

DANS CE NUMERO

Le coin de la
Présidente ----- P 1

Les sujets
émergents de
l'ASH 2010 ----- P 2

Le Rapport
du Trésorier ----- P 6

Une idée
de cadeau ----- P 7

Les avancées de
la recherche ---- P 8

Le 6eme Atelier
International ---- P 10

En retraite
avec la MW ----- P 16

Echos de la
Talk-List ----- P 17

Deux décès qui nous
touchent tous --- P 20

Tour d'horizon
des nouvelles
médicales ----- P 21

Le premier séminaire
WM UK ----- P 23

Nouvelles des
groupes de
soutien ----- P 24

LE COIN DE LA PRESIDENTE



Judith May, Présidente

Décès d'administrateurs

J'ai la tristesse de vous informer du récent décès de deux de nos administrateurs. Elinor Howenstine, qui nous a quittés en février, était un membre actif du Conseil d'administration depuis 2004. Elle avait développé et conduit le Projet de Sensibilisation et fait de précieuses recommandations au Conseil dans les domaines de la finance et des investissements où elle possédait une longue expérience. Ancien administrateur, Bob Bent nous a quittés en janvier. Bob a participé au Conseil durant trois ans, il a ensuite toujours donné son temps généreusement et apporté ses compétences durant les années qui ont suivi. Il était resté actif dans le Comité Recherche jusqu'à une date très récente. Nous pleurons la perte de deux personnes remarquables. Vous pouvez en apprendre plus sur leurs vies dans les pages 7 et 15.

La situation de l'IWMF

Tous les membres ont récemment reçu de ma part une lettre concernant les finances de la Fondation pour 2011. Quel que soit son montant, votre contribution nous aidera. Vous devez savoir que nous avons réduit les coûts partout où nous le pouvions. Cette année vous pourrez trouver des sessions d'enregistrements significatives de l'Ed Forum sur YouTube plutôt que sur des DVD. Nous encourageons les membres qui le souhaitent à opter pour la transmission électronique des publications de façon à réduire les coûts d'impression et d'expédition. Nous ferons tout ce qui nous incombe pour contenir les coûts. Avec votre aide nous y parviendrons.

Une personne salariée pour la recherche de fonds

Beaucoup d'entre vous ont déjà rencontré Dave Benson, un collecteur de fonds professionnel qui a été sous contrat avec l'IWMF durant plusieurs années. Dave a été très efficace pour nous dans la collecte de fonds et a aidé l'IWMF en offrant avis et assistance aux membres. Il a mis au point les procédures de promesses de dons et de dons successoraux qui vont bénéficier à l'IWMF dans les années à venir. Les règles fiscales imposent à l'IWMF de s'enregistrer dans chaque Etat où nous adressons des e-mails ou des lettres aux membres pour solliciter leur contribution. Un récent changement de ces règles impose également d'enregistrer (et de payer les taxes correspondantes) pour chaque juriste avec lequel nous passons contrat dans tous les Etats où nous effectuons des collectes de fonds. Au cours des trois dernières années Dave a été sous contrat avec nous. Le coût d'enregistrement de Dave sous la nouvelle réglementation approcherait maintenant \$20.000 par an, en fonction du nombre d'Etats qu'il visiterait comme juriste indépendant. Cependant, si Dave devient un salarié de l'IWMF, il n'a plus l'obligation d'être enregistré séparément de l'IWMF, et nous économisons ces fonds au lieu de les dépenser en frais d'enregistrement. Lors de sa réunion



L'Administratrice IWMF Elinor Howenstine à l'occasion de son 75eme anniversaire.

de février, le Conseil a voté en faveur du changement de statut de Dave en celui de salarié de l'IWMF, et celui-ci a accepté. Dave est maintenant employé à quart temps par l'IWMF. Il a volontairement réduit son salaire pour compenser le montant des charges sociales dues par l'IWMF en tant qu'employeur au titre de la sécurité sociale, de Medicare, et des taxes de l'Etat. Dave possède une grande capacité professionnelle et une grande expérience de ces activités. Nous avons beaucoup de chance qu'il nous aide.

Bill Paul

Il y a eu un changement dans le statut de Bill Paul après la période de six mois où nous avons travaillé ensemble pour assurer une transition de la présidence. Durant cette période, Bill a subi une rechute de ses problèmes oculaires et a déjà subi deux interventions chirurgicales, avec une autre à venir. Le temps qu'il peut consacrer à l'ordinateur ou à la lecture est limité. De plus, Bill doit mener ses propres activités, et il a estimé qu'il ne disposerait pas du temps nécessaire pour satisfaire aux obligations d'un président. Bien qu'ayant renoncé au poste de Vice Président exécutif, il conservera son activité de Secrétaire-Trésorier. Je vais continuer à assurer la Présidence dans l'avenir immédiat prévisible.

Bénévoles

Les charges de travail du conseil d'administration se sont accrues avec le développement de l'IWMF. Plusieurs opportunités de nommer de nouveaux administrateurs sont actuellement offertes. Si vous ressentez le désir de vous impliquer fortement dans la poursuite du développement de l'IWMF et si vous pouvez consacrer entre 5 et 10 heures par semaine de votre temps aux travaux du Conseil d'administration, je vous encourage à envoyer votre CV sous pli fermé à Sara McKinnie, au bureau de Sarasota.

[IWMF, 3932D Swift Road, Sarasota, FL 34231] Nous avons particulièrement besoin d'une personne expérimentée en collecte de fonds et marketing pour rejoindre les 4 membres de notre équipe de collecte de fonds. Bien que nous n'ayons actuellement besoin que de quelques nouveaux administrateurs, nous voudrions constituer un fichier d'administrateurs potentiels pour l'avenir. Vous pourriez également éprouver plus d'intérêt pour une mission occasionnelle dans un projet où nous aurions besoin d'aide, et nous vous encourageons à proposer votre CV résumant vos compétences et vos centres d'intérêts pour que vous puissiez être associé à un projet de bénévolat.

Ed Forum

Nous continuons à préparer le prochain Ed Forum, qui se tiendra au Radisson Hotel de Minneapolis, MN, du 24 au 26 juin 2011. Son agenda et d'autres détails sont donnés sur le site web de l'IWMF. Le lien figure en page d'accueil à www.iwmf.com. Nous savons que vous apprécierez les excellents conférenciers qui participeront cette année. Nous espérons que vous projetiez d'y assister. Une équipe de huit médecins de la Mayo Clinic tiendra une session spéciale de deux heures le samedi 25 juin, et traitera de sujets tels que : les études génétiques dans la MW, le développement de lignées cellulaires MW, l'épidémiologie de la MW, les effets de l'IgM sur les reins, les essais cliniques à Mayo et la recherche intégrative. Nous aurons également des mises à jour concernant les recherches des Drs Stephen Ansell, Irene Ghobrial, Steven Treon, ainsi que la participation de nouveaux conférenciers. L'enregistrement des frais de participation aux séances d'ouverture a été prolongé jusqu'à la fin avril. Ne le ratez pas.

Portez vous bien.

Judith.

ASH 2010 : LES SUJETS EMERGENTS

Par Sue Herms, administrateur IWMF

Cliniciens, chercheurs et représentants des sociétés pharmaceutiques, organisations du cancer et industries associées ont suivi la 52ème réunion annuelle de la Société américaine d'Hématologie (ASH) à Orlando, en Floride, du 4 au 7 décembre 2010. L'IWMF avait un stand d'information à l'ASH et elle était représentée par le Dr Robert Kyle, Bill et Connie Paul, Tom Myers, Sara McKinnie et Sue Herms.

Cet article examine certains des thèmes et des points forts de cette réunion ainsi que plusieurs résumés et rapports de recherche qui sont particulièrement intéressants dans le domaine de la MW. Deux sujets en particulier se détachent qui contribuent à améliorer la compréhension essentielle et

le traitement des lymphomes et du myélome multiple : le rôle du micro-environnement tumoral dans le développement et la croissance des cellules cancéreuses et l'importance de l'épigénétique dans le développement du cancer. Une meilleure compréhension de ces concepts peut à son tour conduire à la découverte d'un plus grand nombre de traitements mieux ciblées et moins toxiques pour les autres cellules.

Le micro-environnement tumoral

Le micro-environnement tumoral est le "mélange" de cellules normales, de molécules et de vaisseaux sanguins

qui entoure une cellule tumorale. Dans le passé, la cancérologie s'est concentrée sur les caractéristiques des cellules tumorales; cependant, des études récentes suggèrent que le micro-environnement tumoral joue un rôle crucial dans la croissance du cancer, par la protection et l'apport nutritionnel qu'il apporte aux cellules cancéreuses aussi bien que par l'amélioration de leur capacité à résister aux produits thérapeutiques. Un nouveau domaine prometteur de traitement du cancer consiste à cibler ces composants du micro-environnement tumoral en plus des cellules tumorales elles-mêmes.

Le Dr **Irène Ghobrial** du Dana-Farber Cancer Institute, a présenté une analyse intéressante des cellules du myélome multiple et de leur environnement à un mini-symposium, patronné par la Leukemia & Lymphoma Society, qui a précédé la réunion officielle de l'ASH. Des cellules de myélome multiple, sous l'influence de différentes molécules de signalisation appelées chemokines, adhèrent à certaines niches (compartiments) de la moelle osseuse, augmentent leur apports en sang et prolifèrent; à partir d'un point critique, les cellules de myélome quittent la moelle et circulent dans le système sanguin pour aller s'installer dans d'autres zones de moelle osseuse (homing) au cours d'un processus de mobilisation. Une des chemokines qui influence les cellules de myélome est appelé CXCR4. Le Dr Ghobrial a réalisé un travail préliminaire avec un agent de mobilisation appelé AMD3100 (appelé aussi plerixafor ou Mozobil) qui inhibe CXCR4, perturbant ainsi l'adhérence habituelle et le processus de *homing* et contraignant les cellules de myélome à entrer dans le flux sanguin et à y séjourner plus longtemps. La théorie est que l'AMD3100, en combinaison avec un agent thérapeutique ciblé contre les cellules de myélome, rendra plus sensibles les cellules de myélome circulantes et les exposera aux effets des agents thérapeutiques, le rendant plus efficace. Pour tester cette hypothèse, le Dr Ghobrial dirige actuellement une étude de phase I/II d'AMD3100 combiné avec Bortezomib (Velcade) pour des patients qui ont un myélome multiple.

Le Dr Ghobrial a également parlé d'autres chemokines qui régulent l'adhérence, la mobilisation et le « homing » des cellules de myélome dans la moelle osseuse et qui ont le potentiel pour cibler plusieurs molécules, une façon de contrôler la croissance du myélome dans la moelle osseuse. Comme la MW est aussi, et d'abord, une tumeur de la moelle osseuse, l'utilisation de plusieurs de ces cibles moléculaires, ou d'autres similaires, est certainement applicable pour le micro-environnement de la MW afin d'augmenter l'effet des agents thérapeutiques.

Dans cette même ligne, plusieurs résumés ont été présentés à l'ASH qui traitaient spécifiquement de l'interaction des cellules MW avec leur micro-environnement, parmi lesquels les quelques exemples discutés ci-dessous.

Un résumé sur poster, présenté par **Azab** et al. du Dana-Farber Cancer Institute, examinait le rôle des récepteurs tyrosine kinases (RTKs), qui sont les régulateurs clef du

développement et de la progression de beaucoup de types de cancer. Cette étude décrit le RTK appelé récepteur Eph-B2 et la façon dont il affecte les interactions des cellules MW avec leur environnement médullaire. Le récepteur Eph-B2 a été fortement activé dans tous les échantillons médullaires de patient MW, entraînant la multiplication par 5 des cellules MW, en comparaison d'un échantillon de contrôle. De plus, le blocage de ce récepteur interdit l'adhérence des cellules MW aux cellules endothéliales de la moelle osseuse (les cellules qui sont impliquées dans le maintien d'un approvisionnement suffisant des vaisseaux sanguins). Ce blocage ou inhibition du récepteur de signalisation Eph-B2 peut fournir une base pour de nouvelles études d'exploration d'Eph-B2 comme nouvelle cible thérapeutique dans la MW.

Elsawa et al. de la Clinique Mayo de Rochester ont identifié une voie impliquée dans la sécrétion non contrôlée d'immunoglobuline par les lymphocytes B et les plasmocytes dans les cancers, y compris la MW. On a imputé à la cytokine interleukine-6 (IL6) l'incitation à la sécrétion d'immunoglobuline, mais les mécanismes impliqués ne sont toujours pas connus. Cette étude a identifié une voie, induite par le récepteur de chemokine CCL5, qui augmente l'expression d'IL6 dans les cellules stromales de la moelle osseuse MW; la réduction de ce récepteur a entraîné une réduction significative de l'activité d'IL6. Une nouvelle analyse a identifié une protéine appelée GL12 comme étant le médiateur de cette interaction CCL5-IL6. L'importance de ce phénomène a été confirmée aussi pour d'autres anomalies des cellules B et des plasmocytes, comme MGUS et myélome multiple. Donc, des traitements ciblant des axes de signalisation dans l'environnement tumoral pourraient s'avérer efficaces pour contrôler la sécrétion d'immunoglobuline dans ces maladies là.

Fulciniti et al, ont présenté une étude décrivant la transcription du facteur Sp1, qui active des éléments clefs contrôlant la différenciation et la croissance, et qui affecte la croissance et la survie des cellules tumorales. Des cellules MW ont montré une activité augmentée de spl; de plus, l'adhérence de cellules MW aux cellules stromales de la moelle osseuse a ensuite induit une activité de Sp1. Sur la base de ces observations, cette étude menée conjointement par l'Institut du Cancer Dana Farber et l'Université de Catanzaro en Italie a examiné un petit agent moléculaire appelé terameprocol (TMP), qui perturbe l'action de Sp1. TMP a significativement inhibé la croissance de la cellule MW et était capable de passer outre l'effet protecteur des cellules stromales de la moelle osseuse, ce qui fournit une justification pour le développement clinique de TMP seul et en combinaison avec les agents thérapeutiques de la MW, qu'ils soient conventionnels ou nouveaux.

Jiang et al. de l'Institut du Cancer Dana-Farber ont aussi examiné la contribution possible de monocytes à la croissance et à la survie des cellules MW dans la moelle

osseuse. Ceci, en s'appuyant sur l'observation que les facteurs inflammatoires dérivés des macrophages sont élevés dans la MW. Des monocytes du sang périphérique de 8 patients MW non traités et 6 de donneurs sains ont été isolés et analysés par profils d'expression de gènes. Quinze gènes de cette étude ont été validés comme étant sur-exprimés chez les patients MW comparés à ceux des donneurs indemne témoins. Ces gènes affectent des voies impliquant l'immunité innée, l'inflammation et l'apoptose et fournissent une signature micro-environnementale distincte qui peut être utilisée pour développer de nouvelles cibles pour le traitement de la MW.

