

DANS CE NUMERO

Faits culminants de
L'ASH 2013 ----- P 1

Le coin du
Président ----- P 9

Des nouvelles
du Conseil
d'Administration ---- P 10

Rapport de la
Trésorière ----- P 11

Des nouvelles de la
Recherche
à l'IWMF ----- P 12

Mon Histoire
avec la MW ----- P 13

Lu sur la Talk-List --- P 15

Tour d'horizon
des Nouvelles
Médicales ----- P 17

Les Services aux
Membres ----- P 19

Collecter
des fonds ----- P 21

Sur la scène
Internationale ----- P 21

Dans la lumière
de la Torche----- P 24

FAITS CULMINANTS de l'ASH 2013

John Paasch, Comité de recherche d'IWMF
Guy Sherwood, MD, Vice-président pour Recherche de l'IWMF
Sue Herms, Administrateur IWMF, Comité de recherche IWMF

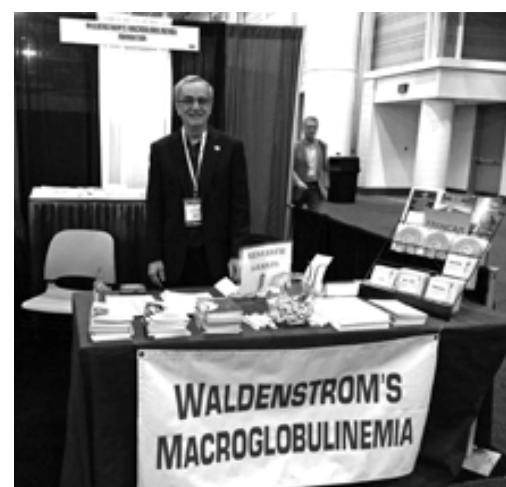
La 55ème réunion annuelle de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) s'est tenue du 7 au 10 décembre 2013, à la Nouvelle Orléans, LA. L'IWMF occupe chaque année un stand à cette conférence qui attire des centaines de cliniciens et de chercheurs, aussi bien que des exposants de sociétés pharmaceutiques, des industries de technologie médicales et des groupes de défense de patients. L'IWMF y était représentée par le Dr Robert Kyle, Administrateur et Président du Comité Consultatif Scientifique (CCS), le Président Carl Harrington et Sara McKinnie et Julie Jakicic du Bureau administratif.

Cette année un nombre plus élevé que les années précédentes d'abstracts (résumés) s'est focalisé sur la MW et en fait, six ont été choisis pour des présentations orales par le Comité de Programmation de l'ASH. Les résumés sont organisés ici suivant les sujets : Biologie fondamentale et Génétique de la MW, Diagnostic et Pronostic, MW familiale, Thérapies d'investigations les plus récentes et Expérimentations cliniques.

Note importante sur la nomenclature moléculaire : les noms des molécules biologiques sont souvent inattendus et gênants, par exemple TAK1, IRAK, TRAF6. Le lecteur est invité à accorder moins d'attention à ces noms et à prendre plutôt conscience que ces molécules sont impliquées dans une série de réactions chimiques, parfois très longues et compliquées, menant à des effets biologiques. On fait référence à de telles réactions en parlant de cascades ou de voies et on peut se les représenter comme des suites de dominos qui chutent l'un après l'autre.

BIOLOGIE FONDAMENTALE ET GÉNÉTIQUE DE LA MW

Il y a quelques années l'IWMF et la *Leukemia & Lymphoma Society* ont financé une recherche pour développer une lignée cellulaire représentative de la MW qui pourrait être partagée avec d'autres chercheurs qui veulent étudier la maladie. Le Dr Asher Chanan-Khan, maintenant basé à la Clinique Mayo, a réussi; sa lignée cellulaire est identifiée sous le nom de RPCI-WM1. Une étude multicentrique, présentée par **Kasyapa S. Chitta, PhD, et al.** du laboratoire du Dr Chanan-Khan a décrit comment les cellules de cette lignée ont été injectées par voie sous-cutanée à des souris pour créer des tumeurs qui ont sécrété la forme humaine de l'IgM. Des expériences ont évalué la pharmacodynamique d'un médicament lié au développement, le composé étiqueté X et ont démontré qu'il était efficace pour réduire la



Le Président Carl Harrington tenant le stand IWMF lors de l'ASH 2013

DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE EMERITE

Judith May

PRESIDENT

Carl Harrington

SECRÉTAIRE-TRESORIERE

Cynthia Ruhl

VICE-PRÉSIDENTS

Guy Sherwood, M.D.

Elena Malunis

Michael Sesnowitz

CONSEIL D'ADMINISTRATION

Marlyn Friedlander

Peter DeNardis

Marty Glassman

Sue Herms

Marcia Klepac

Dr. Robert A. Kyle

Ronald Yee

SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF de l'IWMF

Dr. Robert A. Kyle, Directeur

Mayo Clinic

Dr Stephen Ansell,

Mayo Clinic

Dr Bart Barlogie,

Université d'Arkansas

Dr James R. Berenson

Institut de recherche sur le myélome

et le cancer osseux

Dr Morton Coleman,

Collège Médical Weill Cornell

Dr Meletios A. Dimopoulos,

École de Médecine,

Université d'Athènes, Grèce

Dr Stanley Frankel,

Université Columbia

Dr Morie Gertz,

Mayo Clinic

Dr Irene Ghobrial,

Institut du Cancer Dana Farber

Dr Eva Kimby,

Institut Karolinska, Suède

Dr Véronique Leblond,

Hôpital Pitié Salpêtrière, France

Dr Gwen Nichols,

Hoffmann-La Roche, Ltd.

Dr Roger Owen

St James Institute of oncology

United Kingdom

Dr Sheeba Thomas

MD Anderson Cancer Center

Dr Steven Treon,

Institut du Cancer Dana Farber

Dr Marie Varterasian.

taille des tumeurs MW et le niveau d'IgM. Toute aussi importante s'est révélée l'observation que les cellules RPCI-WM1 peuvent être utilisées chez des souris pour induire la croissance de tumeurs qui imitent le modèle de la maladie clinique avec sécrétions d'IgM, faisant de ces cellules un support de valeur pour réaliser des évaluations précliniques et comparatives.

La mutation génétique MYD88 L265P, présente chez 90% des patients MW a été de nouveau le sujet de nombreuses présentations orales et d'affiches (posters) à la réunion ASH de cette année.

Anne J. Novak, PhD, et al. de la Clinique Mayo a décrit l'activation de la molécule TAK1, un composant important de la voie qui active NF- κ B, qui joue elle-même un rôle clef dans la régulation de la réaction immunitaire à l'infection et autres stimuli stressants. En utilisant des modèles de lignées cellulaires, elle a constaté qu'un complexe se forme avec MYD88 L265P et les molécules IRAK et TRAF6, qui aboutit à l'activation de TAK1 et NF- κ B. Le Dr Novak a présenté un inhibiteur de TAK1 sélectif et a constaté qu'il était capable d'interdire la prolifération des cellules dans les lignées cellulaires exprimant MYD88 L265P. Le résultat était la diminution de la croissance et de la survie de la cellule. Cette étude suggère que cibler TAK1 pourrait être une stratégie efficace pour le traitement des cellules MW qui contiennent la mutation MYD88 L265P.

Guang Yang, PhD, et al. du *Dana-Farber Cancer Institute (DFCI)* a examiné des voies commandées par la mutation MYD88 L265P, en particulier la tyrosine kinase de Bruton (BTK) la voie de signalisation qui joue un rôle crucial dans la maturation de la cellule B et la voie PI3K/AKT qui régule la croissance, la survie, la différenciation et la mobilité de la cellule ainsi que les échanges intracellulaires. La voie BTK est dirigée par MYD88. Le Dr Yang était en mesure d'identifier les voies et les protéines de signalisation affectées par la mutation MYD88 L265P et il a testé des inhibiteurs de cette voie, y compris l'inhibiteur de PI3K CAL-101 (aussi connu sous le nom d'idelalisib ou GS-1101), pour induire une forte destruction de la cellule tumorale. La combinaison de CAL-101 avec l'inhibiteur BTK ibrutinib a apporté la preuve de la destruction des cellules MW.

Mariateresa Fulciniti, PhD, et al. du DFCI, a exposé les résultats d'une étude multicentrique concernant le rôle de SP1 dans la MW. La protéine SP1, qui peut être un activateur ou un répresseur de la transcription de gène, est impliquée dans beaucoup de processus cellulaires. Le Dr Fulciniti a annoncé que SP1 est un facteur de transcription très actif, multiplié par 5,8, dans la MW. L'introduction de l'inhibiteur terameprocol (TMP) a réduit le niveau de SP1 dans des cellules MW et a interrompu la prolifération et la viabilité des cellules, interdisant également la sécrétion d'IgM. Les chercheurs ont alors observé l'effet de TMP sur la voie NF- κ B, qui présente un intérêt particulier dans la MW.



The IWMF Torch is a publication of:

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue • Sarasota, FL 34238

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

E-mail: info@iwmf.com • Website: 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.

EDITOR

Alice Riginos

ASSOCIATE EDITOR

Sue Herms

SUPPORT GROUP NEWS

Penni Wisner

CULINARY EDITOR

Penni Wisner

INTERNATIONAL CORRESPONDENT

Annette Aburdene

IWMF-TALK CORRESPONDENT

Jacob Weintraub

SENIOR WRITER

Guy Sherwood

CONTRIBUTING AUTHOR

John Paasch

PHOTOGRAPHER

Julie Jakicic

FORMATTING & PRODUCTION

Sara McKinnie

TORCH ADVISORY PANEL

Carl Harrington, Robert Kyle,

Judith May, Guy Sherwood

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.

L'activité de NF- κ B accrue au-delà du niveau nominal après l'introduction de SP1 a diminué au-dessous du niveau nominal quand TMP a été par la suite ajouté. Étant donné l'intérêt actuel pour la voie NF- κ B et les effets positifs observés avec ibrutinib, le Dr. Fulciniti a supputé les effets synergiques possible du traitement des cellules avec TMP et ibrutinib ou d'autres inhibiteurs de cette voie. Pour chaque combinaison d'inhibiteur et TMP, la prolifération des cellules MW a été diminuée de façon dose-dépendante. Ces résultats précliniques suggèrent de s'intéresser à une évaluation au moyen d'essais cliniques de TMP en combinaison avec les inhibiteurs des voies de MYD88 et NF- κ B. **Aldo Roccaro, MD, PhD, et al.** du DFCI a étudié le rôle d'une version mutée du gène CXCR4 dans la MW. La protéine CXCR4 est un récepteur membranaire situé normalement à la surface d'une cellule et qui joue un rôle dans son déplacement. La mutation CXCR4 est encore une autre mutation découverte suite à l'effort de séquençage du génome entier au DFCI, partiellement financé par l'IWMF. Cette étude multicentrique a pu déterminer que 28 % des 131 patients MW portaient la mutation, qui était également présente dans les GMSI (MGUS) à IgM, dans la même proportion, mais n'était pas du tout ou très faiblement présente dans les autres formes de lymphome évaluées.

Après l'injection à des souris de cellules MW qui, portaient soit le CXCR4 muté, soit la version non mutée, le Dr Roccaro a observé dans les deux cas une dissémination significative des cellules MW injectées, dans plusieurs régions de l'organisme des souris. Cependant, cet effet était plus prononcé chez les souris portant la version mutée. En utilisant des cultures cellulaires de MW comportant des cellules du microenvironnement de la moelle osseuse, le Dr Roccaro a démontré que les cellules avec la version mutée de CXCR4 avaient une adhérence et une prolifération accrues et que l'élimination du gène CXCR4 réduisait, en conséquence, les deux effets. Un nouvel anticorps monoclonal anti-CXCR4 a montré une activité anti-MW dans des cultures cellulaires et chez les souris injectées. Ces résultats suggèrent que la version mutée du CXCR4 puisse être une mutation "d'activation" dans la MW. On a récemment attribué au Dr Roccaro une bourse de recherche IWMF pour poursuivre son étude de la mutation CXCR4 dans la MW.

Stéphane Ansell, MD, PhD, et al. de la Clinique Mayo, dans une recherche également soutenue par l'IWMF, a étudié l'interaction entre la PD-1 (protéine Programmed Death-1) et ses deux ligands, PD-L1 et PD-L2. (Un ligand est une molécule de protéine qui se lie spécifiquement et de façon réversible à une autre molécule pour former un plus grand complexe. Cette interaction joue un rôle majeur dans les réactions immunitaires en supprimant l'activité des cellules immunitaires, particulièrement celles des cellules T.) Le Dr Ansell a examiné cette interaction dans la moelle osseuse de patients MW. En utilisant des échantillons de moelle osseuse collectées auprès de six patients MW, il a constaté que le niveau de PD-1 y était comparable à celui de moelle osseuse non-MW, mais la présence des deux ligands PD-L1 et PD-L2 était beaucoup plus élevée dans la

moelle osseuse MW. Ces ligands sont apparus non seulement dans les cellules-B MW, mais aussi dans les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages dans l'environnement de moelle osseuse. Le Dr Ansell a introduit ces deux ligands dans une lignée cellulaire qui accepte aisément la modification génétique et co-cultivé les cellules modifiées avec trois lignées cellulaires MW aussi bien qu'avec des échantillons de patients MW. Le Dr Ansell a pu montrer que PD-L1 et PD-L2, ont augmenté la prolifération des cellules MW et leur viabilité et a conclu que l'inhibition de la signalisation de PD-1 peut être une thérapie prometteuse chez des patients avec une MW.

Barbara Muz, PhD, MSc, et al. a fait un rapport au sujet des résultats obtenus grâce à une subvention de l'IWMF attribuée au Dr Kareem Azab de la *Washington University* à St. Louis pour examiner le rôle de l'hypoxie (niveau réduit de concentration en oxygène) dans la MW. Le microenvironnement à l'intérieur de la moelle osseuse est habituellement moins riche en oxygène que le sang circulant. Le Dr Muz a montré que cet état de moindre oxygénation explique que les cellules MW prolifèrent moins, mais elles ne meurent pas. L'hypoxie a aussi modifié l'expression de certaines protéines; ainsi, CXCR4 a été augmenté et E-cadherin a été diminuée. La première augmente la circulation des cellules tandis que la dernière réduit l'adhérence des cellules MW aux cellules stromales de la moelle osseuse. La combinaison de CXCR4 accru et E-cadherin réduit a incité les cellules MW à quitter la moelle osseuse et à se disperser.

Matthieu S. Neil, BS, et al. a présenté le résultat d'une recherche sur le rôle du facteur de transcription GLI2 des cellules stromales de la moelle osseuse. Les facteurs de transcription sont des molécules qui pénètrent dans le noyau, s'attachent à certains gènes et amorcent le processus pour qu'ils fabriquent en plus ou en moins les protéines qui leur sont associées. Le microenvironnement de moelle osseuse est sollicité pour promouvoir l'existence de cellules MW et un des signaux du microenvironnement qui soutient les cellules MW est le ligand pour CD40, identifié comme CD40L. CD40 est situé sur la surface des cellules MW et son activation par CD40L mène à la prolifération cellulaire. M. Neil fut en mesure de montrer que la production et la libération de CD40L dans le microenvironnement sont sous l'influence du GLI2 des cellules stromales.

