

DANS CE NUMERO

Médecin de Garde ----- P 1

Le coin de la Présidente ----- P 6

Don Lindemann --- P 7

Le sixième Atelier International de l'IWMF ----- P 8

Le second Forum Patients IWMF---- P 12

Bonjour depuis Le Château ----- P 13

Donner régulièrement à l'IWMF ----- P 15

Tour d'horizon des nouvelles médicales ----- P 16

Echos de la Talk-List ----- P 19

Nouvelles des Groupes de soutien ----- P 21

MÉDECIN DE GARDE :

MAUREEN HANLEY, Docteur en Ophtalmologie

La macroglobulinémie de Waldenström et l'œil



Maureen Hanley, O.D.

Le Dr Maureen Hanley est une légende vivante pour les lecteurs de la liste IWMF-Talk. A chaque fois qu'une question concerne l'impact possible de la MW sur les yeux d'un patient, on est sûr d'avoir une réponse du Dr Hanley reflétant sa pratique et son expérience professionnelle du soin des yeux. Une recherche dans les archives de la TalkList lors de la préparation de cet article n'a pas livré moins de 152 réponses détaillées au bénéfice des autres participants de la liste. Et à chaque fois qu'il est fait mention d'une élévation de la viscosité sérique il est certain que l'avertissement familier, voire télégraphique, va suivre : « Faites pratiquer un examen de fond d'oeil ». Dans cet article le Dr Hanley s'appuie sur un savoir et une expérience considérables pour présenter les problèmes oculaires spécifiques qu'un patient MW peut rencontrer. Beaucoup de problèmes oculaires peuvent survenir, qui sont dus à la macroglobulinémie de Waldenström (MW). Cependant, il est important de se souvenir que beaucoup de choses qui arrivent aux yeux font partie du vieillissement normal.

Difficultés d'accommodation : Durant la quarantaine, ou le début de la cinquantaine, nous commençons par exemple à perdre notre capacité de mise au point. Cela se nomme la presbytie. Avec la MW, la presbytie peut devenir plus prononcée parce que l'on tend à devenir plus fatigué. On peut avoir besoin de verres à doubles foyers pour nous permettre de voir de loin et de près.

Conjonctivites et hémorragies conjonctivales : La conjonctive est une membrane muqueuse transparente avec de fins vaisseaux sanguins, qui tapisse l'intérieur de la paupière et recouvre la sclérotique (la partie blanche de l'oeil). La conjonctive peut être affectée par la MW, et dans ce cas la circulation du sang dans ses vaisseaux peut apparaître segmentée et ralentie. La modification de la conjonctive ne peut être vue qu'avec un instrument appelé lampe à fente. De tels changements interviennent également dans presque tous les cas d'anémie. Des hémorragies sous-conjonctivales peuvent habituellement aussi se produire communément, que le patient soit ou non atteint de la MW. L'hémorragie survient lorsqu'un petit vaisseau sanguin saigne dans la région de l'œil située entre la sclérotique et la conjonctive. Lorsque cela se produit, la sclérotique ou blanc de l'œil paraît rouge vif. Alors qu'une hémorragie conjonctivale est généralement bénigne, si votre œil paraît anormalement rouge il faut certainement que vous consultiez un ophtalmologue. Cependant si vous êtes traité avec Coumadine votre INR (International Normalized Ratio, parfois appelé rapport

international normalisé en français, et déterminé à partir du taux de prothrombine, une protéine de coagulation du sang, ndt) devrait être immédiatement vérifié, ainsi que les valeurs de votre CBC (Complete Blood Count, *ou NFS en français pour Numération et Formule Sanguine, ndt*) si elles avaient évolué en baisse, particulièrement pour les plaquettes. Vous devriez également informer votre médecin si vous avez un œil rouge vif après une plasmaphérese car vos taux de prothrombine et de thromboplastine (*Enzyme sécrétée par les plaquettes et jouant un rôle dans la coagulation sanguine, ndt*) peuvent être dangereusement anormaux.

Les yeux secs : Les yeux secs sont un problème très habituel. Environ vingt pour cent de tous les Américains souffrent du symptôme des yeux secs. Il est même plus prévalent chez les femmes après la ménopause, et la MW peut empirer ce problème parce qu'il peut avoir un effet auto-immun sur la glande lacrymale. En 2010 il existe de nombreux traitements qui peuvent réduire le symptôme des yeux secs et apporter un soulagement - comme les bouchons lacrymaux (en silicones ou collagènes) insérés dans les canaux lacrymaux pour réduire le débit de larmes s'écoulant vers le nez afin de les conserver au niveau des yeux - et le médicament Restasis (cyclophosphorine ophthalmique) utilisé pour augmenter les larmes. De faibles doses de stéroïdes peuvent aussi aider, ajoutées à la variété de larmes artificielles classiques. Il a été rapporté que la MW peut être associée avec une sécheresse oculaire incapacitante en raison d'une infiltration de la glande lacrymale associée à un syndrome de Sjögren (maladie auto-immune qui provoque une sécheresse des yeux et de la bouche). Il s'agit là d'un trouble sérieux, mais le syndrome de Sjögren est heureusement rare chez les patients MW. Les patients MW souffrant de sécheresse oculaire devraient être très prudents s'ils envisagent une chirurgie réfractive (*Intervention visant à corriger un trouble de la réfraction, comme la myopie, l'astigmatisme, ndt*). Beaucoup de chirurgiens ne pratiquent pas de chirurgie réfractive sur des patients souffrant de maladies auto-immunes. Chez certains patients MW un dépôt diffus ou localisé d'immunoprotéines peut se produire sur la partie postérieure du stroma de la cornée (*le tissu qui forme la structure de l'organe, ndt*), mais c'est également rare et cela n'affecte pas la vision.

Cataracte : la cataracte est une opacité du cristallin. Le cristallin fait partie du mécanisme de mise au point de l'œil. L'étude Framingham a montré que la prévalence de cataractes se produisant sans perte de vision était de 41,7% chez les personnes de 55 à 65 ans et de 91,1% chez celles de 75 à 84 ans. La prévalence de cataractes avec une perte de vision était respectivement de 4,5% et de 45,9% dans les mêmes tranches d'âges. Pour l'essentiel, si nous vivons suffisamment longtemps, nous développerons tous une cataracte. Beaucoup de patients MW prennent des stéroïdes dans le cadre de leur traitement. Les stéroïdes augmentent les risques de développer un certain type de cataracte appelé cataracte sous capsulaire postérieure, qui se situe à l'arrière du cristallin. Une étude a montré que 75% des

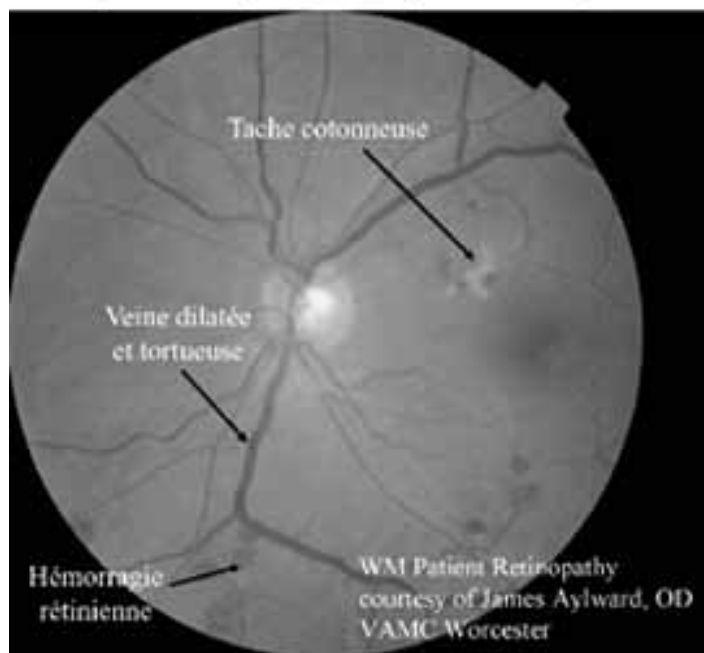
patients recevant plus de 15mg par jour de prednisone durant plus d'un an développent ce type de cataracte. Cependant certaines études suggèrent que le facteur le plus important dans le développement de cataractes sous capsulaires postérieures induites par les stéroïdes pourrait être la susceptibilité individuelle. D'autres études suggèrent que le cumul des glucocorticostéroïdes absorbé est le facteur déterminant. L'utilisation de stéroïdes oculaires ou inhalés a aussi été associée à la formation de cataractes, mais avec un risque moins élevé.

Glaucome : Les stéroïdes systémiques et oculaires peuvent aussi augmenter la pression intraoculaire. «On dit qu'un patient répond ou est sensible aux stéroïdes si sa pression oculaire augmente lorsqu'il prend un stéroïde systémique ou oculaire». Un tel patient peut devoir prendre des traitements du glaucome lorsqu'un stéroïde est prescrit. Les stéroïdes semblent altérer le débit de sortie de l'humeur aqueuse filtrée par le trabéculum, un tissu poreux qui la draine hors de l'œil. Beaucoup de gens pensent que le glaucome est une surpression intraoculaire qui cause un dommage au nerf optique. Le type de glaucome le plus commun est appelé glaucome chronique à angle ouvert, et touche environ 2% des adultes de plus de quarante ans. Il est même plus prévalent chez les Afro Américains. Cependant, un autre type de glaucome est appelé glaucome à pression basse ou normale. Dans ce type de glaucome, la pression intraoculaire est normale, mais le nerf optique développe le même type de neuropathie que celle associée au glaucome à pression intraoculaire élevée. On pense que le glaucome à basse pression est provoqué par un problème vasculaire d'insuffisance sanguine, ou un problème auto-immun plutôt que résultant d'un accroissement de pression intraoculaire. Les patients qui sont le plus sujets au glaucome basse pression incluent ceux atteints d'hypotension systémique, d'anémie, de problèmes cardiovasculaires, d'apnées du sommeil. Une viscosité sérique élevée semble aussi constituer un facteur de risque. Elle semble ainsi un facteur de risque pour les deux types de glaucomes, à pression faible et à pression élevée. Des recherches ont également montré qu'environ 30% de patients avec un glaucome à basse pression ont une composante auto-immune. En général, les patients à gammopathie monoclonale ont une prévalence plus élevée de glaucome basse pression, comparés aux individus sains de même âge. La relation entre gammopathies monoclonales et glaucomes à basse pression intraoculaire est sujette à des recherches récurrentes. Jusqu'à présent, aucune recherche n'a été publiée sur l'hypothèse inverse : si vous avez une gammopathie monoclonale ou la MW, quel est le risque que vous développiez un glaucome à basse pression ? Que le glaucome à basse pression soit ou non dû à une neuropathie auto-immune est également un sujet de recherche actuel.

La rétine : Lorsque les ophtalmologues entendent le terme Waldenström, ils pensent généralement à la rétine. Avant d'évoquer l'impact de la MW sur la rétine, il est important de savoir qu'une hémorragie oculaire peut aussi survenir si

le taux d'hématocrite est 50% au dessous de la normale, particulièrement s'il est combiné avec une thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes). L'hypertension et le diabète peuvent également provoquer des hémorragies rétinienne, comme les problèmes d'obstruction carotidienne. Beaucoup d'autres troubles vasculaires sont associés aux hémorragies rétinienne. Lorsque votre ophtalmologue réalise l'examen de l'arrière de votre œil (aussi appelé fond d'œil) il ou elle peut voir la rétine, les artères et les veines de l'oeil et le nerf optique.

Oeil gauche d'un patient MW ayant une rétinopathie



Dans la MW le signe le plus précoce est une dilatation veineuse. Dilatation veineuse et veines aux formes tortueuses peuvent être difficiles à identifier à leurs premiers stades parce que beaucoup de patients ont des veines congénitalement tortueuses. Celles-ci ne sont pas associées aux hémorragies rétinienne. Aux premiers stades de la rétinopathie liée à la MW, on peut voir de petites hémorragies dans la périphérie de la rétine. Une dépression sclérale est généralement nécessaire pour voir ces hémorragies périphériques. Elle requiert d'exercer une légère pression sur les paupières avec une petite sonde métallique (un dépresseur scléral) afin d'amener doucement la périphérie éloignée de la rétine dans la zone de mise au point. Ce procédé allonge de 2 à 3 minutes l'examen normal de l'oeil avec pupille dilatée. Lorsque la rétinopathie liée à la MW devient plus évidente, le nombre d'hémorragies augmente, apparaissant au pôle postérieur où sont situés la macula et le nerf optique. Des exsudats (fuites de liquides) et des taches d'aspect cotonneux (micro infarctissements de la couche de fibre nerveuse qui ressemble à du coton) peuvent survenir en plus des hémorragies. Le système veineux s'engorge par compression aux croisements artérioveineux près du nerf optique. Ceci peut conduire à des occlusions de branches veineuses. Des engorgements ou gonflements ultérieurs de veines peuvent amener une congestion du nerf optique et une occlusion de la veine rétinienne centrale.

Tous les individus ne progressent pas d'une hémorragie à une occlusion totale de la veine centrale. D'un autre côté, quelques uns peuvent avoir un examen rétinien satisfaisant et avoir plus tard une occlusion de la veine centrale, seulement quelques semaines ou mois après l'examen. Il est important de réaliser que si les patients MW n'auront pas tous des problèmes rétinien, on estime que 40% en rencontreront, et que ces cas semblent liés à la viscosité sérique, qui dépend elle-même de la concentration d'IgM monoclonale. Une étude menée par Menke évalua 46 patients MW en même temps que 14 adultes sans MW d'âges correspondants. Le taux d'IgM moyen des patients MW présentant les premières indications rétinienne fut de 47,32g/l avec une viscosité sérique moyenne de 3,0 centipoises. Les patients furent scindés en trois groupes :

Groupe 1 - Pas de rétinopathie.

