d'autres substances incluses dans ces vaccins.

Les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) d'Atlanta (*Centres de Contrôle et Prévention des maladies, nt*) affirment que les vaccins suivants sont sans danger pour la plupart des patients adultes immunodéprimés : anthrax, *Haemophilus influenzae* type b, hépatite A, hépatite B, papilloma virus humain (HPV), grippe, encéphalite

japonaise, méningococcique polyvalent, méningococcique conjugué, pneumococcique polysaccharide, poliomyélite, rappel tétanos/diptérie, typhoïde, et rage. Cependant, aucun de ces vaccins n'est prescrit de façon systématique. Certains sont seulement administrés aux personnels soignants, à des groupes d'âge, après une exposition spécifique, ou à ceux qui voyagent dans des régions à maladie endémique.

Les patients qui ont reçu une greffe de cellules souches ou une ablation de la rate devraient recevoir certains vaccins recommandés. Pour les vaccins qui sont prescrits de façon systématique, le CDC recommande que les gens immunodéprimés reçoivent chaque année le vaccin contre la grippe; noter que pour 2010-2011, le vaccin saisonnier inclura maintenant H1N1. Le vaccin méningococcique polyvalent devrait être administré après un diagnostic de cancer et ensuite tous les cinq ans. Le rappel tétanos/diptérie est également recommandé tous les dix ans pour tout le monde, y compris les patients atteints d'un cancer.

Certains ont demandé si la vaccination des patients immunodéprimés était efficace. Il est exact que ces patients peuvent ne pas être capables de développer une bonne réponse immunitaire à la vaccination ; cependant l'avis actuel du CDC est qu'un niveau d'immunité quel qu'il soit vaut mieux que rien, particulièrement dans le cas de maladies très répandues comme la grippe. En conséquence, on considère qu'immuniser avec des vaccins sans danger est une bonne pratique, selon le principe qu'un bénéfice peut en être retiré. Vacciner ces patients peut nécessiter une augmentation de dose, une modification du programme des doses, ou le choix d'une formulation vaccinale

différente. Si une personne ayant une déficience immunitaire a été exposée à une maladie spécifique pour laquelle un vaccin sans danger n'est pas disponible, il peut être souhaitable qu'elle bénéficie d'injections intraveineuses d'immunoglobulines (IVIg).

Les vaccins qui devraient généralement **ne pas être administrés** aux patients immunodéprimés sont les suivants : varicelle, varicelle/ méningite/rubéole, grippe par voie nasale, poliomyélite par voie orale, variole, zona, typhoïde par voie orale, et fièvre jaune. Les patients ayant un système immunitaire affaibli devraient aussi éviter un contact étroit avec d'autres personnes ayant récemment

reçu des vaccins de cette liste durant les quelques jours suivant la vaccination.

Le zona concerne la plupart des patients atteints d'un cancer, particulièrement s'ils reçoivent un traitement immunosuppresseur pour leur maladie. Le vaccin contre le zona, comme indiqué plus haut, n'est pas indiqué et ne devrait pas être donné pour éviter le zona ; le patient devrait plutôt recevoir un traitement prophylactique avec acyclovir ou Valtrex.

Interrogez toujours votre médecin si vous avez des questions concernant la vaccination.

Sue sera heureuse de répondre à vos questions et peut être contactée : suenchas@bellsouth.net

LA 51^e RÉUNION ANNUELLE DE LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE D'HEMATOLOGIE 2^{ème} partie

Par Guy Sherwood, M.D., Administrateur IWMF

Cet article est le second des deux résumés des conférences les plus intéressantes et qui ont apporté le plus d'information ainsi que des affiches (posters) de la 51^{ème} Réunion Annuelle de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) qui s'est tenue en décembre 2009 à la Nouvelle Orléans, en Louisiane. Il n'est pas possible de passer en revue toutes les conférences et les posters pouvant concerner la MW : cela exigerait une édition beaucoup plus volumineuse de *La Torche!* J'ai choisi des sujets variés, opportuns et importants pour des personnes intéressées par la science de la MW. Comme dans la première partie, ces brefs résumés sont adaptés du jargon scientifique; les personnes qui seraient intéressées à en savoir plus peuvent se connecter sur le site officiel de l'ASH www.hematology.org pour obtenir l'information plus détaillée sur n'importe lequel des sujets discutés et pour accéder à des exposés sur d'autres sujets qui leur sont liés. À la fin de cet article j'essaierai de vous donner mes impressions personnelles (succinctes) sur l'avenir de la recherche concernant la MW.

Agents thérapeutiques plus récents

De nouveaux agents thérapeutiques pour la MW sont continuellement développés. Le Dr Kasyapa Chitta et ses collègues du *Roswell Park Cancer Institute*, à Buffalo, NY, ont fait un rapport sur une étude de la nouvelle molécule biologique AT-101 qui semble inciter l'apoptose (la mort cellulaire) dans les cellules MW résistantes à bortezomib (Velcade). Dans le monde incroyablement complexe des voies cellulaires, la famille de la protéine Bcl-2 a la capacité unique d'équilibrer la survie de la cellule. AT-101 est une molécule biologique connue pour perturber les fonctions anti-apoptotiques des membres de la famille Bcl-2. En fait, cette molécule a été introduite dans des études

de laboratoire pour induire l'apoptose dans plusieurs systèmes de modèles de tumeur parmi lesquels, le myélome multiple.

Velcade a été utilisé avec succès dans la MW, particulièrement quand il est combiné avec d'autres traitements traditionnels. Cependant, le traitement continu avec Velcade aboutit souvent au développement d'une résistance au produit. Ayant développé un modèle *in vitro* de cellules MW Velcade-résistantes (mais présentant également une résistance croisée avec les médicaments classiques utilisés pour traiter la MW, tels que fludarabine et doxorubicin), les investigateurs ont évalué l'effet d' AT-101 sur ces cellules résistantes. Les résultats de leurs études suggèrent que la puissante molécule AT-101 induit une mort rapide des cellules velcade-résistantes et qu'elle a un potentiel thérapeutique unique contre la MW qui est indépendant de la résistance à Velcade. Le Dr. Chitta suggère que la famille de la protéine Bcl-2 est une cible potentielle dans la MW et que AT-101 a un rôle thérapeutique possible dans le traitement de la MW.

Dans le champ de la recherche sur la MW, nous sommes tout à fait habitués à "emprunter" des résultats d'études faites sur le myélome multiple (MM) et essayer d'associer certains d'entre ceux avec la MW. Ceci en raison du fait que, non seulement le MM est beaucoup plus répandu que la MW, mais aussi que la physiologie du MM offre, dans une large mesure, un équivalent à celui de la MW.

