

**DANS CE
 NUMERO**

Médecin de garde P 1

ASH 2011 ----- P 4

Le coin de la
 Présidente ----- P 10

En souvenir de
 Jim Bunton ----- P 11

Un don
 exceptionnel ----- P 12

L'IWMF actualise
 ses missions --- P 13

Le point des
 recherches----- P 14

Vivre avec
 la MW ----- P 15

Les Nouvelles
 Médicales ----- P 16

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

Ne manquez pas
 l'Ed Forum----- P 23

MEDECIN DE GARDE : STEVEN P. TREON, M.D., PH.D.



Steven P. Treon, M.D., Ph.D.

Le Dr Steven Treon nous a fait part de la découverte récente d'une mutation retrouvée chez une grande majorité de patients MW au cours de l'étude réalisée par son équipe de recherche ainsi que des conséquences futures qu'elle aura pour le diagnostic et le traitement de notre maladie. L'IWMF est fière d'avoir financé en partie cette recherche révolutionnaire.

Une équipe de scientifiques menée par le Dr Steven P. Treon du *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia* au *Dana-Farber Cancer Institute* et à la Faculté de médecine de Harvard a annoncé qu'elle avait identifié une mutation de gène qui est à la base de la plupart des cas de macroglobulinémie de Waldenström. La recherche, qui a été présentée au 53ème meeting annuel de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) le 12 décembre 2011,

a décrit une mutation, survenant sur une seule molécule parmi les trois milliards de molécules d'ADN qui composent le code génétique d'une cellule, comme étant le principal coupable de la macroglobulinémie de Waldenström et une cible pour de nouveaux tests diagnostiques, ainsi que pour le développement de médicaments pour cette maladie.

La mutation a été découverte après que l'équipe ait effectué le séquençage du génome entier des cellules tumorales et des cellules normales de trente patients qui avaient une macroglobulinémie de Waldenström. En alignant et comparant les séquences d'ADN des cellules tumorales et des cellules normales, Treon et ses collègues ont été en mesure de détecter la même mutation se reproduisant dans le gène MYD88, une découverte présente chez quatre-vingt-dix pour cent des patients avec la macroglobulinémie de Waldenström testés. Chez la plupart des patients la mutation L265P a été trouvée dans une des 2 copies du gène MYD88, mais chez quelques patients ayant un passé de longue date avec la MW, une reduplication du segment du chromosome 3 où se situe MYD88 aboutissait à 2 copies où la mutation L265P était présente. La signification clinique du fait de posséder une copie supplémentaire de la mutation reste à élucider.

Information importante, Treon et des collègues ont montré que la mutation, qui aboutit à un changement de l'acide aminé *leucine* pour *proline* à la position 265 dans MYD88, aide à la survie des cellules malignes de Waldenström en activant une voie de signalisation qui conduit à l'activation de Nf-kB, une protéine essentielle à la croissance et la survie des cellules de Waldenström. En utilisant des virus modifiés génétiquement qui « éteignent » MYD88 ou des drogues qui ferment le signal de transduction MYD88, l'équipe de Treon a été capable d'amener les cellules de Waldenström à subir une forme de mort cellulaire programmée appelée apoptose. Treon et ses collègues travaillent actuellement sur le développement des agents qui peuvent être utilisés en clinique pour fermer la voie MYD88. " Nous avons la chance que la voie MYD88 ait été étudiée pendant des années par des scientifiques qui s'intéressaient à des maladies rhumatologiques. Ainsi, nous avons un bon début avec beaucoup d'agents qui ont

OFFICERS & TRUSTEES

FOUNDER

Arnold Smokler

PRESIDENT

Judith May

SECRETARY-TREASURER

Tom Myers

VICE PRESIDENTS

Tom Myers

Marty Glassman

Carl Harrington

BOARD OF TRUSTEES

L. Don Brown

Peter DeNardis

Cindy Furst

Sue Herms

Robert A. Kyle, M.D.

Elena Malunis

Guy Sherwood, M.D.

Ronald Yee

BUSINESS OFFICE

Sara McKinnie, Office Manager

IWMF SCIENTIFIC

ADVISORY COMMITTEE

Robert A. Kyle, M.D., Director

Mayo Clinic

Stephen Ansell, M.D.

Mayo Clinic

Bart Barlogie, M.D.

University of Arkansas

James R. Berenson, M.D.

Institute for Myeloma & Bone Cancer Research

Morton Coleman, M.D.

Weill Cornell Medical College

Meletios A. Dimopoulos, M.D.

School of Medicine,

University of Athens, Greece

Christos Emmanouilides, M.D.

Interbalkan European Medical Center, Greece

Stanley Frankel, M.D.

Columbia University

Morie Gertz, M.D.

Mayo Clinic

Irene Ghobrial, M.D.

Dana-Farber Cancer Institute

Eva Kimby, M.D.

Karolinska Institute, Sweden

Véronique Leblond, M.D.

Hôpital Pitié Salpêtrière, France

James Mason, M.D.

Scripps Clinic

Gwen Nichols, M.D.

Hoffmann-La Roche, Ltd.

Alan Saven, M.D.

Scripps Clinic

Steven Treon, M.D.

Dana-Farber Cancer Institute

Mary Varterasian, M.D.

Donna Weber, M.D.

M.D. Anderson Cancer Center

été développés pour bloquer la voie MYD88 et il ne faudra pas très longtemps avant que nous ayons ces agents dans des expérimentations cliniques pour les patients Waldenström." Treon estime que dans les 1-2 ans suivant la première expérimentation clinique, l'utilisation d'agents bloquant le signal de transduction MYD88 deviendra possible.

Comment le séquençage de génome entier a-t-il mené à la découverte de la mutation MY88 L265P chez des patients MW ?

Le séquençage de génome entier (WGS) est une nouvelle technologie puissante qui permet la lecture de chacune des 3 milliards de molécules d'ADN qui composent les 23 paires de chromosomes qui se trouvent dans le noyau d'une cellule humaine. Cela inclut les molécules d'ADN qui composent les gènes codant pour les protéines qui régulent le fonctionnement cellulaire, aussi bien que les molécules d'ADN qui enchaînent les gènes, incluant les régions qui régulent le fonctionnement des gènes. Pour exécuter le séquençage du génome entier, des cellules malignes (cellules lymphoplasmocytaires) ont été isolées à partir de moelle osseuse de patients avec une macroglobulinémie de Waldenström. Puis l'ADN des cellules lymphoplasmocytaires MW épurées a été isolé et, en utilisant des enzymes, découpé en fragments plus petits qui ont été soumis au séquençage. Les petites séquences d'ADN résultantes ont été comparées à l'aide de superordinateurs à « un génome de référence » qui a pu être réalisé grâce au *Human Genom Program*. Puisque des centaines de milliers de différences dans les molécules d'ADN (des polymorphismes) peuvent exister d'une personne à une autre, les fragments d'ADN des propres cellules MW du patient ont été comparés à leurs propres cellules normales. Ce processus, connu comme le séquençage apparié, a utilisé les cellules du sang non-MW pour fournir "l'ADN normal" qui a été alors comparé à "l'ADN de cellule MW." L'analyse appariée pour 10 patients MW a révélé que la mutation MY88 L265P était présente chez les 10 patients. La même mutation a été alors trouvée dans l'ADN de cellules MW non appariées de 17 des 20 autres patients MW qui ont aussi subi le séquençage de leur génome entier. La présence de MY88 L265P a été confirmée chez tous les patients positifs en utilisant une méthode alternative (Sanger) de séquençage de gène.

En plus de la mutation MY88 L265P, on a aussi découvert d'autres mutations dans les cellules MW, bien que la fréquence de ces mutations soit de beaucoup inférieure. Le Dr Zachary Hunter, du *Bing Center*, présentera la découverte d'autres mutations (non-MY88 L265P) chez des patients MW au meeting annuel de la Société Américaine d'Oncologie (ASCO) en juin 2012.

MYD88, qu'est-ce que c'est ?

MYD88 est un « adaptateur » ou protéine de liaison qui contrôle la signalisation au travers des récepteurs qui se trouvent à la surface des cellules immunitaires, y compris



The IWMF *Torch* is a publication of:

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

3932D Swift Road • Sarasota, FL 34231-6541

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

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

This publication is designed to provide information about the disease Waldenström's macroglobulinemia. It is distributed as a member service by the International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, Inc., to those who seek information on Waldenström's macroglobulinemia with the understanding that the Foundation is not engaged in rendering medical advice or other professional medical services.

PRESIDENT

Judith May

EDITOR

Alice Riginos

ASSOCIATE EDITOR

Sue Herms

SENIOR WRITER

Guy Sherwood

INTERNATIONAL CORRESPONDENT

Annette Aburdene

SUPPORT GROUP NEWS

Penni Wisner

IMF-TALK CORRESPONDANT

Mitch Orfuss

CULINARY EDITOR

Penni Wisner

FORMATTING & PRODUCTION

Sue Herms

IWMF is a 501(c)(3) tax exempt non-profit organization Fed ID #54-1784426. Waldenström's macroglobulinemia is coded 273.3 in the International Classification of Diseases (ICD) of the World Health Organization

les récepteurs Toll-like, Interleukin-1 et Interleukin-18. Les récepteurs Toll-like sont importants pour recevoir les signaux des entités pathogènes telles que bactéries ou virus tandis qu'Interleukin-1 et Interleukin-18 jouent un rôle dans les infections et les processus inflammatoires. A la suite de la stimulation de ces récepteurs, MYD88 se trouve impliqué dans le complexe récepteur activé et ensuite dans des complexes incluant les protéines IRAK1 et IRAK4. Le complexe protéines MYD88/IRAK stimule les voies MAPK et NF-κB, dont on sait que les deux jouent des rôles importants dans la croissance et la survie des cellules de Waldenström.

Comment s'effectue la mutation L265P dans la fonction de MYD88 ?

La mutation L265P, qui est présente chez 90 % des patients Waldenström, provoque un changement de l'acide aminé leucine en proline. Ce changement amène une modification dans le caractère tridimensionnel de la protéine MYD88. La mutation est trouvée dans une région qui est fortement conservée au cours de l'évolution, ce qui signifie que toutes les espèces mammifères portent ce domaine de MYD88 sans beaucoup de différences, ce qui veut dire aussi qu'il est crucial pour la fonction de MYD88. Les lignées cellulaires Waldenström qui portent le MYD88 L265P montrent une activation des protéines, y compris les protéines IRAK, qui conduisent vers deux voies de signalisation importantes régulant la croissance cellulaire - les voies MAPK et NF-κB. Velcade (bortezomib) affecte la voie de NF-κB, donc la découverte de la mutation MYD88 L265P nous donne maintenant un indice important pour comprendre pourquoi cette drogue connaît tellement de succès dans le traitement des patients Waldenström.

Y a-t-il un test concernant la mutation MY88D L265P?

Le séquençage du génome entier exige une grande quantité d'ADN épuré. Pour beaucoup de patients avec une MW, obtenir de telles quantités est problématique. De plus, le séquençage du génome entier peut prendre 4 à 6 mois et peut, actuellement, coûter 5,000 \$ par génome (considérablement moins que les 100,000 \$ d'il y a seulement 3 ans). Une alternative au séquençage du génome entier est l'utilisation du séquençage Sanger. (*Franck Sanger, biochimiste anglais né en 1918 a obtenu 2 fois le prix Nobel de chimie ; en 1958 : premier séquençage d'une protéine et 1980 : séquençage de l'ADN.* ndt) Une des limites du séquençage Sanger est que les cellules MW doivent être épurées afin de fournir assez d'ADN pour ce test; une autre limitation est qu'il y doit y avoir assez de cellules dans la moelle osseuse pour pouvoir tester des échantillons de moelle osseuse pris au hasard. Comme la plupart des laboratoires cliniques n'épurent pas les cellules, nous avons cherché à développer un test extrêmement sensible utilisant une plate-forme appelée PCR (réaction de polymérase en chaîne) pour évaluer sélectivement la présence de la mutation MY88 L265P. (*La PCR quantitative (ou PCR en temps réel, Q-PCR) permet de quantifier avec sensibilité et précision le niveau d'expression des gènes pour les études du transcriptome. La technique consiste à*

mesurer par fluorescence la cinétique d'amplification spécifique d'une séquence d'ADN cible (ou d'ADNc obtenu à partir d'ARN purifié). Les applications de cette technique s'étendent aussi à l'étude des polymorphismes, mutations et duplications des gènes (1).

Un résumé détaillant l'utilisation couronnée de succès de ce test PCR pour détecter la mutation MY88 L265P chez les patients MW sera présenté par le Dr Lian Xu du Centre Bing, lors du meeting annuel de l'ASCO en juin 2012. Ce test est actuellement en cours de validation dans des laboratoires cliniques et il peut potentiellement aller chercher une cellule MW dans un contexte de 4.000 cellules normales. Ce test a aussi le potentiel pour être utilisé comme une analyse de sang et pourrait permettre d'évaluer la maladie résiduelle chez les patients qui ont subi un traitement. Le test de PCR sur MY88 L265P devrait être disponible pour l'utilisation commerciale d'ici quelques mois.

Y a-t-il des implications diagnostiques de la mutation MY88 L265P pour les patients MW ?