Au même moment, **Joel R. Dennison et al.** a étudié le rôle du GLI2 provenant des cellules MW. En contrôlant la quantité de GLI2 dans les cellules MW, il a noté que la quantité d'IgM sécrétée pourrait être modifiée. Au cours de sa recherche il a constaté que GLI2 affecte la production du récepteur de surface IL-6R, qui fait partie de la cascade de signalisation d'IL-6 dans les cellules MW qui aboutit à la production d'IgM. Les deux chercheurs sont des membres du laboratoire du Dr Sherine Elswa à la *Northern Illinois University*. On a attribué au docteur Elswa, qui a précédemment travaillé dans le laboratoire du Dr

Stéphane Ansell à la *Mayo Clinic*, une bourse de recherche IWMF, à la fin de 2013.

Le *DFCI Bing Center for WM* continue à analyser les données obtenues par le séquençage du génome entier de patients MW. **Zachary Hunter et al.** ont réexaminé la délétion chromosomique 6q trouvée fréquemment dans la MW. Le "6q del," la perte d'un segment particulier du chromosome, entraîne également une perte de gènes. À grande échelle les délétions ont été trouvées chez 50 % des patients MW étudiés, mais on a aussi découvert des délétions plus fréquentes, plus petites, dans le chromosome. L'étude a identifié une quadruple augmentation du nombre de ces effacements plus petits, qui sont fortement associés aux voies généralement dérégulées dans les affections malignes des lymphocytes B - l'absence de ces gènes peut conduire au développement ou à la progression de la MW. On a jugé intéressante la découverte de délétions moins fréquentes chez les patients qui avaient la mutation dans le gène pour CXCR4 (dont on estime qu'elle entraîne un pronostic plus mauvais pour les patients Wald). Beaucoup d'autres anomalies génétiques et des variantes structurelles ont été trouvées. La signification de chacune, qu'elles soient uniques ou en combinaison reste à déterminer.

Bruno Paiva, PhD, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanque, Espagne, et al. a examiné les différences phénotypiques et moléculaires parmi des cellules B clonales d'IgM MGUS, de MW « indolente » (SWM) et de patients MW symptomatiques, pour découvrir les mécanismes de transformation maligne. Cette étude espagnole multicentrique a découvert un chevauchement complet entre les profils d'expression immuno-phénotypiques dans les cellules-B clonales des trois groupes. Des cellules-B clonales de patients IgM MGUS avaient déjà montré certaines fonctions génétiques normalement associées aux étapes plus avancées de la maladie. Le Dr Paiva a ensuite examiné le niveau moléculaire, là où où l'analyse préliminaire des profils d'expression de gènes parmi des cellules-B clonales de patients IgM MGUS, SWM et MW avait trouvé peu de différences dans les gènes dérégulés. Cette étude a aussi comparé des cellules de moelle osseuse de patients IgM MGUS, SWM et MW, aux cellules de moelle osseuse normales. En comparant des cellules clonales à des cellules-B normales CD22+/CD25-, il a découvert une dérégulation de 776 gènes. Le Dr Paiva a aussi comparé les cellules clonales à un petit sous-ensemble de cellules-B normales qui présentent un profil CD22low/CD25+ (typique du phénotype MW) et découvert 185 gènes dérégulés dans les cellules-B clonales. En résumé, ces résultats montrent que les cellules-B clonales des patients IgM MGUS ont déjà un profil moléculaire superposable à celui des patients MW et suggère que le clone MW puisse résulter de CD22low/CD25 normal + des cellules-B.

Brian T. Gaudette de l'Université d'Emory et al. a présenté une étude internationale complexe sur l'expression hétérogène des protéines Bcl-2 dans la MW et comment elles déterminent la réponse aux inducteurs internes de l'apoptose (mort de la cellule). Bcl-2 et des protéines qui

lui sont liées sont des régulateurs clés de l'apoptose. Les chercheurs ont constaté que les lignées cellulaires MW ne sont pas sensibles à l'inhibition de Bcl-2. Ils ont aussi montré qu'il existe des différences multiples et distinctes de l'expression des protéines de la famille Bcl-2 qui contribuent à cette insensibilité. Ces études démontrent que la sensibilité aux agents qui détruisent en utilisant la voie de l'apoptose intrinsèque peut varier dans une maladie qui est caractérisée par une mutation activatrice unique et suggèrent que des événements divers et distincts complémentaires régulent l'expression des protéines de la famille Bcl-2.

Résultat d'une étude multi-centrique italienne, **Alessandra Trojani, PhD et al.** du *Niguarda Hospital à Milan, Italie et al.* a présenté un poster sur la caractérisation des gènes et voies de communication des lymphocytes B et des plasmocytes de moelle osseuse de patients MW, comparés à ceux de patients IgM-MGUS et de sujets sains. La comparaison de cellules-B CD19 + a mis en évidence plusieurs gènes qui s'expriment à des niveaux très différents. Les gènes impliqués dans l'épissage alternatif, le cycle cellulaire, la phosphorylation des protéines, la réaction immunitaire, l'adhérence cellulaire et la régulation de la transcription négative étaient progressivement sous-exprimés dans les cellules normales, en regard des cellules IgM-MGUS, et des cellules MW. La comparaison entre les plasmocytes CD138 + des trois groupes a démontré que 12 gènes étaient sous-exprimés dans la MW. A noter que les plasmocytes IgM-MGUS semblaient similaires aux plasmocytes normaux de leurs homologues.

Yang Cao, MD, et al. du DFCI ont rapporté les efforts de recherche sur le rôle de CXCR4 et la mutation dans ce gène qui apparaît chez approximativement 30 % de patients MW. CXCR4 s'attache au ligand CXCL12 présent sur les cellules à l'intérieur de la moelle osseuse et joue un rôle clé dans la circulation des cellules MW dans le corps. La mutation identifiée dans le gène est le résultat d'une baisse d'internalisation et de la dégradation du complexe CXCR4-CXCL12 qui conduit à promouvoir la survie des cellules MW et à leur prolifération. Le Dr Cao était aussi capable de démontrer que la réponse positive à la thérapie ibrutinib a été diminuée chez les patients qui avaient cette mutation dans le gène CXCR4. Savoir si on a vraiment cette mutation CXCR4 peut aider à déterminer l'efficacité de certains traitements, y compris ibrutinib.

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Quoique la mutation de gène MYD88 L265P apparaisse chez la grande majorité de patients MW, certains ne portent pas cette mutation. **Nikhil Patkar, MD, et al.** du *Tata Memorial Centre* de Mumbai, Inde, a examiné les fonctions cliniques et biologiques distinctes entre ceux qui présentent et ceux qui ne présentent pas cette mutation. Cette étude rétrospective de 32 cas de MW a étudié les hypermutations somatiques (SHM) dans les gènes utilisés pour la

production d'IgM. Ces résultats ont montré que 96 % des cas présentaient des hypermutations somatiques (SHM) et que le gène le plus souvent impliqué était IgHV3-7 (27,3 %) suivis par IgHV1-18 (18,2 %). Vingt-sept des 32 patients (84,3 %) étudiés avaient la mutation MYD88 L265P. En comparant ces deux groupes, le groupe sans mutation a été diagnostiqué plus tardivement dans la vie avec une infiltration de moelle osseuse inférieure et un score pronostique ISSWM plus favorable. Le Dr Patkar a aussi réalisé une analyse des réponses au traitement sur 23 des 32 patients. Les patients sans la mutation MYD88 s'en sont beaucoup mieux sortis que ceux avec la mutation. A la date la plus récente du suivi il est apparu que, pour 44% des patients avec la mutation la maladie était en progression tandis que les patients sans mutation n'avaient pas connu de changement dans leur statut initial post-traitement.

Efstathios Kastritis, MD, National and Kapodistrian University of Athens Grèce, et al. a présenté un poster qui montrait un rapport entre les niveaux sériques de l'antigène (vWF-Ag) du facteur von Willebrand et le pronostic de patients avec une MW symptomatique. Ce facteur est un constituant normal du plasma et sa fonction première est de promouvoir l'adhésion plaquettaire, d'empêcher le saignement excessif et d'aider à la cicatrisation. On avait suggéré que des niveaux anormalement élevés de vWF-Ag étaient associés à un pronostic défavorable chez les patients MW symptomatiques, ou encore que les niveaux de vWF-Ag pouvaient refléter des interactions entre les cellules MW et d'autres cellules de leur microenvironnement. Cette étude grecque a analysé les niveaux de vWF-Ag chez 42 patients MW, qui, bien que symptomatiques, n'avaient pas reçu de traitement. Les patients MW qui étaient dans la fourchette supérieure du taux de vWF-Ag (défini comme ≥ 200 U/dL) avait une survie sans progression médiane de 12 mois contre 63 mois chez les patients avec un vWF-Ag < 200 U/dL. On a noté aussi que les patients avec un vWF-Ag élevé avaient aussi un niveau de β -2 microglobuline sérique élevé. Il n'y avait aucune corrélation entre les niveaux de vWF-Ag et ceux de l'IgM, non plus qu'avec le taux d'infiltration de la moelle osseuse ni avec aucune autre manifestation de la maladie. L'étude a conclu que les niveaux de vWF-Ag peuvent devenir un marqueur pronostique important dans la MW.

Parce qu'une biopsie de moelle osseuse (BMB) peut être une procédure désagréable et de temps en temps douloureuse, **Lian Xu et al.** du DFCI, se sont attachés à déterminer si la mutation MYD88 L265P fréquente chez les patients MW pouvait être retrouvée dans les cellules MW qui circulent dans le sang périphérique. Cette étude permit de trouver une corrélation entre l'identification de la mutation MYD L265P dans le sang périphérique de même que dans la moelle osseuse de patients MW et MGUS à IgM en utilisant les techniques de réaction de polymérase en chaîne allèle-spécifiques (AS-PCR), particulièrement chez les patients non traités. La détection de MYD88L265P par un examen AS-PCR de cellules MW CD-19 provenant du

sang périphérique peut fournir une méthode facile et moins envahissante de conforter le diagnostic de MW et de MGUS à IgM.

Une des conditions nécessaires pour établir un diagnostic de MW est la présence d'un composant IgM monoclonal. En réponse à un antigène, l'anticorps d'IgM normal est transformé par un processus génétique appelé hypermutation somatique (SHM). Le lymphocyte B normal subit alors le mécanisme de commutation de classe (CSR) pour se transformer d'IgM en IgG ou IgA. Les cellules MW sont apparemment capables de subir la SHM, mais pas la CSR.

Marie-Christine Kyrtonis, MD, et al. National and Kapodistrian University d'Athènes, Grèce, a effectué une analyse détaillée de l'hypermutation somatique chez 36 patients MW et s'est concentrée sur le gène des régions variables des chaînes lourdes, appelées IgVH, cherchant des réarrangements communs dans l'anticorps IgM de ces patients. Parmi les sept familles d'IgVH, le Dr Kyrtonis a annoncé que les mutations de la famille IgVH3 étaient présentes chez 73 % des patients MW. Le taux élevé de mutation indique qu'elle tire son origine de cellules MW du centre post-germinatif des lymphocytes B-mémoire. Les centres germinatifs sont des organes lymphoïdes secondaires, comme les ganglions lymphatiques et la rate, où la plupart des lymphocytes B (cellules B) acquièrent les mutations somatiques qui leur permettront de cibler plus spécifiquement les antigènes. La théorie dominante est que la MW se développe à partir de lymphocytes B, après qu'ils ont acquis ces mutations et sont appelés dès lors cellules-B post-centre germinatif. Trois des patients avec des gènes IgVH non mutés ne présentaient pas la mutation MDY88 L265P, ce qui conduit à l'hypothèse qu'un sous-groupe de MW pourrait ne pas provenir de cellules-B post-centre germinatif.

Richard Lemal, MD, et al. de l'Université d'Auvergne, à Clermont-Ferrand, France, a exploré l'expression et le rôle de la protéine proto-oncogène TCL1 dans la MW. TCL1 est normalement exprimée seulement dans les premières phases de développement du lymphocyte. Des patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique (LLC) avec TCL1 surexprimée, aussi bien que des modèles de souris MW avec TCL1 surexprimée, développent une forme agressive de la maladie avec de piètres perspectives. Cette étude française multicentrique a comparé l'expression du gène de TCL1 chez des patients MW, des patients avec une LLC et des patients de myélome multiple. Des données préliminaires ont montré l'expression de TCL1 chez approximativement 80 % de patients MW et ont suggéré que ces patients puissent avoir une évolution défavorable. De nouvelles études sont nécessaires pour valider ces découvertes.

Une autre affiche présentée par **Efstathios Kastritis, MD, et al.** a analysé la survie de 408 patients MW symptomatiques qui ont reçu un traitement dans les centres du Groupe de Myélome Grec. L'objectif de l'étude multicen-

trique était de voir s'il y avait une différence dans la statistique de survie pour les patients décédés après 75 ans par rapport à ceux qui étaient morts plus jeunes. Pendant le suivi, 52 % de patients étaient morts. Les morts ont été classés en deux catégories : 1° en raison de maladie MW elle-même, toxicité du traitement, ou myélodysplasie/transformation et 2° ceux qui étaient décédés d'autres causes. La survie médiane de ceux décédés après 75 ans était de 5,3 ans contre 9,7 ans pour les patients décédés à 75 ans ou plus jeunes. Pour les deux tranches d'âge les taux de mortalité en relation avec la MW étaient semblables ou légèrement supérieurs de 20 %. Chez les patients les plus vieux, plus de 40 % des décès étaient sans rapport avec la MW. Les données de cette étude montrent que les patients d'âge avancé meurent deux fois plus souvent de causes sans rapport avec la maladie que de causes liées à la maladie. Le Dr Kastritis en conclut que c'est une considération importante pour la détermination de stratégies de traitement des patients les plus âgés et pour la conception d'essais cliniques.

Sydney Nelson et al. ont étudié les données du SEER (Programme du *National Cancer Institute* aux USA, nt): Surveillance, Epidémiologie et Résultats finaux ainsi que les changements épidémiologiques et l'amélioration de la survie chez des patients avec une MW. Nelson, qui est un étudiant de lycée et un stagiaire d'été, a exécuté l'analyse en coopération avec l'Université d'Emory. Le registre SEER inclut des données 1973-2010 de 18 secteurs géographiques, représentant 28 % de population des USA. Les données du SEER de 4 304 patients (1 244 patients diagnostiqués avant 2000 et 3 060 patients après 2000) ont été utilisées pour évaluer les changements de l'incidence et des modèles de survie dans une période où des agents thérapeutiques modernes comme rituximab, les médicaments immuno-modulateurs et des inhibiteurs du protéasome sont maintenant disponibles pour les patients MW. Le taux d'incidence de MW a augmenté avec l'âge. La survie médiane pour tous les patients MW était de 74 mois. L'étude de Nelson a montré une amélioration de la survie significative pour la période actuelle (84 mois après l'année 2000 contre 64 mois avant l'année 2000); ces résultats peuvent être liés aux médicaments plus récents pour le traitement des patients MW. Cependant, des patients plus jeunes (< 50) et des patients Noirs américains n'ont pas eu davantage de survie. Au cours de la dernière décennie la tendance du taux d'incidence de la MW a nettement baissé dans toutes les tranches d'âge pour les raisons qui ne sont pas claires.