L'épigénétique

L'épigénétique est l'étude des marqueurs chimiques qui modifient les gènes mais ne font pas partie de l'ADN lui-même. Ces modifications sont superposées sur nos gènes pour leur indiquer s'ils devraient être actifs ou inactifs. Quoique chaque cellule dans l'organisme ait le même ADN, certaines cellules sont spécialisées pour accomplir certaines fonctions, telles les cellules du cœur, les neurones, les cellules des nerfs et de la peau etc. Ces cellules sont spécialisées parce que différentes séries de gènes sont activés ou inactivés à certains moments pendant le développement cellulaire, ce qui entraîne des différences dans le type et le niveau de protéines et détermine ainsi leur type et leur comportement. Pendant longtemps on a cru que les formations cancéreuses étaient causées seulement par des mutations dans l'ADN cellulaire ; cependant, nous savons maintenant que le cancer peut aussi avoir pour cause une modification épigénétique. Des marqueurs chimiques peuvent modifier l'épigénétique en commutant des gènes impliqués dans la croissance cellulaire, en permettant l'expression incorrecte de certains gènes ou en empêchant l'expression de certains autres. Si ces modifications surviennent à un mauvais moment ou s'appliquent à la mauvaise cellule ils peuvent convertir des cellules normales en cellules tumorales qui se développent alors sans contrôle

[pour plus de développement sur l'épigénétique, voir l'article "L'épigénétique - Regarder le développement et le traitement du cancer d'une nouvelle façon" dans le Volume *Torch*, juillet 2010, p.1]

http://sympa.medicalistes.org/www/d_read/waldenstrom/Documents-publics/TORCH_2010_3_Juillet.pdf

À cause de l'accent mis de plus en plus sur l'importance de l'épigénétique dans le développement du cancer, une discussion intitulée "Régulation épigénétique dans les affections malignes lymphoïdes" a fait l'objet de deux sessions du matin à l'ASH. Notre compréhension actuelle est que les cellules tumorales de chaque patient hébergent plusieurs gènes exprimés de façon anormale, ou muets, qui affectent presque chaque transduction de signal cellulaire. Bien qu'une explication détaillée des divers mécanismes épigénétiques dépasse la portée de cet article (et certains ne sont pas encore tout à fait compris), ces mécanismes

incluent : des modifications d'histones, la méthylation de l'ADN, le remodelage de nucléosome, et de petits ARNs non codants, appelés micro-ARNs. Parce que de multiples signaux de transduction sont impliqués dans la croissance et le développement tumoral on prévoit que des combinaisons de produits seront nécessaires pour cibler ces multiples mécanismes dérégulés. Pour l'instant, la FDA a approuvé quatre traitements épigénétiques pour différentes formations cancéreuses : Vidaza (azacitidine), Dacogen (decitabine), Zolinza (vorinostat) et Istodax (romidepsin). Beaucoup d'autres sont en développement clinique et pré-clinique. Le besoin primordial de disposer de thérapies épigénétiques améliorées nécessite qu'on détermine de façon plus précise comment elles agissent afin de pouvoir identifier des sous-groupes de patients qui obtiendront la meilleure réponse pour leur maladie. Nous devons définir comment la résistance au traitement apparaît, dans quelles conditions le traitement échoue, afin de prévenir la résistance. Nous avons besoin de combinaisons efficaces de produits épigénétiques ou de produits épigénétiques en combinaison avec d'autres traitements, pour accroître leur action. Pour réaliser le potentiel de thérapie épigénétique, un effort significatif de recherche devra être réalisé.

Plusieurs résumés présentés à l'ASH ont porté sur la recherche dans l'épigénétique de la MW et sur les traitements basés sur l'épigénétique. Quelques uns d'entre eux sont présentés ci-dessous.

Ghobrial et al. ont présenté les résultats d'une étude sur un produit épigénétique appelé panobinostat (LBH589), chez des patients MW en rechute ou réfractaires. Parmi les 27 patients inscrits jusqu'à présent, tous avaient reçu précédemment une thérapie rituximab. Une réponse minimale ou meilleure a été obtenue chez 60% d'entre eux cependant que 36% sont en état stable et que pour 4%, la maladie est en progression.

La baisse médiane des IgM était d'environ 37%. Les réponses furent rapides avec un temps médian de première réponse après deux cycles sur un total de six cycles. Les toxicités majeures relevées ont été : anémie, thrombocytémie (*excès du taux de plaquettes, nt*), diarrhée et fatigue, et 20% des patients ont eu une infiltration pulmonaire asymptomatique. Pendant l'étude, la dose de départ de 30 mg trois fois par semaine a été modifiée à 25 mg, pour réduire la toxicité. Le Dr Ghobrial évalue des projets combinant panobinostat avec rituximab (Rituxan) ou bortezomib (Velcade).

Un autre poster de **Zu et al.** de l'Institut du Cancer Dana-Farber examine les produits épigénétiques 5-azacitidine et 5-aza-2'-deoxycytidine, qui sont utilisés pour traiter la myélodysplasie, et leur utilisation potentielle comme traitements pour la MW. Des deux produits, 5-azacitidine a été trouvé le plus actif sur les lignées cellulaires de MW et sur les cellules de patients MW et il semble qu'il est surtout actif sur les gènes FASN et SCD1, qui codent pour des enzymes essentiels pour la lipogenèse (*processus permettant la synthèse des lipides, nt*).

D'autres points mis en exergue à l'ASH

Une étude multicentrique réalisée par **Furman** et al. a concerné une essai de phase II d'ofatumumab chez 15 patients MW. Ofatumumab est un anticorps monoclonal entièrement humanisé qui cible une portion différente de celle de rituximab sur la molécule CD 20 et il est approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) chez les patients résistant à fludarabine et alemtuzumab (Campath). Cette étude a été réalisée pour examiner un possible « flare » d'IgM, la toxicité du produit et les données de la réponse au traitement. Les patients ont reçu 300 mg pendant la semaine 1 et 1000 mg pendant les semaines 2 à 4. Des résultats intermédiaires étaient disponibles pour 14 patients, parmi lesquels trois ont obtenu une réponse partielle et trois une réponse mineure. Les effets indésirables les plus fréquents ont concerné des événements au cours de la perfusion et des infections. Les moins fréquents mais plus sérieux ont été : neutropénie, anémie hémolytique et « flare » d'IgM. L'étude a conclu qu'ofatumumab montre une activité clinique dans la MW et le traitement a été modifié pour augmenter la dose à 2000 mg et permettre un deuxième cycle de thérapie pour les patients qui n'ont pas atteint une réponse partielle après le cycle 1.

Le Réseau Européen du Myélome a réalisé une étude de phase II avec bortezomib hebdomadaire, une dose faible de dexaméthasone et rituximab (BDR thérapie) chez des patients MW précédemment non traités. En vue de prévenir un « flare » d'IgM souvent rencontré avec rituximab, un cycle d'un mois avec bortezomib en agent unique a été administré à la dose standard de 1,3 mg/m², deux fois par semaine. Pour les cycles 2 à 5, bortezomib a été administré une fois par semaine à la dose de 1,6 mg/m², suivi par l'administration de dexaméthasone (40mg) et rituximab (375 mg/m²). Pendant le second et le cinquième cycle, bortezomib était administré 1 fois par semaine en fin de cycle afin de réduire la survenue de neuropathie périphérique. Pendant le traitement, une prophylaxie du zona avec valacyclovir, a été prescrite. Parmi les 54 patients évaluable pour la réponse, on a constaté une réponse complète dans 4% des cas, une réponse partielle dans 61 % des cas et une réponse mineure pour 15 % d'entre eux, la maladie a été stabilisée pour 9 % des patients et elle a progressé pour 11% d'entre eux. Le phénomène de « flare » d'IgM n'est apparu chez aucun des patients et la dose de bortezomib a été réduite chez 30% des patients, principalement à cause de la neuropathie périphérique. Jusqu'ici, c'est le plus grand essai clinique évaluant le rôle d'un régime contenant bortezomib en traitement de première ligne. Une mise à jour concernant la réponse, la toxicité et le temps jusqu'à progression de la maladie sera présenté plus tard.

McMillin et al. de l'Institut du Cancer Dana-Farber ont examiné un nouveau produit appelé MLN4924 pour son activité pré-clinique sur le myélome multiple et la MW.

Des lignées cellulaires et des souris greffées myélome multiple et MW ont été étudiées tant pour l'efficacité que pour la toxicité de ce produit. MLN4924 a quelques ressemblances avec bortezomib dans la mesure où il agit sur les voies moléculaires de dégradation de la protéine, mais il semble présenter une approche mieux ciblée. Les lignées cellulaires ont montré un effet rapide, sélectif pour la tumeur. MLN4924 a été aussi testé dans une série de combinaisons avec Dexaméthasone, doxorubicin et bortezomib et il a montré une activité complémentaire. Les études animales de sécurité ont montré que MLN4924 était toléré à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg deux fois par jour pendant une semaine. Les études sur ce produit continuent.

Un résumé par **Kahl** et al. a présenté les résultats d'une étude multicentrique de phase I du produit CAL-101 concernant son efficacité et sa toxicité chez des patients avec une hémopathie maligne, y compris des lymphome non hodgkinien en rechute ou réfractaires. CAL-101 inhibe la voie PI3K, qui joue un rôle clef dans la prolifération et la survie de la cellule B. Ce produit a été administré oralement, une ou deux fois par jour, dans des cycles de 28 jours avec 12 cycles. Le taux de réponse des lymphomes indolents non-hodgkiniens a été de 62% et la médiane de la durée de réponse n'avait pas été atteinte au moment du rapport. La plupart des toxicités étaient de faibles importance incluant : neutropénie, thrombocytopénie et enzymes du foie élevés.

Un essai clinique multicentrique de phase I, rapporté par **Fowler** et al. portait sur les résultats de l'inhibiteur Btk PCI 32765 pour des patients avec une hémopathie maligne à cellule B, en rechute ou réfractaires. Btk (Bruton Tyrosine kinase) est un médiateur aval du récepteur de signalisation de la cellule B et PCI 32765 est une petite molécule disponible par voie orale et qui inhibe ce médiateur. Parmi les 47 patients enrôlés dans cet essai 20 ont obtenu une réponse dont 3 réponses complètes et 17 réponses partielles. On a relevé des toxicités chez 9 patients incluant : neutropénie, réactions d'hypersensibilité, occlusion intestinale partielle, anémie et réactivation de maladie pulmonaire obstructive chronique. D'autres études de ce produit sont envisagées, donné seul ou en combinaison avec d'autres traitements.

Une étude rétrospective française de **l'Hôpital de La Pitié-Salpêtrière** a examiné le cas de deux traitements pour la neuropathie périphérique (NP) chez des patients MW qui avaient un anticorps anti-MAG (myelin-associated glycoprotein). Soixante et un patients ont été étudiés, aucun d'entre eux n'avait de critère justifiant un traitement excepté une NP symptomatique et évolutive. Tous les patients ont subi un examen : neurologique, biologique (anticorps anti-MAG et IgM) et un examen électrophysiologique avant et après chaque traitement. Un traitement par chlorambucil a été administré à 45 patients, tandis que rituximab, seul ou en thérapie combinée, a été

donné à 16 patients. Rituximab seul ou en combinaison a été associé à un taux de réponse plus élevé que chlorambucil et une majorité de patients qui avaient rechuté avec chlorambucil ont cependant répondu favorablement à une thérapie rituximab ultérieure. Avec un suivi médian de 96 mois, 15 patients traités avec chlorambucil ont rechuté contre seulement 1 patient traité

par rituximab. Un taux d'IgM peu élevé a été associé à une meilleure réponse au traitement.

Si vous avez des questions sur ASH 2010 ou si vous souhaitez vous procurer un fichier électronique avec les résumés d'ASH 2010 concernant la MW, n'hésitez pas prendre contact avec l'auteure à suenchas@bellsouth.net.

LE RAPPORT DU TRESORIER POUR L'ANNEE 2010

Par Bill Paul, Secrétaire et Trésorier de l'IWMF

Les finances de l'IWMF sont gérées dans deux fonds séparés : le Fonds Recherche et le Fonds Services aux membres. Les ressources de ces fonds sont suivies séparément, comme leurs enregistrements comptables. Par souci de simplification, elles sont résumées comme ci-dessous, et comparées aux montants de l'année précédente. Ces montants sont en dollars, arrondis au millier le plus proche.

| Fonds Recherche | 2010 | 2009 |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|
| Contributions reçues | 424.000 | 365.000 |
| Intérêts perçus | 18.000 | 17.000 |
| Total | 442.000 | 382.000 |
| Bourses de Recherches accordées | 1.542.000 | 588.000 |
| Résultat de l'année | -1.100.000 | -206.000 |

Les contributions de l'année 2010 ont été supérieures d'environ 15% à celles de 2009. Le montant des comptes courants et dépôts à vue au 31 décembre 2010 était de \$1.190.000. Les bourses de recherche d'environ \$1.500.000 sont payables par tranches semestrielles et la plupart sont des bourses pluriannuelles, s'échelonnant sur trois années ou plus. Gardez à l'esprit que ces bourses ne sont pas payables dès à présent mais sur une période allant de maintenant à 2014. Bien que nous espérons et anticipons de substantielles contributions pour cette année et les suivantes, nous devons veiller à ne pas accorder d'autres bourses jusqu'à ce que nous connaissions le niveau des contributions pour 2011. Il faut également signaler que nous disposons de \$800.000 de promesses de dons de nos adhérents, presque exclusivement sous forme de successions immobilières. En arrivant à échéance, ces dons aideront beaucoup à surmonter ce déficit. Évidemment, les dates auxquelles ces successions apporteront du cash appartiennent à un futur inconnu.

| Fonds Services aux membres | 2010 | 2009 |
|---|-----------------|----------------|
| Contributions reçues | 433.000 | 625.000 |
| Services aux membres et frais de fonctionnement | 607.000 | 525.000 |
| Résultat de l'année | -174.000 | 100.000 |

Les ressources 2010 ont été significativement inférieures à celles de 2010. Le Fonds Services aux membres a accusé un sérieux déficit en fin d'année, avec un manque de \$174.000. Avec votre aide et une diminution des dépenses, nous pouvons surmonter cela en 2011 et espérer pouvoir disposer une fois encore d'un montant de ressources plus important à reporter sur 2012. Le facteur qui avait changé nos rentrées totales en 2009 était la réception de deux héritages immobiliers. Il n'y a pas eu de rentrée similaire en 2010 et ceci, avec des dépenses accrues, a contribué à notre déficit global. Au 31 décembre 2010, le Fonds Services aux membres disposait au total, sur compte courant et dépôts à vue, de \$258.000, à comparer aux \$400.000 de la fin 2009. C'est une tendance préoccupante. Il y a seulement un an, nous possédions en cash et dépôts à vue des ressources suffisantes au fonctionnement du Bureau durant environ 9 mois, même si aucune contribution n'avait été reçue. Ce montant est maintenant réduit à environ trois mois de prévision de dépenses.

Observations et perspective

En tant que votre Trésorier, je suis chargé de vous faire un compte rendu factuel de notre situation financière. En tant que membre du Conseil d'Administration, je souhaite me joindre aux autres administrateurs en partageant mes préoccupations concernant cette situation. Ainsi que vous pouvez le constater, nos deux Fonds Recherches et Services aux membres « ont du mal à joindre les deux bouts ». Durant plusieurs années de cette période économique perturbée, vous, nos membres, êtes parvenus à nous aider pour nous permettre de maintenir un solide équilibre financier. Comme vous l'entendrez par ailleurs, nous avons besoin de vous plus que jamais pour continuer ou accroître vos dons. Je voudrais souligner que, même au cours de ces années peu brillantes, votre Fondation a toujours fait face à ses obligations. L'IWMF n'a jamais manqué un paiement au bénéficiaire d'une bourse. La Fondation n'a jamais eu de retard de paiement dans les dépenses de fonctionnement du Bureau, comme les locations, le téléphone, etc. Nous avons fait face, grâce à vos contributions. En fait, durant l'année 2010 nous avons même ajouté plus de bourses de recherches et, avec votre aide, nous espérons en ajouter plus encore en 2011.