Groupe 2 - Veines dilatées et/ou hémorragies périphériques : taux moyen d'IgM de 54,42g/l (de 29,50g/l à 84,40g/l) et viscosité sérique moyenne de 3,1 centipoises.

Groupe 3 - Hémorragies rétinienne centrales et périphériques accompagnées de veines dilatées, d'œdème de la tête du nerf optique, et veines en saucisses : taux moyen d'IgM sérique de 85,15g/l (de 57g/l à 124g/l) et viscosité sérique moyenne de 5,6 centipoises.

Cette étude conclut que les modifications rétinienne étaient trouvées chez des patients ayant des viscosités sériques aussi basses que 2,1 ; que ces modifications ne produisaient aucun symptôme pour le patient étant donné qu'elles se situaient dans la périphérie éloignée. Cliniquement, les hémorragies représentent des dommages secondaires de l'hyperviscosité. Les modifications oculaires liées à l'hyperviscosité deviennent symptomatiques quand le pôle postérieur devient impliqué, ce qui est associé à une viscosité sérique de 5,6 centipoises. Une autre étude par le même groupe a montré que la plasmaphérèse réduisait la rétinopathie liée à l'hyperviscosité.

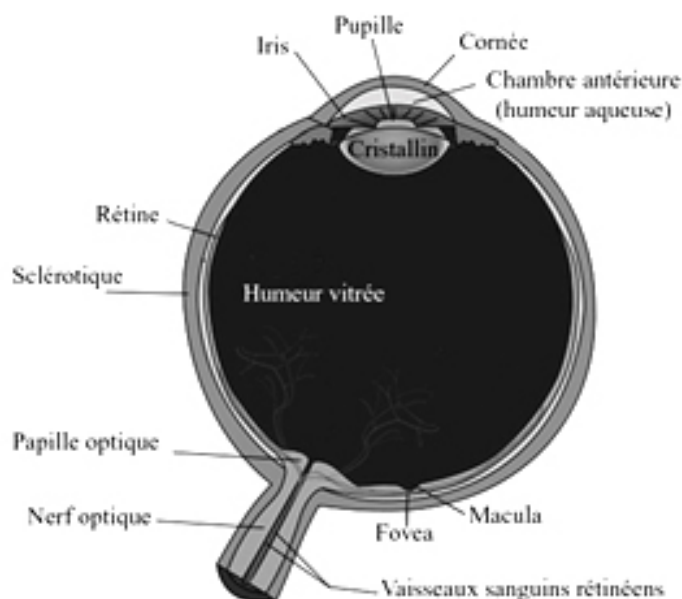
La Macula : L'autre constat important noté avec la MW est le décollement séreux maculaire. La macula, la partie la plus sensible de la rétine, procure l'acuité visuelle fine. La plasmaphérèse et la diminution du taux d'IgM semblent les seuls traitements efficaces pour résoudre les décollements séreux maculaires secondaires à la MW. La tomographie à cohérence optique (OCT, Optical Tomography Coherence) donne d'excellents résultats pour localiser ces lésions. Leur cause est inconnue mais paraît liée à l'accroissement de l'IgM monoclonale qui cause le transfert des fluides normaux (par pression osmotique) depuis la rétine et la choroïde. La réduction du niveau d'IgM donne systématiquement des résultats en diminuant la pression dans l'espace sous rétinien, avec la normalisation de la dynamique sous rétinienne des fluides et l'aplatissement de la rétine. Cependant, si la macula séjourne trop longtemps dans ce fluide, la fonction visuelle ne sera pas restaurée, même si la rétine s'aplatit.

Kystes : Les kystes du pars plana (*l'une des régions circulaires situées sur la partie postérieure de la rétine, ndt*) peuvent

aussi se développer chez les patients MW à la périphérie lointaine de l'œil. Bien que les analyses histopathologiques montrent qu'ils contiennent de l'IgM, ces kystes n'affectent pas la vision. En fait, ils peuvent être une aide au diagnostic de MW ou de Myélome Multiple car ils peuvent se développer chez les patients de ces deux maladies.

Dessin schématique de l'oeil humain

Illustration provenant de [Wikipedia Commons](#)



Guide pour la santé des yeux : En tant que patients, nous désirons tous des conseils sur la façon de protéger nos yeux des problèmes associés à la MW. Cependant, en raison de la rareté de la MW, les études cliniques à long terme portant sur un grand nombre de patients ne sont pas disponibles et un recueil définitif de protocoles de traitement reste à établir. Par contraste, la rétinopathie diabétique possède des directives spécifiques définissant quand traiter ou s'abstenir. Ces directives pour les diabètes ont été établies en étudiant plus de 3.000 patients durant de longues années. Dans la rétinopathie diabétique l'ophtalmologue n'utilise pas un laser pour traiter une ou deux hémorragies mais utilise cette technique exclusivement pour traiter et réduire la croissance des nouveaux vaisseaux sanguins appelée rétinopathie proliférative. Il y a des années, des patients ayant une pression intraoculaire supérieure à 21mm de mercure recevaient régulièrement des gouttes oculaires pour « traiter le glaucome ». Aujourd'hui, seulement 1 patient sur 10 avec une pression comprise entre 22 et 30mm de mercure développe réellement un glaucome. Ce fut la conclusion d'un vaste essai clinique intitulé Etude du Traitement de l'Hypertension Oculaire.

Si un patient présente une rétinopathie rétinienne ou une maculopathie par hyperviscosité, la plupart des oncologues voudront traiter ce patient sur la base de ces symptômes. La question devient : « Faut-il traiter un patient si il a un taux d'IgM de 40g/l et qu'il y a seulement une ou deux hémorragies observées par dépression sclérale en périphérie éloignée, et qu'il pas d'autre signe ou symptôme ? » Il apparaît que les médecins n'ont pas de réponse certaine à la question traiter ou ne pas traiter dans ces circonstances. Et si un patient a une concentration d'IgM sérique de 100g/l et que ses deux yeux paraissent en bon état ? Pourquoi ce patient n'a-t-il pas de rétinopathie Sont-ils assis sur une « bombe à retardement » et ce patient va-t-il se réveiller un matin avec une vision sensiblement réduite par une occlusion veineuse ? Ou existe-t-il quelque chose d'unique à cet individu qui permet à son système veineux de supporter un taux élevé d'IgM sans occlusion ou hémorragie ? Si j'étais le médecin de quelqu'un avec un taux d'IgM de 100g/l, je recommanderais une forme de traitement pour réduire le risque de dommage oculaire dû aux effets de l'hyperviscosité et de tous les autres effets physiologiques décrits dans cet article qui peuvent sérieusement et de façon permanente causer une perte de vision.

Alors que pouvez vous faire en 2010 pour protéger votre vision, si vous avez la MW ?

1 – Passez un examen de fond d'œil annuel ou semestriel avec un médecin qui connaît les patients MW. La plupart des médecins qui voient de nombreux diabétiques ne devraient pas avoir de problème pour examiner un patient MW, étant donné que les possibles hémorragies ou sinuosités paraîtront similaires à ce qui est observé chez les diabétiques. Cela peut ne prendre que quelques minutes au médecin pour réviser avant l'examen les particularités des problèmes de vision liés à la MW. Le praticien peut ne pas être familiarisé avec les nouvelles découvertes liées à l'emploi de la dépression sclérale pour les hémorragies périphériques en plus de l'examen concernant les décollements maculaires scléreux. Le nombre de cas possibles de maladies visuelles, conjugué à la rareté de la MW, explique pourquoi les ophtalmistes, exactement comme les hématologues, ont peu d'expérience directe de la MW.

2 – Appelez, et avant de prendre votre rendez-vous, demandez si ça ne gêne pas le praticien d'examiner un patient MW. Si vous sentez une réticence, sollicitez une recommandation. Si votre oncologue est compétent en MW, il pourra sans doute vous recommander un ophtalmologiste plus expérimenté, surtout s'il a déjà adressé d'autres patients MW à ce spécialiste.

3 - Si possible, essayez d'obtenir une photographie rétinienne. Elles sont intéressantes, bien que non essentielles, pour suivre l'évolution des sinuosités veineuses avec le temps.

4 – Souvenez vous que vous pouvez être sujet à un glaucome à basse tension intraoculaire, même si votre taux

DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE

Judith May

VICE-PRÉSIDENT EXÉCUTIF, TRÉSORIER-SECRÉTAIRE

Bill Paul

VICE-PRÉSIDENTS

Tom Myers, Jr
Marty Glassman

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF de l'IWMF

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

d'IgM n'est pas très élevé. Votre nerf optique devrait être soigneusement examiné, et s'il existe la moindre interrogation, une exploration du champ visuel devrait être effectuée pour tester la sensibilité de vos champs de vision centrale et périphérique.

5- Soyez certains que votre ophtalmologue adresse un compte-rendu de l'examen à votre oncologue, et encouragez les deux à continuer de communiquer à propos de la MW et des problèmes potentiels de vision.

Un conseil de sagesse pour terminer : si vous constatez un changement soudain de votre vision, n'adressez pas un e-mail à IWMF-Talk ou ne tentez pas un auto diagnostic. Allez chez votre spécialiste des yeux ou appelez le immédiatement ! L'auteure exprime sa gratitude à Ronald Draftz et Robert Gels pour leur aide à la préparation de cet article.

Sources privilégiées:

Marks ES, Adamczyk DT, Thomann KT. Primary eyecare in systemic disease. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995. Menke MN, Fekete GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenstrom macroglobulinemia. Archives of Ophthalmology 2006; 124(11): 1601-606. Menke MN, Fekete GT, McMeel JW, Treon SP. Effect of plasmapheresis on hyperviscosity-related retinopathy and retinal hemodynamics in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Investigative Ophthalmology & Visual Science 2008; 49(3):1157-160. Menke MN, Fekete GT, McMeel JW, Treon SP. Ophthalmologic techniques to assess the severity of hyperviscosity syndrome and the effect of plasmapheresis in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Clinical Lymphoma & Myeloma 2009; 9(1): 100-03. Pilon AF, Rhee PS, Messner LV. Bilateral, persistent serous macular detachments with Waldenstrom's macroglobulinemia. Optometry and Vision Science 2005; 82(7): 573-78. Scerra C. Normal-pressure glaucoma may be autoimmune neuropathy. Ophthalmology Times Special Reports 2003. Sen HN, Chan C, Caruso RC, Fariss RN, Nussenblatt RB, Bugge RR. Waldenstrom's macroglobulinemia-associated retinopathy. Ophthalmology 2004; 111:535-39.

(Précision) : Le docteur en optométrie américain a suivi des études approfondies en ophtalmologie mais il n'est pas docteur en médecine bien qu'il porte le titre de docteur. Un ophtalmologiste ou ophtalmologue français est un docteur en médecine qui a fait une spécialité d'ophtalmologie. En France, le titre de docteur est réservé aux titulaires d'un doctorat d'exercice: médecins, vétérinaires, pharmaciens et dentistes. ndt)

Le Dr Maureen Hanley est membre de la faculté du New England College of Optometry depuis 1984. Elle enseigne les matières concernant les diabètes, le glaucome, les maladies vasculaires, les maladies de la cornée, les anomalies du nerf optique et le champ visuel. Aussitôt après avoir acquis son diplôme d'Ophtalmologie au New England College of Optometry en 1981, le Dr Hanley a effectué un internat en ophtalmologie hospitalière au West Roxbury V. A. Medical Center. Le Dr Hanley a exercé dans de nombreux établissements de soins ; plus récemment elle a été Moniteur clinique et praticien traitant en ophtalmologie au V.A. Boston Healthcare System durant 12 ans. Le Dr Hanley a également été certifiée en interprétation des images rétiniennes digitales au Joslin Diabetes Center de Boston. Depuis 2010, le Dr Hanley est chargée des services de la vision au Jean Yawkey Place, exerçant des soins au bénéfice des hommes et femmes sans abri. En plus de ses activités à la faculté, le Dr Hanley donne de fréquentes conférences pour la formation continue des ophtalmologistes dans les domaines des champs visuels, des glaucomes et des maladies oculaires. Le Dr Hanley est membre de l'American Optometric Association et de la Massachusetts Society of Optometrists.

LE COIN DE LA PRÉSIDENTE

Par Judith May



Judith May, Présidente

Les chercheurs internationaux sur la MW se rencontrent à Venise : Le Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström s'est tenu à Venise en octobre, avec 90 chercheurs de 11 pays, dont 15 jeunes chercheurs qui débute tout juste leurs carrières. L'IWMF finance le voyage de ces jeunes investigateurs dans l'espoir que nous sommes en train de créer la prochaine génération de chercheurs MW. L'objet

de l'atelier concerne uniquement les résultats des recherches sur la macroglobulinémie de Waldenström. C'est le seul événement qui réunit l'ensemble des chercheurs qui étudient notre maladie et qui ont des résultats récents à rapporter. C'est pour eux une opportunité d'entendre d'autres présentations de chercheurs MW, de discuter des résultats et de leurs suites. Les ateliers de chercheurs sont tenus tous les deux ans et le Dr Steven Treon est le principal organisateur de cet événement. Le compte-rendu de cet atelier sera publié dans les prochains mois. Il était très passionnant de voir le nombre croissant de chercheurs et médecins attentifs dans l'assistance. J'ai assisté à tous les ateliers depuis le premier en 2000, qui était sponsorisé par l'IWMF et le NCI à Bethesda, MD, et réunissait 19 participants comparés aux 90 de Venise. En une seule décennie nous avons fait un bond de plusieurs dizaines d'années de progrès scientifiques et possédons maintenant des douzaines d'options de traitements qui n'existaient pas il y a dix ans. Les patients nouvellement diagnostiqués ont aujourd'hui beaucoup plus d'options de traitements grâce à l'existence de ces ateliers.