L'existence d'une localisation extra-médullaire dans la MW n'avait pas fait jusque là l'objet d'une attention extrême. La maladie extra-médullaire (EMD) est définie comme une maladie se développant hors de la moelle osseuse, en excluant l'envahissement des ganglions et de la rate et les dépôts amyloïdes. **Ranjit Banwait, MA, et al.** du DFCI ont réalisé une analyse rétrospective de 985 cas de MW; 50 des 985 patients avaient eu des biopsies confirmant une localisation extra-médullaire (EMD), 38

d'entre eux ont développé l'EMD après un traitement. Pour ces 50 patients avec une EMD, le rapport masculin/féminin était 56 /44 et l'âge médian était environ 58 ans. Les sites de biopsie de l'EMD utilisés dans cette analyse ont inclus poumons, tissus mous, liquide céphalo-rachidien, rein, os, sang périphérique, masse du cou, peau, sein, oeil, foie, vésicule biliaire, intestin grêle, prostate et colon – tous plus fréquents chez les patients qui présentaient une EMD post-thérapie. Le temps médian entre le diagnostic de MW et l'apparition de l'EMD était de 75,7 mois. Avant que l'EMD apparaisse, sur les 38 patients ayant développé l'EMD après une thérapie, 31 patients avaient reçu un régime basé sur rituximab, 15 avait eu un régime basé sur cyclophosphamide, 12 un régime basé sur fludara-bine/cladribine et 11 un régime basé sur bortezomib. Au moment du recueil des données, 32 étaient vivants, 10 étaient sortis du suivi et 8 étaient morts suite à la progression de la maladie.

MW FAMILIALE

Yosra Aljawai, MS, et al. du DFCI, a donné les résultats de la plus récente analyse d'enquêtes épidémiologiques achevées par presque 400 patients MW et 100 personnes de contrôle, d'origine familiale ou non familiale, pour le projet de Banque de Tissu du Dr Irene Ghobrial. S'il est important d'obtenir cette information venant des patients, il est également important d'avoir un groupe témoin pour l'identification de facteurs de risque menant à la MW. L'âge médian au diagnostic était 67 ans et 62 % des patients étaient masculins. Les découvertes indiquent aussi que 77 % des patients de l'enquête sont des Caucasiens et 94 % ont un diplôme universitaire ou ont débuté des études dans le secondaire. Les patients MW signalent des antécédents d'ostéoporose/ostéopénie (20 %), suivis par l'augmentation du volume des ganglions (13 %), un dérèglement thyroïdien (11 %) ou une autre maladie auto-immune (10 %). Les patients ont indiqué que des personnes de leur famille avaient eu des cancers : cancer du sein (27 %), cancer de prostate (16 %), cancer du côlon (14 %), cancer utérin (14 %) et cancer du poumon (17 %). Les affections hématologiques malignes les plus fréquentes, observées chez des parents étaient la leucémie (8 %), la MW (5 %), d'autres formes de lymphomes non-hodgkinien (5 %) ou un myélome multiple. Enfin, en termes d'exposition environnementale, les trois premiers éléments rapportés étaient : l'amiante (11 %), le benzène et les pesticides (9 %); les herbicides, engrais et essence ou autres solvants (7 %). Cette étude a le potentiel pour identifier les facteurs de risque importants qui n'ont pas été étudiés dans la MW. La subvention d'IWMF soutenant ce travail se poursuit jusqu'à la fin de 2016.

LES PLUS RECENTS TRAITEMENTS EXPERIMENTAUX

Bortezomib (Velcade), qui est un inhibiteur du protéasome est un médicament fréquemment utilisé dans le traitement de la MW. Un protéasome est un complexe de protéines dans la cellule qui dégrade les protéines inutiles ou endommagées en fragments qui peuvent être réutilisés pour fabriquer de nouvelles protéines. Quand le mécanisme du protéasome est interrompu, ces protéines s'accumulent et causent finalement la mort de la cellule. Beaucoup de patients avec une MW deviennent réfractaires à bortezomib; donc, **Kasyapa S. Chitta, PhD, Mayo Clinique, et al.** ont utilisé l'inhibiteur du protéasome b-AP15 pour cibler une partie du complexe protéasome (le « chapeau » du protéasome appelé 19S) qui est différente de la partie ciblée par bortezomib. Cette étude internationale a montré que traiter simultanément avec b-AP15 en même temps qu'avec bortezomib ou le nouveau carfilzomib, n'interférait pas avec l'activité de l'un ou de l'autre.. En utilisant b-AP15 en traitement solo, l'augmentation de la dose aboutit à la mort des cellules MW.

Aneel Paulus, MD, MME, Mayo Clinic, et al. ont développé des cellules bortezomib-résistantes à partir des trois lignées cellulaires communément utilisées, pour imiter la résistance à bortezomib qui survient fréquemment lors d'une utilisation prolongée du produit chez des patients MW. Les lignées cellulaires résistantes ont été traitées avec l'agent simple bortezomib, avec carfilzomib et avec le nouvel agent b-AP15 (évoqué ci-dessus). Cette étude de recherche internationale a pu déterminer que les lignées cellulaires bortezomib-résistantes sont restées sensibles à b-AP15 : la lignée MWCL-1 étaient la plus sensible, comparée aux lignées BCWM-1 et RPCI-WM1. L'étude a aussi essayé d'acquérir une meilleure connaissance des processus génétiques qui régulent la réponse cellulaire à b-AP15 et découvert un groupe commun de 38 gènes associés à la division cellulaire et à la prolifération qui s'exprimaient de façon différente dans les lignées cellulaires traitées avec b-AP15.

ESSAIS CLINIQUES

Steven P. Treon, MD, MA, PhD, et al. du DFCI a présenté les résultats intermédiaires d'une étude multicentrique d'ibrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, chez 63 patients MW en rechute ou réfractaires. La mutation MYD88 L265P soutient la croissance des cellules malignes par l'implication de la voie de signalisation BTK. Une pilule quotidienne d'ibrutinib inhibe BTK et induit l'apoptose des lignées cellulaires porteuse de MYD L265P. De plus, les mutations dans le gène CXCR4 induisent l'activité BTK et diminuent la sensibilité à ibrutinib. Quarante des 43 patients testés (93 %) avaient la mutation MYD88 L265P et 10 sur 40 (25 %) avaient des mutations de CXCR4. Pour la meilleure réponse, l'IgM sérique médian

est descendu de 36g/L à 13,40 g/L et l'hématocrite est monté de 30.8 % à 38.1 %. À six mois, l'évaluation de 34 patients a montré une réduction de l'infiltration médullaire de 70 % à 45 %. Le taux de réponses (réponses complètes ou partielles) était de 81 % avec un délai médian avant la réponse de quatre semaines. Les toxicités de grade 2 ou supérieur ont été une thrombocytopénie (14.3 %) et une neutropénie (19.1 %). Quatre patients seulement ont arrêté l'essai. A noter que le meilleur taux de réponse était 77 % chez les patients sans mutations CXCR4 et 30 % pour ceux avec les mutations CXCR4.

Le Dr Steven P. Treon et al. a aussi présenté les résultats d'une étude de thérapie combinée comprenant carfilzomib, rituximab et dexaméthasone (CaRD) chez 31 patients MW. Carfilzomib est, comme Velcade, un inhibiteur du protéasome. Le Dr Treon a constaté que CaRD est hautement active et présente un moindre risque de neuropathie pour une thérapie basée sur un inhibiteur du protéasome. Le traitement a consisté en six cycles d'induction, suivis par une maintenance CaRD de huit cycles commençant 8 semaines après l'induction. Le taux médian d'hématocrite a augmenté de 32.2 % à 40.9 % et l'hémoglobine est montée de 10.7 g/dL à 13.7 g/dL. Un total de 30 patients a terminé le traitement d'induction avec une infiltration de la moelle réduite d'une médiane de 60 % à 7.5 %. Avec une suite médiane de 8 cycles, 22 patients restent dans l'étude, y compris 20 qui sont actuellement en thérapie de maintenance. Le délai médian avant réponse était 2,1 mois. Il n'a pas été observé de neuropathie de grade 2 ou supérieur.

Le Dr Steven P. Treon a annoncé les résultats d'un essai multicentrique de l'inhibiteur de mTOR everolimus (RAD001) comme thérapie primaire pour des patients MW. Everolimus agit sur mTORC1, appartenant à une voie qui régule la croissance et la survie des cellules MW. Les 33 patients réunis pour cette étude étaient symptomatiques, mais avec une fonction des organes adéquate et aucune hyperviscosité symptomatique. Les patients ont reçu quotidiennement everolimus par voie orale et ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. En cas de toxicité, la réduction des doses était autorisée. L'utilisation d'une eau dentifrice avec dexaméthasone orale a été encouragée pour empêcher les ulcérations de la bouche. Les résultats ont montré une augmentation médiane de l'hémoglobine de 10.8 g/dL à 11.8 g/dL, une réduction médiane de l'IgM du sérum de 44g/L à 13,6 g/L et une réduction médiane de l'infiltration médullaire de 70 % à 40 %. Les effets secondaires les plus fréquents ont été : anémie, ulcérations orales, thrombocytopénie, hyperglycémie et neutropénie. Après un suivi médian de neuf mois, 6 des 33 patients restent en traitement sans progression. A noter la discordance généralement observée entre le niveau de l'IgM sérique et la charge tumorale dans la moelle; ainsi, des évaluations périodiques de l'état de la moelle osseuse devraient être utilisées pour le contrôle plus précis de la réponse quand on utilise everolimus.

Afin d'observer l'addition d'une dose élevée de dexaméthasone à un protocole bortezomib, **Véronique Leblond, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France, et al.** ont conduit un essai de phase II de 34 patients avec une MW avancée. Tous les patients ont commencé avec bortezomib pour deux cycles; ceux qui avaient connu une réponse mineure ou partielle continuaient avec bortezomib, tandis que pour ceux chez lesquels la maladie était restée stable ou avait progressé, dexaméthasone a été ajoutée. Les deux groupes ont alors continué pour encore quatre cycles sur leurs protocoles respectifs, bortezomib seul ou thérapie en combinaison. Deux des objectifs fixés étaient la réponse et la sécurité. À la fin de six cycles, le taux de réponse global pour le groupe avec bortezomib seul était de 50 %, tandis que pour le groupe avec la combinaison il était amélioré jusqu'à 75 %. La survie médiane globale était de 41,3 mois et la survie médiane sans progression était de 16,8 mois. La plupart des événements défavorables de grade 3/4 étaient hématologiques; on a observé une neuropathie périphérique de grade 2 ou moins, dans 11 cas et de catégorie 3/4, dans 3 cas.

Irène M. Ghobrial, MD, et al. du DFCI a présenté les résultats d'un essai clinique de phase I/II multicentrique évaluant everolimus (RAD001) et rituximab, ou everolimus et rituximab + bortezomib chez 46 patients MW en rechute ou réfractaires. Le plan de traitement prévu était de 6 cycles suivis par la maintenance everolimus pendant deux ans. Des groupes de trois patients ont essayé des combinaisons et des niveaux de dose différents. Dans la partie de phase II, le groupe des 16 patients avec une réponse évaluable était composé de 13 % avec une réponse complète, 68 % avec une réponse partielle et 6 % avec une réponse minimale, pour un taux de réponse global de 88 %. On n'a observé aucune neuropathie de grade 3/4.

Une autre étude multicentrique rapportée par **Irène M. Ghobrial** a présenté les résultats mis à jour d'oprozomib utilisé seul. Cette étude de phase Ib/II a inclus 42 patients, dont 12 étaient des MW. Oprozomib est un inhibiteur du protéasome par voie orale de seconde génération, qui se lie sélectivement et irréversiblement à sa cible. Les découvertes préliminaires de la phase Ib font apparaître une sécurité acceptable et une tolérance et une activité antitumorale prometteuses chez des patients avec des hémopathies malignes. Le taux de réponse du « bénéfice clinique » pour la MW était de 80 %. (Bénéfice clinique : la durée supplémentaire de survie sans progression de la maladie par rapport à la propre expérience du patient. nt)

Les études d'escalade de dose sont en cours et la partie de phase II commencera une fois que la dose tolérée sera atteinte et que le profil de sécurité sera analysé.

Allison C. Rosenthal, DO, et al. de la Clinique Mayo, a présenté une étude internationale de phase II qui a évalué la combinaison lenalidomide, rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone (le LR-CD) chez 15 patients MW non traités. L'anémie a été notée comme un problème lors des essais précédents avec lenalidomide et avant le com-

mencement du traitement, 40 % des patients avaient une anémie de grade 2 ou 3. Après 12 cycles de traitement, le taux global de meilleures réponses (complètes et partielles) était de 80 %. Les effets indésirables de grade 3/4 les plus fréquents étaient: anémie, neutropénie et leucopénie. La survie médiane globale était de 86 %, la survie médiane sans progression était de 25 mois et un patient est mort à cause de la progression de la maladie. Au moment de cette présentation, quatre patients recevaient toujours le traitement. Sur la base des résultats de cette étude, un essai randomisé est proposé.

Sheeba K. Thomas, MD, et al. du *M.D. Anderson Cancer Center* a conduit un essai clinique de phase II incluant une thérapie d'induction et le recueil de cellules souches autologues, suivie par un cycle de chimiothérapie de consolidation, pour 38 patients non traités symptomatiques.

On savait d'expérience que les combinaisons basées sur les analogues de nucléosides (NA) donnent des réponses et des survies excellentes, mais peuvent compromettre le recueil des cellules souches en cas de besoin. Pour profiter de la réponse aux NAs dans l'essai, la récolte de cellules souches a été réalisée avant un cycle de thérapie de consolidation avec l'analogue de nucléoside 2CdA (cladribine)-cyclophosphamide-rituximab. Le régime d'induction a consisté en rituximab et bortezomib pour épargner les cellules souches. Sur les 37 patients traités avec ce régime d'induction, 21 ont répondu. Ceux qui n'avaient pas répondu ont reçu rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin et dexaméthasone (R-CVAD). Vingt-six patients ont subi un prélèvement de cellules souches dont 25 ont été couronnés de succès et ont reçu la thérapie de consolidation à base de 2CdA; 52 % de ces patients ont eu une réponse partielle et 48 % une très bonne réponse partielle. À 48 mois, 92 % des patients étaient vivants et le temps médian jusqu'à la thérapie suivante a été de 65,5 mois. Le Dr Thomas a conclu que rituximab et bortezomib constituent un traitement de première ligne bien toléré, efficace, qui préservera le recueil de cellules souches et qu'une thérapie de consolidation d'un cycle seulement était suffisante pour améliorer le degré de réponse.

Christine I. Chen, MD, et al. *Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada*, a présenté les résultats d'une étude multicentrique de phase I du produit oral Selinexor, qui inhibe l'activité de la protéine du transporteur XPO1. Un total de 29 patients a participé à l'essai, 26 avaient un myélome multiple (MM) et 3 la MW. XPO1 joue un rôle clef dans le transport des protéines suppresseurs de tumeur hors du noyau en les rendant inactives. L'inhibition de XPO1 par Selinexor aboutit à la conservation nucléaire et à la réactivation des protéines anti-suppresseur de tumeur, causant la mort des cellules du myélome multiple et des cellules MW en épargnant des lymphocytes B normaux. Une des protéines suppresseur de tumeur affectée a causé l'inhibition de la voie NF- κ B – voie majeure impliquée dans la MW et connue pour être régulée à la hausse par la mutation MYD88 L265P. Les principaux effets adverses

ont été : nausée, anorexie et fatigue aussi bien que thrombocytopenie, neutropénie et anémie. Les trois patients MW qui ont participé à cette étude ont eu une réponse mineure.