Chaque centime que l'IWMF collecte est employé au bénéfice de vous-mêmes, nos membres. Que ce soit pour une bourse de recherche afin d'aider à trouver un remède, ou pour payer l'affranchissement des Info-Paks expédiés dans le monde entier, le Conseil d'administration n'a en tête que vos intérêts lorsqu'il envisage et décide une dépense. L'argent que vous trouvez opportun de nous

donner maintenant vous bénéficiera en retour, nous en sommes certains.

Comme toujours, si vous avez une question quelconque en matière financière, s'il vous plaît, n'hésitez pas à me contacter directement au :

901-767-6630 ou billpaul@juno.com

ELINOR HOWENSTINE

13 juillet 1932 – 20 février 2011

Le Conseil d'Administration de l'IWMF est affligé par la perte d'Elinor Howenstine, Administratrice, qui est décédée chez elle à Larkspur, Californie, le 20 février 2011, entourée par sa famille et ses amis. Née le 13 juillet 1932 à Lima, Ohio, elle laisse cinq frères et sœurs : le Dr James Howenstine, Louise Whiteford, Virginia Robinson, John Howenstine Sr., Thomas Howenstine, et nombre d'affectueux neveux et nièces. Diagnostiquée de la macroglobulinémie de Waldenström en 2000, elle a participé au Conseil d'Administration de l'IWMF de 2004 jusqu'à son décès. Elinor était l'une des plus énergiques supporters du Programme Recherche de l'IWMF et elle avait aussi travaillé activement pour aider la Fondation à établir un contact avec les patients nouvellement diagnostiqués au moyen du Projet de Sensibilisation, qu'elle démarra et dont elle fut le leader. Elle était un membre actif des Comités Finances et Investissements, apportant les conseils d'une professionnelle en management des investissements.

Elinor avait acquis un B.A. à l'Ohio State University en 1954 et commença sa carrière en travaillant pour le Département d'Etat à Paris. Elle avait ensuite rejoint World Airways, puis plus tard la Joseph Magnin Company, et finalement la firme de management d'investissements Dodge & Cox Funds à San-Francisco. En 1973 Elinor fut l'une des premières femmes élue parmi les actionnaires (associés) chez Dodge & Cox. Après 30 années d'activité, elle quitta la Société pour prendre sa retraite en 1997. A l'approche de la retraite, Elinor assumait la garde de sa nièce Laura Howenstine et l'éleva jusqu'à l'âge adulte. Elle apporta aussi son soutien à ses nièces et neveux pour leurs études de médecine, de photographie, de droit et d'architecture. Grande voyageuse toute sa vie, Elinor fit, entre les chimiothérapies, de la plongée libre dans les eaux des Fiji, et dégusta les gnocchis aux truffes à Rome. Connue pour porter un collier rigolo et des lunettes de soleil « Jackie-O », pour sauter dans sa BMW rouge cerise de 1974 et filer vers la région des vignobles pour le week-end, Elinor avait un regard attentif à toutes les belles choses. Par son soutien au San Francisco Symphony, SFOMA, et au San Francisco ballet, elle veillait à ce que d'autres puissent aussi jouir de la vie culturelle de San Francisco. Elle était également un fervent supporter des Ohio State Buckeyes (*équipe de football américain de l'Université de l'Ohio, nt*) des SF Giants (*équipe de base ball de San Francisco, nt*) et des 49ers (*équipe de basket de San Francisco, nt*).

La famille Howenstine a souhaité faire une donation en mémoire d'Elinor. Un service commémoratif aura lieu le 9 avril 2011, à 13 h30 au Lark Theater, 549 Magnolia Avenue, Larkspur, California. Telephone : 415-924-5111.

Par l'héritage qu'elle nous laisse, Elinor nous rappelle que nous ne devons jamais abandonner et que nous devrions toujours trouver à nous amuser dans les activités de notre existence.



Elinor Howenstine

UNE GRANDE IDEE DE CADEAU « PERMANENT » POUR les WM'ERS et POUR L'IWMF

Par L.Don Brown et Carl Harrington

Pour beaucoup de personnes, il arrive un moment dans la vie où elles estiment posséder assez de choses. Lorsque quelqu'un vous demande ce que vous désirez, à l'occasion d'un anniversaire, de la Fête des Pères, de la Fête des Mères, de Noël, d'Hannukkah (*fête juive célébrée en décembre, nt*), du départ en retraite ou de tout événement particulier, avez-vous une longue liste toute prête ? Ou devez-vous vous décarcasser pour parvenir à trouver quelque chose ? La prochaine fois que la question vous sera posée, pourquoi ne pas suggérer plutôt un don à l'IWMF en votre honneur. Ce don contribuerait à la santé de tous ceux qui ont la MW. Pour rendre ça facile, nous avons placé le modèle de lettre ci-dessous sur le site web <http://www.iwmf.com/docs/AnytimeGift.doc>. Expédiez-le par e-mail à vos amis et relations calés en informatique, ou imprimez-le et donnez-le aux membres de votre famille et à vos amis. Quel que soit le procédé, c'est une façon formidable de donner à l'IWMF et à tous les WMers, n'importe où. Si vous n'utilisez pas d'ordinateur, appelez Julie Jakicik au Bureau IWMF (941-927-4963) et Julie créera avec vous un prototype personnalisé spécialement pour cette occasion. Elle vous en adressera par courrier une copie originale que vous pourrez copier autant de fois que vous en aurez besoin.

C'est aussi facile que ça.

Cher _____

Au fil des années, certains de mes cadeaux préférés sont venus de vous, mais j'ai maintenant atteint une étape de ma vie où je n'ai réellement besoin de rien d'autre. Ce que je désire est plutôt d'aider à guérir la macroglobulinémie de Waldenström (MW), une maladie [compléter de façon appropriée : dont je suis atteint / dont quelqu'un dans ma famille est atteint / dont un ami est atteint...]. Ainsi, au lieu d'un cadeau pour [Noël / mon anniversaire : une autre occasion particulière], pourriez-vous envisager de faire un cadeau à l'IWMF (International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation) ? Vous trouverez plus d'information sur le site www.iwmf.com

L'IWMF est l'organisation innovante qui finance la recherche de meilleurs traitements et d'une guérison de la MW, et qui apporte un soutien essentiel à ceux qui sont atteints de cette maladie. S'il vous plaît, choisissez d'apporter une contribution « en mon nom » à l'IWMF. Les dons à l'IWMF peuvent être faits facilement :

Par la poste : Allez à www.iwmf.com/docs/HonorCard.pdf imprimez le formulaire et postez-le avec votre contribution. S'il vous plaît faites un chèque payable à l'IWMF et adressez-le à IWMF Business Office 3932 Swift Road, #D, Sarasota FL 34231.

En ligne : Allez à www.iwmf.com/donate/tormgift.aspx et faites votre don. A partir de cette page, cliquez sur « Make a Member Services Gift (Faites un don pour les Services aux Membres) ». Puis sur la page suivante, entrez les informations requises. Lorsque vous cliquez, la flèche dans la boîte « My Gift is (mon don est) », vous pouvez sélectionner « In Honor of (en l'honneur de) » et mettre mon nom et mon adresse. Dans l'espace spécial qui apparaît, vous pouvez même inclure un message personnel si vous le souhaitez. Essayez : c'est facile.

Merci de votre aide pour trouver un traitement définitif et aussi de m'offrir un cadeau dont vous savez que je l'aimerai !

Sincèrement à vous,...

Merci d'avance de partager cette idée de cadeau « permanent » avec vos amis et parents.

RESUME des AVANCEES RECENTES DANS LES PROJETS DE RECHERCHES SOUTENUS PAR L'IWMF

Tom Myers, Vice-président IWMF pour la recherche

ÉTUDES APPROFONDIES DES BASES GÉNÉTIQUES ET DE LA PATHOGENESE DE LA MW

Docteur Steven Treon, Bing Center for WM, DFCI

Cette étude importante a été achevée à la fin de l'année 2010.

L'enquête génétique a révélé qu'il y avait trois groupes distincts, si on se fonde sur les regroupements familiaux. Les trois cohortes, identifiées par des différences cliniques et génétiques, sont les suivantes :

Sporadique : le patient a une MW, mais les membres de sa famille n'ont aucune maladie impliquant les cellules B.

Familiale : le patient a une MW et seule la MW est présente chez d'autres membres de la famille.

Familiale à pathologies mixtes : le patient a une MW et des membres de sa famille ont des maladies liées à des désordres des cellules B.

Ces études ont identifié des modèles génétiques qui pourraient faire présager chez certains patients une forme plus agressive de la maladie. L'identification de microARNs particuliers et d'une dérégulation de la méthylation est très importante parce qu'ils peuvent constituer de nouvelles cibles pour le traitement de la MW.

Le Dr Treon vient de bénéficier récemment d'une subvention de l'IWMF d'un montant de \$227.800 pour soutenir un nouveau projet : étudier par séquençage la totalité du génome de plusieurs patients MW, dans le but d'en apprendre plus sur les altérations génétiques qui conduisent à la maladie, et à sa classification dans l'un des trois sous-types décrits précédemment.

FACTEURS REGULANT LES LYMPHOCYTES QUI PRODUISENT L'IGM CHEZ LES PATIENTS MW

Docteur Stéphane Ansell, Mayo Clinique

Le projet a montré que BlyS (B-lymphocyte Stimulator) est important pour stimuler la production d'IgM chez les patients avec une MW. En avançant dans l'étude on a découvert que la protéine cytokine IL6 (interleukine 6), ainsi que d'autres cytokines, collaborent avec BlyS pour stimuler la production d'IgM. Le Dr Ansell a proposé un mécanisme grâce auquel les cytokines interagissent pour stimuler la production d'IgM. Cette information permettra une approche optimale pour prévenir l'augmentation des cellules malignes produisant l'IgM en excès. Ce projet continuera jusqu'en octobre 2011.

HEPCIDINE COMME RÉGULATEUR CLEF DE L'ANÉMIE DANS LA MW

Dr Rafael Fonseca et Travis Henry, Ph.D., Clinique Mayo, Arizona

Ce projet récemment achevé a montré que les patients MW avec des niveaux d'hémoglobine diminués ont une forte concentration d'hepcidine (polypeptide avec 25 acides aminés). Hpcidine régule le métabolisme du fer en se liant à l'exportateur de fer, la ferroportine, ce qui aboutit à la dégradation du composé. Ainsi la livraison du fer dans les globules rouges se trouve réduit ce qui entraîne une anémie ferriprive. Comme le fer est important dans le transport de l'oxygène par l'hémoglobine, un manque de fer signifie que le sang transporte moins d'oxygène. Dans les études sur les patients MW, les scientifiques ont découvert des niveaux d'hepcidine élevés mais également une concentration élevée d'IL6. Il a été démontré qu'IL6 stimule la production d'hepcidine. Les scientifiques font l'hypothèse que les plasmocytes malins augmentent la production d'IL-6 et qu'à son tour, celle-ci stimule la production d'hepcidine. Des études futures visant à réduire l'anémie pourraient rechercher des agents pour contrôler les concentrations d'hepcidine.

DÉVELOPPEMENT D'UN MODELE DE SOURIS TRANSGENIQUE

Dr Siegfried Janz, Université de l'Iowa

Beaucoup de chercheurs ont préconisé le développement d'une souris transgénique qui permettrait de poursuivre leur recherche sur la MW. "Transgénique" signifie que la souris à été génétiquement modifiée pour avoir les gènes nécessaires au développement de la maladie, dans ce cas précis, la MW. Le premier rapport concernant ce sujet est très prometteur. Les souris modifiées ont effectivement développé des tumeurs à lymphocyte B, dont certaines étaient semblables à des tumeurs de MW. Le travail doit être poursuivi pour hâter le développement des tumeurs et s'assurer qu'elles produisent de l'IgM.

DÉVELOPPEMENT D'UNE LIGNEE DE CELLULES MW

Dr Asher Chanan-Khan, Roswell Park Cancer Institute;

Dr Stéphane Ansell, Mayo Clinique; Dr Irène Ghobrial, Dana-Farber Cancer Institute; Suning Chen-Jianguan, Institute of Hematology, China

Lors d'un Atelier MW parrainé par la Leukemia & Lymphoma Society (LLS) en octobre 2008 les scientifiques présents ont indiqué que leurs études sur la MW étaient entravées par l'absence d'une lignée cellulaire représentative de la MW. Bien qu'on ait fait état de plusieurs lignées cellulaires dans la littérature, toutes s'étaient altérées avec le temps et la question se posait de savoir si elles étaient encore représentatives de la maladie. La LLS et l'IWMF ont publié un appel d'offre pour le développement d'une lignée représentative stable. Suite à cela, les quatre scientifiques indiqués ci-dessus ont été choisis pour développer chacun, séparément, une telle lignée cellulaire. Les projets sont financés par la LLS et l'IWMF et ont commencé au cours de l'été 2010.

Des rapports à mi-parcours ont été reçus de trois leaders de projet et les résultats sont diversifiés. Le Dr Ansell a des cellules de 4 patients qui sont restés viables et prolifèrent depuis le début du projet. Il a aussi commencé à développer une lignée cellulaire à part et il a un patient dont les cellules prolifèrent depuis plus d'un an.

Le Dr Ghobrial a choisi une approche à deux volets : en tentant de développer à la fois des lignées cellulaires de souris et d'humains malades de la MW. Le travail initial a

été fait avec des souris et plusieurs animaux ont montré une capacité à sécréter de l'IgM. Le travail doit être poursuivi pour caractériser les maladies présentées par les souris. Les échantillons de cellules humaines sont en cours de collecte pour le développement d'une lignée cellulaire humaine.

Le rapport de Dr Chen montre bien les difficultés rencontrées par les chercheurs pour développer des lignées cellulaires. Vingt et un patients ont contribué initialement avec leurs cellules. Six patients présentaient une hyperviscosité et le matériel obtenu s'est révélé insuffisant pour initier des lignées cellulaires. Neuf des quinze lignées restantes sont mortes dans les trois premiers mois de l'étude. Actuellement les cellules des 6 patients restant sont vivantes et prolifèrent.

Le Dr Chen a le projet de recruter 8 à 15 autres patients pour le développement de lignées cellulaires.

Le Dr Asher-Khan n'a pas encore envoyé de rapport. Il a une lignée cellulaire qui s'est maintenue pendant une longue période.

Beaucoup de travail sera encore nécessaire de la part des investigateurs principaux pour démontrer que les lignées cellulaires peuvent demeurer stables et proliférer.