Il existe un certain nombre de maladies qui se recouvrent partiellement et qui ont des caractéristiques cliniques et pathologiques semblables à celles de la macroglobulinémie de Waldenström. C'est le cas des lymphomes de la zone marginale (splénique, ganglionnaire et lymphomes de MALT) ainsi que le myélome multiple à IgM. La mutation MY88D L265P est absente ou rarement exprimée dans ces entités, ce qui permet de l'utiliser comme une aide pour distinguer la MW de ces autres entités. Dans les études présentées par Dr Lian Xu au meeting annuel 2011 de l'ASH, la mutation MY88D L265P était absente chez presque tous les patients avec une gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée (MGUS), un état précurseur de la MW. Cette découverte peut, soit signifier que la mutation est totalement absente chez les patients avec la MGUS IgM, soit qu'elle est exprimée à un niveau très faible, beaucoup plus faible que le seuil de détection du séquençage Sanger. Il est intéressant [*de noter*] que l'état d'un patient MGUS IgM qui avait la mutation MY88D L265P, a évolué jusqu'au stade de maladie MW. Une série d'études avec suivi de long terme de patients MGUS IgM sera nécessaire pour clarifier l'hypothèse que MY88D L265P est une mutation qui transforme la MGUS IgM en MW.

La mutation MY88D L265P introduit-elle une distinction entre les patients qui ont une forme familiale et ceux qui ont une forme non-familiale de MW? Peut-elle être utilisée pour identifier des membres d'une famille qui ont un risque de MW ?

Plus de 27% des patients ont une forme familiale de MW, définie par l'existence d'au moins un parent au premier ou au second degré qui a une MW ou un autre type de lymphome, myélome, leucémie lymphoïde chronique ou MGUS. La mutation MY88D L265P a été trouvée dans les cellules MW de patients avec MW aussi bien familiale que non-familiale et avec la même fréquence (90 %). Ces résultats suggèrent qu'il est peu probable que MYD88 L265P soit un gène de prédisposition pour les formes familiales de

MW. La recherche d'un ou des gène (s) de prédisposition pour la MW familiale est actuellement en cours qui utilise le séquençage du génome entier pour comparer les génomes de patients avec et sans forme familiale de MW.

La découverte de la mutation L265P dans MYD88 a-t-elle des conséquences pour le traitement des patients Waldenström ?

La conséquence la plus importante de la découverte de la mutation MY88D L265P chez les patients MW est la perspective de développer de nouvelles thérapies ciblées pour les patients MW. Dans des études présentées au meeting annuel de l'ASH 2011, des scientifiques du *Bing Center*, le Dr Yangsheng Zhou, le Dr Xia Liu et le Dr Yang Cao ont utilisé des modèles (*souris ou lignées cellulaires MW*, ndt) génétiquement modifiés « knock-in » ou « knock-down » pour montrer que la voie MYD88 était essentielle pour maintenir vivantes les cellules MW avec la mutation MY88D L265P. (*Pour en savoir plus sur la fonction d'une protéine, il est parfois nécessaire « d'éteindre » un gène dans une souris ou de le remplacer par une copie modifiée. On parle alors de souris knock-out (éteindre) et knock-in (remplacer) (2).* Ces études ont suggéré que les drogues bloquant la voie MYD88 pourraient fournir une approche ciblée pour le traitement de la MW. La voie MYD88 a été explorée activement pendant de nombreuses années, surtout à cause de son importance dans les affections autoimmunes rhumatologiques. Ainsi, des inhibiteurs, aussi bien pour MYD88 que pour ses protéines de signalisation - IRAK1 et IRAK4 - ont déjà été développés. Le Dr Guang Yang, un scienti-

fique du *Bing Center* a fait une présentation au meeting annuel 2011 de l'ASH montrant que les inhibiteurs de MYD88 aussi bien que les inhibiteurs d'IRAK1 et 4 provoquent de façon spectaculaire la mort des lignées cellulaires MW BCMW-1 et MCWL-1 qui portent la mutation MY88 L265P, aussi bien que la mort des cellules primaires malignes lymphoplasmocytaires purifiées des moelles osseuses de patients MW. Les plus puissants de ces inhibiteurs de MYD88 et des protéines IRAK sont actuellement étudiés par l'équipe du *Bing Center*. On prévoit que dans les 1 à 2 années qui viennent, les résultats de ces études de laboratoire identifieront les drogues principales [*pouvant être*] candidates à l'utilisation dans des essais cliniques pour des patients MW.

Le Dr Steven Treon est le Directeur du Centre Bing pour la macroglobulinémie de Waldenström à l'Institut du Cancer Dana-Farber, il est maître de conférences de médecine à la Faculté de médecine de Harvard à Boston, MA. Le Docteur Treon est actuellement membre du Comité Consultatif Scientifique de l'IMWF et participe régulièrement aux Forums Éducatifs de l'IMWF.

- (1) https://www.imagif.cnrs.fr/uploads/documents/1286372953_p_laquette%20PF%20QPCR.pdf
- (2) <http://gene-abc.ch/fr/genie-genetique/souris-transgeniques.html>

POINTS CULMINANTS DE L'ASH 2011

Sue Herms, Rédactrice associée

Le 53ème meeting annuel de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) s'est tenu du 10 au 13 décembre 2011, à San Diego, en Californie. Le meeting de l'ASH attire des centaines de cliniciens et de chercheurs, des représentants de sociétés pharmaceutiques et des industries de technologies médicales, ainsi que les représentants des associations de défense des patients. Le stand d'information de l'IMWF était tenu par Sara McKinnie, responsable de notre bureau, et par une bénévole, Laurie Rude-Betts. Comme beaucoup d'entre vous le savent, Laurie, dont le précédent mari, Ben Rude, fut le deuxième président de l'IWMF, continue à s'intéresser et à s'impliquer dans les actions de l'IWMF. L'IWMF était aussi représentée par Dr Robert Kyle, administrateur de l'IWMF et président de notre Comité Scientifique Consultatif (SAC) ainsi que par notre présidente actuelle, Judith May, qui a assisté à l'assemblée annuelle de notre Comité (SAC) qui se tient traditionnellement pendant la conférence ASH.

Sara et Laurie ont indiqué toutes les deux que sur les 220 visiteurs du stand IWMF, la plupart étaient plus ou moins informés sur la MW ou avaient un patient MW, à l'inverse des années précédentes où la majorité des visiteurs qui avaient pris notre littérature n'étaient pas nécessairement familiers avec la MW, mais étaient intéressés à en savoir plus. Sara a dit aussi que plusieurs chercheurs avaient pris des imprimés de demandes de bourse de recherche et que quelques participants internationaux avaient offert de traduire nos livrets dans d'autres langues. Sara suppose que l'Internet a augmenté la connaissance de la MW, comme l'ont fait nos associations avec la *National Organization for Rare Disorders*, la *Lymphoma Coalition*, la *Leukemia & Lymphoma Society*, la *Lymphoma Research Foundation*, et *Myeloma Euronet*. Un certain nombre d'affiches (posters) et de présentations orales à l'ASH se sont concentrées sur la MW. Pour rendre plus facile l'organisation et la lecture cette littérature très technique, j'ai groupé les résumés (abstracts) des présentations dans des sujets généraux.

BIOLOGIE DE LA MW

Beaucoup de rumeurs ont circulé à propos de plusieurs découvertes présentées par le groupe du Dr Treon du *Dana Farber Cancer Institute*. Ces découvertes étaient le résultat du séquençage du génome entier de patients MW: la première fois que cela était réalisé sur notre population de patients. (Voir aussi l'article « Médecin de garde : Dr Treon », qui commence à la page 1 de ce numéro).

Le séquençage du génome entier (WGS, *whole genome sequencing*) est une technique de laboratoire qui détermine la séquence chromosomique complète d'un organisme et cherche toutes les altérations génétiques de l'ADN qui peuvent affecter la sensibilité au cancer et à d'autres maladies. Jusqu'ici, le WGS était un processus coûteux, mais maintenant il est sur le point de devenir un outil accessible pour comprendre la biologie fondamentale de beaucoup de maladies. Parce que la quantité de données produites peut être très importante, les données du génome sont stockées de façon électronique et exigent une grande puissance de calcul. Le séquençage de génome entier aurait été presque impossible avant l'apparition d'ordinateurs modernes et d'autres avancées dans la technologie de l'information.

Les résumés des résultats de cette étude de séquençage du génome entier sont brièvement récapitulés dans les paragraphes suivants :

Hunter et al. du groupe de Treon ont isolé des cellules tumorales de la moelle osseuse de 30 patients MW pour leur séquençage complet; pour 10 de ces patients, le séquençage à la fois des échantillons de tumeur et des échantillons normaux correspondants a été réalisé afin de déterminer à quel endroit des différences génétiques significatives avaient pu survenir entre la tumeur et les cellules normales. La variation génétique la plus fréquente s'est produite dans le chromosome 3p au niveau du gène MYD88 (*myeloid differentiation primary response gene*) avec pour conséquence un changement à la position 265 de l'acide aminé leucine en proline chez 86.7 % de patients MW. Le gène variant est appelé L265P. D'autres variants génétiques et leurs pourcentages chez les patients MW ont été identifiés comme suit : TAP2 23 %, CXCR4 20 %, LRP1B 17 %, MSLN 13 %, ARID1A 10 %, HIST1H1E 10 % et RAPGEF3 10 %.

Un autre abstract de Treon a annoncé que le gène variant MYD88 L265P avait été retrouvée dans les deux lignées cellulaires MW (BCMW.1 et MWCL-1) utilisées en recherche pré-clinique pour étudier la MW. Au contraire, ce variant n'a pas été détecté dans le séquençage effectué chez 8 patients de myélome multiple, chez 12 individus sains, ou chez 7 des 8 patients avec IgM-MGUS. L'unique patient IgM-MGUS chez qui la variante du gène avait été détectée a évolué vers la MW. Des études ultérieures ont suggéré que la variante MYD88 L265P augmentait la survie des lignées cellulaires MW et que la réduction d'expression de MYD88 induisait la perte de la signalisation NF-kappa B et l'apoptose (la mort) de ces cellules.

[à noter: 'la réduction' signifie ici : suppression par manipulation génétique de l'expression du gène]

Cao et al. du groupe de Treon ont aussi cherché à déterminer si la variante MYD88 L265P provoquait la dérégulation des microARNs chez les patients MW. Les microARNs sont de petits fragments d'ARN qui peuvent réguler ou supprimer l'expression de certains gènes, et plusieurs microARNs. ont été impliqués dans la pathogénie de la MW. Cette étude a exécuté le profilage et le test par PCR en temps réel des microARNs de cellules tumorales chez des patients MW, et ils les ont comparés aux lymphocytes B totaux et lymphocytes B mémoires de donneurs sains et ils ont déterminé que les microARN-21 et microARN-155 avaient été plus fortement exprimés, de façon significative, dans les cellules tumorales MW que dans les lymphocytes mémoire normaux. Les niveaux des deux microARNs. ont diminué dans les lignées cellulaires MW après la réduction d'expression de MYD88, cependant que la sur-expression de MYD88 L265P a suscité une augmentation de l'expression du microARN-21.

Yang et al. du groupe de Treon ont déterminé les voies de signalisation impliquées dans la variante MYD88 L265P et leur possible impact sur la pathogénie de la MW. Ces voies comprenaient IRAK1, NF-kappa B et JAK/STAT. Le traitement des lignées cellulaires MW et des cellules de tumeur primaires avec des inhibiteurs d'activité de MYD88 et de la kinase IRAK1/4 a suscité l'apoptose (mort cellulaire) et l'activation de caspase-3, il a diminué l'expression de BCL-2 et diminué la libération de la cytokine Interleukin-6 et de l'IgM.

Il y a eu également d'autres découvertes intéressantes dans le monde de la biologie de la MW.

Les Italiens **Zibellini** et al. ont analysé les réarrangements de la chaîne lourde de l'immunoglobuline dans une série de 123 patients avec MW, MGUS à IgM et d'autres pathologies concernant l'IgM, dans le but de déterminer si un groupe limité d'antigènes est impliqué dans la transformation des lymphocytes B normaux en lymphocytes B propres à ces désordres monoclonaux. La région variable des chaînes lourdes, y compris celle de l'IgM, est composée de segments qui sont joints et peuvent être groupés dans des familles basées sur la similitude de leur séquençage d'ADN. Une famille particulière de chaînes lourdes appelée IGHV3 a été trouvée plus fréquemment dans la MW, la MGUS à IgM et dans des pathologies autres concernant l'IgM que dans les lymphocytes B normaux, tandis que d'autres réarrangements de chaînes lourdes (IGHV1 et IGHV4) étaient significativement sous-représentés. L'étude a aussi analysé les séquences d'acide aminé de la région complémentaire des chaînes lourdes de la région 3 (CDR3) de ces mêmes patients, et les a comparés aux sous-ensembles connus d'autres maladies semblables. CDR3 est la région fortement spécifique d'un anticorps qui assure la liaison à un antigène. Aucun rapport n'a été trouvé avec une séquence CDR3 connue de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome marginal de la zone splénique. L'étude a aussi conclu que, bien qu'une MGUS à IgM ait montré des ressemblances avec des séquences dérivées de lymphomes liés à l'hépatite C, il y avait peu de preuve pour soutenir l'identification d'antigènes spécifiques impliqués

dans la majorité des désordres se rapportant à l'IgM, y compris la MW.

Dans une étude allemande, **Grass** et al. ont étudié le rôle d'une stimulation auto antigénique chronique dans le développement de la MGUS, du myélome multiple et de la MW. Ce résumé a cité des études précédentes qui ont établi que les porteurs de paratarg-7 (pP-7) hyperphosphorylé avaient 8 à 13 fois plus de risque de développer une MGUS à IgA ou IgG, ou un myélome multiple, et un risque multiplié par 6,5 de développer une MGUS à IgM ou une MW. Ce gène est transmis sur un mode dominant, ce qui fournit une explication aux cas de maladie familiale. L'analyse de la réponse des lymphocytes T contre pP-7 a montré une réponse CD4+ forte et spécifique indiquant que ces lymphocytes T peuvent stimuler des clones de lymphocyte B avec la même spécificité, causant finalement l'évolution du lymphocyte B vers sa forme clonale. La fréquence différente des porteurs de pP-7 dans les différents groupes ethniques (15 % de Caucasiens, 4,5 % d'Asiatiques et 28 % d'Afro-Américains) peut expliquer les taux d'incidence relatifs de MGUS, myélome multiple et MW dans ces groupes ethniques.