Ajay Gopal, MD, et al. University of Washington de Seattle, a fait un rapport au sujet des résultats d'une étude internationale de phase II de l'inhibiteur oral de PI3K-delta idelalisib avec des patients de lymphome indolent à lymphocytes B qui étaient réfractaires tant à rituximab qu'à un agent alkylant (par exemple bendamustine). Idelalisib a été pris en continu jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Un total de 125 patients s'est inscrit dans l'étude, 10 d'entre eux avaient un LPL/MW. Le taux de réponse global pour le groupe LPL/MW a été de 80 %. Idelalisib a été bien toléré, avait un profil de sécurité acceptable et il était hautement efficace dans cette population de l'étude. Ce taux de réponse était cohérent à travers tous les sous-groupes, indépendamment de l'histologie de la maladie, du nombre de régimes antérieurs, au fait d'être réfractaire à bendamustine, ou au volume de la tumeur. Avec l'administration continue d'idelalisib, les réponses étaient durables au-delà d'un an, excédant considérablement la durée médiane de réponse pour la dernière thérapie antérieure.

Matthieu S. Davids, MD, et al. du DFCI a présenté les éléments d'une étude internationale de phase I de l'inhibiteur de Bcl-2 ABT-199 (GDC-0199) chez des patients avec un lymphome non-hodgkinien en rechute ou réfractaire (NHL). Une dérégulation de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 est une caractéristique de la pathogénie du NHL et contribue à la résistance à la chimiothérapie. ABT-199 est une petite molécule orale, sélective et puissante inhibitrice de Bcl-2 et un agent prometteur pour le traitement des patients avec un NHL. Alors que seulement 3 des 32 patients avaient la MW, un des trois a eu une réponse complète et les deux autres des réponses partielles.

Si vous avez des questions sur l'ASH 2013 ou si vous voulez avoir un fichier électronique des résumés concernant la MW à l'ASH 2013, contactez svp john3474@comcast.net.

LE COIN DU PRESIDENT



Brr ! Nous avons eu un méchant hiver 2013-2014 à Philadelphie et dans toute la partie Est des USA (si méchant que j'ai accédé à la demande de mon épouse en laissant repousser ma barbe, qu'elle affirme aimer).

Merci mon dieu, l'hiver est fini et le printemps est là ! C'est ma saison favorite, est-ce aussi la vôtre ? Ce n'est pas seulement le début du beau temps – J'aime regarder les fleurs et les

nouvelles pousses qui jaillissent partout.

Il en est également ainsi à l'IWMF. En fait, cette année, le thème IWMF du Forum Educatif de Tampa, en Floride, est *Imaginons une guérison : Graines d'Espoir*. Que voulons-nous dire par *Graines d'Espoir* ? Cela signifie des changements qui rendent partout la vie meilleure pour les WMers en approchant de plus en plus de notre but, trouver un remède. Des changements tels que :

- Tous les progrès enthousiasmants annoncés lors de la convention de l'*American Society of Hematology* en décembre dernier. L'article commence en page 1 de cette édition et résume les nombreux résultats de recherches présentés. Nous n'avons jamais fait autant de progrès en si peu de temps.

- Le nombre croissant de WMers des USA qui sont sous ibrutinib, le premier médicament contre le cancer ayant obtenu le statut de traitement novateur de la FDA (Food & Drug Administration). Ne manquez pas la session de l'Ed Forum où les WMers qui ont été traités avec ce nouveau médicament partageront leurs expériences.
- Le financement, qui vient juste d'être approuvé par le Conseil d'Administration de l'IWMF, d'une nouvelle recherche sur la mutation génétique CXCR4 qui affecte 28% des WMers. Il semble que cette mutation puisse être impliquée dans les cas les plus graves de la MW. Le Dr Aldo Roccaro du *Dana-Farber Cancer Institute* conduira cette nouvelle étude.
- Un nouveau site web IWMF en chantier, plus facile à utiliser pour trouver rapidement les informations que vous recherchez. Attendez-vous à le voir au début de l'été.
- Une nouvelle édition de notre plaquette *Basic Immunology* actualisée par le Dr Guy Sherwood. Guettez la pour l'Ed Forum, et suivez de près les changements rapides du monde de la MW.

Quelles graines de changement allez-vous personnellement planter au cours de ce printemps pour faire en sorte que 2014 et au-delà soient meilleurs ? Pourquoi pas :

- Demander à votre famille et à vos amis de vous aider ainsi que l'IWMF en faisant un don à l'IWMF ? Etant donné que nous avons une maladie rare, nous avons besoin de l'aide de tous ! Mon épouse, notre fils et plusieurs de nos amis viennent juste de donner en l'honneur de mon soixante quatrième anniversaire. Ce furent mes cadeaux préférés.
- Assister au Forum Educatif de Tampa du 16 au 18 mai. Si vous n'êtes pas inscrit il est encore temps. Venez écouter les derniers développements sur la MW. La liste des conférenciers est la meilleure que nous n'ayons jamais eue. Allez sur www.iwmf.com/services/ed-forum.aspx pour vous enregistrer.
- Assister au Cinquième Forum International Médecin-Patient de Londres le 17 août. Le Forum succédera à IWWM8, le Huitième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström qui rassemblera les chercheurs les plus en pointe du monde entier. Le Dr Steven Treon et d'autres chercheurs participant à IWWM8 partageront les

dernières révélations du monde de la recherche sur la MW. Roger Brown du WMUK est le coordinateur du Forum, voir page 24 de cette édition. Pour vous inscrire, vous pouvez aller sur www.wmuk.rg.uk/shop/ticket pour vous inscrire dès maintenant.

- Offrir bénévolement vos compétences et talents pour aider l'IWMF, dans votre groupe de soutien local ou dans votre région. Quels que puissent être vos talents particuliers, informez en l'animateur de votre groupe de soutien ou Sara McKinnie au Bureau IWMF. (941-927-4943).
- Remerciez vos aidants plus souvent. Où en serions nous sans eux ?

Et avant tout, travaillons ensemble en 2014 à planter partout les *Graines d'Espoir* pour les WMers.

Portez vous bien !

J'espère vous voir à Tampa ou à Londres.

Carl

DES NOUVELLES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Deux changements notables sont intervenus dans le Conseil d'Administration de l'IWMF au cours du second semestre 2013. L'Administratrice Elena Malunis est devenue Vice-Présidente des Services aux membres à la fin de l'été et Marlyn Friedlander a rejoint le Conseil à l'automne. Chacune apporte des compétences et une expérience particulières en plus d'un engagement profond dans le bénévolat.

Marlyn Friedlander a rejoint en 2013 le Conseil d'Administration en tant que membre de l'équipe de collecte de fonds, apportant son expérience considérable dans ce domaine au bénéfice d'organisations de la région de Seattle, dont la Congrégation Beth Shalom, la *Seattle Symphony*, la *Seattle Academy*, et le *Seattle Biomedical Research Institute*. Comme Marlyn le dit elle-même, « J'ai fait du bénévolat en groupe toute ma vie ».

Pour le *Seattle Biomedical Research Institute*, en tant que membre du bureau exécutif et présidente du comité de développement, Marlyn co-présida leur campagne réussie pour construire un laboratoire à haut confinement pour les recherches sur la tuberculose. Pour la Congrégation Beth Shalom elle a été co-présidente de la campagne de financement d'un nouveau bâtiment, et pour la *Seattle Academy*, (une école primaire et secondaire privée) elle a dirigé la campagne de financement réussie pour construire un nouveau gymnase.

Née et ayant passé son enfance à Montgomery, Alabama, Marlyn a rejoint Seattle au milieu des années soixante dix

pour s'inscrire à l'Université de Washington puis s'y est installée définitivement. Elle a épousé Gilbert Scherer, et ils ont trois enfants adultes.

De 1975 à 1980 Marlyn a travaillé dans le domaine de la santé publique dans une « clinique libre » donnant des soins aux personnes âgées à faibles revenus et à leurs familles. Elle est personnellement intéressée par l'approche communautaire et les soins palliatifs. Au cours des dernières années elle est devenue une participante active dans des entreprises commerciales familiales, principalement dans les domaines des ressources humaines et des prestations sociales.

Parmi ses loisirs préférés Marlyn cite la randonnée, la natation, la cuisine et les voyages.

Pour la campagne IWMF *Imagine a Cure*, Marlyn apporte son expérience et son enthousiasme – et une grande quantité des deux.

Elena Malunis a rejoint le Conseil d'Administration de l'IWMF en 2012 et est devenue Vice-Présidente des Services aux membres en 2013. Elena apporte à l'IWMF une expérience issue d'une carrière exceptionnelle dans le domaine des affaires et du marketing, accompagnant une vision de l'IWMF en expansion améliorant ses services à tous les membres.

Après une licence en sciences avec mention du *Hunter College* et une maîtrise de Mathématiques du *Courant Institute* de l'Université de New York, Elena a accompli une carrière de plus de trente ans chez IBM, durant la-

quelle elle a régulièrement progressé dans des postes de marketing et d'organisation d'importances croissantes. Après avoir quitté IBM, Elena a occupé le poste de directrice internationale de *Wireless e-Business* durant deux années. La retraite lui a ouvert de nouvelles opportunités comme co-fondatrice et directrice associée d'une petite firme privée fournissant des conseils en marketing et stratégie pour des compagnies technologiques multinationales. Elle est actuellement une consultante indépendante très active en stratégie marketing et services pour des compagnies de tailles petites et moyennes aux USA, au Canada et en Europe.

Lorsqu'elle ne voyage pas pour raisons professionnelles ou pour son plaisir, Elena et son mari résident dans le pittoresque *Village of Sleepy Hollow* dans le Comté de Westchester County, NY, où elle est une bénévole active dans sa communauté. Elena est particulièrement engagée dans

un programme local préscolaire et post-scolaire au bénéfice de jeunes ne parlant pas l'anglais.

La nouvelle Présidente pour les Services aux Membres de l'IWMF est résolument tournée vers « l'actualisation de tous ces merveilleux services et leur progression avec des évolutions technologiques et une évolution des besoins ». Depuis qu'elle a rejoint le Conseil, elle a travaillé à l'implantation de Google Translate sur notre site Web (de façon à offrir son accès aux patients du monde entier dans leur propre langue) et au lancement d'un programme de traduction des brochures IWMF dans d'autres langues que l'anglais, en commençant par l'espagnol. Et, jusqu'à l'Ed Forum de mai, elle sera impliquée dans tous les aspects du nouveau site.

Nous avons vraiment de la chance qu'Elena ait ajouté l'IWMF à ses autres engagements bénévoles, car nous bénéficieront tous de son expérience, de son énergie et de sa vision de l'avenir.

RAPPORT DE LA TRESORIERE AU 31 DECEMBRE 2013

Par Cynthia Ruhl, Secrétaire et Trésorière de l'IWMF

Les ressources de l'IWMF sont comptabilisées au moyen de deux fonds séparés. Le Fonds Recherche est utilisé uniquement pour octroyer des bourses de recherche aux projets que notre Comité Recherche a examinés et recommandés. Notre Fonds Services aux Membres finance la totalité de nos services, y compris le Forum Educatif, le site web et *Torch*. Les deux fonds ont une importance primordiale pour les travaux de l'IWMF.

Ce qui suit est un résumé des résultats financiers pour 2013. Les montants sont arrondis au millier le plus proche et n'ont pas encore été audités. Cependant je souhaitais partager avec vous l'évolution de la situation financière de l'IWMF au cours de l'année 2013.

	Recherche	Services	Total
Recettes	\$ 528,000	\$ 767,000	\$ 1 295,000
Dépenses	\$ 539,000	\$ 613,000	\$ 1 152,000
Situation nette	\$ -11,000	\$ 154,000	\$ 143,000

Nous sommes particulièrement reconnaissants de votre soutien jusqu'à la fin de 2013. Il en résulte qu'en 2014 nous avons été capables de développer nos services aux membres avec des améliorations en cours du site web, quatre éditions de *Torch* pour 2014, et la révision d'une partie de notre documentation. Le Conseil a également approuvé récemment une importante bourse de recherche.

Fin décembre 2013, nos liquidités disponibles pour le Fonds Recherche sont de \$685.186 et pour le Fonds Services aux Membres de \$356.811. Nous avons également reçu un généreux don de terrain en 2013, qui n'a pas encore été vendu.

En tant que membre du Conseil, je puis vous assurer que nous faisons de notre mieux pour être certains que chaque dollar donné est dépensé judicieusement pour vous servir et maintenir une importante progression de la recherche. Merci pour votre soutien permanent !

DES NOUVELLES DE LA RECHERCHE A L'IWMF

Guy Sherwood, M.D., Vice-président d'IWMF pour la Recherche

Lors de la dernière réunion du Conseil d'administration d'IWMF qui s'est déroulée à Tampa, en Floride, du 7 au 9 février, un nouveau projet de recherche a été approuvé par le Conseil d'administration de l'IWMF et bénéficiera d'un financement de deux ans ; il est en adéquation avec notre mission d'aider à promouvoir un traitement qui guérira la MW.

On a attribué au Dr Aldo Roccaro du *Dana-Farber Cancer Institute* (où il est le collègue du Dr Irene Ghobrial) une bourse de recherche pour son projet "Description génomique approfondie de la macroglobulinémie de Waldenström : présentation du rôle de la mutation somatique CXCR4, un régulateur crucial de la pathogénie et une cible importante pour un traitement".

La proposition du Dr Roccaro se fonde sur l'hypothèse que les mutations dans le gène CXCR4, qui code pour le Récepteur de Chemokine de type 4 (CXCR4) impliqué dans la direction des cellules précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse, peut contribuer à la diffusion de cellules MW dans des organes éloignés (par exemple, les ganglions, le foie, la rate) et augmenter le développement de la cellule MW, avec pour résultat d'aggraver le fardeau de la maladie, qui empire.

La recherche du Dr Roccaro étudiera des patients MW qui ont des cellules MW à l'extérieur de la moelle osseuse (MW extra-médullaire) et approfondira leurs caractéristiques pour savoir si oui ou non des mutations du gène CXCR4 se rencontrent chez ces patients. Le but est d'identifier les nouvelles voies de progression de la maladie et d'identifier aussi des traitements ciblés de la MW nouveaux et plus puissants.

Le gène CXCR4 muté a déjà été observé chez plus de 30% des patients MW. Cette confirmation confère apparemment

un plus mauvais pronostic. Une recherche active sur le gène muté CXCR4 est actuellement menée dans la MW, l'hypogammaglobulinémie et dans plus de vingt-trois autres formations cancéreuses, y compris cancers du sein et du poumon.

La recherche de Dr Roccaro apportera beaucoup d'idées nouvelles en biologie et génétique de la MW et, plus important encore, apportera la preuve préclinique nécessaire pour cibler les cellules CXCR4 mutées en utilisant des médicaments anti-CXCR4. On espère que sa recherche se traduira rapidement sous forme d'essais cliniques pour le traitement de patients MW en s'appuyant sur des médicaments anti-CXCR4, utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres thérapies anti-MW conventionnelles.