SIXIÈME ATELIER INTERNATIONAL : PARTIE II

Par Guy Sherwood, M.D., Administrateur IWMF

Dans un rapport écrit pour l'IWMF sur le Sixième Atelier International sur la MW, le Dr Sherwood présente les quinze sessions qui se sont succédées au cours de l'atelier de trois jours qui s'est déroulé en octobre 2010. Le rapport du Dr Sherwood est écrit pour un lecteur profane avec un intérêt spécial pour la recherche la plus récente dirigée à la fois vers la compréhension et vers le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström. Ce rapport détaillé et informatif est disponible dans sa totalité sur le site Web IMWF sous le titre et le lien :

*IMWF Library, International Workshop Proceedings,
www.iwmf.com/iwmf-library*

La première partie de ce rapport « Vue d'ensemble des sessions I à VI de l'Atelier International » a été publiée dans le volume 12.1 de Torch, Janvier 2011, pages 7-10. Voici la deuxième partie qui consistera en un résumé pris sur le vif, réalisé par le Dr Sherwood, de la session XI et de sa conclusion, résumé focalisé sur « les messages importants à retenir de l'IWWM6 ». Le rapport complet est disponible sur le site de l'IMWF www.iwmf.com/iwmf-library/ et il comporte beaucoup plus de sujets se rapportant à la recherche la plus récente sur la MW.

Le Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWWM-6) s'est déroulé à Venise, en Italie, du 6 au 10 octobre 2010. Cette première conférence scientifique sur la MW, organisée par le Dr Giampaolo Merlini, le Dr Enrica Morra et le Dr Steven Treon, a été suivie par près de 200 personnes venues du monde entier. L'atelier de 3 jours a regroupé 15 sessions de conférences et un total de 80 présentations par plus de 90 orateurs, y compris 14 jeunes investigateurs, les présentations de 5 invités spéciaux, 5 débats et 2 réunions-débats de consensus.

RÉSUMÉ DE LA SESSION XI

Cette session présentait une série de cinq débats sur un challenge entre traitements de la MW au cours d'un défi entre experts de la MW renommés dans le monde, qui devaient s'affronter sous forme d'une présentation « pour ou contre ».

Après une brève introduction par le modérateur, **le Dr Nikhil Munshi** du Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), les débats se sont déroulés de la façon suivante :

PREMIER DEBAT: “y a-t-il un rôle pour le traitement par analogue de nucléoside dans la MW ?”

Le Dr Enrica Morra, Département d'Hématologie au Niguarda Ca' Granda Hospital de Milan, en Italie, a exposé les raisons qui font que les analogues de nucléoside (NAs) ont vraiment un rôle à jouer dans la thérapie MW étant donnée leur réputation d'efficacité comme agents simples ou en combinaison, avec de bonnes réponses et des réponses de longue durée, même chez des patients lourdement pré-traités.

Le Dr Xavier Leleu, précédemment au DFCI et maintenant à l'Hôpital Huriez-CHRU, de Lille, France, a soutenu de son côté que le risque de myélosuppression, de même que celui d'endommager les cellules souches ainsi que la difficulté de recueillir ultérieurement des cellules souches, mais aussi le risque de transformation (4 à 7 % selon une étude antérieurement publiée par le Dr Leleu), devraient donner aux cliniciens l'occasion de faire une grande pause pour réfléchir à la façon d'utiliser les analogues de nucléoside dans la MW.

Les deux parties au débat ont reconnu que l'utilisation des NAs devrait être limitée chez les patients MW les plus jeunes. Cette réflexion devrait conduire à diminuer les doses ou les cycles en vue de réduire les effets indésirables associés à ces agents très efficaces et devrait amener les cliniciens à envisager leur utilisation dans des circonstances appropriées et limitées. Ils ont aussi été d'accord sur le fait que l'utilisation des NAs dans la MW doit être réservée aux cliniciens très au fait des dangers potentiels de ces agents.

DEUXIÈME DÉBAT : “Est-ce que la combinaison Bendamustine + rituximab (B-R) pourrait être envisagée comme le traitement standard en première ligne dans la MW?”

Le Dr Mathias Rummel, de la Clinique de l'Université Justus-Liebig, à Giessen, Allemagne, qui avait précédemment présenté les résultats très favorables d'un essai clinique allemand de B-R dans la MW, a indiqué que le résultat de l'expérimentation clinique randomisée de phase III avait en effet abouti à modifier le traitement standard de la MW en choisissant le traitement B-R en remplacement du traitement précédent : R-CHOP. En effet, l'utilisation de B-R dans la MW a amélioré pratiquement tous les paramètres avec moins d'effets indésirables attribuables au traitement.

Le Dr Véronique Leblond, du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris, France, avait la tâche peu enviable de soutenir le point de vue opposé. Elle a concentré ses arguments sur le nombre relativement faible de patients MW qui ont participé à l'étude et le manque relatif de données concernant le dosage optimal ainsi que le manque de données se rapportant à l'utilisation de B-R chez les patients de plus de 70 ans. Elle a donné comme arguments que les patients préféreraient un traitement par voie orale plutôt que par voie intra-veineuse et que le coût de B-R était vraiment élevé. Malheureusement pour le Dr Leblond, qui, de l'avis de tout le monde affrontait une tâche difficile

en soutenant R-CHOP contre B-R, il est apparu que la majorité de l'auditoire se rangeait du côté du Dr Rummel.

TROISIÈME DÉBAT : “Est-ce que la maintenance rituximab (MRx) doit-être utilisée pour les patients répondeurs dans la MW ?”

En commençant le débat sur ce sujet controversé, **le Dr Ranjana Advani**, du Stanford Advanced Medicine Cancer Center, à l'Université de Stanford, a soutenu que la récente étude rétrospective du Dr Treon sur MRx et MW, associée au large essai réalisé dans le lymphome folliculaire avec des avantages nets en faveur de la MRx, ont montré clairement les bénéfices positifs de la MRx dans la MW.

Cependant, **le Dr Eva Kimby**, du Karolinska Institute de Stockholm, en Suède a fait remarquer qu'il n'y avait aucun essai de phase II ou III réalisé pour MRx et MW. En outre, l'utilisation à long terme de rituximab compromet l'immunité, entraîne une augmentation des infections et peut diminuer l'efficacité de la vaccination.

Le Dr Kimby a continué en demandant : pourquoi embêter les patients avec la maintenance rituximab alors qu'ils ont accès à beaucoup d'options efficaces après une rechute ?

Le Dr Advani a rétorqué en disant que rituximab n'a jamais été complètement évalué dans un essai clinique de phase III randomisé et qu'il est néanmoins utilisé comme agent simple et en combinaison, sans aucune hésitation, dans le traitement de la MW. Le Dr Advani a aussi évoqué les questions de qualité de vie souvent ignorées, auxquels les patients MW doivent faire face tous les jours et soutenu que ces questions ne devraient pas toujours être reléguées au second plan par rapport à la validation scientifique absolue, particulièrement en terme d'essai clinique randomisé de phase III rigoureux, qu'il est si difficile de faire dans la MW, étant donné le nombre relativement faible des patients.

Les questions et les commentaires de l'auditoire ont à coup sûr reflété la nature toujours controversée du débat sur la maintenance rituximab.

QUATRIÈME DÉBAT : “Est-ce que la greffe autologue de cellules souches (ASCT) pourrait être une option de première ligne pour la MW ? »

Le Dr Charalampia Kyriakou du Royal Free Hampstead Trust, au Royaume-Uni, clinicienne experte des greffes et de la MW, a affirmé que telle était sa conviction. Mais là encore, en raison du faible nombre de patients MW impliqués dans des essais de phase III, il est difficile d'interpréter les données sur l'utilisation des ASCTs dans la MW. En outre, les ASCTs ont été utilisées comme “le dernier recours” pour beaucoup de patients MW, ce qui introduit un biais dans les résultats. Non seulement les patients MW qui ont un risque élevé ont un mauvais pronostic, mais la durée de réponse pour les traitements autres que la greffe sont inférieurs à ceux avec les ASCTs (66-82 Mois). Le Dr Kyriakou a aussi noté que les protocoles les plus récents pour l'ASCT sont plus efficaces, moins toxiques, permettent de prolonger la survie et la qualité de la vie pour le patient MW. Il vaut

mieux choisir la greffe autologue précocement plutôt que comme dernier recours et les patients MW jeunes devraient certainement envisager de réaliser un prélèvement de cellules souches en prévision d'une éventuelle future greffe autologue.

Le **Dr Jean-Paul Fermand**, Hôpital Saint-Louis à Paris, France, n'est pas en désaccord pour considérer l'ASCT comme un choix probant pour traiter les patients MW, mais conteste son choix en première intention, auquel il est vraiment opposé, préférant réserver cette option pour un traitement de seconde ligne chez des patients jeunes à haut risque en rechute. Il a insisté sur le fait que les patients MW doivent épargner leurs cellules souches en première option de traitement et choisir plutôt une combinaison telle que RCD (rituxan-cyclophosphamide-dexaméthasone), celle qu'il préfère, afin de préserver pour l'avenir l'option ASCT. Le Dr Fermand a aussi mis en doute l'hypothèse que les greffes autologues puissent être remplacées par des greffes allogéniques de moindre intensité, non-myéloablatives, dans un avenir proche.

CINQUIÈME DÉBAT : "Est-ce que la greffe allogénique pourrait représenter une option standard de soin dans la MW ?"

Deux des experts les plus respectés dans le domaine des greffes et de la MW se sont affrontés sur le sujet. Le **Dr David Maloney** du Fred Hutchinson Cancer Center à Seattle, Washington, a fait remarquer que dans les greffes autologues l'efficacité du traitement est imputable à la dose élevée de chimiothérapie administrée avant d'infuser au patient les cellules souches et qu'il est très difficile d'expurger totalement les cellules malignes de la moelle osseuse d'un patient avant cette infusion. Il en va tout différemment des nouvelles « mini-allo » les plus récentes ou greffes allogéniques de faible intensité non-myéloablatives utilisées de plus en plus fréquemment et dans lesquelles la chimiothérapie est réduite et où les cellules du donneur produisent un effet greffe contre la tumeur, effet qui peut en réalité conduire à une éradication complète de la maladie – une guérison. En outre, les greffes mini-allo sont moins toxiques et peuvent être utilisées chez des patients plus âgés. Le Dr Maloney a continué en indiquant que les greffes allogéniques conventionnelles n'étaient pas meilleures que des autogreffes.

Le **Dr Bart Barlogie**, du Myeloma Institute for Research and Therapy de l'Université d'Arkansas, a refusé de se limiter à n'importe quelle option simple dans le traitement de la MW, préférant utiliser le traitement le plus approprié pour chaque patient individuel. Cependant, pour le débat, le Dr Barlogie s'est vraiment référé à son expérience considérable dans les greffes autologues et allogéniques, tant dans la MW que dans le myélome multiple (MM). Il a répété que les données disponibles démontraient vraiment une mortalité plus élevée dans les greffes allogéniques comparées aux autogreffes, sans aucune augmentation apparente de la longueur de rémission. Il n'était pas opposé à l'assertion selon laquelle les greffes allogéniques non-

myéloablatives de faible intensité peuvent receler des promesses très importantes, mais il a maintenu que les protocoles pour ces mini-allo nécessitent encore des raffinements considérables et ne sont pas encore tout à fait prêts pour le "prime time". Le Dr Barlogie s'est finalement rallié aux recommandations de traitement actuelles de la MW, qui placent les autogreffes (ASCTs) comme une seconde option de traitement et il a été d'accord sur le fait que les greffes allogéniques demeurent une option qui peut être utilisée dans le cadre d'un essai clinique.

CONCLUSION ET REMERCIEMENTS AUX ORGANISATEURS

La quantité d'information présentée à ces réunions peut se révéler écrasante. Ayant suivi quelques-unes de ces conférences, je suis chaque fois frappé par quelques présentations qui se détachent du reste, à cause de leur importance ou simplement du facteur "waouh !" tout pur. Sans un ordre particulier de signification, voici comment je vois le contenu des messages de Venise « que je vais ramener à la maison » de mon point de vue.

(Les Articles 1-5 de la liste ci-dessous sont accompagnés par le résumé, réalisé par le Dr Sherwood, de la présentation référencée par son numéro de Session)

1. Le **Dr Roger Owen** du Royaume-Uni, a argumenté de façon très convaincante sur la nécessité d'effectuer un nombre plus fréquent de biopsies de moelle osseuse (BMBs). Étant donné que nous disposons de thérapies ciblées de plus en plus récentes qui sont si spécifiques à certaines voies (et qui, en conséquence, s'accompagnent généralement de moins d'effets indésirables) il est impératif d'obtenir une BMB avant de commencer n'importe quel nouveau traitement et parfois même pendant le déroulement du plan de traitement afin d'évaluer exactement la réponse. Se contenter de mesurer uniquement le dosage des IgM sériques est une entreprise vouée à l'échec.

RÉSUMÉ DE LA COMMUNICATION DU DR ROGER OWEN AU COURS DE LA SESSION X

SESSION X : Cette session s'est concentrée sur le sujet - parfois controversé- de l'évaluation de la réponse dans la MW.

De façon appropriée selon l'avis de l'auteur, la session a commencé par une présentation du **Dr Roger Owen**, du St. James Institute of Oncology de Leeds, Royaume Uni.

Le Dr Owen a mis en garde contre la méthode habituelle pour évaluer la réponse au traitement dans la MW d'utiliser des mesures périodiques du niveau des IgM sériques qui ne sont plus appropriées et qui peuvent conduire à des appréciations fausses, compte tenu des nouvelles thérapies ciblées qui sont maintenant développées et utilisées pour traiter la MW.

De façon plus précise, le Dr Owen a fait remarquer notamment : que des modifications de l'IgM n'entraînent pas nécessairement une amélioration des symptômes, que la réponse à des produits tels que les agents alkylants, les

analogues des purines et les anticorps monoclonaux sont généralement lentes alors que les réponses à d'autres produits (Velcade par exemple) peuvent être rapides ; on peut voir des réponses importantes au niveau de la moelle osseuse avec de faibles réduction d'IgM en raison de l'épuisement sélectif des lymphocytes B cependant que persiste la composante plasmocyte de la maladie; et enfin, on peut voir des baisses rapides de l'IgM dans le sérum avec des réponses faibles de la moelle et des ganglions chez certains des patients traités avec bortezomib (Velcade).

Le Dr Owen a conclu son exposé en indiquant que l'évaluation de la maladie résiduelle dans la moelle par flux cytométrique constitue une façon très efficace de définir la réponse, indépendamment du niveau de l'IgM.

Autrement dit, on devrait effectuer plus de biopsies de moelle pour évaluer le traitement pendant son exécution et la réponse en fin de traitement.

2. Le **Dr Mathias Rummel**, venu d'Allemagne a présenté un essai randomisé de phase III, bien mené, comparant le traitement standard R-CHOP à bendamustine et Rituximab (B-R) pour les patients MW. Il est clair que R-Benda est la nouvelle norme : meilleurs résultats et effets secondaires moins importants.

RÉSUMÉ DU RAPPORT DU DR RUMMEL AU COURS DE LA SESSION VIII :

Le **Dr Mathias Rummel**, au nom du Groupe d'étude allemand sur le lymphome indolent, a fait le compte-rendu d'une étude de phase III multicentrique randomisée comparant un maximum de 6 cycles de bendamustine plus rituximab (B-R) contre R-CHOP comme traitement de première ligne dans divers lymphomes indolents incluant la MW. Le traitement standard de première ligne concernant les patients atteint d'un lymphome indolent ou de la MW est rituximab plus chimiothérapie (comme R-CHOP).