Une étude grecque présentée par **Lymberi** et al. du groupe du Dr Meletios Dimopoulos a indiqué que des immunoglobulines monoclonales de patients ayant des gammopathies monoclonales sont connues pour posséder une activité anticorps contre des auto-antigènes, des antigènes bactériens et des haptènes (antigènes partiels), mais leur taux d'occurrence est controversé. Le but de cette étude était d'examiner la fréquence avec laquelle les immunoglobulines monoclonales présentent cette activité d'autoanticorps naturelle et d'explorer la corrélation possible avec les aspects cliniques de la maladie. Des patients avec des IgG, IgA et IgM monoclonales ont été évalués - 50 d'entre eux étaient MW et 43 étaient des patients IgM-MGUS. Leurs sérums ont été étudiés pour une réactivité avec six auto-antigènes (actine, anhydrase carbonique, tubuline, myosine et TNP) et pour une activité contre l'IgG polyclonale humaine. Parmi les immunoglobulines IgM monoclonales, l'incidence d'activité la plus élevée était contre l'actine et l'anhydrase carbonique et un pourcentage important de patients MW était polyréactif (avait réagi avec au moins deux antigènes). Il n'y avait aucune corrélation significative entre des manifestations auto-immunes se rapportant à une MW symptomatique (maladie des agglutinines froides, thrombocytopenie, cryoglobulinémie) et n'importe lequel des profils d'activité détectés. Ces découvertes laissent supposer que les gammopathies monoclonales avec activité d'auto-anticorps naturelle puissent refléter l'expansion d'un clone produisant normalement un auto-anticorps naturel plutôt qu'un anticorps en réponse à un stimulus antigénique.

Hodge et al. du groupe du Dr Stéphane Ansell à la Clinique Mayo a étudié l'expression d'Interleukin-21 (IL-21) et de son récepteur dans des cellules MW, pour déterminer si elle contribue à la biologie de la MW. IL-21 est une cytokine (molécule de signalisation cellulaire) impliquée dans la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes.

Huit patients MW et la lignée cellulaire MWCL-1 ont été testés pour évaluer l'expression d'IL-21; presque tous (7 sur 8) ont exprimé IL-21, aussi bien que la lignée cellulaire. L'addition d'IL-21 aux cellules tumorales de MW et à la lignée cellulaire a entraîné une prolifération des cellules, respectivement de 50 % et 37 %, par rapport aux groupes témoins non traités. IL-21 a aussi favorisé significativement la sécrétion d'IgM. Des expériences complémentaires ont suggéré qu'IL-21 agit principalement par la voie STAT3. IL-21 a aussi augmenté les niveaux de BLIMP-1 et BCL-6 tandis que PAX5 a été significativement diminué. Finalement, IL-21 a significativement augmenté la sécrétion d'IL-10 par les cellules MWCL-1; IL-10 est connue pour son implication dans le développement du lymphocyte B normal, mais peut avoir des effets synergétiques avec IL-21 dans les cellules MW.

Un autre résumé par **Zhou** et al. du groupe de Treon traitait de l'expression anormale de plusieurs facteurs de transcription et de leur effet sur la différenciation des plasmocytes dans la MW. Les facteurs de transcription sont des protéines qui se lient avec des séquences spécifiques d'ADN, contrôlant ainsi le flux d'information génétique de l'ADN à l'ARN messenger. Habituellement les cellules lymphoplasmocytaires de la MW montrent des déficiences dans leur capacité à se différencier de lymphocytes B matures en plasmocytes. En comparant les lymphocytes B de la moelle osseuse de 12 patients MW non traités avec 15 donneurs sains d'âge correspondant, cette étude a montré une expression accrue des facteurs Oct-2 et Spi-B et la diminution d'expression d'Id2 et Id1 dans la MW. Ces données suggèrent que Oct-2 est impliqué dans la régulation d'Id2 et Id1, de concert avec Spi-B pendant la différenciation du lymphocyte B, en réprimant plusieurs facteurs impliqués dans la différenciation du plasmocyte tels que BLIMP1, XBP-1 forme épissée et IRF4, tout en favorisant la survie de la cellule MW BCL-2 par l'expression de BCL-2.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ET CONTRÔLE DE LA MALADIE

Le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) (qui inclut la MW) et le lymphome de la zone marginale (MZL) sont des entités distinctes, mais le diagnostic différentiel entre les deux peut être difficile en raison de caractéristiques qui se chevauchent. **Xu** et al. du groupe de Treon ont examiné l'importance du variant MYD88 L265P décrit ci-dessus (voir **Biologie de la MW**) dans la distinction entre ces maladies. Cette étude a concerné 51 patients LPL, dont 49 avaient la MW et 46 patients avec des sous-types de MZL divers. Parmi des patients LPL, le variant a été trouvé dans les cellules malignes de 90,1 % des cas; en comparaison, le variant était présent seulement chez 6,5 % des patients MZL et aucun de 15 donneurs sains n'en était porteur. Les patients MZL qui présentait effectivement le variant avaient des symptômes cliniques de la maladie qui recoupaient celles du LPL.

La mesure du pic d'IgM sérique est utilisée pour déterminer l'état de la maladie et la réponse au traitement dans la MW; cependant la mesure précise par l'électrophorèse des

protéines du sérum peut être difficile, comme peut l'être la mesure totale de l'IgM par néphélométrie. Par conséquent, il y a un besoin d'identifier des marqueurs qui reflètent la charge de la maladie et qui soient corrélés avec les résultats du traitement.

Une étude française par **Manier** et al. a présenté un rapport sur *Hevylite*, un test qui mesure séparément les chaînes kappa et lambda de l'IgM. Les échantillons de sérum de 86 patients MW non traités et actuellement en cours de traitement ont été mesurés avec *Hevylite*. Une plage de valeurs normale avait aussi été établie : IgM kappa 0,29-1,82 g/L, IgM lambda 0,17-0,94 g/L et le rapport kappa/lambda 0,95-2,3. La concordance d'IgM par *Hevylite* avec le pic était tout à fait bonne. Les auteurs ont conclu que *Hevylite* a le potentiel pour être un marqueur fiable du contrôle de la progression de maladie et de la réponse à la thérapie.

Rombaoa et al. du groupe du Dr Irène Ghobrial au Dana-Farber ont affirmé que le microRNA-155 est élevé dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et dans la MW et l'ont étudié en tant que biomarqueur potentiel pour les deux maladies. Du plasma ainsi que des échantillons de sérum ont été recueillis chez des patients CLL, MW, ainsi que chez des individus sains. Un total de 20 échantillons de plasma LLC a montré un ratio positif de 100 % de microRNA-155 détectable, tandis que les 20 échantillons de sérum LLC avaient seulement un ratio positif de 50 %. Un total de 96 échantillons de plasma MW avait un ratio positif de 74 %, tandis que les 30 échantillons de sérum MW ont montré un ratio positif très inférieur : 3 %. Les 10 échantillons de plasma et de sérum des individus sains étaient tous négatifs pour le microRNA-155. La disparité entre le plasma et le sérum rencontré dans les échantillons de LLC et de MW était inattendue. Tandis que des explications possibles sont toujours en cours d'étude, la disparité peut être due à une différence dans le niveau d'exosomes des vésicules connues pour porter des microARNs entre le plasma et le sérum. Une nouvelle recherche est garantie pour confirmer le statut de microARN-155 comme un biomarqueur plasmatique fiable pour ces affections malignes.

LES SIGNES CLINIQUES DE MALADIE

Une analyse rétrospective par **Paba-Prada** et al. du *Dana-Farber* a été présentée, sur l'incidence de la neuropathie périphérique au moment du diagnostic chez des patients MW. Parmi les 182 patients examinés de novembre 2000 à octobre 2009, 47 (25 %) ont été identifiés avec des symptômes neuropathiques au moment de la présentation initiale. Les symptômes les plus courants étaient des paresthésies (piqûres, picotement, brûlures) et faiblesse des extrémités. La plupart des patients avec une neuropathie périphérique (55 %), présentait, en utilisant le score pronostique l'ISS-MW, un risque faible lié à la maladie, avec un niveau médian d'IgM de 30,95 g/L et un niveau médian de beta-2 microglobuline de 2.5 mg/L. Chez les patients sans PN, le niveau médian de l'IgM était 40,02 g/L et la beta-2 microglobuline était 3.5 mg/L. L'étude a identifié 2 patients avec un anti-MAG positif et 1 patient avec des anticorps anti-GM1, tandis que 3 patients avaient des indices

d'amyloïdose et 2 patients une cryoglobuline positive. Trois patients ont été identifiés avec une carence en B12, qui pourrait avoir contribué à leur neuropathie.

Une étude de **Tute** et al. du Royaume-Uni a essayé de déterminer s'il y a des entités distinctes dans le spectre de MZL, LPL et MW et corrélés ces entités avec des symptômes cliniques. Les échantillons de 146 personnes avec MZL, LPL, MW, leucémie à tricholeucocytes ainsi que des ganglions lymphatiques réactifs et de la moelle osseuse normale ont été analysés par cytométrie en flux avec un panel de 39 CD et d'autres marqueurs. Les cellules tumorales exprimaient typiquement dans tous les groupes CD31, CD39 et CD49d, avec absence de CD10, CD23, et une expression plus faible de CD305, CD185 et CD22 en comparaison avec des lymphocytes B normaux. L'étude a identifié cinq entités cliniques avec des différences significatives de leurs profils phénotypique se présentant ainsi : (1) un groupe avec des lymphocytes B matures normaux, caractérisé par CD20/ CD95 plus faible et une expression plus forte de CD185, une survie plus courte, une anémie et une lymphadénopathie, exigeant normalement une intervention thérapeutique au diagnostic; (2) un groupe avec leucémie à tricholeucocytes, caractérisé par l'expression de CD25 et CD11c et une atteinte extra ganglionnaire plus importante; (3) un groupe non associé à d'autres types de lymphocytes B, caractérisé par une très forte expression de CD79B et d'IgM de surface, souvent avec une anémie exigeant un traitement de soutien (4) un groupe caractérisé par une forte expression de CD24, avec un parcours clinique relativement bon; et (5) un groupe avec des plasmocytes de moelle osseuse normaux, caractérisé par une faible expression de CD20, CD24 et d'IgM, mais aussi avec de meilleures symptômes cliniques.

TRAITEMENTS - PRÉCLINIQUE ET CLINIQUE

Ce sujet a généré plusieurs résumés à propos de la MW - un bon signe - c'est l'indication du développement de traitements plus nombreux et meilleurs pour la MW avec bon espoir qu'ils préparent la voie pour être utilisés par les cliniciens.

Zhang et al. du groupe de Ghobrial a étudié l'effet d'un nouvel LNA (*locked nucleic acid*) - **modifié anti-microARN-155** dans la MW et la LLC. Le développement d'agents thérapeutiques ciblant spécifiquement les microARNs cibles a été entravé par l'absence d'un moyen de délivrance approprié des inhibiteurs à l'intérieur des cellules tumorales. Des lignées cellulaires et des cellules de tumeur primaires des deux maladies ont été traitées et la prolifération cellulaire a été réduite de 30-50 %. L'efficacité de délivrance de la drogue était supérieure à 90 %. De plus, cette étude a identifié plusieurs gènes cibles de microARN-155 qui peuvent aider à concevoir des expérimentations cliniques individualisées pour des patients MW et CLL ayant des niveaux élevés de microARN-155 dans leurs cellules tumorales.

Les résultats finaux ont été récapitulés pour une expérimentation clinique de Phase II de **panobinostat (LBH589)**

en agent unique dans la MW en rechute ou réfractaire. **Ghobrial** et al. ont enrôlé des patients entre août 2009 et mars 2011; parmi les 36 patients qui ont reçu le traitement, 35 ont pu être évalués pour la réponse et tous avaient reçu antérieurement un traitement rituximab. 49% des patients ont obtenu une réponse minimale ou meilleure et les effets toxiques les plus courants ont été anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, fatigue et symptômes gastro-intestinaux. Il y avait 4 cas d'infiltrats pulmonaires asymptomatiques, compatibles avec une pneumonie idiopathique ou une congestion pulmonaire. Le protocole d'origine prévoyait une dose de départ de 30 mg trois fois par semaine, mais une réduction à 25 mg s'est avérée être mieux tolérée. De nouvelles études pour inclure cet agent en combinaison avec rituximab et/ou bortezomib sont prévues.

Une étude pré-clinique multicentrique présentée par **Tai** et al. a traité de la Bruton tyrosine kinase (Btk) dans le myélome multiple et la MW et examiné les effets de **PCI-32765**, un inhibiteur de Btk oral puissant, sur le myélome multiple et des cellules cancéreuses MW. Une expression plus importante de Btk et de ses composants de signalisation aval a été mise en évidence dans les cellules MW en comparaison avec des cellules de moelle osseuse normales et PCI-32765 à interdit la croissance et la survie dans une co-culture avec des cellules stromales de moelle osseuse. Les auteurs en ont conclu que cette observation encourage fortement les expérimentations cliniques de PCI-32765 pour améliorer les résultats des patients dans le myélome multiple et la MW.