Donnez et Participez!

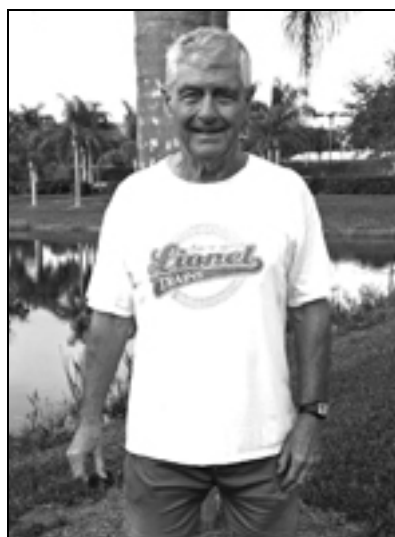
Guy Sherwood est un survivant de la MW depuis plus de 13 ans. Diagnostiqué à l'âge de 40 ans au début de l'année 2001, le Dr Sherwood a l'expérience considérable de beaucoup de traitements différents pour la MW, il a participé à deux essais cliniques et subi une autogreffe de moelle osseuse en 2006. Guy s'est impliqué dans l'IWMF très rapidement après avoir été diagnostiqué et a été membre du Conseil d'administration et de différents Comités pendant de nombreuses années. Récemment élu Vice-président pour la Recherche de l'IWMF en novembre 2013, il succède à Tom Myers, Ph D.

Guy est Directeur Médical du Programme très chargé de Soins palliatifs à l'Hôpital Universitaire Ball Memorial Hospital à Université de Santé d'Indiana à Muncie, Indiana.

MON HISTOIRE AVEC LA MW

Par Bob Shaffrey, Membre de l'IWMF

Diagnostiqué d'une macroglobulinémie de Waldenström symptomatique plus de dix années avant l'apparition du Rituxan comme médicament efficace pour traiter la MW, Bob Shaffrey choisit alors d'essayer un nouveau « médicament de synthèse ». Après quatre séances de 2CdA (Cladribine, nt), le traitement fut arrêté lorsque les effets secondaires devinrent dangereux pour sa vie. Cependant, sa numération globulaire et sa formule sanguine redescendirent progressivement à un niveau normal, et depuis lors (soit, durant dix huit ans) Bob Shaffrey a pleinement vécu une existence sans cancer.



Bob Shaffrey, l'image même de la santé, en février 2014, durant des vacances en Floride.

J'ai été diagnostiqué de la macroglobulinémie de Waldenström en juin 1995, âgé de 56 ans. En mai j'avais essayé de donner mon sang, comme je l'ai souvent fait durant ma vie. Lorsque la goutte de sang ne put passer de l'aiguille dans le tube de prélèvement, on me dit que je ne pouvais pas donner ce jour là et on m'envoya consulter mon médecin de famille pour vérifier mon taux de fer sanguin. Celui-ci m'adressa à son tour à un hématologue qui me fit subir une série de

tests apparemment sans fin. Quand il reçut les résultats l'hématologue m'appela et me dit que j'avais soit une leucémie lymphoïde chronique (LLC), un myélome multiple ou une macroglobulinémie de Waldenström. De toute façon, j'avais une sorte de cancer. Quelle surprise : j'ai immédiatement ressenti cela comme une sentence de mort ! C'est dur de traduire ce que l'on ressent avec des mots. A partir de ce coup de fil, ce fut comme ci j'avais un nuage au dessus de moi.

Plus tard, au début juin si je me souviens, la MW fut confirmée avec un taux d'IgM de 30g/L et une paraprotéine anormale, a-t-il précisé je crois. J'eus une biopsie médullaire pour re-confirmation du diagnostic. L'hématologue pensait que la maladie avait été décelée précocement et suggéra que je l'avais pour dix huit mois, ou une durée de cet ordre là.

Mes symptômes incluait une anémie, des sueurs nocturnes, une neuropathie périphérique dans les jambes, des

saignements de nez, un manque d'énergie et de la fatigue – la sensation d'avoir une petite grippe en permanence. J'étais un jogger assidu, et avant d'être diagnostiqué, j'avais noté que mes temps de parcours s'allongeaient. Je pensais que c'était juste lié au vieillissement. Mon niveau d'hémoglobine lors du diagnostic était en dessous de 10.

Une fois le diagnostic effectué, l'hématologue, Mary Ann et moi-même, nous sommes réunis pour discuter des options. Le médecin m'en proposa trois. La première : ne rien faire, surveiller et attendre, puis voir comment cela évolue. La seconde : recevoir ce qui à cette époque, tel que je me souviens, était le traitement standard avec chlorambucil, ou un quelconque agent alkylant. La troisième : recevoir un « médicament de synthèse » comme l'appelait le médecin, dont l'utilisation venait juste de donner d'excellents résultats rapportés par le Dr Meletios Dimopoulos du M.D. Anderson dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. Le médicament avait également apporté des rémissions durables chez quelques patients MW. J'ai demandé au médecin ce qu'il ferait à ma place, et il me dit qu'il prendrait 2CdA (le « médicament de synthèse »). Je répondis « OK ! Allons y ! »

Une bataille avec la compagnie d'assurance s'en suivit. Au début la compagnie ne voulait pas couvrir le coût du traitement car 2CdA n'était pas approuvé par la FDA pour la MW. Puis la couverture fut accordée et fin juin j'eus une opération pour installer un port Hickman (*un cathéter veineux central*, nt) dans la région de mon épaule gauche et tel que je m'en souviens, un traitement pour arrêter mes saignements de nez.

Toujours en juin, une infirmière vint à la maison et installa un kit de chimiothérapie, que je portais autour de la taille. C'était pour une perfusion 24heures/24 et 7 jours/7 de 2CdA. Je travaillais encore à l'époque, et je ne voulais pas que les gens voient ce kit, alors je portais une ample chemise de type Hawaïen avec les pans à l'extérieur. J'avais révélé ma maladie à mon patron et je me trouvais en temps partiel à l'époque, réduit à 8 heures hebdomadaires, tel que je m'en souviens. Mais je ne voulais pas montrer le kit et révéler le diagnostic avec les autres au travail. Les seuls à qui j'en parlais furent ma famille, des proches parents et des amis. Je me souviens que ma mère ajouta mon nom à la liste de prières de son église. De fin juin à octobre, j'ai reçu des traitements en sessions de 7 jours avec trois semaines d'interruption intercalées. Chaque traitement était suivi par des injections de Neupogen que je m'administrais dans la cuisse pour restaurer mes globules blancs. Mon sang était analysé deux fois par semaine. Après les trois premières sessions, mes analyses revinrent à un niveau normal à la fin de chaque intervalle de trois semaines. Puis, à la fin de la quatrième session, aucune numération ne

rebondit. La situation fut décrite comme une pancytopenie, « cellules de tous types inférieures à la normale ».

D'octobre à février, j'ai reçu vingt unités de sang – des poches de globules rouges – pour maintenir mon niveau d'énergie. Durant ce temps j'ai reçu des injections de Procrit pour stimuler ma production de globules rouges, bien que je ne croie pas que cela ait fonctionné pour moi. Mes globules rouges descendirent jusqu'à 1.6 M/mm^3 , l'hémoglobine était à $6,0 \text{ g/100mL}$, l'hématocrite était de $17,9\%$ et les plaquettes à $12.000 /\text{mm}^3$. Le médecin me dit de ne faire aucun travail à l'établi, parce qu'une coupure provoquerait un saignement qu'il serait difficile d'arrêter. A certains moments j'étais si faible que je pouvais à peine marcher jusqu'au coin de la rue. Je me souviens distinctement avoir observé quelqu'un marcher en descendant la rue et penser avec envie « Cette personne considère sa marche pour acquise, et n'y pense même pas. Quel cadeau c'est ! »

Si mes numérations étaient redevenues « normales » après la quatrième session, le programme prévoyait d'aller jusqu'à la sixième ou septième, comme le traitement administré aux patients atteints de LLC ou d'autres maladies similaires. Mon médecin avait certainement envisagé une approche très agressive de mon traitement. Il avait perdu sa mère d'un cancer. Finalement, durant une visite à son cabinet début février 1996, il me dit « Je crois que vos numérations remontent ». En avril 1996, onze mois après le diagnostic, mon taux d'IgM était normal, et les autres valeurs s'amélioraient progressivement. J'étais en rémission. En me remémorant, je me sentais comme si la maladie m'avait quitté, et, pour la première fois depuis longtemps, je me sentais libéré du fardeau d'être « resté bloqué en seconde », ressentant une énergie retrouvée.

Une grande quantité de prières de familiers et d'amis (et de moi-même !) était exaucée. Je remerciai Dieu d'avoir répondu à toutes ces prières. En juillet 1997 mes résultats d'analyse étaient les suivants : globules blancs $3.900/\text{mm}^3$, globules rouges $3.470.000/\text{mm}^3$, hémoglobine $12,8 \text{ g/100mL}$, hématocrite $39,1\%$. Après quelques années de contrôles trimestriels avec des résultats d'analyses restant dans les valeurs normales, les contrôles devinrent semestriels puis annuels. Il y avait toujours ce sentiment que

cette merveilleuse bulle pouvait éclater à tout moment et que je sortirais de ma rémission. Lors d'une visite, il y a quelques années, le médecin déclara que j'étais guéri de la MW. Je demandais comment cela pouvait être possible, puisque la MW était une maladie incurable. Il dit être informé qu'il existait des cas où, lorsqu'on a un lymphome de forme agressive et qu'on le traite précocement avec une chimiothérapie intense, on peut parfois le guérir. Je pense qu'il théorisait cela, bien que la MW soit une maladie indolente, j'avais probablement été un cas de forme agressive. Sa théorie avait fonctionné pour moi. Et lors de ma dernière visite, en avril 2013, il dit que je n'avais plus besoin d'autres surveillances de sa part et recommanda un suivi sur une base régulière par mon médecin de famille et mon cardiologue.

Depuis avril 1996, durant 18 années, j'ai conservé une énergie normale, m'autorisant des exercices journaliers vigoureux, amenant mon rythme cardiaque dans les 140 pulsations par minute.

Lors de ma visite d'avril 2013, les résultats de mes analyses de laboratoire étaient les suivants : globules blancs : 4.300, hémoglobine : $13,3 \text{ g/100mL}$, hématocrite : $38,0\%$, plaquettes 173.000. La chimie sérique indiquait un niveau de potassium à $4,1 \text{ mEq/L}$ et de créatinine à $1,100 \text{ mg/24h}$. Les fonctions hépatiques étaient normales. Les niveaux d'immunoglobulines étaient normaux avec $0,74 \text{ g/L}$ d'IgG, $0,81 \text{ g/L}$ d'IgA et $1,13 \text{ g/L}$ d'IgM. Et mon nombre absolu de lymphocytes T CD4+ était finalement redevenu normal à $524/\text{mm}^3$. Je me souviens qu'Arnie Smokler, Dieu ait son âme, m'avait conseillé de faire régulièrement ces tests. Cela prit des années pour que tout redevienne normal, à cause de la longue pancytopenie provoquée par 2CdA.

Je remercie Dieu chaque jour pour cette remarquable guérison. J'assiste régulièrement à des réunions de soutien pour apporter inspiration et espoir à ceux qui ont un cancer. Et depuis dix ans je co-préside avec Shariann Hall le groupe de soutien IWMF dénommé Western PA, Western MD, Eastern OH, and Northern WV group.

Je me suis fait beaucoup d'amis dans ces groupes, certains ne sont plus des nôtres. C'est ma façon de donner en retour, et cela a été très gratifiant.

LU SUR LA Talk-List

Par Jacob Weintraub, M.D.

Alors que l'hiver a été extrêmement froid dans la plupart des régions du pays, les conversations sur la Talk-List sont restées chaleureuses et cordiales, avec quelques discussions animées sur des sujets anciens et nouveaux. Nous avons discuté de thèmes familiers comme la collecte des cellules souches, la fatigue, le Rituxan. Ibrutinib (maintenant Imbruvica, son nom commercial) a continué d'être un sujet majeur d'échanges, comme l'a été le traitement avec bendamustine. Ibrutinib a été traité dans un article séparé de *Torch* en janvier, mais j'ajouterai quelques discussions et informations complémentaires.

IMBRUVICA/IBRUTINIB

La discussion s'est centrée sur les rapports de traitements en cours et les expériences avec les compagnies d'assurances apportées par les contributeurs à la Talk-List. Jusqu'à présent ces rapports proviennent tous de patients ayant reçu Imbruvica au cours d'essais cliniques. Très récemment seulement, quelques autres WMers ont commenté leurs expériences de recherches d'assurances couvrant les coûts très élevés de ce médicament prometteur.

Mitch O est intervenu à propos de son essai d'ibrutinib en cours. Après 18 mois de traitement, ses plus récents tests de laboratoire ont montré une réduction continue de l'IgM et les autres résultats dans des valeurs normales. Mitch a particulièrement apprécié de pouvoir prendre des cachets plutôt que des perfusions. Il se sent en meilleure santé qu'il ne s'est senti au cours des 11 années écoulées depuis son diagnostic. Une observation prudente vint de **Michael L**. Après une diminution initiale de 80 à 60g/L, son IgM s'est stabilisée autour de 55g/L sans évoluer au-delà, bien que son hémoglobine ait progressé. Sa moelle osseuse est toujours infiltrée à 90%. De plus Michel a subi quelques troubles de la vision, et de façon compréhensible, cela l'ennuie. Dans son plus récent post, il annonçait son intention de se retirer de l'essai Imbruvica/Ibrutinib et de débiter un autre traitement après consultation du Dr Ghobrial.

John K rapporta que le traitement ibrutinib n'est pas couvert par Medicare Part A ou Part B, mais l'est par Part D. La couverture par Part D implique la condition "donut hole" qui se réfère à un paiement par le patient jusqu'à un montant spécifié. (cf. <http://doughnuthole.aarp.org/>) Une fois que le patient a dépensé ce montant, la compagnie d'assurance couvre la majorité du coût. Cette participation de l'assuré peut cependant être très significative.

Billie E signala que, du fait que le médicament se présente en cachets, un autre problème tient au fait que l'Etat dans lequel vit une personne est ou non « oral parity » (Etat dans lequel la législation autorise l'accès à une chimiothérapie orale dans des conditions de remboursement identiques aux autres modes d'administration du médicament, nt). Si l'on vit dans un Etat « oral parity », Imbruvica/Ibrutinib sera

couvert. Par exemple dans les Etats du Texas et de New York, les contrats d'assurances complémentaires Medicare ont couvert ibrutinib pour la MW. Quelques compagnies d'assurances privées, incluant *Group Health Cooperative* dans l'Etat de Washington, ont également couvert Imbruvica/ibrutinib.

Un programme « Accès Patient », comme l'a évoqué **Anita L**, est soutenu par Pharmacyclics, la compagnie qui commercialise ibrutinib. L'inscription initiale est valable pour une période d'une année et est géré au travers de l'assurance du patient. Ce programme réduit la participation à \$25. Anita a été enrôlée en quelques jours après avoir soumis sa candidature.