Le Dr. Paul Richardson et Dr. Irène Ghobrial de l'Institut du Cancer Dana-Farber (DFCI) à Boston, MA, ont actualisé les résultats d'essais cliniques de phase I et II évaluant la progression de la survie sans rechute et de la survie complète chez des patients MM en rechute ou réfractaires, primitivement traités avec Velcade et qui furent ensuite traités avec Perifosine en combinaison avec

Velcade et dexaméthasone. Perifosine est un agent oral pour lequel on a montré qu'il pouvait inhiber Akt et activer JNK, deux voies biologiques importantes tant dans le myélome multiple (MM) que dans la MW. Dans une étude de phases I et II, des patients MM en rechute après Velcade et réfractaires avec une maladie avancée, ont été traités avec perifosine et Velcade, tant avec que sans dexaméthasone. Les effets secondaires les plus habituels (qui ont touché 10 % de patients) étaient mineurs, degré 1 et 2 ; il s'agissait de nausée, diarrhée, vomissements, fatigue et anorexie, qui ont pu être gérés avec les soins adaptés et une réduction de dose. Des effets secondaires plus sévères, degré 3 et 4, qui ont affecté 5% des patients, comportaient : thrombocytopenie (plaquettes sanguines diminuées), neutropénie (des leucocytes bas), anémie (hémoglobine diminuée), hyponatrémie (taux de sodium sérique abaissé) et diarrhée.

De façon intéressante, un seul patient a vu empirer sa neuropathie périphérique et celle-ci a régressé à l'arrêt du traitement. On n'a constaté aucune mortalité relative au traitement. La survie sans rechute et la survie totale des patients dans l'étude ont été tout à fait impressionnantes : 80 % de patients ont vu leur maladie se stabiliser, voire mieux. Les auteurs en concluent que perifosine en combinaison avec Velcade, avec ou sans dexaméthasone, est généralement bien tolérée et démontre une activité impressionnante chez des patients MM, qu'ils aient été préalablement lourdement traités ou qu'ils soient réfractaires à Velcade.

Il reste à évoquer un sujet de grand intérêt pour beaucoup de WM'ers, qui est l'utilisation du thé vert comme « supplément diététique » - mais y a-t-il grand mérite à l'utiliser ? Le rôle de l'extrait de thé vert (EGCG) quand il est combiné avec fludarabine et chlorambucil dans le traitement des leucémie lymphoïdes chronique (CLL) a été évalué par le Dr. Connie Lesnick de la Clinique Mayo, Rochester, MN. Comme on le sait, la LLC, une maladie « soeur » de la WM, est incurable avec les traitements de chimiothérapie actuels. On a montré que Epigallocatechin 3 gallate (EGCG), la principale catéchine (antioxydant) présente dans le thé vert, pouvait induire la mort des lymphocytes B de la LLC. Lors d'un essai de phase I de patients au premier stade d'une LLC, le traitement EGCG a été bien toléré et a abouti à une diminution des lymphocytes B malins et /ou de la lymphadénopathie, sans myélo-suppression associée, chez la majorité des patients traités. L'auteur a évalué les effets d'EGCG sur la viabilité des lymphocytes B de la LLC quand il est administré en combinaison avec fludarabine, avec chlorambucil, ou avec fludarabine et chlorambucil en combinaison. Sur la base d'une mise à l'épreuve *in vitro* au laboratoire, le Dr. Lesnick a conclu que des doses sûres et réalisables d'EGCG ont semblé augmenter l'efficacité d'agents alkylants (par exemple chlorambucil), d'analogues des purines (par exemple fludarabine) et de traitements combinés d'agent alkylant et analogues des purines pour la majorité de patients CLL. La mise à l'épreuve indique jusqu'à présent qu'EGCG est un agent intéressant à évaluer

en combinaison basée sur une chimio-immunothérapie avec analogues des purines et alkylant pour des patients avec LLC.

Avancés diagnostiques et pronostiques dans le traitement de la MW

Le Dr. Xavier Leleu, autrefois du DFCI et maintenant dans le Service des Maladies du Sang de l'Hôpital Huriez, à Lille, France et le Dr. Irène Ghobrial, DFCI, ont fait un rapport sur l'utilisation de la tomographie par émission de positrons : TEP (en anglais PET Scan) comme un nouveau marqueur de réponse dans la MW. Il est bien connu que la MW est caractérisée non seulement par une infiltration tumorale de la moelle osseuse, mais aussi par une hépatomégalie (augmentation de volume du foie) chez 20 % des patients, une splénomégalie (augmentation de volume de la rate) chez 15 % des patients, aussi bien qu'une lymphadénopathie (augmentation de volume des ganglions) chez 15 % des patients. L'organomégalie (augmentation de volume des organes) est associée à un plus mauvais pronostic dans la WM. Des essais cliniques complémentaires pour aider à évaluer la charge tumorale et le pronostic peuvent être nécessaires chez ces patients. Le but de l'étude des Drs. Leleu et Ghobrial était de déterminer si le TEP pourrait être un outil efficace dans l'évaluation des patients avec une MW. Trente-neuf patients MW choisis pour un traitement avec la combinaison Velcade et rituximab dans une expérimentation clinique de phase II ont subi une évaluation par TEP avant et après le traitement. Vingt-cinq patients (64,1 %) avaient un TEP positif avant le traitement, tandis que 13 patients (37,1 %) avaient encore un TEP positif après le traitement. Onze (45,8 %) des patients avec un TEP positif avant le traitement avaient un TEP négatif après le traitement. Un patient (4,8 %) qui était initialement négatif avait un TEP positif après le traitement. Tous les autres patients n'avaient aucun changement. Avant le traitement il n'y avait aucune différence clinique ou biologique entre les patients TEP positif et les patients TEP négatif (âge, sexe, niveau d'hémoglobine, valeur sérique de la Beta2-microglobuline, nombre de plaquettes sanguine, pic d'IgM). Un TEP positif avant le traitement n'était pas indicatif de la réponse ou de la survie. Un TEP négatif après le traitement, cependant, a vraiment été bien corrélé avec la réponse. Un TEP positif après le traitement était un facteur pronostique défavorable pour la survie totale. Pour conclure, plus de 60 % des patients MW participant à l'essai avaient des TEP positifs avant le traitement et la majorité d'entre eux qui étaient positifs avant le traitement ont eu des TEP négatifs après le traitement. Les auteurs concluent que des TEP positifs après le traitement sont corrélés avec un mauvais pronostic, et ainsi que les TEP peuvent s'avérer être un outil efficace pour le diagnostic et le pronostic dans la WM.

L'utilisation de rituximab (Rituxan, MabThera) est généralisée chez les patients MW. Le Dr. Divi Cornec du Laboratoire d'Immunologie de l'Hôpital Universitaire de

Brest, France, a fait un rapport sur les indices de réponse précoce à rituximab administré en traitement unique chez des patients avec un lymphome indolent. On sait que les réponses cliniques et biologiques à rituximab varient fortement chez les patients avec un lymphome non Hodgkinien. L'auteur a étudié un jeu de biomarqueurs chez des patients avec un lymphome B non-Hodgkinien indolent (principalement lymphome folliculaire de bas grade) traités avec une dose hebdomadaire standard de rituximab en monothérapie, pendant 4 semaines. Tous les patients ont subi un TEP avant le traitement et 10 semaines après le début du traitement. Un âge peu avancé, un fardeau tumoral peu important mesuré sur le TEP et la présence sur les cellules tueuses naturelles et les macrophages du patient d'un récepteur d'immunoglobuline FcγRIIIa V/V sont associés à une meilleure réponse précoce au traitement rituximab chez des patients avec un lymphome indolent. La détermination de ces facteurs avant le commencement du traitement rituximab pourrait aider pour l'adaptation individuelle des protocoles thérapeutiques.