Le Comité Scientifique Consultatif de l'IWMF : Une récente entrée au Comité Scientifique Consultatif est celle du Dr Stephen Ansell, de la Mayo Clinic à Rochester, MN. Le Dr Ansell est un hémato-oncologue qui voit beaucoup de patients MW, et bénéficie actuellement d'une bourse de recherches de l'IWMF. Nous sommes ravis de le voir rejoindre notre Comité.

LRF EdForum-Séminaire MW : En septembre, la Lymphoma Research Foundation a tenu son Forum Educatif annuel à San Francisco et une fois encore nous a offert une grande salle de réunion pour la session Waldenström. Environ 50 patients et accompagnants vinrent écouter les présentations faites par le Dr Christine Chen du Princess Margaret Hospital de Toronto et par le

Dr Steven Treon du Dana Farber Cancer Institute de Boston. Ces deux médecins offrirent une intéressante présentation combinée pendant plusieurs heures durant lesquelles ils abordèrent les fondamentaux de la MW comme les évolutions futures, avec les nouveaux résultats des recherches concernant le diagnostic, les traitements actuels et les nouveaux traitements. Après le déjeuner, les patients eurent l'opportunité de poser leurs questions durant une heure entière. Quelques uns des nouveaux médicaments exploratoires conçus pour inhiber la croissance cellulaire, augmenter la mort cellulaire, et prolonger la survie, sont maintenant en essais cliniques. Des informations sur les résultats seront publiées très prochainement. Nous sommes très reconnaissants envers la LRF qui maintient généreusement son aide aux séminaires MW dans ses réunions régionales ou nationales. Nous sommes aussi énormément reconnaissants envers les médecins qui ont consacré leur week-end à nous instruire.

Le Forum Educatif IWMF - du 24 au 26 juin 2011 :

Notre prochain Forum Educatif se tiendra au Radisson Plaza Hôtel de Minneapolis, Minnesota. Vous entendrez parler un peu plus des projets de ce Forum au cours des prochains mois. Cependant je voudrais vous donner un aperçu de ce qui est envisagé. Notre nouveau format consiste à débiter avec une session plénière spéciale à neuf heures le samedi matin. Cette année nous avons l'opportunité particulière d'ajouter une visite des installations de la Mayo Clinic pour ceux qui arrivent le jeudi. Le programme de chacune des journées est le suivant.

Jeudi 23 juin : Dans l'après-midi la Mayo Clinic ouvre ses portes pour l'IWMF. On nous organisera une visite des installations et un historique de l'établissement. La Mayo Clinic est limitée en nombre de participants pour cette visite, aussi nous n'aurons qu'un car pour nous y rendre. Il pourra contenir 47 personnes. Seules les 47 premiers inscrits pourront y participer. Le coût est de \$20 par personne, comprenant le déplacement et une boîte repas de déjeuner dans le car. Le car partira du Radisson Plaza Hotel pour la Mayo Clinic à midi.

Vendredi 24 juin : Session plénière spéciale en matinée, consacrée aux plasmaphèreses, biopsies de la moelle osseuse, et CAM (Complementary and Alternative Medicine). Une boîte repas sera disponible pour les participants entre 12h00 et 13h15. A 13h15, sessions sur la génétique et compte rendu sur la souris MW en cours de développement pour les besoins de la recherche. Entre 15h15 et 16h45, nous organiserons des sessions par groupes sur : les accompagnants, les patients chevronnés, les nouveaux diagnostiqués, la gestion de la douleur et de la neuropathie périphérique et la planification successorale. Vendredi soir

nous tiendrons notre traditionnel « Dîner d'accueil et de bienvenue » de la Présidente.

Samedi 25 juin : Notre programme commence avec une heure et demie de sessions simultanées pour les patients nouvellement diagnostiqués et pour les vétérans. Viennent ensuite durant deux heures des séries de présentations par une équipe multidisciplinaire de la Mayo Clinic. L'équipe comprendra des hématologues, des neurologues, des pathologistes, des néphrologues et des scientifiques. Vous aurez l'opportunité de poser des questions. Nos sessions de l'après midi seront consacrées au potentiel vaccinal, aux

complications inhabituelles de la MW, ainsi qu'aux compte rendus des résultats de recherches.

Dimanche 26 juin : Nous aurons notre session populaire : « Demandez au Docteur », et le rapport des Administrateurs aux membres. Lorsque notre programme sera établi et les présentateurs confirmés, vous recevrez des informations plus détaillées. J'ai hâte de vous rencontrer à Minneapolis. Au moment où nous entrons dans l'année 2011, je vous souhaite ainsi qu'à ceux que vous aimez une Nouvelle Année très heureuse et en bonne santé.

Portez vous bien.

Judith.

DON LINDEMANN

7 décembre 1951-17 septembre 2010

Don Lindemann



L'IWMF a perdu l'un de ses meilleurs supporters et un de ses plus fins talents. Depuis la première réunion du Conseil à laquelle participa Don Lindemann il y a cinq ans, il parut évident qu'il était très intelligent, possédait un esprit vif, comprenait rapidement et était totalement dévoué à la cause de l'IWMF pour l'assistance et l'éducation des patients et la recherche d'un traitement. Ses talents de rédacteur et d'éditeur, son soin du détail, son sens de l'humour et un talent inné de négociateur, conduirent Don à devenir le rédacteur en chef de *Torch*, à diriger le Comité des Publications et, membre de l'équipe de l'Ed Forum, à en présider plusieurs, comme à s'avérer notre meilleur négociateur auprès des hôtels. En fait, après avoir organisé son premier Ed Forum, il rédigea le manuel définitif d'organisation de nos forums éducatifs, que nous utilisons encore maintenant.

Nous sommes tous différents dans la façon dont nous vivons notre maladie, et Don fut victime de complications extrêmement rares et même jusqu'alors inconnues pour la MW. Il connut des problèmes de vision qui évoluèrent vers une perte complète et irréversible de la vue, suivie quelques mois plus tard par une perte complète de l'audition et une extrême difficulté à marcher. A ce stade, Don décida d'arrêter le traitement et entra en soins palliatifs.

C'était un homme solide, qui aimait les randonnées et les loisirs avec un sac à dos. Il développa des liens particuliers avec un petit village indigène du Guatemala que sa femme Ellen et lui visitaient souvent et où ils avaient soutenu une école élémentaire. Don était un astronome passionné et avait développé il y a quelques années un Club pour les astronomes amateurs de la Bay Area (*région de la baie de San Francisco* ndt). Il était aussi l'un des membres fondateurs de sa communauté en co-propriété, à Berkeley, en Californie, dans laquelle il créa le style de vie auquel il s'était consacré : une communauté volontairement intergénérationnelle de quatorze maisons particulières, avec une maison commune, construite autour d'un espace vert commun. Ses centres d'intérêts et la façon dont il s'y consacrait étaient emblématiques de sa détermination, de son empathie et de son amour de la vie.

La cérémonie organisée pour Don le 26 septembre fut un véritable hommage à sa vie ; parents et amis racontèrent leurs souvenirs de Don de manière joyeuse. Ce fut un moment très exceptionnel, dédié à cet homme exceptionnel. Son courage pour affronter successivement la perte de sa vue puis celle de son audition avait été étonnant. C'était l'homme de toutes les situations et il continuera à vivre dans nos mémoires.

Judith May, Présidente.

SIXIÈME ATELIER INTERNATIONAL SUR LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

par Guy Sherwood, M.D. Administrateur IWWMF

Le Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWWM-6) s'est tenu du 6 au 10 octobre à Venise, en Italie. Cette conférence scientifique de première importance sur la

Le Dr Robert Kyle félicite
le Dr Irene Ghobrial,
dernière récipiendaire du Prix Kyle.



MW a été suivie par près de 200 personnes venues du monde entier. L'atelier de 3 jours a consisté en 17 sessions et un total de 80 exposés par plus de 90 orateurs, y compris 14 jeunes investigateurs, et 5 exposés par des invités spéciaux, 5 débats et 2 réunions-débats de consensus. Comme on peut s'y attendre lors d'un atelier de 3 jours aussi intensifs, la quantité de nouvelle information apparaît, par moment, écrasante.

Les ateliers internationaux servent aussi à distinguer les chercheurs qui ont apporté des contributions remarquables dans le domaine de recherche sur la MW. Au cours de la cérémonie inaugurale de la conférence, dans le bel Hôtel Danielli, le Dr Irene Ghobrial fut la bénéficiaire du Prix Robert Kyle 2010. Au cours de cette même cérémonie, Karen Lee Sobol, patiente MW et bienfaitrice a parlé de son nouveau livre, *Twelve Weeks (Douze Semaines)*, un mémoire sur son expérience d'une expérimentation clinique qui a entraîné une rémission complète et durable.

Les cérémonies de clôture se sont déroulées dans l'éblouissant Palazzo Pisani Moretta. Les Drs Eve Kimby, Jean-Paul Fermand et Steven Treon ont été distingués chacun pour leur contribution à la recherche sur la MW et désignés comme récipiendaires du prestigieux Prix Waldenström.

Les sessions de l'atelier IWWM-6 étaient très bien organisées, mais extrêmement chargées avec des échanges par tirs nourris sur la dernière information concernant la pathogénie, la génétique, l'immunologie et la biologie moléculaire de la MW, aussi bien que sur les caractéristiques cliniques, les traitements et les directions futures de traitement de la MW. Dans les colonnes des prochains numéros de *Torch*, j'essayerai de récapituler brièvement les points

culminants de l'atelier et je vous donnerai des observations personnelles quant aux présentations qui m'ont frappé comme particulièrement fructueuses. Un résumé plus complet du Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström sera posté sur le site Web IWWMF au début de 2011. Plus d'information à <http://www.wmsummit.org/wmwkshop/Venice-2010/Overview.htm> et les résumés complets à <http://www.wmsummit.org/wmwkshop/Venice-2010/Abstracts.htm>

Résumé de la première session : La première session s'est concentrée sur les défis habituels du diagnostic pathologique de la MW. Elle est définie comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) avec infiltration de la moelle osseuse et présence d'une gammopathie monoclonale IgM quelle qu'en soit la concentration. Les cellules caractéristiques trouvées dans les tissus infiltrés par des cellules MW sont des petits lymphocytes, des plasmocytes et des lymphoplasmocytes, plus une augmentation des mastocytes. Habituellement, la proportion de lymphocytes B par rapport aux plasmocytes dans la moelle osseuse d'un patient MW est de 9 pour 1. Le constat d'une infiltration de la moelle osseuse est fondamental pour le diagnostic de la MW. Il y a plusieurs maladies qui ressemblent à la MW : le myélome multiple (MM), le myélome multiple à IgM (MM à IgM), la gammopathie monoclonale à IgM de signification indéterminée (IgM MGUS) et le lymphome de la zone marginale de la rate (SMZL). La capacité de différenciation entre ces différentes maladies repose non seulement sur des caractéristiques cliniques mais aussi sur des différences immunophénotypiques, établies par immunophénotypage, la technique utilisée pour identifier les cellules, basée sur l'identification de leurs protéines de surface.

Pour distinguer la MW du MM, l'examen de la morphologie (la forme et la structure) du plasmocyte est la technique préférée. Dans la MW, plus les plasmocytes semblent être normaux dans le composant plasmocytaire de la masse tumorale, meilleur est le pronostic. La distinction entre le MM à IgM et la MW est cruciale car la gestion de la thérapie initiale est significativement différente (choix entre greffe de cellules souches autologues et maintenance de long terme). L'IgM des patients MM a un temps de survie beaucoup plus court que le temps de survie de l'IgM des patients MW. La distinction entre MGUS IgM et MW est basée sur deux fonctions principales : la présence d'une infiltration de la moelle osseuse par un lymphome lymphoplasmocytaire et les signes ou symptômes attribuables à la

maladie. Quand on effectue la distinction difficile entre MW et son proche parent, le lymphome de la zone marginale de la rate (SMZL), on note que :

Karen Lee Sobol parla de l'essai clinique qui lui a apporté une rémission complète et durable



SMZL présente beaucoup plus d'adénopathie abdominale et de splénomégalie ; 27 % des patients SMZL sont positifs pour le virus de l'hépatite C (contre 9 % dans la MW); les mastocytes sont relativement sans importance dans le SMZL; et enfin, la MW présente une expression de CD138 plus importante que celle du SMZL. Il est donc raisonnable de suggérer que le développement d'un profil immunophénotypique spécifique à la MW améliorera le diagnostic et permettra une

identification plus précise des rémissions complètes.