Avec un suivi médian de 35 mois, la médiane de survie sans maladie (PFS = progression free survival) était significativement prolongée avec B-R comparé à R-CHOP. Les diminutions d'IgM étaient meilleures avec B-R, de même que l'augmentation de l'hémoglobine. La médiane de survie sans maladie (PFS) pour 22 patients MW randomisés avec B-R n'était pas encore atteinte au moment de la présentation, tandis que la médiane PFS pour 19 patients MW randomisés avec R-CHOP était de 35 mois*. Quatre rechutes (18 %) sont survenues dans le groupe B-R et 11 rechutes (58 %) dans le groupe de R-CHOP depuis que l'étude a été présentée. Le régime B-R était mieux toléré que R-CHOP avec nettement moins de toxicité. L'auteur a conclu que l'on devrait envisager B-R comme le nouveau standard de soin pour le traitement de la MW.

On a appris avec intérêt que ce groupe entreprenait maintenant une étude sur la maintenance rituximab.

(* les patients sont « randomisés », c.a.d répartis par tirage au sort dans l'un ou l'autre « bras » de l'étude. La

combinaison qu'ils ont reçue, B-R ou R-CHOP, n'est connue qu'après la fin du traitement)

3. Le **Dr Andy Rawstron**, collègue de Dr Owen au Saint James Institute of Oncology, à Leeds, au Royaume-Uni, a fait un exposé fascinant qui donnait à réfléchir sur la progression de la maladie dans les lymphomes indolents. S'appuyant principalement sur son expérience de la leucémie lymphoïde chronique, il remarqué que peu à peu, les lymphocytes B normaux sont remplacés par des lymphocytes B anormaux même si l'état du patient demeure asymptomatique. Ces découvertes, que le Dr Rawstron se propose d'étudier en détail dans la MW, donnent une raison d'hésiter à ceux qui préfèrent observer et attendre pendant des périodes prolongées de temps sans réaliser périodiquement une mesure précise du statut de leur maladie. Si vous omettez de réaliser périodiquement des biopsies de moelle, c'est à vos risques et périls. (Pour en savoir plus sur l'exposé du Dr Rawstron : *Torch*, janvier 2011, p.10)

4. Le **Dr Guang Yang**, « expert » anticorps monoclonal dans le prolifique département de recherche du Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, au Dana-Farber Cancer Institute, à l'Université de Harvard, a présenté un rapport stupéfiant sur le nouvel anticorps monoclonal GA101, en gros, un "super rituximab " qui est capable de surmonter la génétique défavorable qui joue un grand rôle dans l'échec du traitement avec rituximab. On peut seulement espérer que des expérimentations cliniques avec GA101 dans la MW vont bientôt commencer et que des patients MW sont déjà prêts pour participer à cet essai destiné à évaluer une nouvelle option très excitante du traitement de la MW.

RÉSUMÉ DU RAPPORT DU DR YANG AU COURS DE LA SESSION VII :

Le Dr Guang Yang a présenté une recherche passionnante sur le nouvel anticorps monoclonal (Mab) anti-CD20 GA101. Ce nouveau Mab humanisé anti-CD20 semble être 2-3 fois plus efficace que rituximab dans la MB et peut avoir un avantage particulier pour les patients MW qui ont une génétique "défavorable" en ce qui concerne le polymorphisme FcγRIIIA du récepteur CD 20. Les recherches futures et les expérimentations cliniques utilisant ce nouvel anticorps monoclonal plein de promesses pour des patients MW seront, avec un peu de chance, disponibles dans un très proche futur.

5. Le **Dr Fred Hochberg**, nouveau venu relatif dans la communauté de recherche sur la MW mais éminent clinicien très expérimenté en neuro-oncologie au Massachusetts General Hospital, à Boston, a vraiment commencé à démêler certains des mystères du syndrome de Bing-Neel (BNS), une complication dévastatrice dont la fréquence augmente chez les patients MW. Je crois que BNS représente une menace sérieuse pour les patients MW dans la mesure où la courbe de survie se prolonge au-delà de 15 et même 25 ans!

RÉSUMÉ DE L'EXPOSÉ DU DOCTEUR HOCHBERG AU COURS DE LA SESSION XV:

Le dernier exposé de l'Atelier a été présenté par le **Dr Fred Hochberg** sur le très intéressant et inquiétant Bing-Neel syndrome (BNS). Bien que la MW s'accompagne de complications neurologiques périphériques chez la moitié des patients, elles ne concernent que rarement les structures du cerveau et de la moelle épinière. Le Dr Hochberg et ses collègues ont passé en revue leurs expériences cliniques ainsi que celles d'autres cliniciens ou équipes jusqu'à cumuler 31 exemples de BNS.

Ils ont ensuite classé ces cas en deux groupes : dans le Groupe A, ceux avec la preuve de cellules lymphoplasmocytaires (LMP) dans le système nerveux central ou dans le Groupe B en cas d'absence de cellules LMP, mais avec des symptômes et/ou signes expliqués par une manifestation auto-immune.

Parmi les patients étudiés, 61 % avaient un BNS dans le contexte d'une MW en progression : quand le BNS s'était développé après le diagnostic, une médiane de 36 mois séparait le diagnostic de BNS du diagnostic initial de MW. Cependant, 26 % des patients examinés présentaient simultanément BNS et MW au moment du diagnostic. Les symptômes neurologiques attribuables au BNS incluent : un dysfonctionnement cortical (déficits de mémoire et changements comportementaux), déficit du champs visuel, lésions du nerf optique, du nerf crânien, changements de sensation et amnésie. Des modifications de la moelle épinière ont été notées chez 67 % des patients étudiés.

Le traitement de la MW pendant que le BNS s'installe apporte réellement un espoir, ainsi 42 % des répondeurs ont présenté une réponse allant de 6 mois à 4 ans Tandis que trois patients non-répondants ont succombé. Le Dr Hochberg a fait remarquer que le BNS peut être sur-diagnostiqué ou sous-diagnostiqué et pour augmenter l'exactitude du diagnostic, il a proposé un registre pour les BNSs liés à la MW avec utilisations des critères proposés pour les diagnostics de BNS groupes A et B. Ces critères proposés incluraient l'examen du liquide céphalo-rachidien par cytométrie en flux et/ou immunohistochimie, dosage des chaînes légères et IRM du système nerveux central et de la moelle épinière.

6. La session XII a été consacrée aux jeunes investigateurs qui ont présenté leur recherche à la conférence IWWM-6 à Venise. La promesse d'un meilleur avenir pour les patients MW du monde entier est entre leurs mains. Ces individus brillants doivent être soutenus et encouragés à continuer leur recherche étonnante sur la MW. Nous voyons de plus en plus d'investigateurs jeunes (et anxieux) présents dans

les conférences et la sophistication de leur travail n'est éclipsée que par l'intérêt évident qu'ils ont dans la poursuite de leur recherche. L'IWMF est fier d'aider à soutenir ces jeunes investigateurs : y a-t-il un meilleur investissement pour la santé future et prolongée des patients MW ?

7. Une des nombreuses déclarations, répercutées par de nombreux experts à la conférence de Venise, est qu'on a de plus en plus de preuves que le traitement agressif de la MW peut être une meilleure stratégie globale que des approches plus timides parce qu'elle aboutit à des réponses plus complètes (CR) ou a de très bonne réponses partielles (VGPR) et que celles-ci se traduisent par une survie complète améliorée.

* * *

Le succès du Sixième Atelier International sur la MW est dû en très grande partie aux efforts inlassables du Dr Steven Treon, chercheur sur la MW et clinicien extraordinaire et à ceux de Christophe Patterson ainsi qu'à toute l'équipe du *Bing Center for WM*, au DFCI et on peut les en remercier. L'IWMF est fière d'avoir été un des sponsors de cet événement.

Comme administrateur de l'IWMF et comme patient MW depuis plus de dix ans, je suis très reconnaissant pour le travail incroyable et le dévouement que chacune des personnes impliquées a montré au bénéfice des patients MW du monde entier et des personnes qui les aident.

J'attends avec impatience l'IWWM7 qui se tiendra en 2012 à Newport, Rhode Island, aux Etats-Unis et je prévois encore beaucoup d'années de fructueuse coopération entre l'IWMF et ses amis proches du *Bing Center for WM*, au DFCI. Bravo à tous!

Donnez et participez.

Le Dr Guy Sherwood est Membre du Conseil d'administration d'IWMF, président du Comité international IWMF et Membre du Comité de Recherche d'IWMF.

Vous trouverez plus d'information sur IWWM-6 à cette adresse :

www.mwsummit.org/mwwkshop/Venice-2010/Overview.htm

On peut accéder aux résumés des différents ateliers à cette adresse :

www.mwsummit.org/mwwkshop/Venice-2010/Abstracts.htm

ROBERT DEMO BENT

22 décembre 1928-2 janvier 2011

Le Conseil d'Administration a le regret de vous informer du décès de l'ancien Administrateur Robert D. Bent, Ph.D., Professeur émérite de Physique à l'Université d'Indiana à Bloomington, Indiana, survenu le 2 janvier 2011. Bob a travaillé au sein du Conseil d'administration de 2002 à 2005, puis il est resté actif dans le Comité Recherches de l'IWMF jusque tout récemment. Sa participation aux procédures d'évaluations et de suivi du Comité était toujours professionnelle et grandement appréciée. Bob était un gentleman courtois, très doué, très intelligent, et c'était un plaisir de travailler avec lui. Robert Bent avait reçu son *A.B* de Physique (*Bachelor of Arts, diplôme obtenu après quatre années d'études universitaires, nt*) en 1950 à l'Oberlin College et son Ph.D. de Physique (*Equivalent d'un Doctorat d'Université en France, nt*) de la Rice University en 1954. Après trois années post-doctorales à la Columbia University, il entra au Physics Department de l'Indiana University-Bloomington pour y enseigner et mener des recherches en physique nucléaire. Il rejoignit bientôt un nouveau projet de recherches, participant au développement des installations du Cyclotron de l'Université d'Indiana, dans lesquelles furent menées la plupart de ses recherches en physique. Il était membre de l'American Physical Society, membre de Sigma Xi (*Acronyme de la Scientific Research Society, importante association d'honneur de scientifiques et d'ingénieurs, nt*) et boursier Guggenheim en 1962-1963, lorsqu'il travailla à Oxford, en Angleterre (*la Bourse Guggenheim est une récompense américaine délivrée annuellement depuis 1925 par la John Simon Guggenheim Memorial Foundation pour favoriser l'innovation et la recherche*). Les publications de Bob dans le domaine de la physique comportent plus de 60 articles dans des journaux professionnels. Durant ses nombreuses années d'enseignement, Bob s'intéressa au domaine de l'utilisation de l'énergie, du développement durable et de l'environnement, et dispensa des cours dans ces domaines. Même après sa retraite et une carrière de trente huit ans au Physics Department et au Cyclotron, il continua à donner un cours de physique environnementale. En même temps, il assurait un cours sur l'énergie et l'environnement au Collins Living and Learning Center de l'Université d'Indiana. A l'I.U Institute for Advanced Study, il organisa un séminaire sur l'énergie, l'environnement et le développement durable, qui aboutit à la publication de *Energy, Science, Policy, and the Pursuit of Sustainability* (Island Press) (*Energie, Science, Politique et Recherche d'un Développement durable, nt*). Il fut appelé à la Commission Développement durable de la ville de Bloomington lors de sa création, et son intérêt dans ce domaine persista jusqu'à son décès. La vie à Bloomington offrait beaucoup d'opportunités de participer à ses deux passions : la musique et le tennis. Violoncelliste depuis l'enfance, il adorait jouer dans des quartets, des petits ensembles, et des orchestres. Il a joué lors de la première et de la quarantième saison du Bloomington Symphony Orchestra et continua à jouer jusqu'à quelques mois avant son décès. Il possédait un goût musical particulièrement raffiné, prenant autant de plaisir à écouter qu'à jouer, et il avait toujours un avis original et intéressant sur ce qu'il avait entendu. Sa professeure de violoncelle adorée, Elizabeth Mulchy, âgée de 103 ans, lui survit. Une autre activité pratiquée tout au long de sa vie fut le tennis. Bob avait appris en jouant avec son frère, un cousin, et des amis du voisinage. Il avait joué dans les équipes de son lycée et de l'Oberlin Collège Varsity.

Ces dernières années, il avait continué à jouer, même après avoir perdu la vision d'un œil à cause de la MW. Durant des dizaines d'années, Bob et ses nombreux amis ont pris plaisir aux tournois et rencontres de tennis à Bloomington, et beaucoup d'amitiés durables se sont nouées sur les courts. Au cours de ses premières années de lycée, sa famille et quelques amis proches avaient construit un beau chalet dans les forêts du nord du Minnesota. N'utilisant aucun outillage motorisé, ils réalisèrent tout en rondins dans le style Scandinave traditionnel, créant une maison de vacances qui fut utilisée par la famille durant plus de soixante ans. Ce lieu splendide était une source de joie et de renouvellement pour lui et pour toute sa famille. L'aventure est racontée dans *The Cabin Book* (*Le livre de la Cabane, nt*) qu'il réalisa à partir de lettres, de photographies, de souvenirs familiaux, aidé par son frère et d'autres parents. Bob laisse une épouse de 54 ans, Mary Keating Bent, sa fille Usa Scott et son époux Perry Scott d'Indianapolis, ses fils Jason et Alan, et leurs épouses Erica Duke et Amanda, d'Anchorage et de Fairbanks, Alaska. Six petits enfants avaient apporté joie et bonheur dans sa vie : Aaron Scott, Brian Scott, Jack Henry Bent, Lucca Duke, Alice Bent et Aster Bent. Il laisse aussi son frère Henry A. Bent et son épouse Anne ; ainsi qu'une nièce Elizabeth Bent Weberg et son époux Rolf, beaucoup d'autres nièces et neveux, cousins et parents par alliance, beaucoup d'amis et de collègues. Une cérémonie commémorative sera organisée au cours du printemps à l'Unitarian Universalist Church, dont Bob était membre.



L'ancien administrateur IWMF
Bob Bent avec son épouse Mary
au Memphis EdForum

EN RETRAITE AVEC LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Par Norman L. Thompson, M. D.

Tom Thompson (Dr. Norman L. Thompson) a été élevé dans une petite communauté rurale du sud du Nebraska central. Aussitôt après son diplôme d'études secondaires – et la prise de conscience que « à ce moment, des études



Sami le caniche, Patti et Norman L. "Tom" Thomson.

supérieures ne mèneraient pas à la réussite » - Tom et quatre de ses camarades s'engagèrent ensemble dans l'U.S. Air Force. Cette décision lança sa carrière de quatre ans comme mécanicien sur moteurs d'avions. L'année suivant la fin de son contrat avec l'Air Force se déroula chez un concessionnaire Buick-Pontiac. A ce moment de sa vie, les perspectives de réussite comme étudiant dans l'enseignement supérieur paraissaient plus brillantes, et Tom s'inscrivit dans un programme préparatoire à la médecine. Trois ans plus tard il fut admis à la University of Nebraska College of Medicine, dont il fut diplômé en 1967. Après une année d'internat et une autre de chirurgie générale, il se lança dans une carrière de trente ans comme médecin de famille, pratiquée en solo, qu'il décrit comme « totalement satisfaisante ». Dans ce récit personnel, Tom rappelle comment un diagnostic de MW en 1997 le conduisit ainsi que son épouse Patty à un autre changement de direction et à une nouvelle vie pendant la retraite.