Cependant, **Scott K** a rapporté un problème pour obtenir l'approbation du traitement Imbruvica de la compagnie d'assurance. L'approbation fut initialement refusée. La lettre de refus indiquait que l'information communiquée à la compagnie ne montrait pas que d'autres solutions alternatives avaient été essayées non plus que si elles avaient été inefficaces. Scott avait eu de multiples traitements antérieurs pour la MW, mais ni lui ni son oncologue n'avaient compris qu'il était nécessaire de fournir l'historique de ses traitements dans la demande. Scott contacta le cabinet de son oncologue et les documents appropriés furent transmis. Sa compagnie d'assurance approuva alors un traitement par **gammaglobulines intraveineuses**. Bien que l'utilisation de gammaglobulines intraveineuses pour notre système immunitaire très compromis ait été évoquée de nombreuses fois, des discussions et informations à ce sujet continuent sur la Talk-List.

Pete DeNardis, Administrateur et notre « père de la liste », rapporta son expérience. Pete a des IgA faibles et a souvent eu des réactions significatives à la solution « standard » Baxter Gammagard Liquid 10%. Après avoir recherché dans la documentation, il a trouvé d'autres formulations qui sont mieux tolérées par les gens ayant des IgG et IgA faibles. Son oncologue l'a fait passer au Gammagard S/D qui contient moins d'IgA dans la préparation. Le médecin prescrivit une prémédication similaire à celle antérieurement utilisée mais dans la préparation plus diluée, réalisant une perfusion plus lente du médicament. Avec ces changements Pete n'eut absolument aucune réaction. Il est actuellement programmé pour recevoir le traitement tous les deux mois, aussi réserve-t-il son jugement au moins jusqu'à la prochaine perfusion.

Bonnie R rapporta qu'elle recevait des injections intraveineuses de gammaglobulines mensuelles. Lorsqu'elle débuta le traitement avec Velcade, son IgM ne diminua pas. Son oncologue estime qu'elle a eu un flare d'IgM provenant de ces injections qui ont contré le traitement Velcade.

D'autres ont également rapporté un flare IgM avec une perfusion intraveineuse de gamma globulines. Edward G

cita un article du Dana-Farber qui rapportait des flares IgM avec ce traitement, spécialement chez les patients avec faible niveau d'IgA. Ce flare est similaire au flare avec Rituxan.

EXPOSITION CHIMIQUE

Un sujet qui réapparaît périodiquement est la possible existence de facteurs ayant contribué au développement de la MW chez un patient particulier.

Leon rapporta une carrière de chimiste, avec exposition aux matériaux chimiques et radioactifs. Il n'est pas certain que les produits chimiques puissent provoquer une MW. Son propre examen des statistiques nécrologiques des chimistes et ingénieurs chimistes est remarquable par son absence de lymphomes en général et particulièrement de MW.

Cependant **John K** est un chimiste retraité de l'industrie des semi-conducteurs qui a manipulé de multiples produits chimiques de tous types sans beaucoup penser à se protéger de son exposition. Il pense maintenant que sa MW est liée à son exposition aux produits chimiques.

Linda R a rapporté son contact avec de nombreux produits chimiques agressifs au cours des 15 dernières années à cause de leur rejet illégal dans l'eau et dans le sol par une compagnie voisine. Même un chien dont elle s'occupait a développé un lymphome.

Dave B estima que la spéculation sur les causes de la MW ne nous menait « nulle part ». Il a besoin de gérer sa MW et veut se consacrer à des domaines plus importants tels que les coûts des traitements. Il veut aussi se consacrer à d'autres sujets comme l'amélioration des conditions de vie des WMers et de meilleures recherches.

Julie D exprima sa gratitude envers les chercheurs se consacrant à un remède de la MW. Elle pense que leurs efforts aboutiront un jour à trouver un remède pour les générations à venir, et passe peu de temps à considérer les « qui, que, quand et où » de sa MW.

L'ancienne Présidente **Judith May** suggéra que chacun ajoute ses expositions chimiques parmi les données saisies dans la Data Base de l'IWMF. Cela complétera l'ensemble des données collectées et peut aider à identifier des associations possibles avec des matériaux variés divers.

REMISSION

Il y eut quelques discussions sur la signification de « rémission » dans la MW.

Mitch O dit qu'à son avis nous avons tendance à employer ce terme pour qualifier une amélioration significative des symptômes après traitement. Nous sommes conscients que nos rémissions sont partielles et temporaires, avec des variations considérables dans la façon dont nous utilisons ces termes.

Le Dr **Jacob Weintraub** estima que rémission complète n'est pas un terme correctement utilisé dans la MW. Pour la plupart des cancers, « rémission » est utilisé en référence à un état où aucune trace de cancer ne peut être détectée chez une personne. Quand une personne est « en rémission » pour cinq ans, cela signifie habituellement que la

personne est « guérie » de son cancer. Dans la MW et d'autres lymphomes, même lorsque le traitement a provoqué une « réponse complète », nous admettons généralement que la MW est encore présente même si elle n'est pas détectable avec les tests habituels dont nous disposons.

Sue Herms, Administratrice, cita le Troisième Atelier International sur la MW. La recommandation de ce groupe de médecins est d'utiliser de préférence le terme « réponse ». Rémission implique habituellement une absence de marqueurs de la maladie et c'est très inhabituel dans la MW. La terminologie recommandée distingue entre maladie stable, réponse mineure au traitement, réponse partielle et réponse complète. Une réponse complète est caractérisée comme suit : disparition de l'IgM monoclonale sérique et urinaire, absence de cellules malignes dans la moelle osseuse, retour à leur dimension normale des ganglions lymphatiques dilatés observés par CTscan, et absence de symptômes.

ZONA

Enfin, le zona (herpes zoster, souvent appelé simplement zoster) revient de façon régulière dans la discussion, en relation avec le diagnostic, le traitement et la prévention.

Hank S rapporta que son épouse ayant développé un zona, consulta le médecin de la famille, qui fit plusieurs recommandations concernant sa patiente et son mari. Le médecin recommanda que l'épouse de Hank soit vaccinée contre le zona après sa complète guérison. Il indiqua également que Hank devrait être complètement isolé de son épouse durant trois semaines après cette vaccination. Hank, précisa-t-il, ne devrait même pas vivre dans la même maison que son épouse.

Billie E se demanda pourquoi Hank ne pourrait pas simplement prendre un traitement antiviral durant la période où son épouse pourrait être considérée comme contagieuse. Elle demanda si quelqu'un ayant développé un zona pouvait être considéré comme immunisé contre un autre zona ultérieur. Elle interrogea également sur l'efficacité du vaccin contre le zona.

Gerry W rapporta qu'il avait pris acyclovir au titre d'une prescription prophylactique durant cinq ans. Son oncologue local ainsi que le Dr Treon suggérèrent d'arrêter le traitement plus tôt car la durée habituelle de prise d'antiviral est seulement de six mois. Cependant, étant donné le risque sérieux de contracter un zona pour une personne immunodéprimée (comme un patient MW), les deux médecins ont continué à prescrire acyclovir à Gerry.

Hank apporta d'autres informations. Il prenait déjà valcyclovir à titre prophylactique après une session de Velcade. Les doses étaient inférieures à ce qui aurait été prescrit pour un traitement. Son oncologue local fut de nouveau contacté pour clarification, et il indiqua que Hank courait du fait de la poussée actuelle de zona de son épouse un risque supérieur à celui auquel il serait exposé si elle avait été vaccinée. La transmission du zona à partir du vaccin est un événement très rare, et l'oncologue de Hank confirma qu'il lui faudrait se trouver en contact avec une lésion incrustée pour développer des éruptions cutanées.

Des discussions antérieures avaient prudemment préconisé que les patients MW ne reçoivent pas le vaccin contre le zona car il est fabriqué à base de virus vivants.

Il y eut beaucoup plus de discussions détaillées à propos d'autres sujets, avec des membres nouveaux et anciens se

joignant aux échanges. Même les contributeurs peu fréquents disent apprécier l'information et le soutien qu'ils reçoivent de ce groupe.

N'hésitez pas à en devenir membre.

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Par Sue Herms, Administratrice IWMMF

Imbruvica (Ibrutinib) approuvé pour les Patients LLC précédemment traités - L'*US Food and Drug* a étendu l'agrément d'Imbruvica (ibrutinib) à la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) pour les patients ayant déjà reçu précédemment au moins un traitement. La FDA a complété son réexamen des nouvelles applications d'Imbruvica en usant de la procédure d'autorisation accélérée de l'Agence, qui permet une approbation en s'appuyant sur des critères de substitution ou des résultats intermédiaires d'essais cliniques qui laissent raisonnablement entrevoir des bénéfices cliniques. Ce type d'accord est généralement sujet à vérifications par des essais cliniques de confirmation. L'approbation a été basée sur un essai clinique avec 48 patients LLC précédemment traités, dont près de 58% ont enregistré une réduction tumorale sous l'effet d'Imbruvica. Les effets secondaires les plus fréquents ont été des diminutions plaquettaires, diarrhées, ecchymoses, anémie, neutropénies, infections des voies respiratoires supérieures, fatigue, douleurs musculaires et osseuses, éruptions cutanées, fièvre, constipation, oedèmes, douleurs articulaires, nausées, irritations buccales, sinusites et vertiges.

Le guide du NCCN intègre Ibrutinib en thérapie de sauvetage pour la MW –

Le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) a mis à jour ses recommandations pour la MW en intégrant l'utilisation d'ibrutinib comme traitement de rattrapage, de seconde intention dans la MW et le LLP. Chaque recommandation du guide NCCN est caractérisée par une catégorie d'éléments de preuves qui reflètent la pertinence des preuves disponibles et le niveau du consensus. Ibrutinib a été classé dans la catégorie 2A, qui correspond à des preuves fondées sur des essais cliniques randomisés de dimensions modestes, à des essais contrôlés bien conçus sans randomisation, ou à des études de cohortes bien conçues pour lesquelles il existe un consensus homogène du NCCN pour estimer que l'intervention est appropriée. Le NCCN est une alliance de 23 centres des USA, dont la plupart sont classés centres polyvalents par le *National Cancer Institute*. Sa mission est le développement et la publication de guides pratiques pour les soins en oncologie.

Un nouvel essai clinique d'IMO-8400 ouvert aux patients MW - Idera Pharmaceuticals a annoncé l'ouverture de l'inscription de patients MW pour les phases I/II des essais cliniques d'IMO-8400, suite à l'acceptation de sa demande de classement en *Investigational New Drug* par l'*U.S Food and Drug Administration* (*Procédure transfrontières permettant de diffuser un médicament expérimental dans tous les Etats pour les besoins d'essais cliniques, avant que l'autorisation d'emploi et de commercialisation ne lui soit accordée*, nt). IMO-8400 est basé sur la présence de la mutation MYD88 L265P chez environ 90% des patients MW et cible la voie de signalisation du récepteur Toll-like (TLR) qui est suractivée par la mutation. Cet essai enrôlera environ 30 patients MW ayant un antécédent d'échec ou de rechute en réponse à un ou plusieurs traitements et évaluera la sécurité, la tolérance et l'efficacité clinique potentielle du médicament.

L'utilisation d'Idelalisib pour le NHL va être examinée

– L'*US Food and Drug Administration* a accepté d'examiner idelalisib (CAL-101), un inhibiteur oral ciblant PI3K delta, en tant que nouveau médicament pour le traitement du Lymphome Non-Hodgkinien (NHL) réfractaire. Ceci succède à une étude de Phase II d'évaluation d'idelalisib chez les patients ayant un NHL indolent ne répondant pas au rituximab et aux chimiothérapies à base d'agents alkylants. Idelalisib est fabriqué par Gilead Sciences pour bloquer PI3K delta, qui joue un rôle important dans la croissance, la migration et la survie des lymphocytes B.

Une étude de Phase III combine idelalisib et rituximab pour la CLL

– Entre temps, idelalisib et rituximab ont été combinés dans une étude multicentrique de Phase III pour les patients qui ont des troubles médicaux coexistants réduisant leur capacité à entreprendre une chimiothérapie. Cette combinaison avait été testée face à rituximab plus placebo. L'étude a enrôlé 220 patients présentant des capacités rénales diminuées, des dépressions médullaires induites par un traitement, ou d'autres maladies importantes coexistantes. La survie sans progression était de 5,5 mois dans le groupe placebo et n'avait pas encore été atteinte dans le groupe idelalisib. Les patients de ce groupe ont eu un taux de réponse global amélioré en regard du groupe

placebo (81% contre 13%) et une survie totale améliorée à 12 mois (92% contre 80%).

Un autre inhibiteur de PI3K débute un essai de Phase I pour le Lymphome à cellule-B indolent – Un autre inhibiteur de PI3K appelé BKM120 fabriqué par Novartis, sera étudié en combinaison avec rituximab dans un essai de Phase I pour des patients ayant un lymphome à cellules-B indolent ou réfractaire. L'essai sera conduit par l'*Ohio State University Comprehensive Cancer Center*.

Une nouvelle thérapie combinée débute un essai de Phase I pour la CLL et le NHL – Une nouvelle thérapie potentielle à l'horizon est la combinaison de TG-1101 et TGR-1202, qui entre dans une étude multicentrique de Phase I pour les patients avec une leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome non-Hodgkinien en rechute ou réfractaire. Les deux médicaments sont fabriqués par TG Therapeutics Inc. TG-1101 (aussi appelé ublituximab) est un nouvel anticorps anti-CD20 de synthèse, et TGR-1202 est un inhibiteur de PI3K delta. Le *MD Anderson Cancer Center* dirigera l'essai. La compagnie espère aussi combiner TG-1101 avec ibrutinib dans un proche avenir.

Les japonais recherchent de possibles cellules initiatrices de la MW – Un groupe de chercheurs de l'*Osaka University Graduate School of Medicine* à Osaka, Japon, a recherché la possibilité de trouver des cellules initiatrices de la MW en utilisant la lignée de cellules MWCL-1, développée par la *Mayo Clinic* et financée au moyen d'une bourse de l'IWMF et de la *Leukemia & Lymphoma Society*. Habituellement, les cellules tumorales MW expriment respectivement les marqueurs CD 20 et CD138 dans les cellules-B et les plasmocytes. Lorsqu'elles furent colorées avec ces marqueurs d'anticorps, les cellules MWCL-1 furent classées en trois sous-populations : CD20-/CD138-, CD20+/CD138- et CD20+/CD138+. Une fois mises en culture les cellules CD20-/CD138- ont produit les trois types de sous-populations, mais les cellules CD20+ n'ont pas produit de cellules CD20-/CD138-. La sous-population CD20-/CD138- démontra une activité de formation de colonies et une résistance à l'apoptose (mort cellulaire) en présence d'un agent anti-cancer, par différence avec les autres sous-populations, qui étaient vulnérables au traitement anti-cancer. Ces résultats suggèrent que les cellules CD20-/CD138- pourraient être envisagées comme des cellules initiant la MW.

Rituximab peut compromettre l'efficacité du vaccin anti-grippe – Une étude Suédoise de l'Université de Skåne a rapporté que le traitement rituximab avait gravement réduit la réponse des patients atteints d'arthrite rhumatoïde à la vaccination contre la grippe H1N1. Bien que l'étude n'ait pas examiné cet effet chez les patients atteints de lymphomes, son auteur suggère que si c'est pratiquement possible, les patients prévoyant de prendre rituximab soient vaccinés contre la grippe avant d'entamer le traitement. Chez les patients déjà traités avec rituximab, la probabilité

d'une protection immunitaire est meilleure si la vaccination est pratiquée quelques semaines avant la session suivante.