Résumé de la seconde session : la deuxième session a mis l'accent sur les prédispositions génétiques à la MW. Le Dr Robert Kyle a présenté les résultats d'une étude complémentaire à long terme de patients avec une gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée (MGUS IgM). Approximativement 14 % des patients ont développé un lymphome non-hodgkinien (NHL); et parmi ceux-ci, 3 % ont développé une MW. La probabilité de progression vers un NHL, MW incluse, était approximativement 1,5 % par an. La macroglobulinémie indolente de Waldenström (SWM : *Smoldering Waldenstrom Macroglobulinemia*) est affirmée en présence de : IgM ≥ 30 g/l et/ou une infiltration de la moelle osseuse ≥ 10 %, mais sans preuve d'atteinte organique ou de symptômes pouvant être attribués à la maladie. Selon une autre étude de la Clinique Mayo de patients avec SWM, 71 % avaient progressé vers la MW dans un délai médian de 4,6 ans. Le niveau de l'IgM sérique, la valeur de l'hémoglobine et l'infiltration de la moelle osseuse ont été notés comme facteurs de risque pour la progression. Une étude de patients italiens avec une MGUS IgM asymptomatique a révélé qu'approximativement 10 % ont progressé vers une MW après un temps médian de 75 mois.

Il est intéressant d'observer le sous-ensemble des troubles en relation avec l'IgM (IgM-RDs, *IgM related diseases*) qui est défini comme une gammopathie monoclonale IgM, caractérisée par les propriétés spécifiques de l'IgM en question - cryoglobulinémie et des activités caractérisées comme l'anti-globule-rouge, l'anti-plaquette-sanguine, ou l'anti-nerf - sans aucune trace de lymphome.

Les IgM-RDs sont ainsi semblables à IgM MGUS parce que pour les deux, un lymphome sous-jacent est absent et

que tous les deux ont une probabilité semblable de transformation en une maladie maligne comme la MW. La probabilité de progression vers un désordre lymphoprolifératif malin à 5 ans était de 15 %. On peut donc déclarer que bien que l'IgM-RDs exige fréquemment un traitement au regard des symptômes liés à la présence de l'IgM, le risque d'une transformation maligne est semblable à celui de l'IgM MGUS. On a l'impression que la prédisposition (héréditaire) familiale aux affections des cellules plasmocytaires comme la MW et le MM est due en grande partie aux facteurs génétiques. Toutefois, une réponse auto-immune chronique a été identifiée dans le MM aussi bien que dans la MW. L'existence de facteurs de risque exogènes pour la MW semble impliquer une stimulation immunitaire chronique également. En fait, les études concernant le MM familial et la MW suggèrent l'existence de facteurs génétiques et exogènes communs dans l'étiologie du MM et de la MW. Ces facteurs, à leur tour, méritent, dans le futur, une enquête génétique et environnementale intensive.

En résumé, les risques familiaux accrus de développer MW, NHL, CLL (leucémie lymphoïde chronique) et MGUS, aussi bien qu'une histoire personnelle de certaines maladies autoimmunes (par exemple, le syndrome de Sjögren et l'anémie hémolytique auto-immune) et des conditions infectieuses telles que : pneumonie, septicémie, pyélonéphrite, sinusite, herpès zona et grippe) ont été fortement associés à une augmentation du risque de MW. En outre, les patients avec une MW familiale ont également une plus grande probabilité de mentionner une exposition à l'agriculture, aux pesticides, à la poussière de bois et aux solvants organiques

comparés aux membres de famille témoins. Une nouvelle évaluation des personnes qui ont un nombre disproportionné de membres de leur famille présentant des désordres des cellules plasmocytaires semblables à la MW a relié des anomalies dans la biologie du lymphocyte B au développement de désordres affectant les IgG, IgA et IgM. Une fréquence des désordres lymphocytaires B est relevée chez plus de 20% des patients qui ont une MW. Finalement, une incidence accrue de deuxième cancer a été rapportée, concernant les patients MW : 22 % de patients MW dans une étude de population ont développé des cancers secondaires. Les patients avec une MW présentaient un risque accru pour le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), le syndrome myélodysplasique ou la leucémie myéloïde aiguë (MDS/AML), le cancer cérébral et le cancer de la prostate. L'âge, le sexe, ou les

Les Drs Eva Kimby, Jean-Paul Fermand et Steve Treon, lauréats du Prix Waldenström 2010



caractéristiques cliniques et hématologiques des patients MW au départ, n'ont pas eu d'influence sur le risque de développer un deuxième cancer.

Résumé de la troisième session. La troisième session a traité le sujet très complexe des anomalies génétiques et épigénétiques dans la MW. Les anomalies génétiques se réfèrent à des modifications intervenues dans le code génétique de l'ADN; les anomalies épigénétiques se réfèrent à des changements dans l'activité du génome causés par des mécanismes autres que des modifications de séquences de l'ADN. En utilisant des technologies de pointe très sophistiquées, des chercheurs sont capables d'identifier des aberrations génétiques, aussi bien celles partagées avec d'autres lymphomes B de bas grade que d'autres, qui sont spécifiques à la MW. Par exemple, les facteurs génétiques associés à la voie NF-KO (une protéine complexe qui contrôle la transcription des gènes impliqués dans les réponses cellulaires aux stimuli comme le stress et le contrôle de la réaction immunitaire à l'infection) ont été observés chez près de 70 % des patients MW, mais seulement chez 20-30 % d'autres types de NHL plus courants. Les anomalies cytogénétiques dans la MW diffèrent de celles généralement relevées dans d'autres formations cancéreuses à cellules B et confirment l'originalité de cette maladie (l'effacement du 6q est l'anomalie cytogénétique la plus fréquemment relevée dans la MW). En plus des anomalies génétiques, des mécanismes épigénétiques qui contribuent à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur par des mutations ont aussi été relevés. Il semble évident qu'il y a une instabilité génétique progressive chez les patients MW. Les cellules tumorales de la MW ont des taux variables de différenciation qui font que le processus de différenciation échoue à atteindre le stade de plasmocyte. L'analyse des gènes impliqués dans la différenciation des lymphocytes B révèle la présence de facteurs qui répriment la différenciation en plasmocytes en favorisant la survie des cellules tumorales. L'importance du récepteur des lymphocytes B vient s'ajouter à la complexité biologique de la MW. Le récepteur du lymphocyte B (BCR *B-cell receptor*) est une protéine située à la surface extérieure du lymphocyte B qui se lie avec un antigène spécifique et amène la cellule à proliférer et à se différencier en une population de cellules sécrétant un anticorps (tel l'IgM). Des études récentes menées en Grande Bretagne ont révélé que les cellules tumorales de la MW possèdent un BCR actif et fonctionnel, qui peut, à son tour, être une cible thérapeutique potentielle avec les thérapies ciblées les plus récentes.

Cette série de communications très complexes s'acheva par une conférence spéciale du Dr Steve Bogen de l'Université Tufts. Nous sommes maintenant bien conscients que la stimulation antigénique chronique (et la génétique) contribuent au développement de la MW; ce qui présente un intérêt particulier est le rôle de l'IgM monoclonale dans la MW. Cette production d'IgM vient-elle en réponse à une infection ou résulte-t-elle seulement d'une simple erreur dans la génétique et la machinerie cellulaire? La recherche s'oriente maintenant vers l'identification de

la cible de l'IgM de la MW. Bien que pour certains la cible de l'IgM soit l'enveloppe du nerf ce qui entraîne la neuropathie périphérique douloureuse, ou peut-être le globule rouge, ce qui cause l'anémie, des études très récentes suggèrent que les patients MW puissent en réalité partager une cible (ou des cibles) communes pour l'IgM monoclonale, comme un agent infectieux. En fait, des données expérimentales publiées sembleraient indiquer que les gammopathies (comme le MM) puissent être associées à une exposition chronique à un stimulus inflammatoire et infectieux comme le virus de l'herpès.

Résumé de la quatrième session.

La quatrième session s'est concentrée sur les anomalies immunologiques dans la MW. Un des développements les plus intéressants en immunologie a été l'étude des lymphocytes T dans les cancers des lymphocytes B. Le lymphocyte T régulateur (Treg parfois nommé lymphocyte T suppresseur) est une sous-population spécialisée de lymphocytes T qui a pour fonction d'inactiver le système immunitaire. On a découvert que la fonction Treg était fréquemment déficiente dans la MW; cette découverte cautionne l'assertion selon laquelle un défaut dans la fonction immunitaire pourrait être responsables de la transition de la MGUS vers la MW ou le MM. En outre, on a constaté qu'une population de cellules CD4 nouvellement identifiée, les cellules TH17, importantes dans le développement de l'immunité anti-tumeur et l'auto-immunité, était diminuée dans la MW. Les cytokines pro-inflammatoires associées (messagers moléculaires) sont augmentées, ce qui vient à nouveau appuyer l'hypothèse du rôle du dysfonctionnement immunitaire dans la MW. D'autres éléments cellulaires du système immunitaire chez les patients MW, comme les monocytes périphériques (un type de leucocyte qui peut provoquer une réaction immunitaire) démontrent un profil génétique distinct qui est caractérisé par une sur-expression des gènes affectant l'immunité, l'inflammation et l'apoptose (mort cellulaire). Les cibles antigéniques de la paraprotéine IgM dans la MGUS, le MM et la MW peuvent jouer un rôle dans ces maladies. Une protéine récemment découverte de fonction inconnue (paratarg-7) a été identifiée comme la cible antigénique d'une grande proportion de patients avec une MW familiale. Cette protéine et son gène associé qui est un gène dominant hérité peuvent en effet induire une auto-immunité et contribuer au développement d'une MW familiale. Un des exposés les plus saisissants, pour moi, de l'atelier entier était la présentation par le Dr Andy Rawstron de Leeds, en Angleterre, sur la suppression progressive de l'immunité humorale dans les maladies malignes à lymphocytes B indolentes. Nous savons très bien que des infections récurrentes sont un souci majeur pour les patients MW. Dit simplement, il apparaît que dans les affections malignes précoces à lymphocytes B, y compris la MW, il est possible de détecter des lymphocytes B normaux dans la majorité des cas lors de la révélation de la maladie, mais par la suite il y a une réduction progressive des lymphocytes B après un certain temps. La réduction est indépendante de la stabilité ou de la pro-

gression de la maladie et sans relation avec le niveau d'IgM. La réduction des immunoglobulines IgA et IgG (appelée hypogammaglobulinémie) est aussi un événement relativement tardif qui survient environ 2 à 3 ans après que les lymphocytes B périphériques normaux sont épuisés. La mesure de l'épuisement des lymphocytes B périphériques normaux peut fournir un meilleur indicateur pour le pronostic chez les patients qui ont une maladie maligne à lymphocytes B.

Résumé de la cinquième session.

La session finale touchant à la biologie fondamentale de la MW s'est concentrée sur le sujet complexe et parfois surprenant des voies moléculaires impliquées dans la croissance et la survie de la MW. De façon judicieuse le Dr Stephan Ansell de la Clinique Mayo a introduit la session avec son exposé sur l'importante cytokine IL-6 et ses voies de régulation associées. IL-6 stimule significativement la production d'IgM par les cellules MW. L'inhibition de la voie régulant la production d'IL-6 peut fournir une cible valable pour des traitements futurs de la MW. La production de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) représente aussi une étape importante pour la progression de la MW. Les niveaux sériques de MIP-1 α , un puissant attractif pour macrophages et mastocytes, qui contribuent également à augmenter l'angiogenèse, sont élevés dans la MW. Et on a découvert que les cellules MW produisent MIP-1 α ce qui peut donc présenter d'importantes implications pour le traitement de la MW.

Des cibles thérapeutiques futures ont été aussi identifiées à cette session. Les microARNs, sont les formes courtes d'ARN non codées qui règlent l'expression génique et sont à leur tour des clés de régulation de la progression de la MW. Des études ont montré que l'expression anormale des miARNs régulateurs fournit un appui pour le développement de médicaments ciblés dans la MW.

La session s'est terminée avec une communication spéciale

du Dr Kenneth Anderson de l'Institut du Cancer Dana-Farber à Boston, MA. Le Dr Anderson est un expert du myélome multiple, mondialement reconnu et il montre un intérêt marqué également pour la MW. Sa communication au titre d'invité spécial a mis en évidence les avancées récentes dans la recherche concernant la biologie du MM et ses applications potentielles à la MW. Le Dr. Anderson a discuté de la biologie particulière et très importante du microenvironnement de la moelle osseuse et de l'interaction des cellules cancéreuses (principalement des cellules du MM) et des cellules normales dans ce microenvironnement. Des études élégantes ont démontré le rôle clef des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs : leucocyte spécialisé qui amorce la réponse immunitaire primaire en activant les lymphocytes et en sécrétant des cytokines) dans la croissance, la migration et la survie des cellules de MM. Le Dr Anderson suggère que des chercheurs puissent s'intéresser au rôle des pDCs dans la MW.

Cet exposé final a conclu la session sur la biologie fondamentale de la MW. La recherche en biologie fondamentale de la MW se développe de manière toujours plus importante et représente le meilleur espoir pour l'avenir des thérapies ciblées dans le traitement de la MW. Bien que ces sujets soient incroyablement complexes et alors qu'il reste beaucoup d'inconnu, les chercheurs réalisent des avancées continues dans la compréhension de cette maladie qui représente un vrai challenge. Dans le prochain numéro de *Torch*, je me concentrerai sur les sessions restantes et décrirai les avancées récentes dans les aspects cliniques et thérapeutiques de la MW.

Le prochain Atelier : 2012 (IWWM-7), est déjà dans la phase de planification et se tiendra à Newport, Rhode Island.

Donnez et participez!