Le rôle du traitement par **bortezomib** dans l'amélioration des réponses des patients MW a été examiné par **Banwait** et al. du Dana-Farber. Cette analyse rétrospective a été menée sur 182 patients MW enrôlés dans diverses expérimentations cliniques de novembre 2000 à octobre 2009, qui étaient identifiés soit comme « récemment diagnostiqués », soit comme « en rechute ou réfractaires » selon l'état de leur maladie au moment de l'entrée dans des expérimentations cliniques. L'étude a comparé les taux de réponse pour des régimes de traitement comportant bortezomib contre des traitements sans bortezomib et a conclu que bortezomib peut améliorer les taux de réponse en cas de rechute, tandis qu'en première ligne, bortezomib avait une activité semblable à d'autres agents thérapeutiques.

En continuant avec des résultats dans la thérapie **bortezomib**, **Treon** et al. ont examiné l'impact des prédispositions familiales à la MW sur les résultats de traitement et a déterminé que les réponses étaient meilleures parmi des patients avec MW familiale qui avaient reçu un régime de traitement avec bortezomib versus non-bortezomib. Un temps plus long jusqu'à nouvelle progression de la maladie a été aussi observé pour les patients « familiaux » recevant bortezomib, suggérant que certains signaux de transduction sont présents chez les patients familiaux et susceptibles d'être visés par des inhibiteurs du protéasome comme bortezomib.

Une étude multicentrique, présentée par **Treon** et al. a traité de l'inhibiteur de MTOR **everolimus**, aussi appelé **RAD001**, comme thérapie primaire pour des patients MW.

La thérapie a consisté en 10 mg d'everolimus oral administré quotidiennement, avec une désescalade de dose séquentielle tous les deux jours permise en cas de toxicité. Les patients ont été traités jusqu'à la progression de la maladie ou la toxicité inacceptable, et ont été encouragés à utiliser une solution de dexaméthasone orale pour empêcher les ulcérations buccales associées à everolimus. On a pu évaluer la réponse de trente-trois patients; le temps médian pour la meilleure réponse était 3 mois et le taux de réponse total était 66,7 % avec un taux de réponse majeure de 42,4 %. Cependant, une discordance a été notée entre les niveaux d'IgM du sérum et la réponse de la maladie dans la moelle osseuse et ceci a compliqué l'évaluation de la réponse. Les effets toxiques associés à everolimus comportaient anémie, thrombocytopénie, neutropénie, hyperglycémie, ulcérations orales, congestion pulmonaire, fatigue, éruption et cellulite. L'étude a conclu que, à cause de la discordance entre l'IgM du sérum et la charge de la maladie dans la moelle osseuse, des évaluations de moelle osseuse périodiques sont importantes pour contrôler la réponse chez les patients MW recevant everolimus.

Ghobrial et al. ont récapitulé les résultats d'un essai en Phase I **everolimus/rituximab et everolimus/bortezomib/rituximab** dans la MW en rechute ou réfractaire. L'étude visait à déterminer la sécurité et la dose maximum tolérée de ces combinaisons. Les personnes qui avaient répondu au traitement ont continué en thérapie de maintenance avec everolimus seul jusqu'à nouvelle progression de la maladie (ou un maximum de 24 mois). À cause de la possibilité d'un « flare » d'IgM après rituximab, les patients qui ont montré une augmentation d'IgM après rituximab dans les 3 premiers mois n'ont pas été considérés comme ayant une progression de la maladie à moins qu'ils n'aient montré la preuve d'une progression clinique. Un total de 23 patients a été inscrit; un taux de réponse global de 53 % a été atteint, avec un taux de réponse de 33 % pour le bras everolimus/rituximab et un taux de réponse de 62 % pour le bras everolimus/bortezomib/rituximab. Les effets toxiques les plus courants comprenaient : neutropénie, leucopénie, anémie et thrombocytopénie, mais, fait important, on n'a vu aucune neuropathie sévère. Basée sur la sécurité de cette étude, une étude de Phase II à deux bras, everolimus/rituximab pour des patients à risque faible et everolimus/bortezomib/rituximab pour des patients en situation intermédiaire ou à haut risque, est en cours.

Un essai multicentrique de Phase II **d'ofatumumab** dans la MW a été présenté par **Furman** et al. Ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 entièrement humanisé déjà approuvé pour la LLC réfractaire et il a démontré une activité dans les lymphomes à lymphocyte B indolents. Cet essai comportait deux bras : (1) le groupe de traitement A recevait 300 mg la semaine 1 et 1000mg les semaines 2-4 et le groupe de traitement B a reçu 300 mg la semaine 1 et 2000 mg les semaines 2-5. Trente-quatre des 37 patients ont achevé l'étude; certains étaient naïfs de traitement, cependant que d'autres avaient déjà reçu un traitement antérieurement, y compris rituximab. Le taux de réponse global a été de 59 % (47 % pour le bras du traitement A et

68 % pour le bras du traitement B). Des incidents liés aux perfusions sont survenus et 15 patients ont développé des infections. L'incidence des « flares » d'IgM a été inférieure avec ofatumumab que celles annoncées avec rituximab et le bras de traitement B s'est avéré plus efficace chez les patients précédemment exposés à rituximab ou avec un niveau élevé d'IgM (≥ 40 g/L) en début de traitement.

Un résumé multi-centrique international du Dr Véronique Leblond et al. a rapporté les résultats d'une étude de phase III de chlorambucil contre fludarabine oral en traitement initial pour 414 patients avec une MW et des pathologies proches incluant lymphomes de la zone marginale et autres lymphomes lymphoplasmocytaires non-MW. Le taux de réponse global était 47,8 % dans le bras fludarabine contre 38,6 % dans le bras chlorambucil et les médianes de survie sans progression et de survie sans récurrence étaient plus longues dans le bras fludarabine. La toxicité principale était hématologique, y compris thrombocytopénie et anémie. Le taux global de survie à 5 ans était de 70,3 % dans le bras fludarabine et 61,4 % dans le bras chlorambucil. L'incidence d'un second cancer (tumeurs solides et affections malignes hématologiques sauf le syndrome de Richter) était statistiquement plus élevée dans le bras chlorambucil.

PRONOSTIC ET SURVIE

Terpos et al. du groupe de Dimopoulos, en Grèce, ont recherché si CCL3 était un facteur pronostique indépendant pour la survie dans la MW. CCL3 est une chemokine dont le niveau est élevé dans le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique (LLC); pour la LLC elle est utilisée comme facteur pronostique de la survie. Cette étude a concerné 41 patients MW symptomatiques nouvellement diagnostiqués qui nécessitaient un traitement. La CCL3 circulante a été mesurée chez tous les patients ainsi que chez 40 personnes témoins, de sexe et âge correspondants. Les niveaux médians de CCL3 circulante étaient plus élevés chez les patients MW que dans le groupe témoin (66 pg/mL contre 15,4 pg/mL). Tous les patients MW ont reçu un régime à base de rituximab comme traitement de 1^{ère} ligne et 67 % d'entre eux ont obtenu au moins une réponse mineure. L'étude a alors évalué l'influence de CCL3 sur la survie des patients, utilisant comme limite la valeur de CCL3 la plus haute du groupe témoin sans maladie. La survie médiane pour des patients MW avec un niveau de CCL3 ≥ 54 pg/mL était de 67 mois, tandis que le temps médian n'avait pas encore été atteint pour les patients avec des niveaux de CCL3 < 54 pg/mL. Les auteurs ont conclu que des niveaux élevés de CCL3 circulante étaient clairement associés à une durée de survie inférieure, et que CCL3 est une cible potentielle pour développer de nouvelles drogues pour le traitement de la MW.

Une étude rétrospective allemande par Hensel et al. a comparé le traitement standard et les résultats de patients MW traités avec des pratiques d'oncologie privées à des patients traités dans un hôpital universitaire, dans une région du sud de l'Allemagne. L'étude a passé en revue des dossiers des deux dernières décennies et a identifié 170

patients MW - 74 en pratiques privées et 96 en hôpital universitaire. Les patients de pratique privée avaient tendance à être plus vieux et avaient des niveaux d'hémoglobine initiaux plus élevés. Les traitements de première ligne les plus courants pour les patients de pratique privée étaient chlorambucil, bendamustine et bendamustine/rituximab; les traitements de première ligne les plus courants pour les patients de l'hôpital universitaire étaient pentostatin/cyclophosphamide/rituximab, chlorambucil et COP (cyclophosphamide/vincristine/prednisone). Le temps jusqu'au premier traitement était significativement plus court chez les patients de l'hôpital universitaire, mais la survie complète médiane de tous les patients était de 25 ans et n'a pas différé entre les deux groupes. Cette survie statistique est bien meilleure que ce qui avait été précédemment annoncé pour la MW.

Une étude multicentrique fournie par Ailawadhi et al. a entrepris une grande analyse basée sur des analyse du SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) pour décrire des disparités de résultats dans des sous-groupes différents de patients MW, avec pour centre d'intérêt les appartenances ethniques diverses. Le SEER est un programme du *National Cancer Institute* NCI (Institut National du Cancer) qui est une source d'information statistique sur le cancer et la survie aux Etats-Unis. L'analyse finale de l'étude a inclus 2 840 patients MW diagnostiqués en 1992 ou plus tard. Les patients étaient stratifiés par genre, tranche d'âge et appartenance ethnique. Les patients étaient aussi stratifiés sur la base de l'année de diagnostic (avant ou après 2002), pour étudier l'impact de certains des nouveaux agents (inhibiteurs du protéasome, drogues immunomodulatrices) sur le traitement de la MW. La répartition ethnique était la suivante : Caucasiens 87 %, Afro-Américain 4 %, Hispaniques 5 %, Asiatiques 5 % et Indiens d'Amérique 0,1 %. Il y avait une différence significative dans l'âge au diagnostic des patients MW, avec les Afro-Américains les plus jeunes (la médiane 61,5 ans) et les Caucasiens les plus âgés (la médiane 73 ans). L'analyse de survie a révélé que pour tous les patients, les femmes avaient une meilleure médiane de survie totale que les hommes (7,3 ans contre 6,2 ans). Parmi les cohortes d'âge différent, les patients dont l'âge était ≥ 75 ans avaient une survie totale médiane significativement moins bonne que les personnes de 65-74 ans ou 18-64 ans (4,1 ans, 7,3 ans et 10 ans et plus, respectivement). Les patients diagnostiqués après 2002 avait une survie totale médiane significativement meilleure, comparée aux patients diagnostiqués avant 2002 (7,3 ans contre 6,1 ans). Les Hispaniques avait la plus mauvaise survie totale médiane et les Caucasiens la meilleure (5 ans contre 6,8 ans).

Si vous avez des questions à propos d'ASH 2011 ou voudriez avoir un fichier électronique des résumés sur la MW d'ASH 2011, prenez contact s'il vous plaît avec l'auteure à suenchas@bellsouth.net

LE COIN DE LA PRESIDENTE



Judith May, Présidente

C'est avec une grande tristesse que je débute mon rapport en annonçant le décès de Jim BUNTON. Jim a été Trésorier et Vice Président pour l'Administration de l'IWMF, de 2000 à 2009 et, durant cette période, il a constamment étendu les services et développé l'infrastructure de la Fondation. Avec le décès de Jim nous perdons véritablement l'un des principaux supporters de l'IWMF. Son souvenir est évoqué page 11.

Avec l'arrivée du printemps le Conseil d'Administration de l'IWMF a effectué quelques « nettoyages de saison » en réexaminant toutes les activités de Conseil et de la Fondation, avec le souci de les actualiser et réviser autant que de besoin pour améliorer notre efficacité. A ce jour l'essentiel de nos travaux a été consacré à une revue détaillée de la structure et des procédures internes du Conseil. Les examens futurs porteront sur l'information et les services que nous vous fournissons, y compris sur la manière dont ils sont fournis. Nous recherchons des façons d'accroître la valeur de nos services sans accroître les coûts, et d'identifier les services qui, avec quelques aménagements, pourraient coûter moins, et dégager ainsi des ressources pour en améliorer d'autres. Nous vous solliciterons prochainement afin de nous aider dans le choix des solutions. Les membres du Conseil continuent à fournir un travail long et

difficile, en comités, en équipes, et individuellement, pour améliorer les prestations que la Fondation procure à nos membres, à chacun d'entre vous.

A propos de difficultés, je veux une fois encore attirer votre attention sur le besoin de personnes supplémentaires pour travailler avec nous. Nous avons le plus urgent et important besoin de combler le poste de Trésorier IWMF, vacant depuis l'année passée. Une annonce décrivant en détail le poste et les qualifications requises est fournie plus loin. Ceux qui désirent voir leur candidature examinée et qui possèdent ces qualifications peuvent m'adresser un e-mail avec un CV joint.

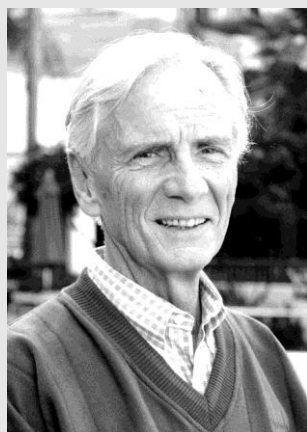
Le Conseil d'Administration a également besoin d'un juriste, pour des conseils sur de nombreux sujets, incluant la réglementation des copyrights, le respect de la vie privée, et d'autres questions allant des assurances responsabilités au guide du salarié. Ce poste pourrait être tenu par un nouveau membre du Conseil ou par un bénévole qui rendrait compte au Conseil d'administration. Si vous êtes qualifié, et intéressé par un rôle actif avec le Conseil, adressez moi s'il vous plaît un mail avec CV joint à : judithamay@comcast.net.

J'ai le plaisir de vous annoncer que nous avons un nouveau membre au Conseil d'administration. Elena Malunis, de New York, nous apporte de nombreux talents et compétences. Elena est un cadre retraité d'IBM, où elle a tenu durant trente six ans plusieurs postes dans les domaines du marketing et de l'organisation. Elle possède également une expérience antérieure des conseils d'administration et comités d'organisations à buts non lucratifs. Nous avons beaucoup de chance qu'Elena nous ait rejoint. Vous ferez sa connaissance lors de l'Ed Forum.