Depuis le diagnostic de 1997 : Je suis à la fois médecin et patient « Watch and wait » (« observe et attend », formule désignant une observation des symptômes en période d'abstention thérapeutique, nt). J'ai toujours eu l'habitude de faire réaliser un bilan physiologique complet chaque mois de décembre, mais en 1997 ceci se produisit un peu plus tôt. Durant l'été j'avais passé une semaine en Nebraska, dehors « à la ferme », avec trois amis que je connaissais depuis l'école primaire. Je pensais avoir débuté ma crise allergique annuelle du type « rhume des foins » aggravée par les activités dans les champs, mais les symptômes (cédant habituellement à la prise de prednisone et de stéroïdes en spray nasal) ne diminuèrent pas et persistèrent. Ces troubles me firent rapidement procéder à un bilan métabolique complet, un hémogramme, etc., en septembre plutôt que d'attendre jusqu'en décembre. Tout allait bien,

sauf les globulines sériques. C'était un résultat au dessus de la normale.

Je classais mes résultats sous le calendrier de mon bureau, en pensant « Oh, c'est le hasard ». Trois jours plus tard, encore intrigué par le résultat, je réalisais que s'il provenait d'un de mes patients, en tant que médecin, j'aurais poursuivi les recherches. En conséquence je fis réaliser à la fois une électrophorèse des protéines sériques et une immunoélectrophorèse. Le résultat : un pic IgM. Une biopsie médullaire suivit. Elle montra un lymphome lymphoplasmocytaire, également connu sous le nom de MW. Un CTscan thorax et abdomen, avec absorption d'un produit de contraste – bien qu'étant médecin, je fis « beurk ! »- était normal. Mon oncologue suggéra immédiatement une chimiothérapie avec CHOP et trois années de survie, ou un second avis avec le Dr Alan Saven à la Scripps Clinic de La Jolla, Californie. Je réunis mes comptes-rendus, radiographies, images de scan, et rendis visite au Dr Saven qui proposa « Watch and Wait » et suggéra des visites de contrôle tous les trois mois.

J'eus ensuite la bonne fortune de déjeuner avec Rafael Fonseca pendant que j'assistais à l'EdForum annuel IWMMF de Chicago en compagnie de Patty. Le Dr Fonseca est un oncologue et un chercheur scientifique de la Mayo Clinic à Scottsdale, Arizona, qui limite sa pratique aux patients atteints d'un Myélome Multiple ou de la MW, en continuant des recherches à plein temps. Pris en charge par le Dr Fonseca, j'ai maintenant été promu au niveau d'une visite annuelle. Le diagnostic est une gammopathie monoclonale de signification indéterminée. J'avais 61 ans lors du diagnostic et avais songé (mais je ne me l'étais pas promis) à prendre ma retraite à 65 ans. Mon épouse (alors responsable de mon cabinet) et moi avons décidé de nous marier et de commencer à programmer une retraite, étant parvenus à réaliser que le stress du maintien d'une pratique en solo de médecin de famille imposerait de lourdes épreuves à tous les deux. Ces épreuves – deux procès pour faute professionnelle (tous deux abandonnés), le poids croissant de la paperasse administrative, la baisse de revenus, les frais généraux croissants (vous voyez le tableau !) - ne représentaient que la « short list » (*liste réduite à l'essentiel, nt*) des motifs de stress. Le 1^{er} octobre 2002, lorsque j'eus 65 ans, nous avons laissé notre pratique solo de trente trois ans entre les mains d'un interniste ambitieux, vendu ma Harley, vendu notre house-boat, et décidé de voir ce que deviendrait la vie après avoir travaillé toute notre existence.

Un examen rétrospectif nous révèle que le diagnostic a été en réalité un de ces bienfaits parfois dissimulés, car

maintenant notre vie nous appartient et à personne d'autre. Nous avons le temps de nous consacrer à nos activités favorites, de faire des siestes, de manger de façon saine, de dormir bien et tard, de dire « NON » et de nous y tenir. Oui, nous réfléchissons à nos dépenses, à Medicare (*assurance maladie, nt*) et à ses changements, aux « et si... » de la maladie. Cependant les avantages sont supérieurs aux inconvénients, jour après jour. Mes collègues avaient parié une belle somme que je reprendrais mon travail après trois ou quatre mois de retraite. Ils ont perdu. Je continue une pratique d'exercice régulière (que j'ai eu toute ma vie), de plus nous partageons une piscine et des courts de tennis avec d'excellents voisins.

Il y a un parc proche, avec deux petits lacs et un accès facile aux canaux d'irrigation, où je roule à bicyclette, ou allongé sur un tricycle (30.000 km depuis la retraite) en évitant les risques de la circulation routière. Encore

mécanicien après toutes ces années, je construis et fais voler des avions télécommandés. Récemment j'ai échangé ma voiture Smart (personnellement customisée !) pour une Mini Cooper customisée en rouge et noir. Notre petit fils, âgé de deux ans maintenant, est une autre grande source de bonheur.

Ici, en Arizona, je consulte le Dr Rafael Fonseca chaque été en souhaitant, et même en escomptant, un « high five » (*geste de salut ou de félicitation, où deux personnes se tapent dans la main, nt*) à l'issue de chaque visite. Nous n'avons pas perdu de vue le « Watch and Wait ».

Mon épouse Patty et moi paraissions peut-être bizarres aux étrangers qui s'interrogent sur notre style de vie décontracté en retraite. Mais nous ne sommes pas béats au sujet de « notre maladie » (c'est un partenariat, en quelque sorte). Nous conservons une attitude reconnaissante envers chaque journée et prendrons le futur comme il viendra.

ECHOS DE LA TALK-LIST

Par Mitch Orfuss

Au cours d'un hiver 2010-2011 particulièrement froid, la Talk-List s'orienta vers les aspects scientifiques de la MW, en parcourant un vaste domaine de sujets. Ce qui suit concerne une partie de ceux qui ont généré le plus de discussions en ligne.

Neuropathie : corps entier et autre

Pour nombre d'entre nous, la neuropathie périphérique (NP) est un démon familier qui affecte les pieds, les jambes et même les mains. **Bret Blakeslee** questionna au sujet de la neuropathie concernant le corps entier : si elle est si inhabituelle dans la MW, est-elle causée par quelque chose d'autre ? Bret espérait des réponses venant de lecteurs de la Talk-Liste médicalement compétents. Plusieurs participants « admettant ne pas être médicalement compétents » répondirent. **Colin Perrot** écrivit qu'en ne considérant pas la MW comme « responsable de tous les maux », une recherche Internet sur « neuropathie du corps entier » renvoie au thème « neuropathie des petites fibres », qui affecte la peau, et possède en conséquence un caractère généralisé. Ensuite on accède à de nombreuses sortes de neuropathies. Mais l'information essentielle est qu'il existe de nombreuses causes de neuropathie périphérique des petites fibres. **Scott K** proposa une réponse à l'issue d'une visite chez son neurologue, parce qu'il avait éprouvé des sensations de brûlures sur les jambes et le torse. (Scott en éprouvait aussi sur les bras et le visage, mais pas aussi souvent). Il s'en était plaint sans obtenir de réponse satisfaisante jusqu'à ce que son neurologue dise que son affection était, exactement comme Colin le proposait, une neuropathie des petites fibres nerveuses ». Il lui fut dit que cette sensation de brûlure était plus probablement causée

par une petite protéine qui se dépose sur la gaine de myéline entourant les petites fibres nerveuses sous la peau, et la ronge. Des différents types de neuropathies, celle des petites fibres est apparemment l'une des meilleures à avoir. Mon expérience avant d'être diagnostiqué d'une MW était celle d'une démangeaison presque partout, plus intense en périphérie mais quasi généralisée. **Gregg Robertson** rétorqua que pour lui la cause directe était la MW ; dès que la MW fut sous contrôle, ses démangeaisons cessèrent. **Sue Pruce** dit qu'elle avait une NP localisée principalement dans les pieds et le bas des jambes. Elle était alors traitée avec BDR (Velcade (bortezomib), dexaméthasone et Rituxan). Sa peau, spécialement sur la moitié inférieure du corps, est très sensible. Quelquefois Sue se sent grippée, avec « un épiderme douloureux », et a ce qu'elle appelle « les douleurs Velcade » deux jours après le traitement. Cette forte « dolorosité » disparaît ensuite et la laisse avec une sensation d'épiderme douloureux. Sue demanda si cela devait être considéré comme une neuropathie généralisée à tout le corps ? Si c'est le cas Sue en déduit qu'elle est liée au traitement plus qu'à la MW elle-même. **Colin Perrot** répondit alors que Sue devrait faire une recherche Internet sur les termes « neuropathie des petites fibres » pour trouver des informations sur l'état qu'elle décrit. Colin estima que Velcade était le responsable dans le cas de Sue, il suggéra d'envisager une réduction de dose, et lui proposa des liens d'articles.

Biopsie médullaire

La précision d'une biopsie de moelle osseuse est un sujet débattu de longue date depuis qu'elle a été définie comme le test déterminant la présence de la MW. **Ron Draftz**

proposa ceci : un patient doit prendre en considération la richesse totale en éléments cellulaires (% du volume occupé par les cellules dans la moelle osseuse) en même temps que l'infiltration (% de cellules tumorales) pour estimer la « charge tumorale ». Par exemple quelqu'un avec une richesse de 100% en éléments cellulaires au lieu de 50% ou moins – comme rencontré communément chez les patients âgés de plus de soixante ans - aurait une charge tumorale double de celle d'un patient ayant 50% de richesse en éléments cellulaires pour le même % d'infiltration. Aussi, une richesse non homogène en éléments cellulaires affecte également la charge tumorale, bien qu'elle n'affecte pas le taux d'infiltration (qui est basé sur un quotient de types de cellules). La solution est de considérer à la fois la richesse en éléments cellulaires et l'infiltration pour évaluer la charge tumorale totale ainsi que la précision de ces estimations indépendantes. Nous devons admettre que le pourcentage d'infiltration est une estimation qui devrait normalement être présentée comme un ordre de grandeur plutôt que comme une valeur précise. Certains pathologistes utilisent un comptage rapide des cellules totales comparées aux cellules tumorales pour obtenir une meilleure valeur semi-quantitative du taux d'infiltration. Le **Dr Tom Hoffmann** répondit que, en réalité, « la charge de la maladie » est rarement utilisée dans notre pathologie pour déterminer le traitement, car celle-ci est mieux traitée en fonction des symptômes et de résultats de laboratoire ne concernant pas les tumeurs (par exemple, le taux d'hématocrite). Ceux qui présentent les plus fortes charges tendent certainement à être traités plus tôt, mais ceci peut aussi être lié à la présence de symptômes. Le seul cas où la mesure de la charge tumorale est utile, c'est lorsque l'on se base sur la moelle osseuse pour déterminer si le traitement a un effet. Tôt ou tard nous serons capables de déterminer la charge par un type de scanner non invasif. Mais pour le moment la ponction médullaire unique reste le meilleur procédé.

Niveau de cholestérol

Carol « dacamar » demanda si quelqu'un possédait des informations à propos de la façon dont la MW affectait la mesure du taux de cholestérol. Carol pensait avoir lu dans le passé que cette mesure pouvait ne pas être précise en cas de MW. **Sue Pruce** ajouta que cela l'intéressait aussi parce que son cholestérol total avait toujours été dans les 1,20g/L, alors qu'une mesure récente était de 2,63g/L, avec 0,75g/L de HDL et 1,63 g/L de LDL. Elle a reçu 6 cycles de BDR et se demande si ses chiffres étaient si élevés à cause de la chimio, ou peut-être de la MW. **Chaz**, de Cleveland, dit qu'il possède un historique de cholestérol avec des valeurs élevées et occasionnellement des pics, mais que les niveaux sont normaux depuis qu'on a découvert la MW. Le **Dr Jacob Weintraub** répondit que l'observation concernant la MW et les faibles niveaux de cholestérol est connue et a fait l'objet de discussions sur la liste depuis plusieurs années. En fait, ajoute-t-il, le Dr Treon a même conduit au moins un essai clinique en utilisant une statine (*classe de médicament*

utilisés pour faire baisser le taux de cholestérol, nt) mais les résultats n'étaient pas assez bons pour envisager l'emploi de statines en traitement standard de la MW. Jacob évoqua d'autres discussions portant sur la question de savoir si le faible niveau de cholestérol mesuré représente une diminution réelle du cholestérol, ou juste une interférence de l'IgM élevée dans le test de laboratoire, donnant un résultat artificiellement minoré. Jacob était enclin à considérer son niveau extrêmement bas de cholestérol comme un petit bénéfice de notre étrange maladie. **Eunice Johnson** dit que la question concernant la MW et les niveaux de cholestérol la concernait également. Lors du diagnostic en 2004, son cholestérol total était de 1,75g/L, alors qu'il avait été de l'ordre de 2,30g/L depuis 1988. Après la fin de son traitement en 2008, il était de 3,30g/L, mais il descendit ensuite vers 2,25g/L. Finalement, Eunice rappela un message de **Daniel Hachigian**, qui disait que cette question n'avait pas reçu de réponse définitive. Daniel se référait au Dr Ghobrial, qui disait que les IgM peuvent interférer avec la mesure du cholestérol HDL et de la bilirubine. Mais un échantillon seulement, sur les cinq étudiés, était inexact. **Stuart Usdan** écrivit que tout son parcours MW avait débuté à cause du cholestérol ! Stuart présentait un historique de cholestérol élevé, et lorsque le moment de le tester arriva, son cholestérol total avait chuté de 2,40g/L à 1,10g/L en un peu moins d'un an. Stuart pressentait fortement que quelque chose n'allait pas. Il fut testé de nouveau quelques semaines plus tard et trouva qu'il avait diminué plus encore. Etant donné l'alimentation, l'exercice, et l'histoire familiale, il sut qu'il y avait une erreur. A cette époque, le taux d'IgM de Stuart avait atteint le niveau très élevé de 120 g/l. Aucun des oncologues que Stuart consulta ne savait avec certitude pourquoi ceci se produisait, mais ils étaient tous familiers du phénomène avec la MW.

Douleurs buccales

Michael Luttrell nota qu'un certain nombre de rédacteurs de la Talk-List avaient mentionné des douleurs buccales, principalement liées à bendamustine ou d'autres inhibiteurs de voies moléculaires. A l'époque Michael n'était pas en traitement mais paraissait victime de multiples épisodes de douleurs buccales, qu'il pensait être des aphtes évoluant en herpès oral. Le premier accès d'infection herpétique de Michael datait de cinq ans auparavant et avait été particulièrement envahissant. Les épisodes suivants le furent moins, bien qu'étant encore désagréables voire douloureux, et durèrent de plusieurs semaines à deux mois. Acyclovir semblait n'avoir aucun effet. Michael utilisa un médicament local, Zilactin B, pour un soulagement temporaire, rien d'autre ne paraissant avoir un meilleur effet. Aussi demanda-t-il si les lecteurs pourraient recommander des médicaments prescrits pour le traitement de ces troubles, de façon à ce qu'il puisse en discuter avec son médecin. **David Sellers** expliqua qu'il souffrait également d'aphtes durant les périodes de stress et savait combien ils pouvaient être douloureux. Les deux prescriptions qui l'aidèrent sont : Viscous Lidocaïne 2%,

qui réduit la douleur, et une solution orale de dexaméthasone à 0,1g/L qui réduit également la douleur et, pense-t-il, favorise une guérison plus rapide.