Survie dans la MW

Les patients MW sont souvent concernés par la possibilité de développer un nouveau cancer, secondaire au traitement reçu pour la MW. Le Dr. Stefano Sacchi, du Département d'Oncologie et Hématologie de l'Université de Modène et Reggio Emilia, Modène, Italie, a fourni une revue systématique des données enregistrées sur l'incidence d'une seconde affection maligne après traitement pour un lymphome non-Hodgkinien. Les études décrivant le risque d'un deuxième épisode malin chez des patients survivants d'un lymphome non-Hodgkinien, y compris des patients MW, ont fait état de résultats contradictoires. Des études pertinentes d'observation publiées de 1985 à 2008 ont été passées en revue pour fournir les évaluations du risque relatif de deuxième pathologies malignes apparaissant pendant le suivi de patients NHL. Ces études ont inclus 223 593 patients affectés par un NHL parmi lesquels 14 952 ont présenté un deuxième cancer. Le développement de cancer du poumon secondaire et de cancer de la vessie sont apparus comme étant les risques statistiquement les plus significatifs. La preuve d'une association avec la thérapie NHL n'a pu être apportée pour le cancer de la prostate et du sein. Un risque accru de développer un lymphome d'Hodgkin a été noté, particulièrement la leucémie myéloïde, y compris la leucémie aiguë ou chronique ou le syndrome myélodysplasique (il est bien connu que de tels risques sont associés à des agents chimiothérapeutiques spécifiques). Pour conclure, l'analyse du Dr. Sacchi indique que le traitement NHL est associé à un risque significativement plus élevé de développer un second cancer, particulièrement du poumon et de la vessie, aussi bien que des cancers hématologiques comme le lymphome d'Hodgkin et la leucémie myéloïde.

Controverses de traitement dans la MW

Le Dr. Steven Treon, du DFCI, a présenté une étude importante sur le rôle controversé de la maintenance

rituximab dans la MW. Rituximab (Rituxan, MabThera) est peut-être la thérapie la plus fréquemment utilisée chez les patients avec une MW, mais l'avantage de la maintenance rituximab n'a pas été bien établi dans cette maladie. Le Dr. Treon et son équipe de recherche ont évalué l'impact de la maintenance rituximab sur un groupe de patients MW qui avaient montré une réponse positive à une thérapie basée sur rituximab. Cette étude a inclus 240 patients MW; 59 (27 %) avait été précédemment traités avec une thérapie basée sur rituximab tandis que 181 (73 %) étaient non traités au début de l'étude. Sur un total de 240 patients, 86 d'entre eux (35 %) ont reçu la maintenance rituximab après la réponse. Entre 35 % qui ont reçu la thérapie de maintenance et les autres 65 % qui ne l'ont pas eu, il n'y avait aucune différence observée dans les références de départ concernant l'âge, le niveau sérique de l'IgM, l'IgA et l'IgG, l'infiltration de la moelle osseuse, les numérations globulaires complètes, le niveau de la Beta2-microglobuline, ou les taux de réponse après la thérapie initiale basée sur rituximab. Avant la thérapie de maintenance tous les patients dans l'étude ont reçu rituximab seul ou en combinaison avec l'un ou l'autre des produits suivants : bortezomib (Velcade), cyclophosphamide, un agent immunomodulateur comme thalidomide, ou un analogue de nucléoside comme fludarabine. Le nombre médian d'infusions rituximab reçues pendant le traitement était 6, tandis que le nombre médian d'infusions rituximab reçues pour la maintenance était 8.

La maintenance rituximab a été administrée selon un des deux programmes suivants: une infusion tous les 3 mois pour 63 patients (73 %), ou 4 infusions hebdomadaires tous les 6 mois pour 23 patients (27 %), avec une médiane de 2 ans de traitement. Aussi bien la progression de la survie sans événement que la survie totale étaient, en moyenne, plus longue chez les patients qui ont reçu la maintenance rituximab : la progression moyenne de la survie sans événement était 56,3 mois pour ceux qui avaient reçu la maintenance rituximab contre 28,6 mois pour ceux qui ne l'avaient pas eu; la survie totale était de 120 mois pour ceux avec un régime de maintenance et 116 mois pour ceux qui n'en avaient pas eu. L'amélioration de progression de la survie sans événement a été notée sans tenir compte du statut du patient avant le début de l'étude - c'est-à-dire non traité ou traitée, traitée avec rituximab seul ou avec un traitement combiné (thérapie combinant rituximab et cyclophosphamide, un analogue de nucléoside, ou avec bortezomib). Parmi les patients qui ont reçu la maintenance rituximab, la progression de survie sans événement était de 53,3 mois pour les patients recevant une infusion de rituximab tous les trois mois, comparée à 61,3 pour ceux recevant 4 infusions hebdomadaires tous les 6 mois. La réponse pour le niveau de l'IgM était 598mg/dL contre 1380 mg/dL et l'hématocrite était 40,7 % contre 38,6 % chez les patients qui ont reçu la maintenance en regard de ceux n'ayant reçu aucune maintenance. Parmi les patients qui ont reçu la thérapie de maintenance, la médiane du niveau sérique de l'IgG (351mg/dL contre 461 mg/dL) et

IgA (23 mg/dL contre 33 mg/dL) les niveaux étaient bas et un nombre accru d'infections des sinus et d'infections pulmonaires pendant le suivi a été observé. Le Dr. Treon avance que ces résultats apportent un soutien pour l'utilisation de la maintenance rituximab chez les patients MW qui répondent à une thérapie initiale contenant rituximab. De nouvelles études clarifiant le programme recommandé et la durée de la maintenance rituximab dans la MW sont suggérées et seront sans doute réalisées prochainement puisque un nombre croissant de patients MW reçoit la thérapie de maintenance rituximab.

Futures directions de la recherche

Compte tenu des découvertes les plus récentes déjà réalisées dans la biologie de la MW, on peut s'interroger sur ce que l'avenir réserve aux patients et aux personnes qui les soignent. J'ai eu le privilège de suivre beaucoup de conférences scientifiques au cours de ma "carrière" MW, qui a commencé, pour ceux d'entre vous qui s'en souviennent, en 2001. Il est tout à fait clair pour moi que nous entrons dans un période très passionnante : bien qu'un traitement définitivement curateur demeure pour l'instant hors de portée, il n'y a aucun doute sur le fait que les plus récents agents ciblés prolongent la survie et réduisent les effets secondaires indésirables des traitements. L'explosion

étonnante des connaissances, particulièrement dans le champ de la génétique, est le signe avant-coureur d'une concentration sur la thérapie individualisée. On peut maintenant prévoir une visite au cabinet médical où se fera non seulement l'analyse de sang et la biopsie de moelle osseuse pour diagnostiquer la MW, mais où on ordonnera aussi une thérapie à façon, basée sur le profil génétique particulier du patient. Nous pouvons maintenant déterminer jusqu'à un certain degré si un patient répondra à de certains traitements (rituximab par exemple) et le développement des outils pronostiques et diagnostiques permettra bientôt au patient et à ses médecins d'utiliser au mieux le traitement le plus sûr pour lui. L'étonnante augmentation (telle que je l'estime), de la participation aux expérimentations cliniques des patients MW pendant les 5-10 ans passés est responsable dans une grande mesure des taux de survie nettement augmentés que les patients MW connaissent maintenant. Un pronostic de 5-7 ans pour les patients WM ? Une vieille histoire, mes amis ...