LE SECOND FORUM INTERNATIONAL PATIENTS IWMF SUR LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

Par Guy Sherwood, administrateur IWMF et président du Comité international

Le second Forum International Patients IWMF sur la macroglobulinémie de Waldenström s'est tenu conjointement avec la réunion scientifique du Sixième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWWM-6) dans le bel hôtel historique Hilton Molino Stucky, à Venise, en Italie, le 10 octobre 2010. Ce forum éducatif patients international a été



A VENISE

Photographies Roy Parker

étonnamment bien suivi malgré la dépense associée à une visite de cette très belle et très touristique ville de Venise. Il n'y avait aucun droit d'inscription au Forum Patients, et le petit déjeuner et le déjeuner étaient offerts gratuitement. Nous avons eu plus de 50 patients et accompagnants intéressés qui sont venus de toute l'Europe. Parmi ces participants, les leaders des groupes d'appui européens étaient largement représentés. A noter aussi la participation très appréciée d'un grand nombre de médecins, qui sont restés au delà de la conférence scientifique IWWM-6 pour voir ce qu'était un forum IWMF d'éducation patients.

Le Forum Patients a débuté avec une allocution d'ouverture de la présidente de l'IWMF, Judith May, suivie par un message d'accueil du Dr Enrica Morra (expert italienne de la MW et co-présidente de la conférence IWWM-6). Le Dr Robert Kyle a vaillamment assuré le début du programme éducatif avec son exposé "Introduction à la MW". Le Dr Eva Kimby, médecin suédois, a continué avec "Les complications dans la MW," suivi du Dr Morra avec "Les traitements actuels dans la MW." Le Dr Charalampia Kyriakou (du Royaume Uni) a parlé du

« Rôle des greffes autologues et allogéniques dans la MW ». Le Dr Steven Treon a clôturé les conférences du matin avec "De nouveaux traitements dans la MW." Le Dr Kyle a alors repris son rôle très populaire de modérateur pour une session prolongée de "Demandez au Docteur". Le déjeuner a réuni ensuite nombre de patients et d'accompagnants qui exprimèrent leur enthousiasme pour toute ces informations nouvelles et la qualité des présentations des médecins. Après le déjeuner, le Dr Giampaolo Merlini a présenté une conférence très agréable sur la proximité des rapports professionnels et personnels qu'il avait entretenus avec le Dr Jan Waldenström. Ce fut ensuite le président du Comité international de l'IWMF qui fit une très brève présentation sur les services que l'IWMF met à la disposition des WM'ers, la quantité substantielle de recherches qu'elle finance, aussi bien que le rôle de l'IWMF sur le plan international. Suivit ensuite un panel de quatre patients (auquel vint se joindre à l'improviste un patient très courtois venu de l'assistance) qui relatèrent leurs expériences aux participants. Puis ce furent les sessions par groupes. La première session a discuté des questions classiques, aussi bien des nouveaux diagnostiqués que des patients chevronnés. La session par groupe suivante a consisté en trois groupes séparés discutant principalement les défis des groupes d'appui internationaux : comment identifier et recruter de nouveaux patients et des membres, comment fournir des services comme les documents et le contenu d'un site web dans différentes langues et, bien sûr, le rapport entre l'IWMF et les groupes d'appui nouveaux qui débute en Europe. Le Forum éducatif des patients s'est achevé par un résumé des discussions par groupe. Les Administrateurs IWMF et les leaders de groupe d'appui des patients européens présents à Venise se sont rencontrés lors d'un dîner, plus tard en soirée, pour discuter des questions se rapportant au rapport entre l'IWMF et les groupes d'appui européens, l'éventualité de forum patients MW internationaux futurs, aussi bien que l'appui pour des forums patients régionaux incluant le séminaire MW au Royaume Uni qui se tiendra à Londres (janvier 2011) et la réunion de Waldenström France à Paris (septembre 2011). Une partie de la mission de l'IWMF consiste à éduquer et apporter un soutien aux patients MW. Le second Forum Patients international sur la macroglobulinémie de Waldenström est un exemple de réalisation par l'IWMF de la mission qu'elle s'est fixée pour les patients MW partout dans le monde.

BONJOUR DEPUIS LE CHÂTEAU :

HISTOIRE D'UNE SURVIVANTE

Par Davell Hays

Dans cette réflexion personnelle sur sa vie depuis le diagnostic MW, Davell Hays se souvient des débuts de l'IWMF à l'époque de son fondateur Arnie Smokler, lorsqu'elle était membre du premier conseil d'administration de la Fondation. Davell décrit comment sa volonté déterminée à reprendre son existence en mains la conduisit

Davell Hays



d'abord vers plusieurs approches des médecines alternatives et complémentaires. Puis, lorsque le besoin d'un traitement se fit pressant, une double greffe de cellules souches lui donna un second souffle, une vie active et bien remplie en suivant son credo personnel

« Je crois que chacun d'entre nous devrait faire tout ce qui est en son pouvoir pour rester en bonne santé et non s'installer simplement dans la situation en attendant que les médecins trouvent la solution magique. Je n'ai pas le sentiment d'avoir fait quelque chose de particulier qui ait allongé ma vie. Je crois que c'est l'ensemble de ce que j'ai fait : médicalement et non médicalement. C'est en fait l'effort constamment maintenu pour apprendre, pour ajouter des choses nouvelles à mon automédication et laisser tomber parfois des méthodes périmées. C'est ma détermination consciente à vivre » Et vivre, elle le fait ! Lisez pour en apprendre plus sur ce remarquable et dynamique membre de l'IWMF, et sa dernière carrière dans une aventure familiale – un nouveau vignoble « écologique » dans l'El Dorado County, en Californie.

Je crois que nombre d'entre nous sont assez intuitifs pour ce qui concerne leur corps et leur santé. Bien que je n'aie pas été clairement consciente d'être malade, mon subconscient pressentait que j'avais une maladie sérieuse. J'étais occupée à préparer une réception de mariage pour ma mère, et ne pouvais prêter attention à cette voix intérieure. Le soir précédent le grand évènement je sortis pour dîner avec une cousine et après quelques drinks lui dis que j'avais probablement une forme de leucémie. Je me surpris moi-même. Mes symptômes étaient vagues et les médecins les attribuaient au stress, à une sinusite infectieuse, et autres choses. J'avais 46 ans. Finalement j'ai consulté un rhumatologue qui diagnostiqua une macroglobulinémie de

Waldenström en 1993, environ 7 ans après le début des symptômes. L'oncologue me dit que j'avais peut-être deux années à vivre. Lorsque j'ai demandé si modifier mon alimentation aiderait, il me dit que cela ne ferait aucune différence. Les deux premières semaines je commençai à abandonner mes affaires personnelles, et avisai mon employeur. Je pris bien ma sentence de vie raccourcie. Mon meilleur ami fut choqué que je n'aie pas l'intention de combattre. Mais lorsque l'on ne leur donne aucun espoir, la plupart des gens acceptent le diagnostic. Cependant, mon ami consulta Internet et trouva Arnie Smokler par l'intermédiaire de la division des maladies rares des Centers of Disease Control, où environ 20 cas de MW étaient enregistrés. Arnie avait créé une liste de discussion et partageait des informations à partir de sa formation de pharmacien. J'étais en train de lire un ouvrage sur le coenzyme Q10, qui n'était pas encore accepté aux USA. J'emportai le livre lors de la visite suivante à ma généraliste et lui demandai son opinion. Elle répondit qu'elle ne s'opposerait pas à son emploi et que je n'avais pas à accepter mon verdict de mort. Je bondis de la table d'examen et la serrai dans mes bras. Je sortis et changeai ma vie. Elle m'avait donné un espoir. Je fis alors tout ce qui était en mon pouvoir pour reprendre ma santé en charge. J'ai pris un chien, pratiqué le Taï Chi, adopté le régime macrobiotique, et lu tout ce qui pouvait me tomber sous la main. J'ai consulté un nutritionniste qui pratiquait les tests de kinésiologie (il déterminait quelles substances étaient bonnes ou mauvaises pour moi à la façon dont mes muscles réagissaient lorsque je tenais la substance). J'ai pris des suppléments pour renforcer les secteurs où les tests sanguins montraient que j'avais des déficiences. Arnie et moi avons entamé de longues discussions en ligne et au téléphone, où je représentais l'approche alternative et complémentaire, et lui la médicale. J'ai partagé mon information sur la ligne d'échanges qui se développait de jour en jour. Je suis devenue la porte parole des approches non médicales et j'ai souvent répondu à plus de 40 e-mails par jour. Alors que j'avais été fatiguée, avec des maux de tête, des saignements de nez constants et des infections de sinus, je rede vins en bonne santé. Aucun de mes amis ne tenait le rythme.

Mais mon cancer continuait à croître, Arnie et mes médecins étaient assez préoccupés. Au fil des années je me trouvai poussée à essayer des traitements médicaux. Mais rien de ce que j'étudiais ne paraissait être autre chose qu'un piètre sursis. Je sentais qu'une fois entamé, cela

deviendrait une spirale descendante. Et je me sentais merveilleusement bien. J'ai largué le premier médecin et j'en ai trouvé un qui me considérait comme une partenaire dans mon traitement. A ce moment là, j'en savais autant que lui au sujet de ma maladie. Lorsque je lisais un nouvel article, une nouvelle recherche, j'appelais le docteur qui avait fait les recherches pour discuter de ses résultats. Je dois dire que je n'ai aucune formation médicale. J'ai travaillé pour le Treasury Department. J'étais stupéfaite lorsque ces merveilleux et savants médecins prenaient aussitôt la ligne. Mon premier appel fut pour le Dr Kyle, un homme maintenant si important dans notre maladie. Un autre fut pour le Dr Caggiano, qui était concerné par un essai clinique sur la leucémie à tricholeucocytes, utilisant des médicaments qui sont maintenant importants dans la MW. Nous avons décidé de créer l'IWMF pour financer la recherche que les firmes pharmaceutiques refusaient de prendre en charge en raison du petit nombre de patients. Notre autre objectif était de partager nos informations croissantes avec les patients nouvellement diagnostiqués. Nous voulions qu'ils sachent qu'il y avait de l'espoir. Nous avons constitué le conseil d'administration, et je suis devenue secrétaire et administratrice. Nous avons commencé à lever des fonds, allouer des bourses de recherche, produire des publications, et croître, croître, croître. C'étaient des semaines de 40-60 heures, une part essentielle de notre vie. Avec l'aide de mes amis, j'ai démarré un groupe support. J'ai organisé les tous premiers forums éducatifs annuels et, avantage annexe, discuté des méthodologies de traitement avec les conférenciers de l'année. Je suis également devenue animatrice d'une « ligne de vie » et j'ai parlé avec des gens du monde entier. Finalement, après 7 années, je ne pouvais pas différer le traitement plus longtemps. Le niveau d'IgM de 80g/l ne causait pas encore de dommage irréparable, mais ma viscosité de 7 représentait un danger extrême. J'aurais pu envisager de subir une plasmaphérèse chaque mois pour maintenir ce taux plus bas, mais après 30 jours il atteindrai à nouveau 7. Je frôlai l'accident vasculaire cérébral... Alors je suis entrée dans un essai clinique soutenu par mon médecin dans les installations médicales de l'*University of California Davis* de Sacramento. En 2000 j'ai eu deux greffes de cellules souches au cours de l'année, avec mes propres cellules. J'ai invité mon médecin à faire une présentation dans une réunion de notre groupe support local et trois autres firent de même la double greffe. Pendant la collecte de mon sang, ils appelèrent le docteur pour qu'il regarde. Ils n'avaient jamais vu quelque chose d'aussi riche. C'était l'idéal. D'habitude cela peut prendre une semaine de collecte pour obtenir assez de cellules pour deux greffes. Alors qu'en 6 heures ils avaient eu assez de cellules pour trois greffes. Mon assurance refusa de payer la procédure parce que c'était expérimental. Mais mon médecin voulait que je vive. Il paya la greffe sur ses fonds de recherche, un montant de \$250.000. La raison de pratiquer deux greffes autologues était d'attraper toute cellule résiduelle que la première pourrait avoir manquée. J'ai d'abord eu des piqûres quotidiennes pour accélérer la croissance des cellules souches de façon à ce qu'elles se

répandent depuis la moelle osseuse dans le flot sanguin. Le sang fut filtré afin de capturer les cellules pour la collecte. Puis j'entrai à l'hôpital avec tous les accessoires que je m'étais procurés pour que ce soit un succès. J'avais des bracelets d'acupression pour éviter les nausées, j'apportai un matelas à plots pour un meilleur confort, je fis de l'hypnothérapie, j'enregistrais une cassette de mes volontés avec l'aide d'un praticien spécialisé dans les méthodes complémentaires pour combattre les maladies. Plutôt que de recevoir des cartes de souhaits, j'ai demandé des photos des expéditeurs. Ainsi j'avais les images de vous tous, les gens que je connaissais par la liste de discussion et les appels téléphoniques mais que je n'avais jamais vus. J'ai placé vos photos dans des cœurs rouges que j'ai utilisés pour décorer ma chambre d'hôpital. J'étais entourée par votre amour et votre soutien. J'ai eu une prescription de Marinol, une forme de marijuana en pilules, de loin le meilleur pour les nausées, les dépressions, et la sensation de cerveau frit que la chimio allait causer. Les deux premiers jours, j'ai reçu assez de chimio pour me tuer en deux semaines. Le troisième jour mes cellules souches me furent réinjectées pour repeupler rapidement mon organisme et commencer à surmonter les dommages de la chimio. Cependant, les effets secondaires allaient subsister durant de nombreux mois pendant que j'étais en isolement. Les greffes furent très rudes. Après la première j'ai dit que je préférerais mourir qu'en faire une autre. Mais, comme pour un accouchement, vous oubliez combien c'était terrible. Alors je fis la seconde. J'avais des cicatrices sur la poitrine dues au cathéter que j'avais gardé durant une année. Lorsqu'ils placèrent un nouveau cathéter pour la seconde séance, il toucha le tissu cicatriciel, se dirigea vers l'intérieur et perça mon poumon. Ceci ne fut découvert qu'après trois semaines, époque où on douta de ma survie en raison du liquide dans les poumons et d'une septicémie sévère. La dernière chose dont je me souviens fut de hurler lorsqu'une tige fut enfoncée entre mes côtes pour drainer le fluide. J'ai quitté le conseil d'administration après la première greffe, alors que j'étais encore en train d'organiser l'EdForum de mon lit d'hôpital. J'avais besoin de m'occuper de mon époux, qui avait pris sa retraite en 1998 en raison d'une démence à l'âge de 53 ans. Il est décédé l'année dernière et ne me reconnaissait plus depuis deux ans. L'histoire ci-dessus vous donne des faits, mais ne parle pas d'attitude. L'attitude est tout. C'est la différence entre la vie et la mort. Bien que mon histoire ait l'air lugubre, elle ne l'est pas. Ne l'a jamais été. Je n'ai été triste que durant les deux semaines suivant le diagnostic. Ensuite, j'ai connu la joie de vivre chaque jour, je fais du jet ski, des ballades en moto, je joue au volley-ball aquatique durant les journées d'été, aux cartes et aux dés, je danse le quadrille, je voyage. De façon à subvenir aux soins de mon mari durant ces trois dernières années, mon fils, sa famille et moi avons acquis 13 acres (*environ 5 hectares*, ndt) et nous sommes entrés dans le business du vin. De cette façon nous pouvions être tous ensemble pour nous occuper de mon cher Vern. Il y a six mois nous avons ouvert notre salle de dégustation et nos ventes sont supérieures de 300%