Un nouvel inhibiteur de BTK testé pour la LLC – Les premières données suggèrent que l'inhibiteur oral de BTK de seconde génération ONO-4059 (de la même classe de médicament qu'ibrutinib) puisse être très efficace contre la leucémie lymphoïde chronique. Son taux de réponse en monothérapie a été globalement de 89% dans un essai clinique de Phase I. Dans cet essai les patients avaient déjà reçu antérieurement un nombre médian de trois traitements, comprenant rituximab et fludarabine. Tous les patients ont eu une augmentation de l'hémoglobine et de la numération plaquettaire après trois mois de traitement ONO-4059 et une diminution rapide de la dimension des nodules au cours du premier cycle. La charge tumorale fut réduite de 50% pour la plupart des patients. Ce médicament est développé par Ono Pharmaceutical.

La recherche sur la thérapie par cellules-T améliorées progresse pour les cancers hématologiques – Les rapports de plusieurs centres indiquent un développement de la recherche dans l'utilisation de cellules-T modifiées avec un récepteur antigénique chimérique (CAR-T) dans les cancers hématologiques. Lorsqu'elles sont dirigées contre les récepteurs membranaires CD19 des cellules-B, ces cellules-T sont appelées CTL019. Kite Pharmaceuticals et Novartis fabriquent tous les deux ce type de cellules-T, et récemment le *Fred Hutchinson Center*, le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*, et le *Seattle Children's Research Institute* ont joint leur forces pour lancer Juno Therapeutics afin de développer ce type de cellules. Les experts prédisent que ces thérapies CTL019 pourraient être mises sur le marché entre 2016 et 2020. Cette approche thérapeutique mobilise la force du système immunitaire en reprogrammant les cellules-T du patient pour qu'elles reconnaissent les cellules cancéreuses et les attaquent avec précision. Les cellules du patient sont prélevées, développées et programmées pour cibler l'antigène CD19. On introduit un virus pour déclencher l'expansion et la prolifération des cellules-T une fois perfusées. Les effets secondaires observés dans des études pilotes ont été des fièvres élevées, des douleurs musculaires, des baisses de pression sanguine et des difficultés respiratoires. L'Université de Pennsylvanie a utilisé l'inhibiteur d'interleukin-6 tocilizumab pour réduire ces effets secondaires.

Une étude rétrospective examine bendamustine dans la LLC et le LNH – Une étude de l'Université Médicale de Lublin, Pologne, a évalué bendamustine utilisé en monothérapie et en thérapie combinée pour le traitement de la LLC et du LNH. Cette analyse rétrospective a concerné 92 patients. Bendamustine plus rituximab a été utilisé pour traiter 65,2% des patients, alors que 34,8% ont reçu bendamustine seule. Le taux de réponse global a été de 64,2% et la survie globale médiane de 11,5 mois. Les niveaux de Béta2-microglobuline et d'hémoglobine ont significative-

ment influencé la survie. La survie globale a été plus longue chez les patients qui ont reçu moins de deux lignes de traitement antérieures par rapport à ceux qui en avaient reçu trois. Les toxicités ont été des neutropénies, des thrombocytopenies et des anémies.

La législation sur les médicaments anti-cancéreux oraux examinée par le Sénat US – En décembre, les sénateurs Al Franken du Minnesota et Mark Kirk de l'Illinois ont présenté au Sénat US le *Cancer Treatment Parity Act* (S.1879) Cette législation est semblable à celle présentée précédemment à la Chambre des Représentants US. Les deux projets de loi visent à garantir que les patients enrôlés dans certains programmes de santé fédéraux aient accès et soient couverts par leur assurance pour tous les traitements anti-cancer. Le texte imposerait que tout programme de santé qui assure une couverture du traitement du cancer par chimiothérapie le fasse pour des médicaments administrés oralement et self injectables pour un montant qui ne soit pas inférieur à celui des traitements par perfusions, par cathéters ou injections. Nombre d'états ont déjà adopté cette législation ou sont actuellement en train de modifier celle existante. Une législation fédérale assurera un système identique pour l'ensemble des Etats-Unis.

Au Royaume Uni, une étude épidémiologique examine les risques de lymphomes lymphoplasmocytaires et de MW provoqués par des infections courantes – Une

étude épidémiologique de la *Queen's University* à Belfast, Royaume Uni, a examiné l'exposition à 14 infections acquises en collectivité et le risque subséquent de LLP/MW dans 693 cas de LLP/MW par rapport à 200.000 témoins. Ce rapport utilisait la base de données de l'étude de population *Surveillance, Epidemiology End Results-Medicare*. En raison du rôle apparemment évident d'une stimulation immunitaire dans le développement des LLP/MW, l'étude a examiné les infections des voies respiratoires, les bronchites, pharyngites, pneumonies, sinusites, infections cutanées, zonas et trouvé que toutes étaient associées significativement à un risque augmenté de LLP/MW. Les chercheurs suggèrent que ces résultats peuvent attribuer un rôle aux infections dans le développement des LLP/MW ou peuvent refléter l'existence d'une perturbation immunitaire sous-jacente, présente plusieurs années avant le diagnostic et en conséquence appartenant à l'histoire naturelle de la progression de la maladie.

L'auteure exprime sa reconnaissance à Peter DeNardis, Wanda Huskins et John Paasch pour les efforts qu'ils ont réalisés afin de mettre des informations intéressantes à la disposition du collectif de la liste de conversation IWMF-Talk.

L'auteure peut être contactée à suenchas@bellsouth.net pour des questions ou informations complémentaires.

LES SERVICES AUX MEMBRES : QUELLE BELLE OFFRE !

La campagne "*Imaginons une guérison*" a pour but de financer les services aux membres et la recherche. Comme vous le savez, les dons à l'IWMF peuvent être destinés à ces actions. Cependant, beaucoup de donateurs choisissent de ne pas préciser l'emploi ou nous demandent d'affecter les fonds là où on en a le plus besoin. Dans ces cas, les dons sont placés dans le Fonds Services aux membres et utilisés ensuite là où le besoin est le plus grand. Chaque dollar destiné à la recherche est placé dans le Fonds Recherche et utilisé pour soutenir un projet de recherche approuvé par notre Comité Scientifique Consultatif et le Comité Recherche de l'IWMF.

Dans cette édition de *Torch* nous exposons 10 services que l'IWMF fournit gratuitement à tous ses membres. La seule exception est le Forum Educatif, pour lesquels il est demandé aux participants de payer une participation qui couvre moins de la moitié du coût. Vos dons au Fonds Service aux membres rendent tous ces services possibles !

- **1. Brochures, Publications téléchargeables et Info Packs**

Brochures, Publications téléchargeables et Dossiers d'informations (Info Packs) couvrant de nombreux as-

pects de la MW sont maintenant disponibles en ligne et en imprimés. Ces publications fournissent beaucoup de réponses aux questions que se posent les patients et leurs aidants. Elles expliquent comment travaille le système immunitaire, comment interpréter les nombreux tests médicaux et sanguins prescrits à ceux qui ont une MW, quelles sont les options de traitement disponibles.

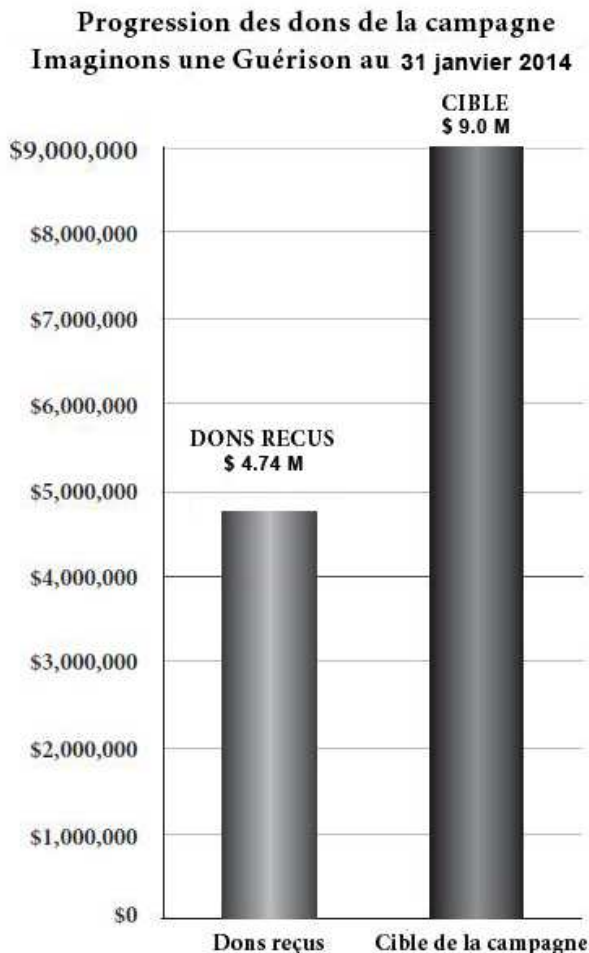
Ces publications peuvent être téléchargées directement depuis notre site web. Plusieurs de nos articles les plus appréciés sont également disponibles en CD.

- **2. Soutien aux aidants**

Les aidants jouent un rôle particulier dans les vies des patients MW, qu'ils soutiennent sur les plans physique et émotionnel. Des sessions spéciales pour ces membres de la communauté MW leur sont offertes lors des Forums Educatifs annuels. Les aidants participent souvent aux groupes de soutien IWMF, à la Ligne de vie et à IWMF-Talk.

- **Forums Educatifs**

Tenus chaque printemps dans un lieu différent des USA, les Ed Forums offrent des exposés présentés par des professionnels médicaux qui se spécialisent dans l'étude et la recherche sur la MW. Les présentations sont conçues spécialement pour les non-médecins. Ils offrent également des séances de discussions en sous-groupes sur des thèmes ayant un intérêt spécifique pour les patients et les aidants. Beaucoup de professionnels médicaux restent durant toute la durée du forum et sont disponibles pour des discussions informelles avec les participants. Chaque Ed Forum s'achève avec la très attendue session de questions-réponses Demandez au Docteur, modérée par le Dr Robert Kyle. Les questions soumises par les participants et adressées à un panel d'experts MW donnent lieu à des échanges vivants.



Le montant total des dons reçus comprend tous les dons aux Fonds Services aux Membres et Recherche, les engagements financiers pour des durées supérieures à cinq ans, et les dons testamentaires planifiés.

- **4. IWFM-Talk**

Cette liste de discussion très utilisée permet aux membres de notre communauté de partager des informations sur la MW. Les participants apprennent les uns des autres, et les nouveaux diagnostiqués bénéfi-

cient des connaissances et de la sagesse de ceux qui ont une expérience significative de la maladie. Alors que les échanges sur la Talk-List IWFM ont lieu en Anglais, il existe une liste séparée pour les échanges en Espagnol et une autre pour nos membres Scandinaves. Les membres de l'IWFM peuvent aussi participer à des groupes de discussion en Français et en Allemand, de même pour des groupes basés au Royaume Uni, en Australie et en Nouvelle Zélande.

- **5. IWFM « Torch » (4 éditions par an)**

Les nombreuses activités de l'IWFM sont rapportées dans *Torch*, y compris le point sur les initiatives de recherches sponsorisées par la Fondation, la collecte de fonds, les programmes de l'Ed Forum, les réunions de groupes de soutien, et les discussions animées sur IWFM-Talk. La populaire rubrique Médecin de Garde traite particulièrement d'un des nombreux aspects de la MW, nous aidant à approfondir la connaissance de notre maladie. Les éditions récentes ont inclus des articles sur la transformation de la maladie, l'opportunité de dépister la MW, les médecines complémentaires, les effets secondaires de la MW, et des pré-rapports concernant les recherches sur les malignités hématologiques en général et la MW en particulier. *Torch* est disponible en ligne et en imprimé.

- **6. Le site web IWFM (iwfm.com)**

Le site web IWFM est souvent le premier point de contact d'un patient nouvellement diagnostiqué avec l'IWFM. Nous nous efforçons de le tenir à jour de façon que tous nos membres, en particulier les nouveaux diagnostiqués et leurs aidants, soient en mesure de trouver toutes les informations et tous les services dont ils ont besoin, et apprennent combien la recherche soutenue par l'IWFM avance à grands pas vers de meilleurs traitements et une guérison.

- **7. La ligne de vie**

La Ligne de vie est une liste de patients et d'aidants bénévoles qui se portent volontaires pour recevoir des appels téléphoniques et partager leur expérience concernant les traitements, les essais cliniques et les autres domaines particuliers relatifs à la MW. Ces volontaires peuvent aider à dissiper les mystères entourant les options de traitements et contribuer à apaiser les craintes de ceux qui envisagent d'entreprendre de nouvelles initiatives. Pour ceux qui se sentent plus à l'aise en parlant dans leur propre langue, il y a également des membres parlant couramment dans d'autres langues que l'anglais.

- **8. La Base de Données Patients**

Une base de données en ligne abrite l'historique médical actif de patients MW participants, et servira en tant que guide encyclopédique évolutif et en développement permanent, relatant les troubles et l'histoire médicale des patients MW.

- **9. La liste des numéros de téléphone et E-mails**

Une liste des membres IWMF de votre région, le Réseau, est un moyen de mettre patients et aidants en contact avec d'autres, vivant à proximité.

- **10. Les groupes de soutien**

L'IWMF a des groupes de soutien dans l'ensemble des USA et dans treize autres pays. Les responsables de groupes de soutien sont généralement des bénévoles locaux qui prévoient et programment des réunions. Un programme peut comporter le visionnement de la vidéo d'un récent forum éducatif ou la visite d'un expert

pour échanger sur la maladie et les recherches récentes en cours de développement. Les participants tirent bénéfice d'une opportunité de partager des expériences, d'apprendre les uns des autres, et de s'apporter un soutien mutuel.

Combien de ces services aux membres avez-vous utilisés ? Souvenez vous que vos dons au Fonds Service aux membres nous aident à offrir et améliorer ce que nous pouvons faire pour soutenir les WMers, où qu'ils soient.

COLLECTER DES FONDS EST UNE TÂCHE ARDUE : LES AMIS SONT FAITS POUR CA

Il est difficile pour un collecteur de fonds de solliciter des étrangers. Nous n'avons pas beaucoup de WMers qui se portent volontaires pour le Fundraising Committee (Comité de Collecte de Fonds). Il existe cependant des voies originales qui peuvent aider.

- Un article de l'édition d'avril de Torch a décrit les façons originales dont des membres de l'IWMF ont collecté de l'argent pour le soutien aux membres et la recherche MW.
- Un article de l'édition de janvier 2013 a décrit les nombreuses façons dont une famille a soutenu l'IWMF.

En 2013 l'IWMF a reçu des dons individuels de plus de 2000 personnes, totalisant environ \$1.300.000. C'est notre seconde meilleure année ! Imaginez ce qui pourrait être accompli si, s'ajoutant à leur propre don, chaque donneur pouvait collecter près de sa famille et de ses amis, un montant annuel de \$1.000. Avec \$2.000.000 de plus, l'IWMF

serait capable de soutenir tous les projets de recherches approuvés par notre Comité Recherche et améliorer en les développant nos services essentiels aux membres.