Rituxan et douleur articulaire ou osseuse

Lois Smith écrivit qu'en prenant Rituxan seul, elle avait eu des douleurs osseuses sévères pendant la première perfusion. Lors de son dernier traitement, sa veine céda au moment où la douleur débutait et les infirmières présentes n'ayant pu trouver une veine de remplacement, évacuèrent la majeure partie de la perfusion par le drain. En conséquence, le médecin de Lois considéra qu'elle n'avait pas eu de perfusion complète, qualifiant la petite quantité reçue ce premier jour de « dégustation ». La semaine suivante, Lois ne ressentit aucune douleur durant la perfusion et n'eut aucun problème de veine. Lois se demande vraiment si d'autres personnes qui ressentent des douleurs osseuses lors de perfusions pourraient bénéficier comme elle de la même « dégustation une semaine avant la véritable perfusion ». Elle se demande également si les fabricants de Rituxan pourraient présenter une « dose dégustation ». Le médecin de Lois lui a dit que son organisme s'était habitué à cette petite quantité et en conséquence « reconnaissait » la perfusion de la semaine suivante, qui n'a pas provoqué de douleur osseuse à dose normale. **Robert Reeber** répondit que Lois avait fait une observation astucieuse et se demandait si Biogen-Idex et Genentech renonceraient à leurs 8.000 dollars de recette pour chaque perfusion afin d'effectuer un essai coûteux de dose « dégustation » beaucoup moins chère. Malheureusement, poursuivit Robert, nous sommes entre les mains d'un environnement réglementaire complexe et motivé par le profit. On pourrait penser qu'un oncologue, si il ou elle en savait assez ou désirait travailler avec un immunologue compétent, accepterait d'essayer un si petit essai sur 5 ou 10 patients. Mais là aussi, les médecins devraient obtenir des décharges de tous les patients limitant leurs responsabilités personnelles, ainsi que des comités médicaux de leurs hôpitaux. **Anita Lawson** répondit qu'elle travaille pour une compagnie spécialisée dans la pharmacie et les transfusions et sait que le coût de Rituxan est de \$583 pour 100mg (pour elle cela se traduit par une facture d'environ \$3500). Ce que l'usine facture à l'assurance, continue-t-elle, est une autre histoire. Anita a pris Benadryl et decadron en IV comme pré-médicalisation, et l'hôpital a facturé \$23.000 pour le tout à sa compagnie d'assurance. Le remboursement est d'environ \$5200. Ce sont tous les intermédiaires qui font monter les prix, pas nécessairement le médicament lui-même (bien qu'il soit chérot). **Pat O'Brien** rapporta que son mari **Steve** a terminé son protocole de 4 perfusions le 26 novembre (la seconde série cette année) et deux semaines plus tard il a éprouvé de sérieuses douleurs de la colonne vertébrale qui l'amènèrent finalement aux urgences. Les CTscans, radiographies et autres tests, suggérèrent une arthrose sévère de la colonne vertébrale. Etant donné que l'époux de Pat n'avait jamais eu de douleurs dorsales auparavant, elle demanda si il existait une possibilité que Rituxan puisse avoir été le facteur

déclenchant. Il n'y eut aucune hypothèse que cela soit possible émise par nos superviseurs expérimentés.

Bendamustine – en agent unique ou en combinaisons

Bendamustine est un traitement qui a fait beaucoup parler de lui récemment. **Anita Lawson** écrivit qu'elle avait récemment appris que sa maintenance Rituxan de trois années avait à l'évidence perdu son efficacité (ses IgM de 18g/L en août étaient montées à 30 g/L). Un CT scan avait montré une hypertrophie des ganglions lymphatiques et elle devenait modérément symptomatique ; aussi, son oncologue recommanda un traitement – bendamustine plus Rituxan – avant que son état ne s'aggrave. Bien qu'Anita ne soit pas spécialement impatiente d'avoir son quatrième protocole de traitement, ce fut néanmoins encourageant d'entendre que bendamustine donnait de si merveilleux résultats et particulièrement de l'absence d'effets aderses. **Malcolm Walpole** appuya le vote en faveur de bendamustine pour traiter la MW. Il avait eu 8 cycles s'achevant en février 2010 et progressait encore bien. Son hémoglobine, qui était d'environ 7g/L au départ, est maintenant à 14,4g/L, le niveau le plus haut depuis 15 ans ; et ses autres résultats d'analyse sanguine étaient en progrès. Ses IgM avaient atteint leur plus bas niveau en 15 ans. Les effets secondaires avaient été extrêmement modérés. L'oncologue de Malcolm a dit qu'il utiliserait bendamustine une deuxième fois, et possiblement une troisième, si elle reste efficace. Si Malcolm obtient à chaque fois la rémission de 60 mois dont il parle, il dit qu'il sera un très heureux (et très vieil !) homme ! **Veiko Hoikkala**, notre contact du Groupe support Finlandais, écrivit que le rituximab ayant provoqué chez lui des effets secondaires très inconfortables, son médecin décida d'essayer ofatumumab (Arzerra) en remplacement. Les résultats furent encourageants : les IgM diminuant de 28g/L à 1,8 g/L... les protéines C réactives diminuant de 40mg/L à 1g/L... l'hémoglobine remontant de 10g/L à 14,8g/L... tout cela en deux mois environ. Bendamustine fut prescrit parce qu'il est moins toxique que CHOP. Veikko n'éprouva aucun effet secondaire avec cette combinaison. **Mike Dewhirst** ajouta que les cliniciens de pointe estiment que la combinaison bendamustine + Rituxan/anticorps-CD20 est en train de devenir la nouvelle « norme », avec des taux de réponse meilleurs et de moindres toxicités. Et l'objectif de notre traitement semble évoluer vers un management à long terme de notre maladie. **Ron Ternoway** intervint dans le même sens, en indiquant qu'un essai clinique de Phase III était en cours avec bendamustine ou bendamustine et ofatumumab, dans 45 centres à travers le monde. **Ann Bets**, qui vit au Royaume-Uni, écrivit qu'elle était aussi traitée avec bendamustine et jusqu'à maintenant cela semble lui faire du bien. Ann doit payer de sa poche puisque son Service National de Santé le refuse. On lui facture l'équivalent de \$1200 pour 150mg, c'est-à-dire plus que ce qu'elle a vu citer jusqu'ici. En supplément, il y a des charges pour d'autres fournitures : sérum physiologique et autres. Cependant pour Ann, la question était bendamustine ou rien, après qu'elle soit devenue résistante à Velcade et, malheureusement, que

Rituxan n'ait pas agi, seul ou en combinaison avec Velcade. Ann trouva la bendamustine facile à tolérer, avec peu d'effets secondaires, sauf quelques démangeaisons et nausées lors des deux premières perfusions.

Les autres sujets évoqués dans la Talk-List durant les longs mois d'hiver ont tourné autour de considérations telles que les démangeaisons, la baisse des plaquettes, l'ostéoporose, les acouphènes, la toux chronique, la fréquence cardiaque au repos, la perte de cheveux, la neuropathie périphérique, les niveaux de paraprotéines... suivez le mouvement ! Les lecteurs de la Talk-List sont des consommateurs insatiables

de tous les aspects du vécu de la MW, et ce résumé n'en rendra jamais exactement compte. Comme d'habitude, bien sûr, « *caveat emptor* » (*locution latine signifiant « Que l'acheteur soit vigilant », nt*) lorsque vous lisez la Liste ou le résumé de *Torch*. Le but de la Talk-List n'est pas de pratiquer la médecine, mais d'échanger des opinions et d'apporter de l'aide.

Je vous souhaite la meilleure santé possible jusqu'à la prochaine fois.

Des décès de participants à la Talk-List qui nous touchent tous

Deux récents décès ont provoqué des commentaires particuliers dans les échanges de la Talk-List :

Nancy Lambert, co-éditrice de la rubrique « Happy Hours en cuisine » de *Torch*, ancienne responsable du Groupe Support de Pennsylvanie Est, qui collectait des fonds pour l'IWMF avec créativité et participait fréquemment à la Talk-List, est décédée début janvier. En souvenir de l'esprit chaleureux et généreux de Nancy, **Linda Jane** a écrit :

« Lorsque j'ai été diagnostiquée en juillet 2008, j'ai contacté la LLS (*Leukemia and Lymphoma Society, nt*) pour avoir plus d'informations sur la MW. Ils m'assurèrent que je serais contactée via leur « premier programme » de mise en relation. Avec le nombre limité de patients MW, je pensais devoir attendre longtemps. Je reçus un appel dans les 24 heures. Nancy fut mon premier contact par l'intermédiaire de la LLS et elle eut des paroles si gentilles qu'elle me redonna de l'espoir. Nous eûmes de nombreuses conversations et la première chose qu'elle me suggéra fut de rejoindre ce groupe de discussion. J'étais si heureuse de recevoir des raisons d'espérer de la part d'une personne aussi attentionnée. Je suis reconnaissante de la chance d'avoir autant appris grâce à elle. Je conserve de l'espoir et prie pour vivre longtemps avec cette même dignité et cette même grâce qu'elle m'offrit en partage ».

Au cours des dernières années **Daniel Hachigian** a été un participant régulier et précieux de l'IWMF-Talk. Lorsque son épouse, Martina Kreutzer, médecin et ancien membre du Comité Recherche, fut diagnostiquée de la MW, Daniel affronta le challenge, concentra son énergie et ses recherches au déchiffrement des mystères de notre maladie, avec l'espoir de sauver, ou au moins prolonger la vie de Martina. Il partageait généreusement les informations qu'il accumulait et les présentait avec perspicacité et clarté dans ses fréquents messages. Lorsque le décès de Martina fut connu, beaucoup de voix sur la Talk-List se rejoignirent pour présenter leurs condoléances à Daniel et l'assurer de notre gratitude.

Gerri McDonald s'exprimait en notre nom lorsqu'elle écrivit :

« Je peux difficilement exprimer combien je suis bouleversée et attristée d'apprendre le décès de Martina. Si Daniel a été un participant particulièrement fidèle et utile à notre Talk-list, il n'y a jamais eu le moindre doute que sa première préoccupation était de trouver de nouvelles informations qui aideraient son épouse Martina. Par l'intermédiaire de Daniel, nous nous étions profondément attachés à tous les deux ainsi qu'à leur jeune famille. S'il vous plaît, exprimez mes profondes condoléances à Daniel. Et mes remerciements... car, par son dévouement à Martina, il a apporté à chacun d'entre nous beaucoup d'informations et de compréhension de la MW. Je le considère comme l'une des premières autorités de cette liste en matière scientifique. J'espère qu'il sait que nous l'aimons comme un membre de notre « famille ».

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Par Sue Herms

Un anticorps humanisé en test pré-clinique

CD40 est un antigène de surface fortement exprimé dans diverses affections malignes à cellule B et il représente une cible pour l'immunothérapie par un anticorps anti-CD40. Une étude de l'Université Christian-Albrechts, en Allemagne, a fait état du développement d'un anticorps humanisé anti-CD40 qui a significativement augmenté l'activité anti-tumeur par le mécanisme de cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC). Cet anticorps a été comparé à rituximab dans des lignées cellulaires de lymphome à cellule B, leucémie et myélome multiple et il s'est révélé supérieur dans l'amélioration de l'activité ADCC.

Présentation des résultats d'un essai de phase II pour une combinaison rituximab et epratuzumab - le Cancer and Leukemia Group B a présenté les résultats de l'expérimentation clinique de phase II d'une thérapie rituximab et epratuzumab (anti-CD22) en combinaison, pour le lymphome folliculaire. Cette thérapie a été utilisée en première ligne pour 60 patients. Rituximab et epratuzumab ont été administrés ensemble dans une série de 8 doses pendant plus de 9 mois. Trente trois patients ont achevé le traitement avec un taux global de réponse de 84 %, incluant 33% de réponses complètes. La plupart des toxicités étaient mineures : fatigue, douleur nodale et démangeaisons, mais quelques toxicités majeures furent constatées : thromboses, essoufflement et problèmes pulmonaires.

Une étude identifie le taux de réactivation du virus de l'hépatite B associé à l'utilisation de rituximab – L'utilisation de rituximab a été associée à une réactivation du virus de l'hépatite B (HBV). Cependant, la portée de cette association est restée en grande partie non définie. La Northwestern University a annoncé les résultats d'une recherche bibliographique exhaustive des cas publiés d'infection par HBV associés à rituximab. Cent quatre-vingt-trois cas ont été identifiés; le temps médian entre le dernier traitement et la réactivation d'HBV était de 3 mois. Comparé a des patients traités sans rituxan, l'étude a identifié un taux de réactivation HBV associée à Rituximab plus de 5 fois supérieur.

Evaluation d'un anticorps anti-CD19 dans un essai de phase I – MorphoSys AG et Xencor Inc. ont annoncé la mise en essai de phase I de leur anticorps monoclonal anti-CD19 MOR208, pour des patients avec une leucémie lymphoïde chronique. CD19 est fortement exprimé dans les lymphomes non-hodgkiniens et les leucémies à cellule B. Dans les études précliniques, MOR208 a été bien toléré à différents niveaux de dose, il a provoqué une réduction

immédiate et persistante des cellules B, et a montré une forte puissance anti-tumeur.

Annnonce d'études précliniques pour un nouvel anticorps anti-CD20 - Un rapport venant des Pays-Bas concernait HuMab-7D8, un anticorps monoclonal dirigé contre une portion (épitope) de la molécule CD20 différente de celle ciblée par rituximab. Ce nouvel anticorps détruit plus efficacement que rituximab les cellules qui expriment faiblement CD 20 et peut représenter un moyen de traiter les patients qui ne répondent pas bien à la thérapie rituximab.

Essai de phase III comparant Bendamustine-Rituximab avec Fludarabine-Rituximab - Le Groupe allemand d'Étude sur les Lymphomes Indolents, a présenté le résultat final de son essai de phase III comparant bendamustine-rituximab (B-R) à fludarabine-rituximab (F-R) chez des patients avec un lymphome folliculaire, un lymphome indolent ou un lymphome du manteau en rechute. La survie sans progression était de 30.4 mois dans le groupe B-R contre 11.2 mois dans le bras F-R. Le taux de réponse global était aussi significativement plus haut avec B-R qu'avec F-R, 82 % contre 49 %, respectivement. La survie globale était identique dans les deux bras. Une médiane de 6 cycles de chimiothérapie a été administrée. Aucune différence significative n'a été observée entre groupes dans les taux de chute des cheveux, plaies buccales, réactions allergiques, neuropathie périphérique ou épisodes infectieux. L'incidence des neutropénies et leucopénies était un peu plus faible dans le groupe B-R.

Excès de nouvelles formations cancéreuses chez des patients myélome multiple traités avec Lenalidomide.