à nos attentes. Nous n'avons pas d'employé; nous cultivons nos vignes et toute notre alimentation, récoltons, faisons nos coupages, mettons en bouteilles et vendons. Nous utilisons des méthodes biologiques et biodynamiques. Cet automne, nous avons aussi augmenté notre production de 300%. C'est un travail de dix heures par jour, sept jours sur sept. Mais c'est incroyablement amusant et gratifiant. Il n'est jamais trop tard pour apprendre de nouvelles choses. Et depuis mai, j'ai vendu 90 pièces de bijouterie dans la salle de dégustation. Je les crée au milieu de la nuit. Je suis une grand-mère de 62 ans et j'ai déchargé 2000 livres (*environ 900kg, ndt*) de raisin toute seule jeudi dernier. Vous imaginez !

Pour des illustrations du vignoble et de ma famille, allez sur n'importe quel moteur de recherche, tapez « Château Davell », puis suivez le site Facebook. Oui, mon fils lui a donné mon nom. La vie est belle. Ma famille IWMF me manque et je suis si heureuse que Judith soit Présidente et que vous ayez conservé Sara. Toute l'équipe est incroyable. Je vous assure de mon amour et de mes meilleurs vœux de santé et bonheur. Oh, mon IgM a été d'environ 20g/l durant les 5 dernières années. Mon organisme la contrôle lui-même. Howard, votre contact sur la « ligne de vie », est l'un des quatre qui furent greffés en même temps que moi. On va tous très bien.

DONNER RÉGULIÈREMENT À L'IWMF

Par L. Don Brown et Carl Harrington,
Administrateurs IWMF et Membres du Comité de levées de fonds

L'IWMF est maintenant dans sa seconde décennie de services aux patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström, et à leurs familles. Le premier octobre 2010 nous avons lancé notre nouveau site web (même adresse : www.iwmf.com) qui est plus facile à utiliser et fournit une mise à jour de toutes les informations que tant de nouveaux patients ont hâte de trouver après leur diagnostic initial. Nous avons aussi développé nos sections « Donner » et « Adhérer et Aidez » afin de vous offrir plus d'information et plus d'options pour donner à notre organisation exceptionnelle. Comme auparavant, vous pouvez utiliser votre carte de crédit pour donner en ligne. Si vous préférez, vous pouvez imprimer un formulaire de don à partir du site et le poster avec votre chèque. Nous vous offrons maintenant la nouvelle option de donner mensuellement, trimestriellement ou annuellement, durant un nombre choisi d'années. Ceci est valable pour le Fonds Services aux Membres comme pour le Fonds Recherche, qui sont gérés sur des comptes séparés. Nous pourrions d'autant mieux programmer les dépenses des Services aux membres et de Recherche que vous vous engagez à donner sur un plus grand nombre d'années. Nous vous encourageons à envisager un engagement sur 3 à 5 ans pour le fonds de votre choix – Recherche ou Services aux membres – ou à le répartir entre les deux fonds. Le Fonds Services aux membres est l'élément vital de notre organisation. Nos frais généraux sont faibles, 15%, couvrant les salaires à temps partiel de notre merveilleuse équipe du petit bureau de Sarasota, le coût de l'impression et de l'expédition de *Torch* et des plaquettes IWMF, du Forum Educatif annuel, et tous les autres coûts au bénéfice de nos adhérents. Le nouveau programme de dons part de \$25 par mois, ou \$300 par an. Ce montant vous place dans le nouveau « Cercle Groupes de soutien », l'un des sept nouveaux niveaux personnalisés de dons dédiés uniquement à notre Fonds Services aux membres, défini dans la charte des « Cercles de dons annuels ». Bien sûr, nous vous sommes reconnaissants de tout montant que vous souhaitez donner. Les contributions au Fonds Recherche sont exclusivement dédiées aux études et recherches sur la MW. Une fois que l'argent est affecté à la recherche, il reste dans le Fonds Recherche, où il est utilisé pour des projets cruciaux, telles nos trois études les plus récentes : le projet lignée cellulaire, le modèle de souris, et la banque de tissus MW. Vos contributions à la recherche nous rendent aussi capables de financer de passionnantes études génétiques et moléculaires qui ont un potentiel de progrès remarquable dans la compréhension de la façon dont la MW se développe et dans les différentes façons dont elle se manifeste selon les patients. Le Conseil d'administration, entièrement bénévole, est extrêmement reconnaissant envers votre incroyable générosité passée. Nombre de types de cancers les plus communs reçoivent des soutiens nationaux et des financements de l'industrie pharmaceutique ; cependant, pour ses services aux patients et ses recherches, l'IWMF repose sur les seuls dons généreux de ses membres. Si vous avez des questions concernant vos options de dons, ou si n'avez pas accès à Internet, contactez s'il vous plaît, Don Brown au 630-323-5894 pour les dons aux Services aux membres, ou Carl Harrington au 267-519-8175 pour les dons au Fonds Recherche. Merci pour votre merveilleux soutien et votre bienveillance envers notre famille MW et l'IWMF. Démarrons la Nouvelle Année en renouvelant notre engagement à améliorer notre qualité de vie, et l'espoir de trouver un traitement menant à la guérison. Soyez heureux et portez vous bien durant cette Nouvelle Année.

Description des Cercles de Donateurs au Fonds « Service aux Membres »

Membres MW (de \$1 à \$99 par an)

C'est le premier niveau pour rejoindre la famille MW. L'IWMF est reconnaissante pour tout montant de don.

Cercle des Amis (de \$100 à \$299 par an)

Rejoignez le Cercle des Amis MW et contribuez à distribuer des informations sur la MW à tous les patients.

Cercle des Groupes Supports (de \$300 à \$499 par an)

Un don de ce niveau honore et encourage les Groupe Supports de l'IWMF

Cercle de la Famille MW (de \$500 à \$999 par an)

A ce niveau votre don honore la grand Famille MW des patients, de leurs familles, de leurs amis, des médecins et des chercheurs

Cercle des Soignants (de \$1000 à \$2499 par an)

Ce niveau de don honore nos soignants, nos médecins et les personnels infirmiers pour leurs soins et leur assistance.

Cercle des Présidents (de \$2500 à \$4999 par an)

L'IWMF est parvenue au stade actuel grâce aux efforts dévoués de ses anciens Présidents Arnie Smokler et Ben Rude et de la Présidente actuelle Judith May. Donner à ce niveau est une reconnaissance de tous leurs efforts et de leur engagement.

Cercle des Administrateurs (\$5000 ou plus par an)

Rendez hommage aux Administrateurs tous bénévoles en donnant à ce niveau. Votre don affirme de façon significative que vous soutenez vos dirigeants dans leur mission pour améliorer la qualité de vie des patients Waldenström et trouver un remède pour guérir définitivement de notre maladie orpheline.

Nota : tous les niveaux depuis le Cercle des Groupes Supports et au dessus offrent une option de versements mensualisés.

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MÉDICALES

Par Sue Herms

Exposition professionnelle aux solvants et formations cancéreuses lymphoïdes

- Une étude multicentrique réalisée en France et annoncée par le Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé de la Population a examiné le rôle de l'exposition professionnelle aux solvants dans la survenue de cancers lymphoïdes chez les hommes. Les données ont été produites par six hôpitaux français pour la période 2000-2004. L'exposition aux solvants a été évaluée en utilisant des questionnaires professionnels standardisés et l'évaluation au cas parcas. La quantification spécifique de l'exposition au benzène a été tentée. L'analyse a inclus 491 patients masculins (244 lymphomes non hodgkiniens et 87 lymphomes de Hodgkin, 104 syndromes lymphoprolifératifs et 56 myélomes multiple) et 456 hommes témoins. La conclusion a été que cette exposition aux solvants en général était associée de façon marginale aux lymphomes non hodgkiniens, mais pas à d'autres lymphomes; il n'y avait pas non plus de liaison avec l'intensité

moyenne ou la fréquence d'exposition. L'exposition au benzène pur à de hauts niveaux a été associée au lymphome diffus à grandes cellules B, mais pas à d'autres lymphomes.

Expression de CD20 et efficacité de la thérapie Rituximab

- Une étude publiée dans *Oncology Reports* a essayé de déterminer la valeur butoir d'expression de CD20 dans les lymphomes à lymphocytes B qui permettrait de prévoir un résultat optimal de la thérapie rituximab. L'introduction de rituximab dans le traitement des lymphomes B a amélioré le taux de réponse global, aussi bien que la durée de réponse et la survie totale des patients qui ont des lymphomes à cellules B. Cependant, quelques études seulement se sont intéressées à la question de savoir quelle valeur maximum d'expression de CD20 permettrait d'obtenir le meilleur résultat du traitement. Dans cette étude sur la période 2003-2007, 114 patients avec les types différents de lymphomes à cellules B traités avec rituximab et chimiothérapie ont subi une évaluation. On avait préalable-

ment mesuré l'expression de CD20 chez tous les patients avant le traitement, par cytométrie en flux quantitative. On a déterminé que la valeur limite d'expression de CD20 qui permet de prévoir une réponse optimale à rituximab est de 25.000 molécules fluorochrome soluble équivalent (MESF). Les données ont montré que les patients qui ont réalisé des réponses complètes après la thérapie rituximab avaient une expression significativement plus haute de CD20 que ceux dont la maladie était seulement stabilisée après le traitement. Un niveau plus haut d'expression de CD20 est aussi corrélé avec une survie totale améliorée. Les auteurs ont suggéré que l'on tienne compte de cette valeur butoir quand la décision de traitement avec rituxi

mab est prise ; cependant, on a également suggéré que de nouvelles études sur de plus grands groupes de patients devraient être envisagées.

Une étude européenne fait état d'études de dosage sur le long terme de la thérapie rituximab sur le lymphome folliculaire. – Un essai européen multicentrique publié dans *Clinical Oncology* a ciblé les résultats à long terme d'une étude randomisée de patients avec un lymphome folliculaire, en comparant la thérapie d'induction par rituximab utilisé seul, une fois par semaine pendant quatre semaines contre thérapie d'induction rituximab suivie par 4 cycles de thérapie de maintenance tous les 2 mois. Les 202 patients (64 patients naïfs de chimiothérapie et 138 ayant reçu une chimiothérapie antérieure) ont reçu rituximab et s'ils répondaient ont été aléatoirement assignés à l'observation ou à quatre doses complémentaires de rituximab. Avec un suivi médian de 9,5 ans, la survie médiane sans événement était de 13 mois pour le bras de l'observation et de 24 mois pour le bras d'exposition prolongée au rituximab. Pour les patients précédemment non traités ayant eu l'exposition prolongée au rituximab, 45 % étaient toujours sans événement. Aucune toxicité potentielle à long terme en raison de rituximab n'a été observée.

La FDA et le développement du médicament orphelin. Une initiative est en voie de réalisation pour réorganiser la façon dont la FDA (*US Food & Drug Administration*) considère le développement du médicament orphelin. L'amendement Brownback et Brown 2010 à l'*Orphan Drug Act* de 1983 fut créé comme une approche basée sur le marché pour envoyer un message aux sociétés pharmaceutiques concernant les maladies rares et négligées et pour inciter les industries de la pharmacie et des biotechnologies à investir dans des médicaments pour ces maladies. Cette conception des essais de médicaments pour les maladies orphelines a été historiquement stimulante : le recrutement d'un nombre suffisant de patients est difficile; beaucoup de maladies rares se manifestent très différemment chez les patients et l'étiologie et le cours naturel des maladies rares sont mal compris. Le FDA a, de façon classique, déclaré que les médicaments orphelins (peu rentables) doivent être régis par les mêmes lois et les mêmes directives que les médicaments destinés aux maladies plus courantes. Des auditions publiques ont été mises en oeuvre pour suggérer des directions dans lesquelles la FDA pourrait se montrer

plus flexible dans les procédures d'évaluation des médicaments orphelins. Il y a eu aussi des appels pour le développement de bases de données complètes des patients et des maladies, pour l'utilisation de biomarqueurs scientifiquement acceptés comme des buts finaux d'expérimentation clinique et on a suggéré des changements dans la protection des brevets pour les sociétés qui développent des médicaments orphelins.