Donnez et participez.

N.B. La 52ème réunion et présentation annuelle et de la Société Américaine d'Hématologie se tiendra du 4 au 7 décembre 2010 au Centre de Convention du Comté d'Orange, Orlando, FL.

ECHOS DE LA TALK-List

Par Mitch Orfuss

L'été est peut-être le temps des vacances, mais il n'y a pas eu de vacance sur la Talk-List. Les questions et discussions furent aussi fréquentes et variées que d'habitude, et autant de patients MW donnèrent et reçurent de l'aide et des informations. Les extraits suivants de dix sujets de discussion majeurs donnent un large aperçu des préoccupations des participants aux lecteurs de Torch qui ne suivent pas la Talk-List. De façon intéressante, le sujet peut-être le plus fréquemment abordé depuis le dernier numéro de *Torch* a été « T-Shirts » : ce qui illustre avec humour et sérieux à la fois qu'il existe plus de façon qu'on ne l'imagine pour les lecteurs de *Torch* de s'offrir réciproquement soutien et réconfort. Les T-Shirts mis à part, ce qui suit représente quelques uns des sujets de discussions les plus importants de la liste au cours des trois derniers mois.

A propos de Rituxan :

Etant donné que Rituxan est efficace chez la moitié des patients qui l'essaient, **Stephanie K** demanda si quelqu'un avait fait le test qui prédit son efficacité. **Billie Evans** répondit qu'avant une consultation avec le Dr. Treon elle a effectué le test Rituxan PgxPredict. Le résultat du test n'est pas un résultat chiffré mais c'est une estimation de la

position du patient sur une échelle de probabilité de réponse. Billie pensait que, en possession de cette information prédictive, si elle se trouvait en haut de l'échelle, elle pourrait opter pour Rituxan employé seul, alors que si elle se trouvait au second niveau elle opterait probablement pour Rituxan en combinaison avec d'autres médicaments. Il s'avéra que Billie était située au second niveau, qui prédisait 62% de chances qu'une monothérapie Rituxan l'amène à une rémission partielle ou complète. Lorsque Billie alla consulter au DFCI, elle fut surprise de constater qu'elle était la première patiente à venir au rendez-vous du Dr. Treon avec, en main, les résultats prédictifs de Rituxan ! Pour le moment le choix d'un prochain traitement est reporté car le Dr. Treon a estimé que les symptômes actuels de Billie résultaient d'un flare provoqué par une injection d'immunoglobulines et non d'une progression de la maladie. De retour chez elle, Billie vit son oncologue local la semaine suivante qui lui dit avoir parlé du futur traitement avec le Dr. Treon, traitement qui incluerait probablement Rituxan avec un autre médicament à déterminer ; ce que Billie estima ne pas être différent de ce qui aurait été prescrit si elle n'avait pas effectué le test. Cependant Billie préférerait savoir que son oncologue et elle-même faisaient le choix le mieux informé possible sur la façon d'agir en terme de traitement. Le coût de cette

information supplémentaire ? Billie rapporta que le coût annoncé du test est de \$2500 mais que (à l'époque où elle avait regardé) les patients MW pouvaient l'obtenir en sortant de leur poche un maximum de \$500. **Guy Sherwood** ajouta que certains chercheurs - l'équipe du Dr. Treon en particulier - ont constaté que l'addition d'un autre agent, disons thalidomide par exemple (il y en a d'autres) « égalise » l'effet du Rituxan chez tous les patients, indépendamment de tels statuts prédictifs. Ceci étant, dit le Dr. Guy, on ne peut pas avoir le beurre et l'argent du beurre : ajouter un second agent chimique ajoute aussi des risques. Guy a personnellement ajouté Neupogen à (presque) toutes ses perfusions de maintenance Rituxan. Il ne dispose pas de données en quantités, mais croit que cela a aidé, comme on l'a établi dans la littérature. Il existe tant de variétés de MW, et, étant donné notre « individualisme » biologique (jusqu'à un certain point), Guy estime qu'il est difficile de trouver le traitement idéal. C'est pourquoi, en plus des essais de médicaments, il croit à l'importance primordiale de la recherche fondamentale. Lentement mais sûrement, la partie sera gagnée (mais il est difficile d'être éternellement patient !).

Dexaméthasone et Decadron :

Pat O'Brien questionna au sujet de ce médicament. Un médecin de soins palliatifs l'avait suggéré pour son époux et en conséquence l'hématologue l'avait prescrit. Il était indiqué que cela aiderait à améliorer son manque d'énergie et d'appétit. Le mari de Pat le prit durant une semaine et semblait ressentir plus d'énergie et un meilleur moral. Cependant Pat se fit du souci car dexaméthasone est un stéroïde. Cela convenait au pneumologue. L'interne exprima une petite hésitation, due à la possibilité d'une augmentation de la pression sanguine comme à celle d'une élévation du taux de glucose. Aucune de ces inquiétudes ne se matérialisa. L'époux de Pat a toujours eu des niveaux de pression sanguine et de glucose normaux.

Janet Braley estima que nous devrions apprendre tout ce que nous pouvons au sujet du dexaméthasone, car c'est un des stéroïdes les plus puissants. La MW de Janet a une forme qui implique le système nerveux central : le syndrome de Bing-Neel. Elle fut placée sous dexaméthasone lorsqu'elle débuta son traitement pour soulager l'inflammation. Le problème apparut lorsqu'elle en fut sevrée. Ses glandes surrénales commencèrent à lâcher. Elle faillit mourir non pas une, mais deux fois. Son médecin ne savait pas pourquoi elle s'endormait et ne se réveillait pas. Ils la maintinrent sous stéroïdes jusqu'à ce qu'ils aient trouvé quoi recommander. Pendant ce temps, Janet a grossi jusqu'à atteindre 90 kilos (alors qu'elle pèse habituellement entre 45 et 50 kilos). Les médecins l'avertirent qu'elle ne perdrait pas de poids sans abandonner le médicament, et que cela prendrait probablement un an. Le médecin de Janet décida de la libérer progressivement du dexaméthasone. Oui, elle a perdu l'excès de poids, et plus vite que prévu : en quatre mois.