A propos de l'Ed Forum : n'oubliez pas de vous inscrire et de réserver votre place pour le prochain Forum Educatif IWMF qui se tiendra du 1^{er} au 3 juin au Philadelphia Airport Marriott. Depuis la porte d'arrivée, vous rejoindrez facilement à pied ce charmant petit hôtel. Ne manquez pas cette opportunité d'écouter onze médecins et chercheurs des plus compétents parler de la macroglobulinémie de Waldenström. Vous rencontrerez aussi d'autres patients de tout les pays, désirant partager leurs expériences et connaître les vôtres. J'espère vous y voir.

Portez vous bien.

Judith.



EN SOUVENIR DE JIM BUNTON
27 Octobre 1933 – 4 janvier 2012

C'est le cœur lourd que nous vous annonçons la nouvelle du décès de Jim Bunton.

Jim a collaboré activement comme Vice Président et Trésorier de l'IWMF durant plus de huit années, de 2000 à 2009. Jim était vraiment une personne merveilleuse, qui donnait tant à l'IWMF, par ses conseils avisés et son leadership, considérant toujours les besoins des patients comme prioritaires. Il fut un confident et un conseiller de confiance auprès du précédent Président Ben Rude, puis de moi-même durant les sept années de ma Présidence. Avec ses années d'expérience, son sens de la mesure et ses conseils, Jim a contribué à façonner la Fondation. Il fut un critique exceptionnel, dans le meilleur sens du terme, voyant l'origine des problèmes et proposant des solutions. Ses contributions enthousiastes furent essentielles dans les missions de services aux patients, de recherche scientifique médicale et de développement de la Fondation. Jim appartenait également au Conseil d'Administration de la Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation of Canada, qu'il aida à établir des contacts avec les patients canadiens et à leur offrir soutien, réconfort et espoir dans la vie avec la MW. Notre tristesse de perdre cet ami très cher est adoucie par la joie de l'avoir eu à nos côtés.

Nos profondes condoléances vont à Barbara, l'épouse de Jim, à ses deux filles Patricia et Allison, à leurs maris Mark et Patrick, et à ses petits enfants adorés Elyse, Jonathan, Katherine et Benjamin. Né à Belleville et élevé à Toronto, Jim était dans sa jeunesse un chef scout et un cycliste passionné. Il eut une longue carrière chez Ernst & Young, et quand il partit en retraite il était cadre associé.

Beaucoup d'organisations ont bénéficié de sa capacité de direction et de son aide. Jim a été Président de Canadian Goodwill Industries, Trésorier du Royal Canadian Institute for the Advancement of Science, et reçut la Queen's Golden Jubilee Medal au titre des services rendus.

Le voyage de Jim avec la MW fut long et courageux. Il est décédé chez lui, un an après le diagnostic d'un second cancer (carcinome épidermoïde) qui affectait son visage et sa gorge. Bien que Jim nous ait quittés au sens physique, il continue à vivre dans nos cœurs et nos mémoires. Nous, qui l'avons connu, en avons été personnellement enrichis. Pour nous tous, son testament réside dans la structure de notre Fondation. En tant que gardiens de la mission de l'IWMF, nous nous souviendrons toujours de lui avec une profonde gratitude.

Pour le Conseil d'Administration, Judith May, Présidente.

UN DON EXCEPTIONNEL COURONNE LA CAMPAGNE RECHERCHE 5 MILLIONS EN 5 ANS



Gregory et Marilyn Fitzwater, habitant la région de Baltimore, embarquent en 2000 pour la première des nombreuses croisières qu'ils apprécieront durant leur retraite.

Il y a cinq ans, l'IWMF annonçait la campagne Five-in-Five (Cinq-en-Cinq) visant à lever \$5.000.000 en l'espace de cinq ans pour le Fonds Recherche. Beaucoup pensèrent que l'on allait trop loin, que notre objectif était trop ambitieux. Maintenant, cinq ans plus tard, avec les dons de beaucoup d'entre vous - plus un généreux don final de Gregory Fitzwater et Marilyn Zollner-Fitzwater - nous avons dépassé notre objectif ambitieux. Nous sommes reconnaissants envers chacun d'entre vous qui avez

participé au succès de cette campagne. Des remerciements particuliers vont à Marilyn et Greg, pour leur don qui la clôture de façon sensationnelle, et aussi aux membres de l'équipe chargée de la collecte de fonds qui ont partagé la même vision il y a cinq ans : Tony Brown, Dick Weiland, et, à titre posthume, Dave Lively.

Marilyn a été diagnostiquée en décembre 1998. Depuis cette époque, Greg et elle ont donné plusieurs centaines de dollars chaque année à l'IWMF, incluant pratiquement tous leurs dons commémoratifs. Leur soutien constant attira l'attention du responsable du développement Dave Benson, qui contacta les Fitzwater alors qu'il se trouvait dans leur région et s'arrangea pour leur rendre visite et les remercier de vive voix pour leur soutien.

Au cours de sa visite Dave évoqua également le challenge 2011 de dons avec abondements pour le Fonds Services aux membres. Marilyn et Greg acceptèrent de faire une promesse de don sur trois ans pour aider à remporter le défi. Dave demanda également s'ils avaient déjà pensé à faire un don concernant leur propriété au bénéfice de l'IWMF. Marilyn informa alors Dave qu'ils avaient déjà constitué une provision significative pour l'IWMF, un legs incluant leur maison.

Décrivant ce que l'IWMF avait signifié pour elle, Marilyn dit :

« En 1998, lorsque je fus diagnostiquée, je fus terrifiée. J'avais un *cancer* et je pouvais à peine prononcer le nom de ma maladie. Il y avait très peu d'informations disponibles et la plupart d'entre elles s'annonçaient terribles.

Au mieux on me disait que j'en avais pour 2 à 4 ans. Cependant j'entendis parler d'un homme nommé Arnie Smokler. Ce soir là j'ai commencé à l'appeler à 19 heures et je pus finalement le joindre à 23 heures. Il m'aida beaucoup. Il me donna plus d'explications sur la MW et suggéra que je demande à mon oncologue de contacter mes autres médecins. Il me suggéra également de garder trace de tous les traitements que je prendrais chaque année. Avec l'aide d'Arnie, et plus tard de l'IWMF, j'ai commencé à voir une lumière au bout du tunnel dans lequel je me trouvais. Et j'ai vraiment apprécié de me trouver en contact avec d'autres personnes qui avaient cette maladie. Greg et moi en avons toujours éprouvé de la gratitude et voulions faire quelque chose pour aider véritablement l'IWMF. »

Concernant la générosité des Fitzwater, Dave dit « Quand Marilyn annonça la première qu'ils désiraient laisser une part significative de leurs biens à l'IWMF, j'ai été à la fois abasourdi et fou de joie. Ce genre de don extraordinaire était juste ce qu'il fallait à l'IWMF pour clôturer la campagne Cinq-en-Cinq. L'engagement de personnes comme Marilyn et Greg nous donne à tous l'espoir que nous trouverons un jour comment guérir la MW ».

En tant que Fondation, nous avons obtenu des avancées majeures dans la compréhension de la MW. Les réussites de notre programme actuel de recherches incluent :

- Le développement du premier modèle de souris transgénique MW par le Dr. Siegfried Janz de l'Université de l'Iowa, qui en est au stade de la validation de sa nouvelle souche de souris. La disponibilité d'une souris atteinte d'une maladie ayant les caractéristiques de la MW permettra aux chercheurs de faire des essais systématiques de nouveaux traitements avant de procéder aux essais humains.
- La création de deux nouvelles lignées cellulaires MW par le Dr Stephen Ansell de la *Mayo Clinic* de Rochester, MN, et par le Dr Asher Chanan-Khan qui est maintenant à la *Mayo Clinic* de Jacksonville, FL. Ces lignées cellulaires permettront à tous les chercheurs dans le monde de tester l'efficacité de nouveaux médicaments et traitements avec un standard commun - un standard qui reste constant essai après essai, d'un pays à l'autre, et au fil du temps.
- L'établissement d'une banque de tissus par le Dr Irene Ghobrial du *Dana-Farber Cancer Institute*. Cela aidera les chercheurs à comprendre les diverses évolutions des cellules MW au cours de la progression de la maladie.
- L'identification par le Dr Steven Treon du *Dana-Farber Cancer Institute*, d'une mutation génétique

particulière, commune à 90% des patients MW. Ceci permettra aux chercheurs de cibler cette mutation pour de meilleurs traitements, et une possible guérison.

Ces avancées importantes ont été rendues possibles par les généreux dons de patients MW tels que Marilyn et Greg, et tels que vous. Bien sûr nous savons tous qu'il reste beaucoup à faire pour accomplir la mission de l'IWMF : *Soutenir tous ceux qui sont atteints de la Macroglobulinémie de Waldenström en faisant progresser la recherche de sa guérison.*

Nous espérons que certains d'entre vous seront inspirés par la générosité de Marilyn et Greg et envisageront un legs généreux sur leurs biens pour l'IWMF. Pour plus de détails, prenez note s'il vous plaît de l'article concernant la Ben Rude Society en page 6 du numéro de *Torch* Janvier 2012, ou appelez Dave Benson au 952-837-9980 pour envisager un don avec abondement ou un legs de propriété.

Merci pour votre soutien et meilleurs vœux de bonheur et santé pour 2012.

De la part de l'équipe IWMF de collecte de fonds : *L.Don Brown, Carl Herrington, Dave Benson, Dick Weiland et Julie Jakicic.*



L'IWMF ACTUALISE SES MISSIONS

Au cours de l'été 2011 le Conseil d'Administration de l'IWMF a mené une analyse stratégique de son organisation et de ses objectifs. Nous nous sommes posés les questions suivantes :

A qui fournissons-nous nos services ?

Fournissons-nous les services répondant le mieux aux besoins ?

Avançons nous dans la direction optimale sur le long terme ?

Comment saurons-nous si nous avons réussi ?

Quel niveau de satisfaction les patients MW éprouvent-ils à l'égard des travaux que nous accomplissons pour eux ?

Pourrions nous faire mieux ? Et dans ce cas, comment ?

Pour obtenir quelques unes des réponses, nous avons décidé de mener une enquête auprès de nos membres. Cette enquête, qui doit être formulée de façon professionnelle et réalisée par voie électronique, sera menée au second semestre 2012. Nous en publierons les résultats.

Nous avons aussi ressenti le besoin d'exprimer nos objectifs plus clairement. Pour débiter, nous avons adopté une

nouvelle formulation de nos buts : « *Soutenir tous ceux qui sont affectés par la macroglobulinémie de Waldenström en faisant progresser la recherche vers la guérison* »

Nous allons jeter un regard neuf sur nos activités, en ayant à l'esprit cette vision plus complète de notre mission. Elle guidera plus clairement nos objectifs et dirigera nos efforts dans l'avenir.

En accord avec cette nouvelle conception nos nouveaux objectifs sont désormais les suivants :

1 – Inclure tout le monde.

Au moyen de nouveaux efforts de sensibilisation nous désirons développer les adhésions à l'IWMF et considérer tous les membres de notre liste d'adhérents – patients, familles, amis, professions médicales et autres – comme un effectif permanent.

2 – Nous adresser régulièrement aux membres.

L'e-mail est le procédé qui a le meilleur rapport coût-efficacité et le plus pratique. Aussi, ceux d'entre vous qui possédez un e-mail recevront plus de communications par cette voie. Notre nouveau site amélioré est pour nous un autre moyen facile de rendre notre information disponible à temps, et pour vous de la recevoir. Surveillez les mises à jour et les futurs développements.

Les nouvelles informations que nous recevons quotidiennement sur les avancées dans la recherche et les traitements seront aussitôt diffusées à nos membres.

Nous poursuivrons nos efforts déterminés de soutien à la recherche d'un traitement conduisant à la guérison de la MW. Notre Comité Consultatif Scientifique est très enthousiasmé de voir les récents progrès concernant la compréhension des origines de la MW et de la façon dont la maladie progresse. La priorité du futur est d'accroître les recherches.

Que pouvez-vous faire pour aider ?

Donnez-nous une adresse électronique valide – si vous n'utilisez pas Internet, nous suggérons que vous puissiez trouver un parent ou un ami dont vous pourriez communiquer l'adresse e-mail au Bureau, de façon qu'avec son aide

vous puissiez rester informé des dernières informations, des réunions, des présentations, etc.

Restez connectés avec nous. Nous vous encourageons à consulter régulièrement le site, à participer à une réunion de groupe de soutien, à regarder le DVD, et assister à notre Forum annuel.

Nous savons, et vous savez, combien il est important de rester à jour sur la MW, de façon à être bien informé et préparé à participer à la gestion de votre maladie. Nous travaillerons encore plus pour rendre disponible l'information qui vous est nécessaire.

Le Conseil d'Administration de l'IWMF.

LE POINT DES RECHERCHES SUR LA MW

Par Tom Myers, Vice Président pour la Recherche

Deux projets financés par l'IWMF sont arrivés à leur terme au quatrième trimestre 2011. Les principaux chercheurs étaient le Dr Steven P. Treon du *Dana-Farber Cancer Institute* et le Dr Stephen Ansell de la *Mayo Clinic* à Rochester.