L'inactivation d'une protéine spécifique améliore le rendement de la thérapie par cellules souches - Des chercheurs de l'Institut des Recherches Cliniques de Montréal ont trouvé qu'une protéine peut réguler certaines caractéristiques des cellules souches sanguines, augmentant ainsi le rendement de la thérapie par cellules souches. Dans des modèles de souris, la protéine appelée Gfi1b a été inactivée. Cela a entraîné une activation des cellules souches, qui ont augmenté de façon brutale, abandonnant leur niche de moelle osseuse et entrant dans le système sanguin sans perdre leur qualité. Le prochain objectif des chercheurs est d'étudier les mécanismes moléculaires précis impliqués dans l'inactivation de Gfi1b.

Deux programmes Bortezomib dosés différemment, évalués pour leur efficacité - L'Hôpital St. Barthélémy à Londres a évalué bortezomib (Velcade) et rituximab dans des études de phase I et II chez des patients avec un lymphome du manteau, un lymphome folliculaire et la MW. Dans cette étude randomisée, 42 patients avec une maladie récurrente ou réfractaire ont reçu l'un ou l'autre traitement soit bortezomib à **1,3** mg/m² deux fois par semaine avec rituximab contre bortezomib à **1,6** mg/m² une fois par semaine avec rituximab. Les toxicités principales ont été neurologiques, gastro-intestinales et hématologiques. Le taux de réponse complet était de 67 % et par classe histologique : lymphome du manteau 58 %, lymphome folliculaire 53 % et 90 % pour la MW. La toxicité et l'efficacité étaient équivalentes entre les deux groupes.

Effet de Fludarabine/Cyclophosphamide sur une réponse postérieure de la cellule T - Des avancées thérapeutiques récentes dans la leucémie et le lymphome ont suggéré que des réponses de cellules T spécifiques de tumeur puissent être produites par immunisation de patients avec des peptides tirés de leurs tumeurs et infusés, activant ainsi le système immunitaire propre des patients. Une étude de l'Université Privée de Médecine Paracelsus, de Salzbourg, a évalué si l'utilisation de fludarabine et/ou cyclophosphamide se heurterait à cette stratégie thérapeutique d'activation de cellules T chez des patients avec une leucémie lymphoïde chronique. Des analyses d'échantillons de sang périphérique des patients avant et pendant la thérapie fludarabine/cyclophosphamide ont révélé une réduction rapide et soutenue des cellules T tumorales CD4 + et CD8 +. De façon inattendue, les cellules T ayant réchappé au traitement fludarabine ou cyclophosphamide avaient un phénotype plus mature et étaient significativement plus sensibles à la stimulation postérieure. Les chercheurs ont conclu que la thérapie fludarabine ou cyclophosphamide, en induisant une réduction importante et

utile des cellules T, semble produire un milieu approprié pour l'activation postérieure de la cellule T.

L'inhibiteur Bcl-2 oral amplifie les réponses à la chimiothérapie - Des chercheurs de la *Global Pharmaceutical Research and Development* ont annoncé que l'inhibiteur Bcl-2 oral ABT-263 a augmenté la réponse à plusieurs régimes de chimiothérapie sur lignée cellulaire et dans des modèles animaux de lymphomes à lymphocyte B et myélome multiple. ABT-263 a été évalué dans des combinaisons avec VAP, CHOP et R-CHOP, aussi bien qu'avec des produits utilisés seuls : etoposide, rituximab, bortezomib et cyclophosphamide et a démontré une très forte inactivation de la croissance de tumeur et, après un délai, des améliorations significatives du taux de réponse tumoral. La toxicité principale a semblé être une réduction des plaquettes sanguines circulantes dans les modèles animaux.

Les bisphosphonates peuvent augmenter le risque de fracture du fémur - L'*American Society of Bone and Mineral Research* a averti que les médicaments populaires utilisés pour traiter l'ostéoporose, connus sous le nom de bisphosphonates peuvent augmenter le risque de fractures de fémur, rares mais douloureuses. Le groupe a identifié 310 fractures de ce type à partir d'études de cas et a constaté que 94 % des gens qui ont été victimes de ces fractures avaient pris des bisphosphonates pendant plus de cinq ans. Le FDA a attendu ce rapport avant d'édicter des recommandations pour l'étiquetage de ces produits qui incluent Aclasta, Actonel, Aredia, Bondronat, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosavance, Reclast, Skelid et Zometa.

Un Groupe Européen fait un rapport sur les greffes de cellules souches allogéniques dans la MW - le Groupe de travail sur le lymphome du Groupe Européen des Greffes de Moelle (EBMT *European Group for Blood and Marrow Transplantation*) a fait un rapport sur les résultats à long terme de greffes allogéniques de moelle osseuse comme une option thérapeutique pour des patients MW. Un total de 86 patients a reçu une greffe de cellules souches allogéniques avec un conditionnement myéloablatif (MAC) ou à intensité réduite (RIC) et a fait l'objet d'une étude rétrospective. L'âge médian à la greffe était de 49 ans; 47 patients avaient reçu trois ou plus thérapies précédemment et huit avaient connu l'échec d'une greffe autologue de cellules souches antérieure. Le suivi médian des patients survivants était de 50 mois. La mortalité des patients qui n'avaient pas rechuté à 3 ans était de 33 % pour le MAC et 25 % pour RIC. Quatorze patients ont reçu des lymphocytes du donneur pour une rechute de maladie. La survie sans événement et la survie globale à 5 ans étaient de 56 % et 62 % pour le MAC et de 49 % et 64 % pour RIC. La survenue d'une GVHD (maladie du greffon contre l'hôte) chronique a été associée à une mortalité sans rechute plus élevée, mais un taux de rechute inférieur. L'étude a conclu que la greffe de cellules souches allogéniques peut induire des rémissions durables dans une population choisie de patients MW jeunes et lourdement prétraités. Le taux de rechute inférieur chez les patients qui développent une GVHD chronique suggère l'existence d'un effet greffon contre MW cliniquement utile.

Deux enzymes peuvent avoir un impact sur les études des thérapies P13K du lymphome - Le *Sanford-Burnham Medical Research Institute* a publié une étude explorant les rôles de deux enzymes, appelées SHIP et PTEN, dans la croissance et la prolifération de la cellule B. Ces enzymes agissent en coopération pour supprimer la cellule B du lymphome, une découverte qui pourrait avoir un impact sur plusieurs thérapies anti-lymphome actuellement en développement. Tant SHIP que PTEN maintiennent un régulateur sur PI3K, une enzyme qui promeut la croissance, la survie et la prolifération cellulaire. La voie de signalisation P13K est altérée dans un certain nombre de cancers différents. Cette étude apporte un soutien au développement de médicaments anti-lymphome qui imitent l'activité de SHIP et PTEN en inactivant PI3K.

Au Royaume-Uni, le NICE refuse sa recommandation à plusieurs médicaments du cancer - Le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), qui est, au Royaume Uni, l'organisme de contrôle coût/efficacité pour les médicaments, a refusé sa recommandation à plusieurs médicaments contre le cancer, y compris Arzerra (ofatumumab) pour la leucémie lymphoïde chronique, Torisel (temsirolimus) pour le lymphome du manteau et Levact (bendamustine) pour le lymphome non-hodgkinien indolent. Les recommandations du NICE sont exigées par la Sécurité Sociale nationale pour pouvoir utiliser les médicaments financés par le *National Health Service*. Arzerra a été rejeté en raison de son coût/avantage défavorable, tandis que Torisel et Levact ont été rejetés en raison du manque de preuve d'efficacité fournie par les fabricants des produits, respectivement Pfizer et Napp Pharmaceuticals.

L'association de Fludarabine et Mitoxantrone dans la Myélodysplasie et la Leucémie Myéloïde Aiguë - le Département d'Hématologie et d'Oncologie Médicale, Centre du Cancer Peter MacCallum, en Australie, a examiné l'incidence et les caractéristiques de la myélodysplasie et de la leucémie myéloïde aiguë après traitement avec la combinaison fludarabine pour des désordres lymphoprolifératifs. En tout, 176 patients traités avec la combinaison fludarabine ont été suivis pendant un temps médian de 41 mois. Dix-neuf cas de myélodysplasie ou de leucémie myéloïde aiguë liés au traitement ont été identifiés soit un taux global de 10.8 %. La survie complète médiane après le diagnostic était de 11 mois. Parmi les patients développant cette complication les patients avec un lymphome folliculaire représentaient 20,4 %, une leucémie lymphoïde chronique 6,1 % et la MW ou un lymphome de la zone marginale 12,5 %. La plupart des patients avaient d'autres traitements cytotoxiques. Parmi les onze patients qui ont reçu mitoxantrone avec fludarabine, 36,4 % ont développé la complication. Il y avait aussi une tendance à ce qu'une thérapie cytotoxique antérieure augmente le risque.

Une étude du médicament oral CAL-101 annonce des résultats de phase I - CAL-101, un inhibiteur oral de PI3K qui induit l'apoptose dans des lignées cellulaires NHL (lymphome non-hodgkinien), a été évalué dans une

étude multicentrique de Phase I pour sa sécurité et son activité chez des patients avec des affections hématologiques malignes en rechute ou réfractaires. L'étude a regroupé 55 patients dont 28 avec un NHL indolent (folliculaire, à petits lymphocytes, MW et de la zone marginale) et 27 avec un NHL agressif (du manteau, diffus à grandes cellules). Le taux de réponse global était de 65 % pour les NHL indolents, de 62 % pour le lymphome du manteau et 0 % pour le lymphome diffus à grandes cellules B. La durée médiane de réponse n'avait pas été atteinte chez les patients avec un NHL indolent. Les événements symptomatiques défavorables étaient : neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie et un taux élevé des enzymes ALT/AST. CAL-101 a été développé par Calistoga Pharmaceuticals.

Genmab annonce une étude de phase III d'Ofatumumab contre Rituximab chez des patients avec un lymphome folliculaire - Genmab a annoncé le début d'une étude de phase III d'ofatumumab (Arzerra) comparé à rituximab, l'un et l'autre utilisés en agent unique chez des patients avec un NHL folliculaire qui ont rechuté au moins 6 mois après la fin d'un traitement avec un régime contenant rituximab auquel ils avaient répondu. Environ 516 patients seront randomisés pour recevoir ofatumumab ou rituximab pour quatre doses hebdomadaires. Les patients dont la maladie se stabilisera, ou qui seront répondeurs recevront alors des perfusions simples d'ofatumumab ou rituximab tous les deux mois pour quatre doses complémentaires pour un total de huit doses sur neuf mois. Le premier stade sera d'évaluer la progression de la survie sans événement.

Le Dana-Farber annonce l'impact de réponses rituximab sur la progression de la survie sans événement dans la MW - Le Dana-Farber Cancer Institute a examiné l'impact des différentes catégories de réponse sur l'évolution de la survie sans événement chez 159 patients MW, naïfs de rituximab, qui ont reçu une thérapie basée sur rituximab. Tous les patients ont reçu un régime contenant rituximab avec soit cyclophosphamide, fludarabine ou bortezomib, ou avec un agent immunomodulateur. Le suivi médian fut de 35,3 mois et les réponses par catégories ont été les suivantes : réponse complète 8,8 %, très bonne réponse partielle 13,2 %, réponse partielle 50 %, réponse mineure 18,9 % et non-répondeurs 8,8 %. L'obtention d'une meilleure réponse a été associée avec une progression de la durée de survie sans événement. Le temps médian jusqu'à nouvelle évolution de la maladie pour les patients avec une réponse complète ou très bonne réponse

partielle fut de 71,8 mois contre 38,6 mois pour ceux avec une réponse partielle ou mineure. De plus, le polymorphisme génétique favorable d'au moins une valine en position FcyRIIA-158 dans les cellules effectrices des patients augurait de meilleures réponses.

Des chercheurs canadiens développent des cellules sanguines à partir de cellules de la peau - Les chercheurs de l'Institut de Recherche sur les Cellules souches et le Cancer à l'Université McMaster, au Canada, ont découvert des facteurs de croissance qui reprogramment des cellules de peau en cellules du sang. Les chercheurs ont constaté qu'ils avaient besoin d'activer un gène simple appelé OCT4 dans les cellules de peau et que les cellules avaient besoin de combinaisons précisément calibrées de 4-6 facteurs de croissance pour fabriquer différentes cellules sanguines. La transformation a été achevée sans première conversion des cellules de peau en cellules souches qui sont normalement utilisées pour la greffe. En sautant l'étape de la cellule souche, les chercheurs croient qu'ils ont contourné le risque que les cellules de remplacement puissent former des tumeurs dangereuses. Puisque la source des cellules viendrait de la propre peau d'un patient, il n'y aurait pas de souci non plus concernant le rejet des cellules greffées. La découverte a été reproduite plusieurs fois pendant plus de deux ans utilisant à la fois la peau de personnes jeunes et de personnes âgées pour prouver qu'elle marche à tout âge. Les expérimentations cliniques pourraient commencer dès 2012.

Un essai de phase I et II évalue Clofarabine - Une expérimentation clinique réalisée au *Lutheran General Advanced Care Center*, dans l'Illinois, a évalué l'efficacité et la sécurité de clofarabine dans le lymphome non-hodgkinien en rechute ou réfractaire. Clofarabine est un analogue de purine nucléoside. Cette étude combinée de phase I et II a déterminé que le maximum de la dose tolérée était de 4 mg/m². A partir des 33 patients qui ont été inscrits, on a pu évaluer 31 patients pour lesquels le taux de réponse global était de 47 % et la durée médiane de réponse de 7 mois. La toxicité était principalement hématologique (neutropénie ou thrombocytopénie).