Gerry Wergland a pris dexaméthasone comme composant de sa chimio l'année dernière, recevant 21 perfusions en 5 mois. Alors que son appétit augmentait, il ne perçut aucun changement de son énergie. Le dexaméthasone apporta aussi un soulagement temporaire des douleurs dorsales provenant d'une rupture de disque vertébral. L'inconvénient fut une faiblesse musculaire des jambes. Il lui était difficile de monter les escaliers et de marcher longtemps. Gerry fut capable de récupérer après avoir arrêté le dexaméthasone et entrepris une thérapie physique et de l'exercice. Son interprétation est que le dexaméthasone est un corticostéroïde, mais pas le même que les stéroïdes dont certains athlètes abusent. Gerry recommande fortement la prudence. Le **Dr. Tom Hoffman** dit que les patients en soins palliatifs devraient recevoir n'importe quel médicament qui les soulage, sans se préoccuper des effets secondaires. La dose de dexaméthasone prescrite n'était pas importante. Tom dit que la puissance des stéroïdes provient principalement de la dose prescrite, pas du médicament prescrit. Dexaméthasone est utilisé de nos jours principalement parce qu'il provoque moins d'effets secondaires que beaucoup d'autres stéroïdes. **Scott Keddal** écrivit qu'il avait été récemment placé sous 40mg de dexaméthasone par semaine, en une seule prise. Scott était symptomatique et, tel qu'il le comprend, le dexaméthasone lui a été prescrit pour l'aider à gérer ses symptômes pendant qu'il poursuivait le traitement qu'il avait entrepris. La plasmaphérèse soulagea heureusement la plupart de ses symptômes. Le dexaméthasone semble avoir provoqué un effet de « montagnes russes » car quelques jours après avoir pris la dose, l'énergie nerveuse de Scott augmenta et il dormit mal. Puis il commença à fatiguer. Ensuite, les symptômes que la dexaméthasone combattait reculèrent. De plus, Scott ressentit des douleurs inhabituelles au sommet du crâne avec une certaine insensibilité qui tendait vers des palpitations quand ça empirait. Scott est préoccupé des effets secondaires possibles de dexaméthasone.

« Chimio pour la vie » (Maintenance) :

Mike Dewhirst cita un article du New York Times évoquant trois préoccupations concernant la thérapie de maintenance :

1- Les données (qui sont issues d'études sur le myélome multiple et le lymphome folliculaire) ne montrent pas qu'un tel traitement améliore le taux de survie globale de ces patients. Le myélome multiple et le lymphome folliculaire sont des maladies avec lesquelles les patients peuvent vivre dix années ou plus après leur diagnostic. Aussi, il est trop tôt pour dire que la longévité est accrue ou que les médecins sont simplement en train de modifier la forme de la courbe qui conduit au décès.

2- Nous ne savons pas quels effets secondaires résulteraient de la prise de ces médicaments à long terme. Il peut y avoir des effets secondaires qui se révèlent seulement après un usage prolongé. **John Elridge** suggéra que la question pourrait être un petit peu plus complexe

que cela. Les études montrent que les symptômes ont une probabilité plus faible de réapparaître (c'est-à-dire que les analyses du sang restent « bonnes »), mais elles ne montrent pas d'allongement de la vie. On pourrait penser que de moindres symptômes conduiraient à un allongement de la vie, mais cela n'a pas été cliniquement démontré.

3- Si la thérapie de maintenance n'accroît pas la durée de vie, est-il éthique qu'elle soit prise en charge par la société ? **Pat Marsala** répondit par un « oui » sonore, soulignant que la société prend en charge les diabétiques et les personnes atteintes de maladies auto-immunes comme la polyarthrite chronique évolutive et le lupus. **LClark5488** demanda si le coût signifie que la vie ne vaut pas d'être sauvée. Son mari est un patient MW depuis 14 ans, gagne encore sa vie et paie ses impôts, et elle espère que la société estime que son existence en vaut encore la peine. Sinon nous sommes sur une pente glissante. Le médecin de son mari lui a dit qu'il avait un patient MW en Angleterre. Après sept années son traitement n'est désormais plus financé par ce que : incurable ? donc pas de traitement. La vraie question est comment réduire le coût d'un traitement. **Stuart Alpert** ajouta : Et ensuite ? La société va-t-elle finalement arrêter de payer pour le traitement du diabète parce qu'il est incurable ? Il y a des centaines de maladies qui sont chroniques mais gérables avec un traitement. **Lois Smith** contribua en disant qu'elle ne s'attendait pas à ce que quelqu'un soit capable de « lui donner les moyens » au-delà d'un certain point final non défini... et cela lui convient. Lois pense que les Américains attendent plus que ce qu'un individu ou un gouvernement peut offrir. A un certain moment, on ne peut « être sauvé de la mort ». **Gerry Wergland** résuma son point de vue sur la récente étude Dana-Farber de 240 patients qui ont répondu à une thérapie Rituxan. Parmi ces 240 patients, 86 ont reçu une maintenance Rituxan. Parmi ces 86, 63 ont eu une perfusion administrée tous les trois mois, et 23 ont eu 4 perfusions hebdomadaires tous les six mois. La durée de survie sans rechute a été égale au double pour ceux recevant la maintenance Rituxan de celle des patients qui ne l'avaient pas reçue (56 mois contre 29), alors que la survie globale était à peu près la même (120 mois contre 116) ! La durée de survie sans progression était un peu meilleure (61 mois) pour les patients du cycle de six mois comparée à celle des patients ayant été perfusés tous les trois mois (53 mois).

Cryoglobulinémie et agglutines froides :

Billie Evans demanda : Comment fait-on le diagnostic de cryoglobulinémie et d'agglutines froides ? Y a-t-il des tests sanguins ? **Fay Langer** qui signe tout le temps « une patiente cryo » pour que les lecteurs se souviennent du statut de sa maladie, répondit qu'il existait un test sanguin pour la cryo. Les résultats sont « positif » ou « négatif », mais n'indiquent pas de valeur (comme hémoglobine 11,3 par exemple). Lorsque Fay fut diagnostiquée, son médecin plaça son tube de sang au réfrigérateur et vit qu'il épaississait. Lorsque le sang revint à la température de la pièce, il reprit sa consistance normale. Fay recommanda

que lorsque l'on a une cryo et que l'on effectue une plasmaphérèse, il faudrait être sûr que le sang est réchauffé avant d'être réintroduit dans le corps. Fay ne connaissait pas de test pour les agglutines froides, mais estima que dans les deux cas il est important de savoir si vous êtes positif pour l'une ou l'autre des maladies, de façon à ce que votre sang soit manipulé correctement pour les examens de laboratoire, une question « essentielle » sur laquelle Fay a insisté.

Thé vert et resveratrol :

Janet Westrich a écrit que les polyphénols avaient montré une capacité à augmenter les globules blancs, responsables de la lutte contre les infections ; elle ajouta que la quantité importante de vitamine C présente dans le thé vert contribue également, comme il a été bien étudié et admis, à prévenir et combattre les refroidissements. Liane Stafira-Cochrane répondit qu'il n'existait pas de preuve que la vitamine C prévienne les refroidissements ou aide à surmonter les symptômes. Les résultats, dit-elle, suggèrent qu'il n'y a aucun bénéfice. Liane confirma cependant par ailleurs qu'il est peut-être bénéfique de boire du thé vert d'après les résultats expérimentaux.

« Gargarisme magique » :

Jack Wheelan a écrit qu'il prenait actuellement un médicament prescrit par Dana-Farber pour les douleurs buccales provoquées par son traitement (Rituxan hebdomadaire et RAD001 quotidien) : un rinçage de la bouche avec lidocaïne 2% et Kaopectate (*antidiarrhéique vétérinaire à base de kaolin* ndt) qui soulage immédiatement sa douleur par un effet d'insensibilisation ; Jack dit que cela fait le même effet que la novocaïne. Il conçoit qu'un effort supplémentaire d'hygiène buccale soit recommandé, particulièrement pour les patients MW immuno-déprimés. Avant le traitement, le dentiste de Jack lui a recommandé un « gargarisme magique », mélange d'une cuillère à thé de Benadryl pour enfant, parfumé à la cerise et trois cuillères à thé de Maalox. Cette combinaison d'insensibilisation par Benadryl et de neutralisation de l'acide par Maalox l'a vraiment aidé. **Paul Rippas** qui est enrôlé dans un essai clinique de médicament a aussi connu des douleurs buccales. La solution qu'il a trouvée fut une prescription de dexaméthasone.