Le séquençage complet du génome (WGS) de 30 patients MW fut particulièrement notable car c'est la première fois que ce procédé a été utilisé pour notre maladie. Le WGS est un procédé de laboratoire qui détermine la séquence complète de l'ADN d'un individu et recherche toutes les altérations génétiques de l'ADN qui peuvent affecter notre susceptibilité au cancer et à d'autres maladies. Le résultat du projet est que 90% des patients ont la même mutation du gène MYD88. Cette découverte va conduire à identifier les agents qui interagissent avec ce gène muté, en espérant aboutir à des traitements efficaces de la MW.

Le projet du Dr Ansell étudiait les effets de diverses cytokines (protéines impliquées dans la signalisation cellulaire) sur la production et la croissance des cellules MW. L'étude a déterminé les voies de signalisation par lesquelles les cytokines interagissent pour stimuler la production d'IgM, et l'équipe du Dr Ansell croit avoir identifié les protéines qui se situent au début de la chaîne de signalisation. Ces cytokines, appelées STAT5a et STAT5b, sont les sujets d'un nouveau projet débutant en 2012 et s'étendant jusqu'en 2014. Le projet élucidera les mécanismes par lesquels ces cytokines fonctionnent. De plus, les techniques d'interruption du processus de production d'IgM seront explorées en vue de fournir de nouvelles méthodes de traitement de la MW.

Le Dr Siegfried Janz de l'Université de l'Iowa poursuit ce qui paraît être un projet fructueux pour développer un mo-

dèle de souris transgénique MW. Une souris transgénique est génétiquement modifiée pour développer des tumeurs qui se comportent de façon similaire à celles produites par les humains, et peut transmettre les caractéristiques tumorales à sa descendance. Le Dr Janz a croisé trois lignées de souris, chacune possédant le potentiel de contribuer à développer la MW, et la nouvelle lignée résultante possède plusieurs caractéristiques de la MW, incluant des tumeurs lymphoplasmocytaires dans les ganglions lymphatiques et la rate, ainsi qu'une production accrue d'IgM. Son projet, qui s'achève le 31 juillet 2012, continue à vérifier que la souris est représentative de la MW. Des souches de ce modèle de souris seront disponibles dans un laboratoire commercial pour les chercheurs du monde entier. L'existence d'un modèle de souris MW facilitera l'étude de nouveaux agents de traitements avant leur emploi chez les patients.

Le projet du Deeley Cancer Centre de Victoria, British Columbia, s'est aussi achevé fin 2011. Il avait été entièrement financé par la Fondation IWMF du Canada et visait à développer différentes techniques pour identifier des séquences de gènes spécifiques de tumeur et des lymphocytes T réactifs de patients MW, conduisant à de possibles immunothérapies (vaccins) pour la MW. Bien que plusieurs techniques de développement du processus aient été validées, aucune séquence tumorale spécifique n'a été identifiée. En raison de la découverte par l'équipe du Dr Treon du gène muté MYD88 chez les patients MW, les chercheurs canadiens ont fait la demande d'une extension sans frais du projet. Avec une cible de vaccin connue, ils croient pouvoir réussir dans leur approche.

Enfin, le conseil d'administration de l'IWMF a approuvé le financement d'un nouveau projet au *Dana-Farber Cancer Institute* sous la direction du Dr Abdel Kareem Azab. Ce projet postule que les cellules MW de la moelle osseuse

sortiront des régions hypoxiques (ayant de bas niveaux d'oxygène,) et migreront dans d'autres régions de la moelle, et que l'inhibition de cette réponse conduira à une suppression de la dissémination tumorale.

COMMENTAIRES DE PARTICIPANTS A L'ED-FORUM DE L'ANNEE DERNIERE

- « J'ai aimé rencontrer des patients atteints de la même maladie que moi »
- « Les médecins ont été tellement gentils de parler avec nous de nos questions personnelles, c'était comme d'avoir un second avis ! »
- « Inestimable pour les primo participants ! Sachant que 50% de ceux qui assistaient au Forum furent réellement aidés, comme ce fut mon cas ! »
- « Entendre les succès des traitements et les progrès de la recherche valait le déplacement – maintenant j'ai de l'espoir ! »
- « Comme d'habitude, le panel « Demandez au docteur » fut l'apothéose du week-end ! »

VIVRE AVEC LA MW : DIX-SEPT ANNEES ET TOUJOURS VAILLANTE

Par Marguerite Regan, Ph.D.



Marguerite Regan et son nouveau chien, le chanceux Cabby, récemment adopté dans un chenil.

Le Dr Marguerite Regan, qui habite dans les environs de Washington D.C., a été diagnostiquée de la MW en 1995, à l'époque où Arnold Smokler, le fondateur de l'IWMF, avait formé le groupe de soutien initial : en réunissant un petit groupe de patients MW dans sa maison. Dix sept années plus tard, le Dr Regan raconte les traitements qui lui ont permis de poursuivre sa

carrière et de partager sa sagesse en conseillant ceux qui sont concernés par un diagnostic de MW.

En janvier 1995, j'ai consulté mon interne pour ce que je pensais être des symptômes liés à la vésicule biliaire. Elle expédia mon sang au laboratoire pour analyses. Au labo, ils furent incapables d'interpréter les résultats. Elle fit un autre test ; les résultats s'avèrent également impossibles à interpréter. Elle évoqua mon cas avec un collègue hématalogue qui pensa posséder la réponse.

Le 9 février 1995, j'eus une biopsie de moelle osseuse. Lorsque j'émergeai de l'anesthésie, l'hématologue m'informa que j'avais une macroglobulinémie de Wal-

denström et qu'il me fallait réexaminer mes projets d'avenir. A l'époque, la MW avait un pronostic vital de cinq ans. Je suis alors allée au *Johns Hopkins Hospital* de Baltimore pour un second avis. Hopkins avait un centre de transplantation médullaire et les hématologues me suggérèrent de « supprimer tous mes facteurs de risques et d'opter pour une greffe ». A l'époque, j'étais en suivi sans traitement, les greffes médullaires présentaient un risque élevé de mortalité et leur utilité pour la MW était douteuse. Après discussion avec mon hématologue, j'ai décidé de ne pas subir de greffe. J'ai également adopté un chien pour affirmer mon intention de vivre, et il fut un bon compagnon durant les périodes de traitement.

On m'avait donné le nom d'Arnold Smokler comme celui de quelqu'un qui avait la MW et qui avait fait des recherches à ce sujet. Arnie était en train de réunir un groupe de soutien, j'ai alors participé à deux ou trois réunions chez lui. Nous étions probablement quatre ou cinq au début.

Arnie avait compilé une abondante information sur la MW et c'était bon de savoir que je n'étais pas seule. Plus tard, Arnie et son épouse partirent en Floride et Sarasota devint le centre d'information pour la MW.

Mon suivi sans traitement cessa en 1999, lorsque je fus traitée avec Cladribine (2CdA). Je fus en rémission jusqu'en été 2004, lorsque j'eus quatre sessions de Rituxan. Cette rémission s'acheva en mai 2010 où je reçus a nouveau quatre sessions de Rituxan

Au cours de ces dix-sept années j'ai exercé mon activité professionnelle (chez EMI Envision) comme directrice des programmes d'études de simulations pour les étudiants, de l'école primaire jusqu'à l'université et comme Doyen des affaires académiques chargée de l'accréditation. J'ai voyagé dans de nombreuses villes aux Etats-Unis en donnant des conférences, et aussi à l'étranger, à Mexico, en Jamaïque, en Irlande, et j'ai pris du plaisir en vacances. Je projette de voyager de nouveau cette année. Bien qu'officiellement « retraitée » depuis janvier 2011, je viens de signer avec ma compagnie un nouveau contrat de consultant qui va jusqu'en 2014, et je continue à y travailler.

Je vais maintenant devoir être traitée une fois de plus pour la MW. Je vais pouvoir rechercher un second avis sur la meilleure combinaison de médicaments, et en discuter avec l'hémato-oncologue qui me suit depuis dix-sept ans. La vie avec la MW continue. J'ai aussi adopté un autre chien.

Les leçons les plus importantes que j'ai apprises durant ces dix-sept années :

- Considérer la MW comme une maladie traitable, pas comme la fin du jeu.
- Prenez un second ou un troisième avis si nécessaire et trouvez le meilleur médecin pour vous traiter.
- Soyez votre propre avocat. Maintenez votre dossier médical à jour à partir du diagnostic.
- Continuez à travailler si vous en êtes capable. J'ai travaillé à plein temps durant la plupart des traitements (au *Lombardi Cancer Center du Georgetown University Medical Center*), et c'était une diversion bienvenue.
- Entourez vous de gens aimant la vie et écarterez vous des gens négatifs.
- Réunissez votre groupe de soutien, qu'ils soient des familiers, des amis, des collègues, des chiens, des chats.
- Diversifiez vos centres d'intérêts avec des projets créatifs et des passe-temps.
- Informez-vous sur la MW mais n'en faites pas une idée fixe.
- Rejoignez un groupe de soutien mais souvenez vous que chacun peut avoir des symptômes différents.
- Conservez votre sens de l'humour, c'est un atout important pour gérer toute maladie et les relations avec les personnels soignants.

Ne vous focalisez pas sur les « Et alors, si... », mais restez dans le présent et saisissez le jour qui passe.

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Par Sue Herms, Editrice associée

Velcade obtient l'agrément pour une injection sous-cutanée – Millenium Pharmaceuticals a annoncé que la FDA avait approuvé la méthode d'administration sous-cutanée de bortezomib (Velcade). L'approbation s'est appuyée sur les résultats d'une étude randomisée de Phase III menée avec des patients atteints d'un myélome multiple. L'étude, qui avait deux bras, a comparé Velcade sous-cutané à Velcade intraveineux - les patients recevant en sous-cutané ont obtenu un taux global de réponse de 43% et un taux de réponses complètes de 7%, ceux recevant en intraveineuse obtenant un taux de réponse global de 42% et un taux de réponses complètes de 8%. Le profil de sécurité était similaire dans les deux bras ; cependant, des différences furent observées dans l'incidence des neuropathies périphériques (NP). Dans le bras sous-cutané, 6% des patients ont éprouvé des NP de grade 3 ou supérieur, comparé à 16% dans le bras intraveineux. Dans le bras sous cutané, 38 % des patients ont éprouvé des NP de tous grades, comparé à 53% des patients dans le bras intraveineux.

La FDA supprime l'exigence de prétraitement pour Zevalin – *L'U.S. Food & Drug Administration* (FDA) a supprimé son exigence de bioscan (*pet-scan corps entier*,

ndt) avant traitement thérapeutique avec Zevalin, qui est une radioimmunothérapie combinant un anticorps monoclonal avec un radio-isotope. Zevalin a initialement été approuvé pour traiter les patients atteints de lymphome folliculaire. La suppression du Bioscan en tant que composant du traitement a changé la façon dont Zevalin sera dorénavant administré. Avant cette décision, les patients recevaient une injection intraveineuse de rituximab, suivie par une dose diagnostique de Zevalin, et un scan de l'ensemble du corps dans un centre d'imagerie nucléaire. Durant les jours suivants, deux images supplémentaires du corps entier étaient prises pour suivre le cheminement de la dose diagnostique dans l'organisme, et une semaine plus tard le patient retournait pour la seconde perfusion de rituximab suivie par la dose thérapeutique de Zevalin. Le retrait d'obligation du scan élimine la dose diagnostique et les imageries ; dorénavant les patients traités avec Zevalin recevront deux perfusions de rituximab suivies de Zevalin.

Une nouvelle étude présentée sur l'incidence et les tendances d'évolution de la MW aux USA - Une étude de population des patients MW menée par le *MD Anderson Hospital* a examiné l'incidence géographique et les ten-

dances d'évolution de la maladie aux USA. Vingt années de données du programme SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) du *National Cancer Institute* ont été utilisées pour cette étude statistique. Sur les 95.797 cas de lymphomes non-hodgkiniens diagnostiqués entre 1988 et 2007 dans 9 registres SEER, 1835 étaient de nouveaux cas de MW. L'âge médian lors du diagnostic était de 73 ans, et l'incidence globale était de 0,38 cas par 100.000 personnes et par an. L'incidence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes et plus élevée chez les types Caucasiens que chez les Américains d'origine africaine ou d'autres origines. L'incidence annuelle croît avec l'âge, et les accroissements annuels les plus significatifs ont été vus dans le groupe de blancs âgés de 70 à 79 ans, et dans trois registres de régions géographiques différentes – Seattle, Detroit, et Connecticut.

Une Cour d'appel des Etats de l'Ouest décide d'autoriser le paiement des donneurs de cellules souches du sang circulant – La décision d'une Cour d'appel fédérale pourrait faciliter la recherche de donneurs histocompatibles pour des greffes allogéniques de patients atteints de cancers hématologiques. La Cour d'Appel du Neuvième Circuit (*Cour d'appel fédérale américaine devant laquelle sont interjetés les appels en provenance de 15 Cours d'appel de districts, dont la Californie* ndt) a déclaré qu'une loi fédérale prohibant le paiement de dons d'organes ne s'appliquait pas aux cellules souches extraites de la circulation sanguine. Le *National Organ Transplant Act* de 1984 classe la moelle osseuse comme un organe pour lequel un paiement est interdit mais ne condamne pas les rétributions pour le sang, le sperme ou les ovules. La déclaration dit qu'une rétribution pourrait dorénavant être autorisée dans les états de l'Ouest couverts par le Neuvième Circuit, cependant la décision ne s'applique pas encore aux cellules souches directement prélevées dans la moelle osseuse.