L'auteure exprime sa reconnaissance à Arlene Carsten, Peter DeNardis, Mike Dewhirst, Gareth Evans, Daniel Hachigian, John Paasch, Colin Perrott, Howard Prestwich et Bert Visheau pour les efforts qu'ils réalisent afin de mettre des nouvelles intéressantes à la disposition des adhérents à la liste de discussion IWMF-Talk

ÉCHOS DE LA TALK-List

Par Mitch Orfuss

Chaque année, l'automne est un second départ, peut-être en raison du calendrier scolaire de notre enfance. Lorsque les chaudes et douces brises de l'été s'estompent dans nos souvenirs, il est temps de se remettre au travail. Dans cet esprit, TALK a pris son rythme vif habituel avec une grande variété de sujets, stimulant une information considérable en ligne, et le support de plus de 1.000 lecteurs qui trouvent un bénéfice à y rester, et continuant à intervenir sur ce qui constitue les préoccupations de tant d'autres, marchent dans nos traces et recherchent la présence de leurs compagnons de voyage. « Waldenbury Tales ». (*Approximativement traduisible par « Contes et Légendes du pays de Wald », ndt*). Ci-après, quelques sujets de discussions généralement animées sur TALK depuis l'été 2010 :

A propos de la rate : La splénomégalie n'est pas un symptôme inconnu dans la MW. **Rodger Coon** rapporta qu'en même temps qu'une augmentation du volume de la rate, il développa une anémie hémolytique. Sa rate avait tellement grossi qu'elle touchait le haut de sa vessie et couvrait partiellement son estomac en le déplaçant. Après ablation de sa rate, l'anémie cessa. Avant cette opération il avait eu plusieurs perfusions contre la pneumonie, et une ensuite pour méningite cérébrospinale. **John3474** ajouta que lorsqu'il avait été diagnostiqué de la MW sa rate avait légèrement grossi et dans sa formule sanguine, taux d'hématocrite et d'hémoglobine, étaient légèrement au dessous de la normale. John3474 reçut différents médicaments pour augmenter ses plaquettes. Il a même subi une ablation de la rate. La numération plaquettaire rebondit alors durant seulement un mois, avant de descendre à 10.000. Ce ne fut que six mois plus tard, après avoir eu 6 X R-CHP, que la numération plaquettaire redevint normale. Après ce traitement, ses numération et formule sanguine, taux d'hématocrite et d'hémoglobine remontèrent à la normale en trois mois.

IgG et IgM : Les taux récents d'IgG de **Larry Genge** étaient de 3g/l, ce qui est faible, et de 56g/l pour l'IgM, ce qui est élevé. Le taux d'hémoglobine était de 11,3. Il demanda s'il était possible qu'il ait un myélome multiple plutôt que la MW. **Susuma Ata** est accompagnant de son épouse qui a la MW. Il estime qu'un taux de 3g/l est extrêmement bas et que Larry peut se trouver plus sujet aux infections. Ceci étant Larry a peut-être besoin de perfusions d'immunoglobulines, et Susuma suggère qu'il en parle à son médecin. **Colin Rainford** répondit qu'un faible taux d'IgG est un problème commun associé à la MW, et malheureusement aussi à plusieurs de ses traitements. Co-

lin croît comprendre que, comme pour le myélome multiple (MM) et l'IgG, les IgG d'un patient augmentent plutôt que de diminuer en tant qu'effet secondaire du MM. Depuis que Colin a été diagnostiqué, il a aussi des IgG faibles autour de 3g/l, et il suggère que Larry fasse attention de ne pas attraper d'infections en se lavant régulièrement les mains, en préparant bien ses aliments, en évitant les contacts avec les gens enrhumés, et ainsi de suite. En général Colin va bien avec des IgG faibles, mais actuellement il a une toux dont il ne peut se débarrasser après avoir attrapé un refroidissement trois mois auparavant.

Le rôle de la génétique : **Joe Sergio** écrivit que, bien que la cause exacte de la MW ne soit pas connue, les scientifiques pensent que la génétique peut jouer un rôle dans la MW parce qu'on l'a vue se manifester parmi des familles. Ceci rend Joe très anxieux. Il a entendu parler d'une famille (mère et fille) où chacune avait la maladie des agglutinines froides et la MW, et demandait si quelqu'un lisant la TALK avait entendu parler d'un cas similaire. **Paul Listen** répondit que lui-même et son père avaient tous deux été diagnostiqués MGUS et MW. **Robert Reeber** répondit que, comme pour beaucoup de maladies, il existe une forme génétique de la maladie et une forme ordinaire, que la plupart d'entre nous avons sur TALK. **Chazz** de Cleveland ajouta qu'à 65 ans il avait été récemment diagnostiqué au Taussig Center Cleveland, The Cleveland Clinic. Son frère, jumeau vrai (*ou homozygote : issu du même ovule se scindant en deux après fécondation par le spermatozoïde, ndt*) est malheureusement décédé d'un lymphome de Hodgkin à 29 ans, et la supposition de Chazz est qu'il existe une modification cellulaire qui crée les deux maladies. **Ted Moore** ajouta que son père, qui avait la MW, est décédé à 85 ans après 19 années de MW. Ted a été diagnostiqué en 2006 à 67 ans, presque l'âge où son père avait été diagnostiqué. Curieusement, le père du gendre de Ted, ainsi que sa petite fille, ont deux grands pères et un arrière grand père qui ont la MW.

Fludarabine ou R-CHOP : **Gerda Diekmayer** a cherché des avis sur fludarabine comparé à R-CHOP. Le **Dr Tom Hoffman** répondit que R-CHOP avait un potentiel de toxicité à court terme plus important ; Rituxan plus Fludara apporte un potentiel plus important de toxicité à long terme, alors que Rituxan plus bendamustine est peut-être le meilleur, mais les études sont en cours. Pourquoi ne pas choisir seulement Rituxan ? Il semble avoir bien fonctionné pour Gerda l'année passée. Peut-être ajouta Tom, avez-vous besoin d'une maintenance Rituxan. **Miriam Hart** répondit à Gerda qu'elle n'avait peut-être besoin d'aucun traitement, estimant que ses résultats d'analyses étaient

plutôt bons. Miriam dit que d'après l'expérience de son père, fludarabine était tout sauf un « traitement facile » avec « des effets secondaires minimaux ». Son père avait seulement reçu la combinaison FCR aussi Miriam ne pouvait le comparer à fludarabine seul. Lorsqu'il débuta FCR, son père allait bien et avait un taux d'IgM bas. Les deux premiers traitements furent de « petites brises » mais le troisième le tua presque. Son système immunitaire subit des dommages sévères, conduisant à un zona, une pneumonie, à des plaies de la bouche et de la gorge si douloureuses qu'il cessa de s'alimenter et dut l'être à l'hôpital par sonde gastrique. A la fin de la chimiothérapie il avait perdu plus de 15kg. Au moment où Miriam écrivait, son père récupérait manifestement de sa pneumonie et réapprenait lentement à avaler et parler. Les experts MW, dit-elle, semblent maintenant suggérer des traitements combinés comme BDR en première intention plutôt que FR ou FCR ou R-CHOP. Peut-être que le mieux à faire serait de solliciter un second avis. **Anita Lawson** dit qu'après avoir choisi fludarabine comme traitement de première intention après son diagnostic en 2003, elle trouva que c'était un traitement plutôt facile, moins d'une heure pour la perfusion chaque jour, dans un cycle de cinq jours toutes les quatre semaines. Des effets secondaires minimaux (nausées et fatigues occasionnelles modérées) et – pour Anita – d'excellents résultats. Cependant, beaucoup avertissent du risque de transformation en cours de route.

Chirurgie non urgente durant le traitement : Richard G demanda s'il était envisageable ou stupide de subir une opération chirurgicale arthroscopique de l'épaule pendant la prise de fludarabine. **Sarah Fitzgerald** répondit que, bien que n'étant pas sous fludarabine, elle est encore en maintenance Rituxan et vient juste d'avoir une importante opération chirurgicale de l'épaule après un accident de voiture. Elle était inquiète au sujet de l'opération, étant quelqu'un qui guérit lentement, même sans les « effets amusants de la chimio ». Elle consulta son hématologue et le Dr Treon auparavant ; ils examinèrent soigneusement ses résultats d'analyses sanguines, sa viscosité sérique, et son état général avant d'approuver l'opération. **Patricia Roberts** ajouta qu'elle n'était même pas autorisée à effectuer un détartrage dentaire pendant sa chimio avec fludarabine et Rituxan. Le **Dr Tom Hoffman** estima que Richard ne serait jamais en mesure de faire ce choix, car aucun chirurgien n'accepterait jamais d'opérer. **Sue Brown** a achevé une série de quatre traitements avec fludarabine en juin 2009, et a subi en octobre une opération chirurgicale arthroscopique de l'épaule. Ses numération et formule sanguine étaient encore basses à l'époque (et le sont encore). Son orthopédiste consulta l'oncologue, qui donna son accord. Sue ne rencontra aucun problème, et au moment où elle écrivait, son épaule se portait bien. **Mal-**

com Walpole dit que, personnellement, il ne recommanderait aucune forme de chirurgie étant sous fludarabine. Il est bien connu que les patients recevant ce médicament développent fréquemment des neutropénies, des thrombocytopénies et des anémies. Les patients sont sujets à des infections opportunistes qui peuvent mettre leur vie en danger.

Et à propos de plasmaphèreses (PP) ? Michael Luttrell évoqua ce dont on ne vous parle jamais à propos des PP :

1 – La PP peut accroître la production d'IgM de façon dramatique. Michael a eu 16 PP sans autre traitement ou problème, et a découvert que son taux d'IgM avant PP augmentait ensuite de 30 à 50 fois. Comment cela peut-il se produire ? Il y a une valeur de référence très forte pour l'IgM (et probablement pour la plupart des facteurs sanguins) que le système immunitaire est déterminé à maintenir. La valeur peut être normale, ou aberrante comme dans notre cas, fonction homéostatique ou par inertie. Réduisez-la, elle remonte aussitôt. En dépit du slogan qui veut que nous soyons tous différents, nous sommes en réalité tous plus semblables que différents. Michael croit qu'il existe un phénomène universel, comme la gravité ou l'énergie cinétique. Beaucoup de PP sont effectuées avant la prise de Rituxan, et de façon appropriée pour réduire le flare d'IgM. Michael n'a jamais rencontré quelqu'un qui ait soigneusement consigné les résultats avant et après chaque traitement. Mais il croit que si de multiples tests sanguins étaient réalisés, alors son expérience se répèterait chez les autres.

2 – Les PP enlèvent toutes les grosses protéines avec le sérum, qui est remplacé par de l'albumine stérile, dépourvue des protéines enlevées comme IgA, IgG, et d'autres protéines essentielles. Les autres protéines dégringolent alors vers zéro, en accroissant peut-être les risques d'infections.

3 – Pour amener l'IgM au dessous d'une certaine valeur (Michael s'efforçait de descendre à moins de 1g/l) la fréquence des PP doit être souvent accrue jusqu'à deux par semaine.

Les autres sujets de discussions sur TALK tournaient autour de considérations comme l'amylose, les taux élevés de glucose, la toux chronique, le rôle de la génétique, le rapport kappa/lambda, et les CT Scans. Souvenez vous que TALK existe pour s'informer et s'entraider, mais pas pour pratiquer la médecine. Les participants sont encouragés à partager leur expérience de la MW, et on engage les lecteurs à considérer chaque participation à TALK comme une contribution de bonne volonté et de solidarité, qui n'est cependant que le produit de l'expérience individuelle d'un patient – et pas plus.

Aux risques du lecteur, et bonne santé à tous !

GROUPES DE SOUTIEN

Horizon international

Par Penni Wisner

FRANCE : La rencontre WALDENSTRÖM FRANCE à Vienne

Il pleuvait presque partout en France le 18 septembre 2010, mais pas à Vienne, à l'Institution Robin St. Vincent de Paul où **WALDENSTRÖM FRANCE** accueillait patients et familles. D'ailleurs, les photos de la journée sont remplies de soleil ! Cette année, c'est le Dr Olivier Tournilhac du CHU de Clermont-Ferrand qui avait accepté de venir présenter son approche de la maladie. Dans un exposé captivant et il a su montrer combien la recherche actuelle a permis d'approfondir la compréhension de la maladie. Il a ensuite abordé toutes les facettes de la maladie et des examens qu'il réalise ou prescrit pour la macroglobulinémie de Waldenström. S'il s'intéresse à la recherche fondamentale et clinique, le Dr Tournilhac croit en effet fortement qu'il est nécessaire que les patients soient suffisamment informés pour participer à la gestion de leur maladie. Ses explications détaillées ont été très appréciées et il répondu à beaucoup de questions des participants. Michel Houche, le président de **WALDENSTRÖM FRANCE**, avait personnellement veillé à la qualité des pauses gastronomiques. Aussi ont-elles été très appréciées, tout autant que le dîner qui a réuni les participants dans une ambiance très conviviale. L'année prochaine, il est prévu que la rencontre patients/médecin se déroule à Paris, en septembre.

Les membres de Waldenström France photographiés dans le cadre de l'Institution Robin, un bâtiment de Vienne datant du 13^{ème} siècle.
Le Dr Tournilhac est le sixième à partir de la gauche.



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