Allocations de handicap

Julie Frey est une infirmière retraitée qui a quitté son emploi à cause de l'affaiblissement de son système immunitaire et de sa fatigue. Elle et son mari vivent maintenant sur le salaire de son époux. Etant donné que l'activité de Julie était de prendre soin des gens malades, elle demanda si les lecteurs de la Talk-List avaient des connaissances sur l'existence d'allocations. **Peter Sissman** suggéra que Julie vérifie auprès du service des ressources humaines de son ancien employeur pour savoir si elle a une police d'assurance incapacité au titre de son emploi (ou d'une autre origine). De plus, Peter lui conseilla, si elle n'a pas atteint soit l'âge de la sécurité sociale (62 ans et plus)

soit l'âge de Medicaid, qu'elle envisage de déposer une demande au titre de la *Social Security Disability Insurance*. En plus d'un versement mensuel, au bout de deux années elle serait éligible à Medicare. Elle pourrait même être habilitée à en bénéficier rétroactivement. Il existe une procédure d'appel multi-niveaux pour laquelle le risque de rejet est élevé. Peter recommande alors de consulter un juriste expert en lois sur la sécurité sociale. Il n'y a pas d'honoraires légaux. En cas de succès dans l'attribution de l'aide, les honoraires plafonnés à \$4000 seront simplement

déduits des rappels de versements, à moins que l'information soit périmée.

D'autres exemples du vaste domaine de sujets complémentaires soulevés sur la Talk-List durant les trois derniers mois: la signification du pic d'IgM, l'irradiation totale à faible dose, les crampes dans les jambes, la viscosité sérique et l'exercice, la plasmaphérèse, le zona, la bendamustine, le RAD001, les douleurs aux pieds, et la déshydratation. L'éventail et la profondeur des sujets d'intérêt, ainsi que du soutien apporté, ne cessent d'étonner.

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Par Sue Herms

Des médicaments anti-fongiques entravent l'action de rituximab :

Des chercheurs de l'Université technique de Munich, Allemagne, ont rapporté que le traitement anti-fongique itraconazole entrave l'action de thérapies incluant rituximab lorsqu'il est donné simultanément. Itraconazole inhibe l'agrégation du CD 20 aux radeaux lipidiques dans la membrane cellulaire et interfère avec le flux calcique, qui sont tous deux cruciaux dans la mort cellulaire induite par rituximab. Par contre, le médicament anti-fongique caspofungin ne semble pas avoir d'effet négatif sur l'activité du rituximab.

Un essai de phase II évalue le traitement combiné rituximab et lénalidomide :

Un essai de phase II a évalué l'efficacité et la sécurité de lenalidomide (Revlimid) et rituximab chez 28 patients encore non traités pour un lymphome non-Hodgkinien indolent. Le taux de réponse global a été de 86%, avec 79% de réponses complètes (absence de marqueurs de la maladie), 7% de réponses partielles, et 14% restés stables. Après un suivi de 14,1 mois, une progression de la maladie a été observée chez un patient. Les effets secondaires ont inclus : éruptions, neutropénies (baisse des neutrophiles), myalgies (douleurs musculaires), neuropathies, infections, fatigue et thromboses (caillots sanguins).

Essai de phase I d'un nouveau médicament pour le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique :

Les chercheurs du *John Theurer Cancer Center* du *Hackensack University Medical Center* dans le New Jersey ont fait le compte-rendu d'un essai clinique de phase I de SNS-032, un médicament appartenant à une nouvelle classe d'inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes. Les kinases cycline-dépendantes sont des protéines impliquées dans le métabolisme, le renouvellement et la signalisation cellulaires, et on pense qu'elles jouent un rôle clef dans la croissance du cancer. Cette étude a concerné 37 patients atteints de myélome multiple ou de leucémie lymphoïde

chronique, et son objet principal était de tester la dose maximale pouvant être administrée en toute sécurité ; il est également apparu que le médicament avait une certaine activité anti-tumorale et des essais complémentaires sont prévus.

La vitamine C peut affecter les réponses à certaines chimiothérapies :

Le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* a indiqué qu'une supplémentation en vitamines C durant le traitement d'un cancer peut nuire aux réponses thérapeutiques. Des modèles souris de leucémie et de lymphome ont reçu des vitamines C avant traitement puis reçurent doxorubicine, cisplatine, vincristine, methotrexate et imatinib. L'examen de leurs tumeurs montra une diminution de l'apoptose (mort cellulaire programmée) qui amena une réduction de l'efficacité thérapeutique.

Rapport sur l'impact à long terme de la maintenance rituximab sur le système immunitaire :

Une autre étude du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* a livré des résultats concernant l'impact à long terme de la thérapie de maintenance rituximab sur le système immunitaire. Cette étude rétrospective a examiné 215 patients ayant un lymphome. La maintenance rituximab fut associée à un risque accru de développer une hypo-gammaglobulinémie (faible niveau d'immunoglobulines) : 55% en regard de 33% chez ceux qui avaient reçu rituximab en monothérapie ou en thérapie combinée. Elle révéla également qu'un pourcentage plus élevé de patients en maintenance rituximab avait reçu des perfusions d'immunoglobulines pour le traitement symptomatique de l'hypo-gammaglobulinémie : 20% contre 10% pour ceux qui n'avaient pas reçu de traitement de maintenance.

Alemtuzumab (Campath) évalué pour le lymphome lymphoplasmocytaire :

Le *Dana-Farber Cancer Institute* et l'*University of Wisconsin* de Madison, WI, ont étudié l'activité

d'alemtuzumab (Campath) sur 28 patients atteints de lymphome lymphoplasmocytaire. Alemtuzumab cible l'antigène CD52 abondamment exprimé sur les cellules lymphoplasmocytaires et les mastocytes. Ce traitement a donné un taux de réponse globale de 75% et un taux de réponse majeure de 36% ; le délai médian avant progression fut de 16 mois. Des toxicités hématologiques furent fréquentes parmi les patients qui avaient été traités antérieurement. Parmi celles-ci des neutropénies (baisse des neutrophiles), des thrombocytopénies (baisse des plaquettes), des anémies, des éruptions et des infections. La réactivation du cytomégalovirus et des infections était également fréquente chez les patients traités antérieurement. Le suivi à long terme révéla une thrombocytopénie idiopathique tardive chez quatre patients après un délai médian de 13,6 mois suivant le traitement.