Amgen projette de développer des médicaments génériques – Amgen, une entreprise de biotechnologie, projette de développer des versions génériques de quelques médicaments parmi les plus vendus et fait équipe avec Watson Pharmaceuticals, un fabricant leader de génériques. Bien qu'Amgen n'ait pas spécifié les médicaments qu'il développerait, les candidats les plus probables seraient les produits vendus par Roche et sa filiale Genentech – Herceptin pour le cancer du sein, Rituxan pour les lymphomes et Avastin pour différents cancers. Etant donné que la loi de 2010 révisant le système de santé US fait obligation à la FDA de développer des règles d'agrément de ce type de médicaments – appelés **biosimilaires** – et que la réglementation n'est pas sortie, il y a encore des incertitudes sur l'étendue des essais cliniques à effectuer avant que les biosimilaires puissent recevoir l'agrément. Ces médicaments pourraient être mis sur le marché aux Etats-Unis vers 2018 ou 2019, à l'expiration des brevets ; dans certains autres

pays, ces médicaments pourraient être disponibles plus tôt.

Navitoclax en essai de Phase I pour le CLL – Un rapport portant sur une étude commune Australie-USA a exposé les résultats de l'utilisation de navitoclax (ABT-263) pour la leucémie lymphoïde chronique (CLL). Ce médicament inhibe BCL2 et les protéines associées, et cette étude de Phase I incluait 29 patients CLL réfractaires ou en rechute qui ont reçu navitoclax durant 14 ou 21 jours. Parmi ces patients, 35 % ont obtenu une réponse partielle. La durée médiane de traitement fut de 7 mois et la médiane de survie sans rechute fut de 25 mois. La thrombocytopénie fut la cause majeure de toxicité limitant les doses et s'avéra dose-dépendante (*la toxicité diminue quand on diminue la dose de médicament* ndt). Une dose de 250 mg/jour en continu a été déterminée comme optimale pour la future étude de Phase II.

Un traitement expérimental renforce la réponse immunitaire dans les thérapies contre le cancer – Idera Pharmaceuticals a présenté les résultats d'un modèle animal de traitement appelé IMO-4200, destiné à stimuler les réponses immunitaires médiées par les récepteurs Toll-like TLR7 et TLR8 qui sont exprimés chez l'homme dans les cellules dendritiques, les lymphocytes B, les monocytes et les macrophages. (*Famille de récepteurs parmi les plus anciens composants du système immunitaire, les Toll Like Receptors (TLR) contrôlent de multiples aspects de la réponse immunitaire à la fois innée et adaptative.* ndt). Ce traitement, lorsqu'il est administré en combinaison, renforce l'activité anti-tumorale d'ofatumumab, de rituximab et de bortezomib, ainsi que des thérapies cytotoxiques comme fludarabine et bendamustine.

Un nouvel inhibiteur du protéasome testé sur le myélome multiple – Un inhibiteur du protéasome expérimental, dénommé MLN9708, a été bien toléré par les patients et a provoqué une réduction marquée de la protéine monoclonale au cours du premier cycle thérapeutique d'une petite étude avec des patients atteints de myélome multiple. MLN9708 est un agent de la même famille que bortezomib (Velcade), mais il pénètre mieux les tissus, est donné oralement, et semble causer des neuropathies périphériques de degré moindre.

Micromet étend le développement de Blinatumomab – Micromet a annoncé qu'il entraînait dans un CRADA (*Cooperative Research and Development Agreement, Accord de coopération Recherche et Développement*, ndt) avec le *National Cancer Institute* (NCI) pour étendre le développement de blinatumomab, également appelé MT103, le produit leader de la compagnie. Blinatumomab est le premier d'une nouvelle classe d'agents appelés anticorps BiTE, conçus pour utiliser les cellules T afin de tuer les cellules cancéreuses exprimant CD19. Selon les termes de l'accord, le NCI et Micromet collaboreront dans une série d'essais cliniques pour évaluer l'efficacité et la sécurité de blinatumomab comme traitement de première ligne pour les patients âgés atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë, ou pour les patients nouvellement diagnostiqués atteints de la même maladie ou de la MW. Micromet est dans un processus d'acquisition par Am-

gen, une compagnie de biotechnologie qui pourrait être en meilleure position pour accélérer le développement et la commercialisation des anticorps BiTE.

Une étude italienne examine les seconds cancers chez les patients MW – Une étude multicentrique italienne a examiné les risques de second cancer chez 230 patients MW et a comparé leur incidence avec une population de contrôle de même âge et de même sexe. Le risque global de second cancer dans la MW est 1,69 fois plus élevé que celui de la population de contrôle. Les patients MW présentaient un risque accru de lymphome à grandes cellules B, de syndrome myélodysplasique/leucémie myéloïde aiguë, et de cancer cérébral. La dimension de l'échantillon n'a pas permis de tirer des conclusions fermes concernant l'effet de la thérapie sur le développement de seconds cancers.

Un essai de Phase II compare Obinutuzumab (GA101) à Rituximab – Un essai de Phase II comparant rituximab à l'anticorps monoclonal expérimental obinutuzumab chez les patients en rechute de lymphome non-hodgkinien (NHL) a montré une tendance à plus de réponses avec le nouvel agent. Obinutuzumab, aussi dénommé GA101, est un nouvel anticorps anti-CD20 qui a été conçu pour interagir plus efficacement avec le système immunitaire, de façon à induire une réaction immunitaire plus forte contre les cellules du lymphome. Le taux de réponse global fut de 44,6% pour le GA101 contre 33,3% pour rituximab, et le taux de rémission

complète dans le bras GA101 fut de 12,2% contre 5,3% pour rituximab. La sécurité des deux agents était comparable, bien que les patients sous GA101 aient eu plus de réactions temporaires aux perfusions et une fréquence plus élevée de toux modérée. Des essais de Phase III sont en cours pour tester GA 101 en tant que thérapie initiale pour les patients NHL.

Carfilzomib paraît prometteur pour les patients avec un myélome multiple – L'agent expérimental Carfilzomib a donné des taux de réponses prometteurs en combinaison avec Revlimid (lenalidomid) et une faible dose de dexaméthasone lors d'une étude de Phase II pour les patients récemment diagnostiqués d'un myélome multiple. Au cours d'une étude portant sur 53 patients nouvellement diagnostiqués, 94% ont obtenu une réponse partielle après avoir reçu un cycle des trois agents en combinaison. Après douze cycles ou plus, tous les patients de l'étude ont eu de très bonnes réponses partielles, définies comme des réductions de 90% de la maladie. De plus, la plupart des patients furent capables de conserver le programme de doses initial sans développer de neuropathies. Carfilzomib appartient à une nouvelle génération d'inhibiteurs du protéasome.

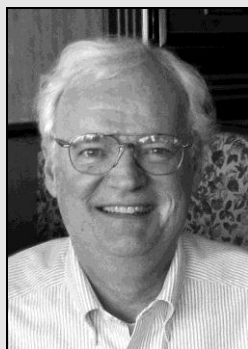
L'auteure exprime sa gratitude à Arlene Carsten, Peter DeNardis, Mike Dewhirst, Gareth Evans, John Paasch, Colin Perrott, Howard Prestwich, Wanda Huskins et Bert Wisheau pour la diffusion de nouvelles intéressantes à la communauté IWMF-Talk. L'auteure peut être contactée à suenchas@bellsouth.net pour questions ou compléments d'information.

PHILADELPHIE ACCUEILLE L'ED FORUM 2012

Vous aimerez Philly !

- Admirer Van Gogh au Musée
- Regarder les basketteurs des Phillies
- Découvrir Liberty Bell, la Cloche de la Liberté
- Vous promener dans le Philadelphie Historique

AMBITION SATISFAITE !



Félicitations à notre adhérent IWMF et patient MW John McCann qui, après son diagnostic en 2004 et un traitement en 2005, décida d'entreprendre « quelque chose qu'il avait toujours dit vouloir faire », à savoir écrire « la grande nouvelle Américaine ». Sept années plus tard, John n'a pas seulement achevé son œuvre intitulée *Other than Honorable* (littéralement : « Autrement qu'honorable »... ndt), mais il a récemment signé un contrat pour la publication dans l'année de ce roman policier qui se situe en 1983 à Philadelphie, « mélangeant beaucoup de politique, de crime organisé et d'idylles sentimentales. »

Alors que le temps et les critiques diront si John a effectivement satisfait son ambition d'écrire LA grande nouvelle Américaine, nous pouvons tous applaudir son succès, car il a réalisé un exemple admirable de survie avec la macroglobulinémie de Waldenström.

Retraité en 2009 après quarante années de service dans divers postes de management et d'encadrement au service du gouvernement des Etats-Unis, John vit à Buckingham, PA. Son diagnostic de MW fut la conséquence de l'exposition aux pesticides au Vietnam où, en tant qu'objecteur de conscience, il servit comme infirmier (1970-1971). John exprime sa gratitude envers Jerry Fleming, maintenant décédé, pour l'avoir guidé dans la procédure entreprise auprès du Department of Veterans Affairs (*équivalent du Ministère des Anciens Combattants*, ndt)

Other Than Honorable sera publié en édition reliée par BlackRoseWriting en juin, la version eBook suivant rapidement.

ECHOS DE LA TALK-LIST

Par Mitch Orfus

Une des nombreuses choses que l'on peut dire à propos de l'hiver, c'est que la plupart d'entre nous passe un petit peu plus de temps à l'intérieur. Ceci pourrait signifier plus de temps sur l'ordinateur que durant les autres saisons, contribuant peut-être à un niveau si élevé d'activité sur la Talk-List. La base des lecteurs est également en augmentation, ajoutant à la diversité et à la fréquence des opinions. Avec une population excédant maintenant 1200 lecteurs et (malheureusement, il y a toujours des nouveaux dans notre monde) qui s'accroît quotidiennement, il y a plus de personnes que jamais sur la Talk-List, demandant et offrant un soutien aux autres, à propos de tous les aspects imaginables

de la MW. Ce qui suit est un résumé de quelques uns des plus fréquents thèmes évoqués durant l'hiver 2011-2012.

Grefe de cellules souches

La greffe est un parcours controversé dans la MW. Il y a des « success stories » avec la greffe autologue et une expérimentation avec la greffe allogénique. Les médecins de **Liane Cochran-Stafira** estimèrent qu'il était important de lui faire une greffe précocement, avant qu'elle subisse trop de traitements, de façon à qu'ils puissent collecter suffisamment de cellules. Ainsi, Liane eut un traitement de 2CdA, qui fut suffisant pour réduire sa charge tumorale

avant de procéder à la collecte. Il y eut assez de cellules déprimées. **Colin Perrott** dit qu'il peut être trop tard pour collecter presque en un clin d'œil, et qu'il n'y a pas de point de démarcation entre « bon » et « mauvais » pronostic pour une greffe autologue. Il croit vraiment que le résultat indique que les patients avec un « bon » pronostic réussiraient mieux avec les traitements conventionnels. Si vous saviez d'avance que vous répondriez remarquablement à une greffe autologue, alors Colin dit que vous opteriez pour la greffe. Etant donné que les traitements successifs réduisent progressivement les chances de succès d'une collecte de cellules souches, une collecte précoce est une mesure avisée pour offrir plus d'options au patient. La conclusion d'une étude publiée citée par Colin est que « la greffe autologue est une procédure envisageable chez les patients jeunes avec une MW avancée. Elle ne devrait pas être proposée aux patients avec une maladie chimio résistante et à ceux ayant reçu plus de trois lignes de traitements ». **Peter DeNardis**, resta sur la touche à propos des discussions sur les greffes, et se demanda s'il n'était pas trop prudent. Après chaque traitement « réussi », Pete est soulagé de voir ses symptômes se résoudre et s'interroge sur la sagesse de tenter le sort... particulièrement avec des IgM à un niveau indétectable, et tous les autres paramètres sanguins normaux. Pourquoi endurer les rigueurs d'une greffe, sans parler du temps d'inactivité, sans percevoir d'argent ? Pourquoi s'aventurer au pays des greffes autologues ? Est-ce (se demanda-t-il plus tard) un faux sentiment de sécurité compte tenu de son état actuel ? Où devrait-il attendre une autre rechute et alors décider ? **Jeff Atlin** cita une autre étude rapportant que le caractère indolent et le profil génétique favorable devraient faire de la MW un trouble idéal pour une greffe autologue avec un taux de réponse durables élevé. L'étude a conclu que la greffe allogénique devrait être pratiquée seulement dans le contexte d'un essai clinique ou lorsque les autres options de chimiothérapies ont été épuisées.

Crampes dans les jambes

Les crampes dans les jambes sont des nuisances courantes, et souvent les pires en termes de qualité de vie. **Hank Stuppi** a écrit au sujet de crampes aux jambes intolérables qu'il a éprouvées durant son dernier traitement de 4 cycles de Rituxan. Ironiquement, le post de Hank parut juste deux semaines après avoir posté un message à propos de « la meilleure perfusion qu'il ait jamais eue », dans lequel il expliquait comment pour la première fois en 27 perfusions de Rituxan, il évita les tremblements en étant pré-médicalisé avec Demerol (*demerol est un narcotique analgésique opiacé employé dans le traitement de la douleur, équivalents français : fentanyl, dolosal.* ndt). Hank désirait nous informer qu'il n'avait pas été aussi chanceux durant ses deux dernières perfusions en dépit de la pré-médication Demerol. Il eut encore des tremblements, mais arrêta temporairement le Rituxan et prit plus de Demerol. Les tremblements cessèrent dans les dix minutes, et il put continuer la perfusion à 25 mL/h, revenant doucement par paliers réguliers de 25 mL/h jusqu'à un maximum de 125 mL/h.