Collecter \$1.000 peut sembler une tâche titanesque à beaucoup de gens, mais si nous sollicitons tous 20 amis ou membres de notre famille, un don moyen de \$50 nous y amènerait. Parce que la MW est une maladie rare, nous sommes trop peu nombreux pour apporter les fonds nécessaires à l'accomplissement de notre mission. Et demander aux amis et familiaux est différent de solliciter des étrangers... c'est leur demander d'investir sur vous.

Alors, si chacun de nous devient un ambassadeur IWMF et passe le mot, nous pouvons considérablement développer notre base de donateurs et faire une grande différence dans notre combat contre la MW. Nous espérons pouvoir compter sur vous pour nous rejoindre. Nous demandons à nos amis et à nos familles de donner à l'IWMF. N'allez-vous pas nous rejoindre?

SUR LA SCENE INTERNATIONALE

Édité par Annette Aburdene

AUSTRALIE

WMozzies : LE GROUPE DE SOUTIEN AUSTRALIEN

Colin Perrot a transmis avec succès à Andrew Warden le rôle de responsable communication du groupe de soutien IWMF des patients Australiens, le WMozzies. En 2014 le Groupe de Soutien Australien travaillera avec la *Leukaemia Foundation of Australia* à la défense des intérêts des WMozzies. L'objectif principal porte sur les initiatives d'amélioration des traitements et de leur financement au

bénéfice des patients MW Australiens. D'autres domaines visés par le groupe concernent :

- L'organisation de réunions et de forums adaptés aux patients MW et aux aidants ;
- L'identification des hématologues compétents en MW et des hôpitaux ayant l'expérience du traitement de notre maladie orpheline. (L'IWMF a déjà publié une liste des spécialistes Australiens) ;
- La facilitation des dons financiers pour soutenir la recherche universitaire et octroyer des bourses ;

- Un examen des options de traitement disponibles pour identifier toute lacune en regard des meilleures pratiques au niveau mondial ;
- Une défense active pour faciliter l'extension de la liste des PBS (pharmaceutical benefits scheme) financée par le gouvernement : (*Liste de médicaments génériques subventionnés par le gouvernement Australien et substituables par les pharmaciens aux médicaments de marques, nt*).

Les membres du groupe initial sont : Andrew Warden (communication WMozzies), Peter Carr (Queensland), Peter Marfleet (Victoria), Peter Smallwood (Queensland), David Young (Nouvelles Galles du Sud), Janelle Sullivan (Nouvelles Galles du Sud), and Andrew Warden (Nouvelles Galles du Sud). Les intentions sont d'élargir le groupe pour inclure avec un vif intérêt d'autres états et territoires ainsi que d'autres WMozzies.

Andrew Warden, pour WMozzies.

BELGIQUE

SYMPOSIUM DE JANVIER

Le 30 janvier un groupe de plus de 260 patients enthousiastes, partenaires, parents et amis, s'est réuni sur le site splendide du Centre de Conventions Internationales à Gand, où la Société Belge d'Hématologie tenait sa conférence annuelle. Le CMP Vlaanderen (*Contactgroep Myeloom en Waldenström Patienten Vlandereen*; groupe de contact pour les patients MW et myélome multiple des Flandres) était invité pour organiser l'anniversaire clôturant le symposium.

Nous avons saisi cette opportunité avec enthousiasme, d'autant plus qu'il nous était accordé d'établir nous-mêmes le programme. Ceci explique pourquoi, trois mois après le symposium réussi d'octobre 2013 à Anvers, nous avons été en mesure d'inviter de nouveau les membres de notre groupe à une autre journée des patients. Nous avons mis nos idées en commun pour établir notre part du programme. Depuis que le CMP Vlaanderen soutient à la fois les patients atteints de myélome multiple et de MW, le programme devait être attractif et convenir pour les deux maladies. Dans la matinée, deux programmes distincts pour le myélome multiple et pour le MW furent établis.

Près de soixante participants étaient présents aux présentations des Dr Schauvliege, Dr Trullemans et Dr Van Hende, trois médecins dont les présentations à de précédents symposiums avaient été intéressantes. Et cette fois il en fut de même. Le Dr Liesbeth Schauvliege des hôpitaux AZ Delta Campus Stedelijk Ziekenhuis Roeselare et Sint Jozefkliniek Izegem fit un exposé dans lequel elle expliqua remarquablement les désordres, le diagnostic, les symptômes et les plaintes des patients. Puis ce fut le tour du Dr Fabienne du Trullemans University Hospital, Universitair Zuingenhouse (UZ) de Bruxelles, qui fit un exposé clair des traitements standard de la MW. Pour finir, le DR Vanessa Van Hende de l'UZ de Gand nous fit découvrir les derniers développements des traitements de la MW. Le Dr Van Hende a clairement affirmé que les nouveaux médicaments tels que

bortezomib et bendamustine, initialement essayés pour d'autres lymphomes et actuellement utilisés couramment pour traiter le myélome multiple, pourraient dans l'avenir jouer un rôle important dans le traitement de la MW. D'autres agents comme alemtuzumab, thalidomide et lenalidomide, ne sont pas recommandés parce que l'on dispose encore de peu d'expérience à leur sujet ou en raison de leurs effets secondaires. Néanmoins cette présentation a apporté un message d'espoir.

Nous avons choisis de placer la session Demandez au Docteur en fin de programme de la matinée. Les trois médecins formèrent un panel qui répondit aux nombreuses questions de l'auditoire.

Après le déjeuner, pour la première fois, les participants se virent offrir l'opportunité de choisir un atelier parmi cinq, chacun étudiant un sujet en profondeur concernant à la fois le myélome multiple et la MW.

- Neuropathie, douleur, problèmes osseux : diagnostic et traitement (Dr Koen Van Eyghen, AZ Groeninge Kortrijk);
- Examen par imagerie médicale : X-ray, MRI, CT scan, PETscan, ultrasons : pourquoi et quand les prescrire (Prof. D. Koenraad Verstraete, UZ Gent and U Ghent);
- Greffes autologue et allogénique de cellules souches, greffe de cellules souches de cordon ombilical (Dr Koen Theunissen, Jessa Hospital Hasselt);
- Immunothérapie (Prof. Dr. Rik Schots, UZ Brussel);
- Les principaux tests de laboratoire pour le myélome multiple et la MW, et leur signification (Dr Ronald Malfait, UZ Antwerpen).

Ces ateliers furent tous intéressants, instructifs et enrichissants, mais malheureusement surtout centrés sur le myélome multiple.

Une courte pause café nous ragailardit avant d'assister à la fin du programme offert. Deux éminents professeurs, les Dr. J.-J. Cassiman, President of the *Flemish League against Cancer*, and Dr. René Westhovens, Président du *College of Physicians for Orphan Drugs at the National Institute for Health and Disability Insurance* (RIZIV en Belgique Flamande INAMI en Belgique Francophone), firent un exposé sur un sujet actuellement brûlant dans notre pays : l'accès à un médicament orphelin et le remboursement de traitements novateurs. Un sujet très difficile à assimiler : tant de règles, tant de propositions, tant d'organismes impliqués !

Ensuite tout le monde fut prêt pour un rafraîchissement et des échanges avec les compagnons d'infortune. Tout le monde rentra à la maison, fatigué mais plein d'espoir, en attendant la prochaine réunion.

Joanna Van Reyn, pour CMP Flanders.

CANADA

L'Ed FORUM DE VANCOUVER

Le 5 avril, la WMFC organise un forum éducatif à Vancouver, Colombie Britannique. Ce sera une journée d'information avec la participation de spécialistes leaders en MW, impliqués dans de nombreux domaines de la recherche et de la pratique clinique.

Arlene Hinchcliff, pour la WMFC.

GROUPE DE SOUTIEN DE CALGARY, ALBERTA

Le groupe de soutien MW de Calgary, Alberta, essaie de se réunir trois à quatre fois par an. Nous avons actuellement quatorze patients en tant que membres, avec des réunions de seize à vingt deux participants. Ils proviennent d'un territoire très étendu comprenant la moitié sud de la province et un couple est même originaire d'Edmonton. Nos rencontres très informelles se tiennent au sous-sol chez un de nos membres, où café, viennoiseries et camaraderie sont à l'ordre du jour. Nous invitons généralement un conférencier pour traiter de sujets aussi éloignés que l'hématologie ou les assurances voyages. Lors de la réunion de septembre 2013, notre conférencier était un patient MW qui venait juste de subir une greffe de cellules souches. Nos objectifs sont d'offrir un soutien à nos membres ainsi qu'une information, et ceci dans un cadre permettant de parler librement avec les autres WMers qui peuvent comprendre. A cette fin, au moins la moitié de chaque réunion est consacrée à l'évolution de la santé de chacun des membres, de ses symptômes, des modifications de son traitement, et des discussions avec son médecin. Notre dernière réunion s'est tenue le 21 janvier et a été uniquement consacrée à l'évolution de l'état de santé de chacun de nos membres et à leurs réactions aux divers traitements. Seize personnes, patients et aidants, y assistèrent. La conclusion probablement la plus habituelle de cette réunion était l'incroyable diversité des symptômes et réactions aux traitements variés que nous subissons tous. Pas étonnant que les médecins trouvent tellement excitante la découverte d'un traitement pour cette maladie rare.

Deux membres de notre groupe assisteront au Forum Educatif de Tampa Bay en mai et deux ou trois autres assisteront à celui de Vancouver en avril. En conséquence notre groupe tiendra sa prochaine réunion début juin pour échanger les informations obtenues lors de ces deux forums.

Cameron Fraser, pour le Calgary, Alberta, Support Group.

ROYAUME UNI

WMUK

L'activité a été trépidante pour WMUK avec le lancement de plusieurs initiatives, en particulier la mise en ligne de l'*UK patient survey* et du *WM UK doctor survey of treatment* (respectivement *Suivi des patients du Royaume Uni* et *Suivi des traitements par les médecins du Royaume Uni*, nt), deux outils qui nous aideront à obtenir une vision plus claire de la MW dans le Royaume Uni. L'autre opération importante a été le lancement réussi du nouveau site web en janvier, qui utilise une « technologie adaptative » de pointe pour reformater le site en fonction du matériel utilisé pour le consulter, permet un emploi accru de la vidéo, et offre une capacité d'édition chez soi avec des coûts réduits. Elle vise à rapprocher la communauté des médecins, patients, aidants du Royaume Uni et a suscité pas mal d'intérêt.

A la suite de la fusion du groupe de soutien UK et de WMUK en janvier, ne conservant qu'un seul point de contact, nous avons fait un travail complet de fusion des bases de données médecins et patients du Royaume Uni, qui devrait bénéficier à tous les malades et aidants. Une autre étape importante fut le premier recours à la procédure « UK government's Gift Aid scheme » (*mesure fiscale permettant de déduire une partie des dons effectués par des particuliers du montant de leurs revenus imposables*, nt) qui nous permet d'accroître de 25% le montant des dons offerts par les contribuables du Royaume Uni. Les projets concernant un mécénat de haut niveau et un registre de données cliniques progressent.

Comme d'habitude, nous avons reçu soutien et encouragement de l'IWMF et nous espérons aider financièrement avec un nouveau programme de recherche de l'*University College Hospital*, à Londres, s'il est approuvé par la procédure de sélection de l'IWMF.

Roger Brown, pour WMUK.

DANS LA LUMIERE DE LA TORCHE : BERL HOWELL

Celui qui s'avance aujourd'hui dans la lumière de la Torche est Berl Howell, extraordinaire musicien de jazz et leader du Yosemite Jazz Band dans la communauté de montagne de Oakhurst, en Californie du nord, près du Yosemite National Park. Berl créa l'orchestre peu après son arrivée avec son épouse dans la région de Yosemite. Mélangeant les styles dixieland, swing des débuts, gospel, et jazz traditionnel, Berl et ses gars jouent en concerts dans tout l'Etat de Californie, dans les foires d'Etat et de Comté, les festivals de jazz locaux, les noces, les enterrements et les inaugurations importantes. Lorsqu'il n'est pas sur la route, on peut voir l'orchestre jouer à l'Oakhurst Pizza Factory.

Berl proclame que faire de la musique est « la joie de sa vie » - un sentiment écrit sur son visage dans la photographie jointe (regardez le « gars qui tient la trompette »). Son sourire radieux cache le fait que depuis de nombreuses années il a souffert de douleurs dorsales sévères, bien avant de recevoir le terrible diagnostic de macroglobulémie de Waldenström en 2010. Bouleversé en entendant les mots « cancer, rare, incurable », Berl se tourna vers Internet, fit une recherche en ligne, trouva le site IWMF et la Talk-List. Il est à jamais reconnaissant pour l'information concernant la MW qu'il a trouvée sur le site et pour les contacts avec beaucoup d'autres « qui ont traversé ce qu'il est sur le point de traverser ».

Berl est un patient du *California Cancer Center* de Fresno et se porte bien avec le traitement qu'il suit. Ses aidants ?

Berl cite les copains bon-vivants de son orchestre qui « observent et prennent soin de moi », et qui partagent l'amour de la musique de leur leader.



Berl est « le gars qui tient la trompette », en bas à gauche

« Dans la lumière de la Torche » est un espace pour partager l'histoire personnelle de WMers de tous âges en illustrant le courage et la force, face à l'adversité. Nos pages sont pleines d'histoires de récompenses, de succès, de traitements victorieux, de nouvelles aventures, de force de caractère. Ne partagez vous pas les vôtres avec le Torch ? Contactez nous sur : ariginos@me.com

CINQUIEME FORUM IWMF MEDECIN-PATIENT LONDRES LE DIMANCHE 17 AOUT

Par Roger Brown, WMUK, et Guy Sherwood, M.D, Administrateur IW MF

Le Cinquième Forum Médecin-Patient, qui se tiendra le dimanche 17 août, après l'achèvement de l'IWWM8, l'Atelier International pour la MW destiné aux médecins (www.wmworkshop.org), est organisé et soutenu conjointement par l'IW MF et la WMUK. Il prend maintenant forme rapidement et rencontre un intérêt international. Soixante réservations ont été prises avant même que le programme ait été finalisé ! Le point fort sera certainement le résumé fait par l'équipe du Dr Treon des derniers résultats d'essais cliniques, de traitements et recherches, discutés lors de l'IWWM8 au cours des journées précédant immédiatement le Forum. Il y aura également les sessions favorites telles que : Demandez au Docteur. Les réservations en £, \$ ou € via Paypal peuvent être effectuées directement sur le site WMUK www.wmuk.org.uk où vous pouvez également télécharger un programme et d'autres détails comme les hôtels.

Contactez Roger au WMUK si vous voulez réserver avec d'autres devises. WMUK n'a pas seulement encouragé les médecins du Royaume Uni à assister à IWWM8, mais s'est également activement engagée dans le soutien financier du *Young WM Investigator Program in the UK* (Programme des jeunes chercheurs sur la MW du Royaume Uni, nt) pour permettre aux chercheurs les plus jeunes d'assister et de faire des exposés lors de l'IWWM8.

Enfin, une autre édition limitée de la tasse du Forum est prévue pour août !



International Waldenstrom's
Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238

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