Une étude polonaise évalue les taux de perfusion rapides de rituximab :

Le *Maria Sklodowska-Curie Oncology Institute* de Varsovie, en Pologne, a réalisé une étude non randomisée de 125 patients pour évaluer la sécurité de la vitesse de perfusion rapide de rituximab. Les patients recevaient leur première perfusion selon la procédure standard ; ensuite, certains patients recevaient des perfusions rapides, les autres au taux standard. La durée médiane de perfusion rapide fut de 111 minutes. Un petit pourcentage de patients (6,5%) éprouvèrent des réactions durant leur première perfusion au taux standard. Aucun patient ayant ensuite été perfusé au taux standard n'a manifesté de réaction alors que 2,7% des patients l'ayant reçu au taux rapide en manifestèrent. L'étude ne put identifier les facteurs prédictifs de la survenue de réactions aux perfusions. Après une année de suivi, l'étude a conclu que l'administration de rituximab au taux rapide à partir de la seconde perfusion était aussi sûre qu'au taux standard et pouvait être utilisée couramment en pratique clinique.

La greffe allogénique de cellules souches d'intensité réduite (mini-allo) utilisable pour les patients âgés :

La greffe allogénique de cellules souches d'intensité réduite (mini-allo) est bien tolérée et associée à une survie raisonnable chez les patients âgés de 60-71 ans. L'étude menée par le *Dana-Farber Cancer Institute* en a examiné rétrospectivement les résultats chez 158 patients âgés ayant un cancer du sang. Les taux de durée de survie globale et de survie sans progression à deux ans ont été respectivement de 46% et 35% ; les incidences de la maladie du greffon contre l'hôte, aiguë et chronique, ont été respectivement de 19,6% et 45,9%. L'étude a conclu que ce type de greffe ne devrait pas être exclu au seul motif de l'âge avancé du patient.

L'âge parental a un effet sur le développement du lymphome non-Hodgkinien dans la progéniture :

Bien que l'âge avancé des parents lors d'une naissance ait été associé à un risque accru de cancers du sein et de la prostate, peu d'études ont examiné ses effets sur

l'apparition de cancers du sang à l'âge adulte. Une étude publiée par le *Beckman Research Institute* de Californie a examiné la corrélation entre l'âge des parents et le développement de ces cancers du sang chez 111.999 femmes. L'âge paternel supérieur à 40 ans a été corrélé avec un risque accru (environ 1,5 fois) de développement d'un lymphome non-Hodgkinien dans la progéniture. Aucune corrélation n'a été observée entre l'âge paternel ou maternel dans le développement de la leucémie myéloïde aiguë ou du myélome multiple dans la progéniture.

Micromet actualise les résultats de l'essai de phase I de Blinatumomab :

Micromet, Inc. a actualisé les résultats de l'étude de phase I de son anticorps monoclonal blinatumomab (MT103) chez des patients avec un lymphome non-Hodgkinien en rechute. Blinatumomab est conçu pour diriger l'attaque des lymphocytes T de l'organisme sur CD19, une protéine exprimée à la surface des lymphocytes B, et constitue le premier agent d'une nouvelle classe appelée anticorps BiTE®. (*Anticorps bi-spécifique, ayant la double faculté de s'attacher aux lymphocytes T et aux cellules malignes, qui permet aux lymphocytes T de détruire directement les cellules cancéreuses*). Parmi les patients qu'on a pu évaluer, 100% ont obtenu une réponse, avec une durée de réponse médiane de 21 mois. Les effets secondaires les plus fréquents ont été leucopénie (baisse des globules blancs) et fièvre. Les moins fréquents étant des neutropénies transitoires (baisse des neutrophiles), des thrombocytopénies transitoires (baisse des plaquettes), une augmentation transitoire des enzymes hépatiques, et des perturbations du système nerveux central, qui ont tous été complètement réversibles après l'arrêt du traitement. Micromet développe différents schémas de dosage pour minimiser les effets neurologiques.

Une étude Italienne évalue Resveratrol et Simvastatin pour la GMSI à IgM et la MW indolente :

L'*U.O di Oncologia, Ospedale N. Giannattasio, de Rossano*, Italie, a fait paraître un rapport sur le suivi à un an de l'emploi de resveratrol et simvastatin pour réduire la sécrétion d'IgM chez les patients atteints de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) à IgM ou de MW indolente. Les six patients recrutés dans cette petite étude ont reçu 40mg/jour de resveratrol et 20mg/jour de simvastatin durant au moins 180 jours. Les patients ayant une GMSI-IgM ont tous eu entre 30 et 50% de réduction de leur IgM monoclonale après six mois de traitement, un résultat qui persiste après 14 mois de suivi. La réduction d'IgM d'environ 25% chez les patients à MW indolente est également stable.

Un nouveau traitement renforçant la greffe de cellules souches approuvé comme médicament orphelin :

Tarix Pharmaceuticals a reçu l'approbation de la FDA pour la désignation de TXA127 comme médicament orphelin, son médicament est utilisé pour aider les patients à récupérer leur population de cellules souches après une

greffe de moelle. L'approbation concerne l'emploi pour le syndrome myélodysplasique, et le médicament est actuellement en essai clinique de phase II pour tester sa sécurité et son efficacité dans la récupération des plaquettes chez les patients atteints de lymphome Hodgkinien, de lymphome non-Hodgkinien, et de myélome multiple.

Un nouvel inhibiteur d'histone déacétylase est testé pour les cancers du sang :

L'*Ohio State University* évalue la sécurité et l'activité d'un nouveau médicament par voie orale AR-42 en essai clinique de phase I/II. AR-42 est un inhibiteur d'histone déacétylase (HDACi) conçu pour traiter les myélomes multiples en rechute ou résistants au traitement, les leucémies lymphoïdes chroniques, ou les lymphomes. La compagnie biopharmaceutique Arno Therapeutics a obtenu la licence du médicament pour son développement clinique.

Fludarabine et rituximab efficaces pour traiter la maladie des agglutines froides :

Beaucoup de patients dont le diagnostic est : maladie chronique des agglutines froides (CAD, Cold Agglutinin Disease) ont une maladie lymphoproliférative clonale de la moelle osseuse comme la MW. Le traitement avec rituximab procure 45-60% de réponses partielles, mais avec des réponses complètes rares et une durée médiane de réponse de 11 mois seulement. Un essai multicentrique réalisé en Norvège a testé la combinaison fludarabine et rituximab par voie orale sur 29 patients CAD et rapporté un taux de réponse de 76%, avec 21 % de réponses complètes. La durée de réponse a été supérieure à 66 mois. La toxicité de fludarabine peut toutefois être préoccupante et les bénéfices devraient être comparés aux risques chez les patients très âgés ou qui ont d'autres problèmes de santé.

L'hyperglycémie durant une chimiothérapie peut accroître la toxicité du traitement :

Une étude multicentrique a rapporté dans l'*American Journal of Clinical Oncology* que l'hyperglycémie (niveau élevé de sucre dans le sang) durant une chimiothérapie pour tumeur hématologique ou solide est corrélée avec la toxicité du traitement. Un total de 349 patients a participé à cette étude rétrospective ; 162 avaient un lymphome non-Hodgkinien (NHL) et 187 un cancer de la prostate. Pour les patients NHL, l'hyperglycémie était associée avec une incidence accrue de la neuropathie, de la fièvre et de la fatigue. Pour les patients avec un cancer de la prostate, les résultats faisaient envisager un schéma similaire quoique moins net. Les auteurs estiment que des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer si un meilleur contrôle de la glycémie durant une chimiothérapie peut réduire la toxicité et améliorer les résultats.