Tout cela contribua à faire une très longue journée ! D'insupportables crampes dans les jambes rendirent extrêmement problématiques pour Hank ses 5 dernières perfusions. Hank s'éveilla 5 ou 6 fois durant ces perfusions avec de terribles crampes et, à cause du Demerol, il ne pouvait pas se lever ou se mettre en appui sur ses jambes pour soulager la douleur. Rien ne put l'aider et il fallut attendre que ça s'arrête tout seul. **Jim Streeby** répondit qu'il avait eu des expériences analogues à celles de Hank, avec une augmentation de la sévérité des crampes au fil du temps, et il croit qu'on ne peut les faire cesser qu'en se levant, en marchant, en sautant, plusieurs fois par nuit si nécessaire. Le médecin de famille de Jim lui a dit que les gens athlétiques en semblaient moins souvent affectés. Aussi peut-être que ces crampes ne sont pas un problème d'électrolytes mais plutôt un trouble neurologique ? **Chaz**, de Cleveland, décrit des crampes insidieuses, au cours de l'hiver dernier et au printemps, durant ses traitements FCR (fludarabine, Cytoxan et rituxan). Les muscles se raidissent lentement, provoquant une rotation interne du pied, du mollet puis de la cuisse avant que la douleur ne frappe réellement. Un étudiant en yoga de Chaz avait les mêmes crampes et suggéra de prendre une cuillère à thé de moutarde. Assez surprenant peut-être, Chaz commença à le faire, et cela sembla marcher. Bien sûr (ajouta-t-il) sauter dans l'escalier, et dans la cuisine vers le réfrigérateur, puis remonter l'escalier vers la chambre était probablement l'ingrédient le plus efficace de ce traitement ! Six mois après la fin du FCR, les crampes de Chaz avaient disparu. **Betty McPhee** ajouta qu'elle avait aussi de terribles crampes, qui avaient même débuté avant de prendre Rituxan. Betty trouve que le magnésium aide, ainsi que la quinine existant dans le tonic Schweppes. Betty croit également qu'il est important de rester hydraté. Plus récemment, elle a contrôlé ses crampes aux jambes ressenties après un verre de vin, qui chez elle annonce presque toujours des crampes nocturnes.

Rituxan

Le Rituxan est un sujet toujours populaire, étant donné qu'il a représenté la première percée dans l'ère nouvelle des anticorps thérapeutiques de la fin des années 90, et qu'il demeure un traitement efficace énormément répandu. **Greta Cooper** a récemment achevé six cycles de Rituxan plus chimiothérapie, avec une réponse complète et une réduction d'IgM de 75 g/L à 3 g/L. L'oncologue de Greta n'envisage pas continuer avec une maintenance Rituxan, mais simplement des contrôles bimestriels. Contrastant avec cette approche de non-intervention, elle a noté que de nombreux participants à la Talk-List recevaient une maintenance Rituxan après un premier traitement, et elle désirait être certaine de comprendre les résultats de façon à ne pas laisser passer un bénéfice thérapeutique potentiel. Greta a trouvé des opinions contradictoires dans la littérature récente. Par exemple le *Dana-Farber Cancer Institute* semble croire que la maintenance-R fonctionne alors que la Mayo Clinic ne la recommande pas. Elle demanda si quelqu'un pouvait clarifier. **Art Mulholland** répondit qu'il

venait juste d'achever un traitement bendamustine et Rituxan. La charge tumorale de sa moelle osseuse a diminué de 70% à un niveau à peine mesurable, ses IgM de 23g/L à 6,3 g/L, et semblent continuer à baisser. Préalablement, une fatigue sévère avait augmenté, comme sa neuropathie périphérique. Sur le conseil de son oncologue de la Rush University Medical Center de Chicago, Art a commencé une maintenance Rituxan bimestrielle, qui va se poursuivre durant les deux prochaines années. **Carl Graf** écrit qu'il avait eu pas moins de 26 traitements entre janvier 2004 et mai 2011. Rituxan semblait bien fonctionner mais son oncologue l'avertit qu'il pouvait rechuter dans l'avenir, lorsqu'un agent unique pourrait ne plus agir. Puis, dit Carl, il se retrouva « au pied du mur ». Rituxan n'agissait plus du tout. Son hémoglobine ne pouvait remonter au dessus de 8,2 g/dL, et ses IgM ne pouvaient redescendre au dessous des 40g/L. Après consultation d'un spécialiste MW, Carl débuta un programme de six cycles de Cytoxan et Rituxan, qui s'acheva en novembre 2011. Bien que ses résultats d'analyse sanguine ne soient pas au mieux à cause du Cytoxan, l'hémoglobine de Carl est montée à 9,5g/dL et ses IgM sont descendus à 30g/L après quatre cycles. **Anita Lawson** dit qu'après son épisode malheureux avec Velcade en 2007, elle a débuté une maintenance Rituxan au début 2008 : une fois par semaine durant quatre semaines, une fois par mois durant six mois, puis deux fois par mois pour deux cycles. A ce moment les assurances changèrent, elle ne put assumer le partage des frais deux fois par mois, et changea pour un rythme trimestriel depuis le début 2008 jusqu'à la fin 2010, ses IgM étant alors remontés et ses ganglions lymphatiques plus dilatés que d'habitude. Elle débuta alors une combinaison bendamustine et Rituxan en janvier 2011. Elle en a terminé et se trouve maintenant « sans maintenance », mais ses trois années sous Rituxan maintinrent ses IgM entre 19 et 21g/L, jusqu'à ce qu'il cesse d'être efficace. **Linda Garding** suit actuellement un programme de maintenance Rituxan, tous les deux mois pendant deux années. Cela succède à six mois de chimiothérapie RCP (Rituxan, Cytoxan et prednisone). Jusqu'à maintenant il n'y a eu aucun effet négatif. Après quatre de ces traitements au seul Rituxan, ses IgM sont descendus à 10,14g/L et tous les autres paramètres sanguins sont normaux. **Sue Pruce** reçoit actuellement une maintenance Rituxan tous les deux mois. Elle avait eu précédemment six cycles de BDR (bendamustine, Rituxan et dexaméthasone) débutant en janvier 2010 lorsqu'elle fut initialement diagnostiquée. Cependant, en raison de neuropathies périphériques et de douleurs nerveuses, elle-même et son oncologue ont décidé d'arrêter en janvier 2011, et de passer à la maintenance Rituxan. Ses IgM descendirent de 64,10 g/L à environ 22g/L en fin de traitements BDR et avec la maintenance sont maintenant autour de 18G/L. L'hémoglobine, de 8g/dL lors du diagnostic, est maintenant stable, à 12g/dL. L'envahissement tumoral de la moelle osseuse de Sue qui était de 55%, est maintenant descendue à 10%. Elle n'a eu aucun problème avec les perfusions, à l'exception de la prémédication Benadryl qui la fit trembler, comme si elle pouvait sauter » hors de sa

peau ». Sue prend Xanax ((*benzodiazepam, destiné au traitement des troubles de l'anxiété* ndt) avant les perfusions et s'assure d'avoir le Benadryl (*antihistaminique, non distribué en France où on prescrit souvent Polaramine* ndt) mélangé à une solution de sérum physiologique perfusée lentement avant le Rituxan. Alors que ses neuropathies périphériques n'ont pas encore diminué, elle conserve espoir.

Prednisone et Dexaméthasone (Decadron)

Carl Graf demanda de l'aide afin de comprendre pourquoi la plupart de nos traitements MW recommandent d'utiliser decadron, prednisone et d'autres corticostéroïdes, en conjugaison avec les agents de chimiothérapie. Carl comprend qu'ils soulagent les souffrances d'origines inflammatoires, mais, lorsque celles-ci ne sont pas un facteur déterminant du traitement, quels sont les bénéfices de ce traitement ? Carl précisa qu'il devint surexcité les quelques fois où l'un d'entre eux fut utilisé, et qu'il opta en conséquence pour leur suppression. Son hématologue dit qu'il pouvait réduire la dose ou même l'éliminer car cela ne réduirait pas la synergie des agents de la chimiothérapie, dans son cas Cytoxan et Rituxan. **Eunice Johnson** dit que lorsqu'elle fut diagnostiquée en 2004 et refusa tout traitement, son hématologue lui dit de prendre au moins le prednisone. Eunice ayant aussi été diagnostiquée d'une anémie hémolytique auto-immune, on lui dit que le prednisone réduirait le tendance de ses globules rouges à s'autodétruire, et aurait de plus une action contre son lymphome. Finalement, elle prit cet « ennemi familial » et eut trois épisodes de surexcitation sur une période de deux années. Son hémoglobine progressa de 5,7g/dL à 8,9 g/dL, mais ses IgM continuèrent à évoluer dans la mauvaise direction. En 2008, Eunice prit du Decadron durant quatre jours consécutifs dans une tentative de traiter la MW sans entamer une vraie « chimio ». Ce fut malheureusement inefficace. En tant que constituant de la chimiothérapie qui suivit, Eunice eut un stéroïde préparatoire avec les perfusions de chimio, puis du prednisone oral les jours 2 à 5, pour chacun de ses huit traitements. Elle croit que c'était autant pour son effet anti-cancer que pour réduire les réactions allergiques et les nausées.

Neuropathies périphériques (NP)

Les neuropathies sont un problème trop commun à tous, qui provoque beaucoup de souffrances dans notre communauté. **Greta Cooper** a demandé quels traitements fonctionnaient le mieux pour réduire les NP et mentionna les suivants : Neurontin ou Lyrica seul ; Neurontin ou Lyrica plus des analgésiques (analgésiques sans ordonnance, antalgiques prescrits, patches anti-douleurs) ; Neurontin ou Lyrica plus antidépresseur tricyclique (par exemple amitriptiline) ; Neurontin ou Lyrica plus duloxetin (par exemple Cymbalta) ; ou antalgiques, antidépresseurs tricycliques, duloxetin, opioïdes, etc., seuls. **Catherine Calahan** dit qu'elle trouvait les doses élevées de Lyrica supérieures à Neurontin dans la gestion de la douleur. Elle prend aussi Cymbalta (dans un autre but) et n'a vu aucun effet secondaire en regard de sa NP. Catherine ajouta que,

après plusieurs années de neuropathies dans les jambes, elle a eu quels retours de sensations, sans cause apparente. **Brett Blakesly** ajouta que ses neuropathies empiraient aussi progressivement et échangea avec d'autres correspondants de la Talk-List qui recommandaient des plasmaphérèses. Brett essaya et cela lui apporta un soulagement, bien que seulement temporaire. Le neurologue de Brett pense que le rebond d'antigènes qui cause le problème peut être stoppé ou réduit avec une maintenance Rituxan. **Fay Langer** (une patiente avec cryopathies) dit que lorsqu'elle avait des plasmaphérèses, l'équipe d'infirmières l'informa que les veines fonctionnaient mieux si le patient était correctement hydraté, aussi commença-t-elle à boire beaucoup d'eau la veille. Ses veines fonctionnèrent effectivement mieux.

Et beaucoup plus.

Durant les quelques mois passés, la Talk-List a traité beaucoup d'autres sujets relatifs à la MW que nous n'avons pas la place de résumer ici, avec des préoccupations comme les douleurs articulaires, la viscosité sérique, le Cytoxan, l'exposition au benzène et la bendamustine – pour n'en citer que quelques uns. Quel que soit ce dont vous souhaitez parler ou entendre au sujet de la MW, il semble qu'il y ait des camarades du voyage MW qui écouteront et donneront leur point de vue sur la Liste. S'il vous plaît, souvenez-vous que personne ne pratique la médecine sur la Talk-List. Les patients MW diffèrent les uns des autres de façon marquée, et seuls vous-même et votre médecin êtes suffisamment bien informés des variantes de votre maladie pour prendre les décisions de traitements.

Meilleure santé à tous.

SUR LA SCENE INTERNATIONALE

LE GROUPE DE SOUTIEN IRLANDAIS

Sheila Thomson a remplacé Anne Staples à la tête de notre petit groupe au cours du printemps 2011. Nous avons tenu une réunion dans la maison de Sheila le 23 octobre, avec quatre patients MW et les partenaires de deux d'entre eux. L'un des patients, notre premier membre masculin, venait d'être diagnostiqué récemment et a été très intéressé d'entendre notre histoire, comme nous l'avons été d'entendre la sienne. Nous avons parlé des annonces encourageantes du Dr Steven Treon relatives au séquençage du génome et avons convenu d'aller l'écouter au Troisième Forum International Patients sponsorisé par WMUK le 11 mars à Londres. Tous quatre, et peut-être plus, espérons y assister.



International Waldenström'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

NE MANQUEZ PAS L'ED FORUM

Le Forum éducatif 2012 se tiendra à Philadelphie du 1er au 3 juin. Vous ne voudriez pas le manquer ! Inscrivez vous maintenant pour apprendre sur la macroglobulinémie de Waldenström, grâce à des cliniciens et chercheurs exceptionnels. Les sujets programmés sont les suivants :

Les derniers développements de la génomique au Dana-Farber

La session Demandez au Docteur avec le Dr Kyle

Le Dr Gertz et sa fameuse « Causerie au jardin » actualisée

Etudes des maladies familiales au NIH (*National Institute of Health*, Institut de Santé National)

Les lymphocytes T Serial Killers

Genetics 101

Revue des traitements actuels

Progrès des lignées cellulaires

Mise à jour de la banque de tissus

Comprendre vos tests sanguins

Neuropathie périphérique

Revue des recherches et de la génétique

Gestion de la douleur

Conseils pratiques aux accompagnants

Et plus encore !

Voir le programme complet sur notre site, www.iwmf.com. Assurez vous d'assister à la session d'ouverture par groupes du vendredi après-midi pour les nouveaux diagnostiqués et les vétérans MW. Vous rencontrerez de vieux amis et en ferez de nouveaux pour toute la vie. N'attendez pas, inscrivez vous aujourd'hui. Un tarif réduit spécial pour l'Ed Forum est disponible jusqu'au 15 avril. Pour plus d'information, visitez notre site ou appelez le bureau au 941-927-4963. On se verra à Philadelphie !