Quelle incidence ? – Des chercheurs ont rapporté, au cours de la réunion de l'American Society of Hematology un excès de nouvelles formations cancéreuses chez des patients myélome multiple traités avec lenalidomide (Revlimid). Cette statistique d'affections malignes secondaires est apparue dans une étude portant sur 3 essais randomisés qui démontrait par ailleurs des avantages cliniques d'une thérapie de maintenance lenalidomide dans le myélome. Les chercheurs ont l'intention de contrôler de très près cette situation pour voir si de nouvelles études confirmeront ces observations, susceptibles d'altérer le ratio bénéfice/risque de l'utilisation de lenalidomide dans le myélome.

Rituximab peut réduire l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte dans les greffes allogéniques – Environ la moitié des patients qui reçoivent une greffe allogénique de cellules souches pour une leucémie ou un lymphome développent la complication de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), qui peut être mortelle. La

GVHD se développe à cause des différences génétiques entre le donneur et le receveur, ce qui amène les cellules immunitaires du donneur à identifier les cellules du receveur comme des cellules étrangères et à les attaquer. Les tentatives pour réduire le développement de la GVHD et sa sévérité nécessitent d'utiliser des immunosuppresseurs et de réduire les cellules T. L'Institut du Cancer Dana Farber a présenté une nouvelle approche qui se concentre sur rituximab en utilisation prophylactique pour réduire les cellules B. L'utilisation de rituximab diminue l'incidence de la GVHD à 44,6 %, plus bas que le plus faible taux connu historiquement. L'incidence de la GVHD chronique (*Une GVHD est dite aigüe si elle survient avant le centième jour suivant la greffe, et chronique au-delà, nt*) qui requiert un traitement avec des corticoïdes, était seulement de 31,2 %, une réduction substantielle des niveaux historiques qui étaient proches de 100 %.

Le traitement du lymphome folliculaire asymptomatique avec

rituximab peut améliorer la survie sans progression -

Pendant les trois décennies passées, la norme pour les patients avec un lymphome folliculaire en stade avancé asymptomatique était « observer et attendre ». Des chercheurs financés par la Cancer Research, au Royaume Uni, ont randomisé (*répartis au hasard, nt*) un total de 462 patients avec un lymphome folliculaire asymptomatique dans l'un des trois bras de traitement suivants : 186 sont restés en observation et attente, 84 ont reçu rituximab une fois par semaine pendant quatre semaines et 192 ont reçu rituximab une fois par semaine pendant quatre semaines, suivies par une maintenance rituximab donnée tous les deux mois pendant deux ans. Les buts finaux primaires de l'étude étaient d'observer la durée de vie sans maladie jusqu'à la mise en place d'un nouveau traitement ainsi que l'effet global sur la qualité de vie des patients. Trois ans après le début de l'essai, la décision a été prise d'interrompre le deuxième bras de l'étude puisque l'efficacité de la maintenance rituximab devenait apparente et des patients supplémentaires ont été enrôlés dans le bras un ou le bras trois. Avec un suivi médian de 34 mois, l'étude a trouvé un petit nombre de patients qui avaient besoin d'un nouveau traitement, dans les deux bras contenant rituximab; après trois ans de suivi, 49 % des patients dans le bras 1 « observation » n'avaient pas exigé de nouvelle thérapie, tandis qu'ils étaient 80 % dans le deuxième bras et 91 % dans le bras de maintenance à n'avoir pas exigé de nouveau traitement. En ce qui concerne la durée : 96% des patients de l'étude étaient toujours en vie et il n'y avait pas de différence de survie totale parmi les trois bras. L'étude a démontré que le traitement de patients asymptomatiques avec rituximab peut augmenter significativement le temps pendant lequel un patient n'a pas besoin d'une nouvelle chimiothérapie.

Une information complémentaire sur le vaccin BiovaxID pour le lymphome folliculaire a été présentée à ASH. Biovest International, Inc., a présenté les résultats d'un essai clinique de phase III de BiovaxID, un vaccin personnalisé du cancer pour les patients avec un lymphome

folliculaire. Dans l'étude, les patients qui ont reçu BiovaxID ont connu une durée complémentaire moyenne de survie sans maladie de 13,6 mois (durée de rémission) comparé aux patients qui ont reçu un vaccin de contrôle non spécifique. Les données présentées à ASH 2010, ont démontré que l'amélioration de la rémission dépend d'une variante spécifique du fragment de la protéine issue de la tumeur présent sur le vaccin BiovaxID de chaque patient.

Dans le lymphome, cette variante de la protéine est de type IgM ou IgG. Approximativement la moitié des patients dans l'essai de phase III avaient des cellules tumorales portant la protéine IgM et la moitié la protéine IgG. Une nouvelle analyse a révélé que les patients qui avaient reçu le vaccin fabriqué avec l'isotype IgM ont connu un avantage de survie spectaculaire de plus de deux ans, tandis que les patients ayant reçu le vaccin fabriqué avec l'isotype IgG ne l'ont pas eu.

Des sociétés vont développer Rituximab en "générique"

– Le montant des ventes de rituximab dans le monde, toutes indications confondues y compris les lymphomes non hodgkiniens ont représenté environ 5.6 milliards de \$ en 2009. La protection de son brevet d'invention expire en 2018 aux Etats-Unis et ailleurs dans le monde, en 2013; en conséquence, plusieurs sociétés ont annoncé des plans pour développer des versions "génériques" de rituximab. Bien qu'aucun anticorps monoclonal générique n'ait été approuvé en Europe ou aux Etats-Unis, la loi passée l'année dernière concernant la réforme de l'aide médicale aux Etats Unis donne autorité à la FDA pour approuver les copies de médicaments biologiques. Les sociétés devront soumettre leurs produits à des essais cliniques humains, bien qu'ils soient habituellement moins étendus que ceux exigés pour l'approbation des anticorps de marques. Parmi les sociétés développant des formes génériques de rituximab on trouve : Teva Pharmaceutical Industries Ltd, de Jérusalem, Dr Reddy's Laboratories Ltd, Inde, Novartis, AG'S Sandoz et Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

La maintenance rituximab est approuvée pour le lymphome folliculaire avancé en Europe et aux Etats-Unis

- Tant l'Europe que les Etats-Unis ont approuvé rituximab comme thérapie de maintenance pour des patients avec un lymphome folliculaire avancé qui répondent à un traitement initial comportant rituximab plus chimiothérapie. Ce dernier agrément s'appuyait sur les résultats d'un essai de phase III PRIMA, soutenue par le Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, qui a enrôlé 1217 patients qui avaient précédemment un lymphome folliculaire avancé non traité. La maintenance rituximab a été donnée tous les deux mois pour une période de deux ans; le traitement de maintenance a presque doublé la longueur du temps de rémission jusqu'à nouvelle progression de la maladie (survie sans progression) comparé à ceux des patients resté seulement sous surveillance.

Un rapport d'essai de phase II sur un traitement bendamustine, rituximab,

et bortezomib – Un rapport d'étude américain expose les résultats d'un essai multicentrique de phase II sur l'activité

et la tolérance à un traitement de bendamustine, rituximab et bortezomib chez des patients atteints d'un lymphome indolent non hodgkinien à cellule du manteau, en rechute. Six cycles de 28 jours étaient prévus. Parmi les patients évaluables, 83% ont obtenu une réponse objective. Avec un suivi médian de 24 mois, la survie sans progression a été de 47 %. Les événements toxiques observés le plus souvent ont été : nausée, neuropathie, fatigue, constipation et fièvre.

Proposition de loi pour faire face à la pénurie de produits de traitement du cancer aux Etats-Unis – Une nouvelle législation proposée aux Etats-Unis exigera que les fabricants de médicaments délivrés sur ordonnance avertissent rapidement la FDA (*l'organisme chargé de la certification des aliments et médicaments américains, nt*) de tout incident qui pourrait aboutir à un manque de produits de traitement. Les manques les plus aigus ces dernières années concernent actuellement environ 150 produits, considérés comme médicalement nécessaires, parmi lesquels plusieurs chimiothérapies, agents anesthésiques et analgésiques. L'oncologie a été particulièrement touchée et les pénuries font courir un risque aux personnes qui ont un cancer. Parmi les produits dont on est à court figurent : carboplatine, cisplatine, doxorubicine, etoposide, Leucovorine, moutarde à l'azote et vincristine.

Evaluation de rituximab en sous-cutané dans un essai de phase III - Halozyme Therapeutics, Inc. et Roche ont annoncé qu'ils avaient enrôlé un premier patient dans un essai de phase III utilisant rituximab en sous-cutanée et Enhance, une enzyme hyaluronidase recombinante humaine pour le lymphome folliculaire. Si elle est couronnée de succès, cette technologie permettra aux patients de recevoir Rituximab en moins de 10 minutes par une simple injection sous-cutanée dans le cabinet de leur médecin. On espère que ce traitement offert hors d'un centre d'injection ou un hôpital pourrait réduire les dépenses.

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 leurs efforts de diffusion de ces nouvelles intéressantes à l'ensemble de la communauté Talk-List de l'IWMF.

PREMIER SEMINAIRE WM UK A LONDRES : UN GRAND SUCCES

Par Roger Brown, représentant des patients, WM UK

Le Dr Shirley D'Sa, de l'University College Hospital, London, organisatrice et conférencière.



Le Royal College of Pathologists a accueilli la plus grande réunion de patients MW, de soignants, et de médecins spécialistes du Royaume-Uni, organisée par le WM UK fin janvier, avec 120 délégués, et une liste d'attente de 40. Avec des gens venant d'aussi loin que Hong Kong le but était de remplir le plus possible la journée avec 8 conférenciers, des séances de questions-réponses et un panel de discussions. Et la journée n'a pas déçu.

Chaque conférencier travailla un des thème proposé par l'organisatrice du séminaire, le Dr D'Sa du University Hospital, à Londres, selon le déroulement confié à Rita Flatley, infirmière spécialiste de la neutropénie au Brompton Hospital.

La conférence principale fut donnée par le Dr Guy Sherwood, Président du Comité International de l'IWMF, qui a présenté les réalisations de l'IWMF et les dernières actualisations du Workshop d'octobre à Venise en créant l'ambiance amicale et optimiste de la journée. Le Dr Roger Owen de Leeds suivit, avec une démystification magistrale de la MW, alors que le Dr Shirley D'Sa soulignait l'accroissement d'intérêt pour la MW, les traitements courants et l'algorithme de traitement détaillé utilisé par la London's University College Hospital WM clinic. Elle a fortement encouragé des approches similaires dans tout le pays.



Le Dr Guy Sherwood présentant les activités de l'IWMF devant une assistance comble au Royal College of pathologists.

Après un lunch rapide permettant des prises de contact, le patient vétérinaire Roger Brown présenta son point de vue, insistant sur le besoin d'être informé des options de traitements, de conserver ses documents, d'être positif et de vivre pleinement sa vie. Le Dr Michael Lunn du National Hospital for Neurology exposa les bases biochimiques et physiques de la neuropathie et de ses traitements – souvent négligée par les médecins pendant qu'ils traitent la MW sur le fond. Le Dr Saul Berkovitz du Royal London Hospital for Integrated Medicine expliqua les causes encore insaisissables de la fatigue dont souffrent tant d'entre nous et nous donna de nombreuses stratégies pour nous en sortir. Le Dr Chara Kyriakou de Northwick Park présenta un résumé impressionnant de la gigantesque quantité de données provenant de l'European Bone Marrow Transplant programme – 424 greffes allogéniques de moelle osseuse uniques – et souligna les taux de réussite croissants des auto et allo greffes. La dernière, mais pas la moindre, fut le Dr Rebecca Auer de Barts, London, qui présenta une mise à jour résumée des traitements émergents incluant panobinostat et ofatumumab. Les diapositives des présentations de tous les conférenciers sont sur le nouveau site web de WMUK : www.wmuk.org.uk

Cet événement permit aussi le lancement de WMUK, le point de contact pour la MW au Royaume-Uni, une coopération caritative de patients, de soignants et de médecins qui se consacrent à l'établissement du profil de la MW ainsi qu'à l'aide des 3500 patients estimés souffrir de la maladie. WMUK est engagé dans un travail en coopération étroite avec l'IWMF, l'organisation Européenne sur la MW, et le groupe support du Royaume Uni. Les deux objectifs clés sont d'accélérer le parcours du patient entre le diagnostic et le spécialiste de la MW, et d'assurer que les premiers traitements ne soient pas préjudiciables à des thérapies ultérieures comme les greffes.



Guy Sherwood, en conversation avec des délégués, présente les publications de l'IWMF.

L'événement fut rendu possible par une généreuse subvention de l'IWMF qui fournit des exemplaires de ses publications les plus connues pour le stand de l'IWMF et contribua à faire la publicité de la manifestation. Merci également au Binding Site qui a fourni des produits pour les tests d'immunoglobulines. La UK Lymphoma Association était aussi présente, lançant son excellente Fiche d'information sur la MW, également disponible sur le site WMUK. La réponse enthousiaste au séminaire montre un appétit pour plus de connaissances au Royaume-Uni, et l'organisation du prochain événement a déjà débuté.

Roger Brown: info@wmuk.org.uk
Website: www.wmuk.org.uk
Telephone: (+44) 1285 650107

NOUVELLES DES GROUPES DE SOUTIEN

par Penni Wisner

SCÈNE INTERNATIONALE

FRANCE

La réunion annuelle de WALDENSTRÖM FRANCE aura lieu le 24 Septembre 2011, à Paris, *Plateforme des Maladies Rares*, Hôpital Broussais, 96, rue Didot, 75014. L'orateur sera le Dr Véronique Leblond, une figure importante de l'Hématologie française et membre du Comité Scientifique de l'IWMF. Pour les détails du programme et les renseignements sur l'inscription, merci de contacter waldenstromfrance@live.fr ou téléphonez au +33 (0) 490870930.

ROYAUME-UNI

En plus du premier Forum MW du Royaume Uni, qui s'est tenu à Londres en février, le groupe de support UK WM a lancé son site Web www.wmsupportgroup.org.uk. Il a été ouvert le 10 Janvier 2011, avec l'espoir que ce site devienne un point central pour l'information des membres WMers nouvellement diagnostiqués.

**DIRIGEANTS
ET ADMINISTRATEURS**

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE

Judith May

TRÉSORIER-SECRÉTAIRE

Bill Paul

VICE-PRÉSIDENTS

Tom Myers, Jr
Marty Glassman

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

**COMITÉ SCIENTIFIQUE
CONSULTATIF de l'IWMF**

Dr Stephen Ansell, Mayo Clinic
Dr. Bart Barlogie,
Université d'Arkans
Dr. Morton Coleman,
Collège Médical Weill Cornell
Dr. Meletios A. Dimopoulos,
École de Médecine,
Université d'Athènes, Gr
Dr. Christos Emmanouilides,
Centre Médical européen interballkanique,
Grèce
Dr. Stanley Frankel,
Université de Colombie
Dr. Morie Gertz,
Mayo Clinic
Dr. Irène Ghobri ,
Institut du Cancer Dana Farber
Dr. Eva Kimby,
Institut Karolinsk
Dr. Robert A. Kyle,
Mayo Clinic
Dr. Véronique L
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 Safety
Dr. Donna Weber, Centre du Cancer M.D
Anderson

International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation
3932D Swift Road
Sarasota, FL 34231-6541

Telephone 941-927-4963 • Fax 941-927-4467

E-mail: info@iwmf.com • www.iwmf.com

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