Modafinil évalué pour soulager la fatigue due à la chimiothérapie :

L'*University of Rochester Cancer Center* de New York a conduit un essai en phase III de modafinil, un stimulant sans amphétamines, dans le contrôle de la fatigue chez les patients entreprenant une chimiothérapie. Basé sur les résultats concernant 631 patients, un bénéfice a été observé pour les patients éprouvant une fatigue sévère, mais pas pour ceux qui n'éprouvent qu'une fatigue légère ou modérée. Les effets secondaires de modafinil ont été : réaction allergique, dyspnée (difficulté à respirer), et des maux de tête, qui disparaissaient avec l'arrêt du traitement.

Rapport sur les résultats de l'essai de thalidomide et rituximab pour la MW :

Le *Dana-Farber Cancer Institute* a communiqué les résultats de ses essais de phase II utilisant thalidomide et rituximab chez des patients MW naïfs pour ces deux médicaments. Vingt-trois patients ont été évalués, avec un taux de réponse globale de 78% et un taux de réponse majeure de 70%. La médiane de réduction de l'IgM sérique est passée de 36,70g/l à 15,90g/l, alors que la médiane du taux d'hématocrite augmentait de 33,3% à 37,6%. Les effets toxiques comprenaient : neuropathie, somnolence, confusion mentale, éruption, tremblements, bradycardie (rythme cardiaque lent) et palpitations. Avec un suivi médian de plus de 42 mois, le temps médian avant progression a été de 35 mois. Les doses de thalidomide ont été réduites chez tous les patients et il a fallu interrompre le traitement de 11 patients.

Un nouvel anticorps monoclonal Anti-Kappa testé sur le Myélome Multiple :

Les chercheurs de l'*Alfred Hospital* en Australie, de l'*Immune System Therapeutics Ltd.*, *Janssen-Cilag Australia Pty Ltd.*, *Medarex Inc.*, et *Bristol-Myers Squibb*, ont examiné un nouvel anticorps chimérique anti-chaîne légère kappa, MDX-1097, qui reconnaît un antigène de surface exprimé par les cellules du myélome multiple et de la MW. Basé sur des études cliniques prometteuses, une étude de dose de phase I a été conduite sur des patients atteints de myélome multiple. Aucun effet secondaire sérieux et aucune toxicité limitant les doses n'ont été constatés chez les douze patients participants, bien qu'une augmentation transitoire des chaînes légères kappa sériques ait été observée immédiatement après les perfusions. Un patient avec douleurs osseuses et zones atteintes par la maladie constatées par PET Scan a vu ses douleurs osseuses résolues et une normalisation constatée au PET Scan après le traitement. Une étude de phase I basée sur ces résultats va bientôt débiter à la dose de 10mg/kg de poids corporel.

IMMU-114, un nouvel anticorps monoclonal cible les voies de signalisation cellulaires :

Le *Garden State Cancer Center* de New Jersey, *Immunomedics Inc.*, et *Weill Cornell Medical College* ont testé un anticorps monoclonal humanisé appelé IMMU-114

sur des lignées cellulaires et des modèles souris. L'anticorps cible les voies de signalisation ERK et JNK MAP kinase. Les chercheurs ont trouvé que cet IMM-114 était toxique pour les cellules de lymphome du manteau, de la leucémie lymphoïde chronique, de la leucémie à tricholeucocytes, du lymphome folliculaire et du myélome multiple, même sur les cellules qui étaient

relativement résistantes aux anticorps monoclonaux anti-CD20.

L'auteure exprime sa reconnaissance à Arlene Carsten, Peter DeNardis, Mike Dewhirst, Gareth Evans, Daniel Hachigian, John Paasch, Colin Perrott, Howard Prestwich et Bert Visheau pour les efforts qu'ils ont réalisés afin de mettre des informations intéressantes à la disposition de tous les membres de la Talk-List de l'IWMF.

NOUVELLES DES GROUPES SUPPORTS INTERNATIONAUX

CANADA

La WMFC (Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation of Canada) a tenu sa seconde collecte de fonds en juin pour soutenir la recherche sur la macroglobulinémie de Waldenström. L'événement, « Croisière pour une guérison », se déroula le 12 juin sur un bateau croisant dans les environs du port de Toronto, avec un déjeuner et une vente aux enchères. En dépit d'un temps médiocre, tout le monde s'amusa. La vente, qui a bénéficié d'un soutien important de la part des entreprises locales, a suscité beaucoup de surenchères et les 26 articles ont tous été emportés avec enthousiasme par les meilleurs enchérisseurs. Les lots allaient de l'ouvrage « The Food Network cookbook » à une semaine de vacances dans les belles îles Turques et Caïques. Vins fins, appareils photos, montres, tableaux, une courtépointe faite main, un week-end de golf, et bien d'autres choses complétèrent les articles offerts. Il y avait quelque chose pour chacun. Les 120 participants collectèrent plus de \$33.000. Tous ceux qui sont venus et ont soutenu cet événement méritent beaucoup, beaucoup de remerciements.

FRANCE

Nicole Bastin a envoyé des nouvelles d'un changement remarquable pour les patients MW français. Après la réunion des patients de Vienne, France, en septembre 2009, il avait été décidé de créer une association de patients MW français. C'est maintenant chose faite. Les statuts de « Waldenström France » ont été déposés en janvier 2010. **Michel Houche** a été élu Président du Conseil d'Administration.

L'adresse de Waldenström France est :

2 rue Hernandez de Heredia,
F-84000 Avignon, France.

Le lien de la Liste de discussion Française est :

<http://sympa.medicalistes.org/www/info/waldenstrom>

Une réunion Patients/Médecin a été organisée mi-septembre 2010, à Vienne.

IRLANDE

Sheila Thompson va prendre la direction du groupe en septembre 2010. **Anne Staples** et son mari vont être absorbés par le déménagement et la vente de leur maison qui a abrité la famille de l'époux d'Anne depuis 1875. Elle dit qu'il est temps de construire une nouvelle maison ; la vieille maison bien-aimée est trop grande maintenant que leurs deux enfants ont grandi et sont partis.

ROYAUME UNI

Cheryl Luckie a rapporté pour le Groupe Support UKWM que deux contributions généreuses ont été faites au bénéfice de la recherche sur la MW en 2009. La première par la succession de Denis Donovan, un membre du Groupe Support et ancien conférencier à *l'University of East London*. La seconde contribution provient d'une collecte spéciale organisée par les « croquemitaines » du Golf Club de St. Augustine en l'honneur de leur camarade croquemitaine, Kevin Ahmed, un patient MW. Le groupe Support donna ces contributions pour financer les recherches en cours du Dr. Roger Owen de la *Leeds University* et du Dr. Surinder Sahota de la *Southampton University*. Cheryl rapporta ensuite que le Groupe Support MW a pris un premier contact avec l'Association du Lymphome au Royaume Uni en vue de traiter du statut d'association caritative pour le Groupe, afin de couvrir l'organisation d'événements à but charitable et les legs éventuels. « Dernièrement » a écrit Cheryl, « nous avons rejoint l'European MW Network en 2009, dont nous espérons qu'il donnera aux Groupes Supports de toute l'Europe une parole commune dans la refonte de la législation qui affecte directement l'aide et le traitement des patients, ainsi qu'une aide dans la procédure d'obtention de bourses par l'Union Européenne ».



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