

DANS CE NUMERO

Huitième Atelier International ----- P 1

Le coin du Président ----- P8

Retirer le maximum de ma consultation ----- P 10

Le point sur les recherches ----- P 13

Donnez et participez ----- P 15

Mon histoire avec la MW ----- P 15

Le cinquième Forum International IWMF ----- P 18

Tour d'horizon Des nouvelles médicales ----- P 19

La liste de Howard ----- P 21

Lu sur la Talk-List ----- P 21

Le Rapport de la Trésorière ----- P 25

HUITIÈME ATELIER INTERNATIONAL SUR LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM, IWMW8 : RÉSUMÉ I

Dr Guy Sherwood, M.D, Vice-Président pour la Recherche



Le Dr Roger Owen, lauréat du Prix Robert A. Kyle, est félicité par le Dr Kyle lors de la cérémonie d'ouverture.

Le Huitième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWMW8) s'est déroulé, du 14 au 16 août à Londres, Royaume-Uni. Cette conférence scientifique bisannuelle, de beaucoup l'événement scientifique le plus important pour la MW, faisait suite aux précédentes conférences tenues à Newport (2012), Venise (2010), Stockholm (2008), Kos, Grèce (2007), Paris (2004), Athènes (2002) et Washington DC (2000). Plus de 250 investigateurs venant de 30 pays s'étaient inscrits pour suivre la conférence - un nouveau record de participation pour ces Ateliers IWMW. L'IWMF était un partenaire clé de l'Atelier 2000 à Washington et a conti-

nué son soutien pour tous les Ateliers internationaux successifs, y compris IWMW8 à Londres. Les chercheurs qui ont fait des contributions remarquables dans le domaine de la MW ont reçus des témoignages de reconnaissance au cours des soirées pendant la durée de la conférence. Lors de la cérémonie inaugurale d'IWMW8 avec un dîner de gala organisé au cours d'une croisière sur la Tamise, le Dr Roger Owen du *St. James's Institute of Oncology*, à Leeds (Royaume-Uni), a reçu le prix Robert A. Kyle pour ses contributions importantes à l'étude de la macroglobulinémie de Waldenström.

Au cours de la cérémonie de clôture qui s'est déroulée dans le site historique du Parlement de Londres, le Dr Morie A. Gertz de la *Mayo Clinic*, à Rochester (Minnesota) et le Dr Enrica Morra de l'*Ospedale Niguarda Ca' Granda*, de Milan, en Italie, ont reçu le prestigieux trophée Waldenström. Ils se sont vu attribuer à la fois une tenue de cérémonie universitaire et des médailles, en reconnaissance de leur engagement de toute une vie tant par leur activité clinique que dans la recherche pour la MW.



Lors de la cérémonie de clôture, le Dr Enrica Morra et le Dr Morie A. Gertz ont reçu le trophée Waldenström pour leurs contributions exceptionnelles dans le domaine du lymphome et leurs recherches sur la macroglobulinémie de Waldenström. De G à D : le Dr Pierre Morel, le Dr Gertz, le Dr Eva Kimby, et le Dr Giampaolo Merlini. Les Dr Morel, Kimby et Merlini, composaient le comité de sélection pour l'attribution des récompenses cette année.

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.



Le Dr Steven Treon, à bord pour le dîner croisière sur la Tamise, au cours de la première soirée

Suivant de très près la formule des conférences IWMW précédentes, le nombre de séances plénières, débats, présentations par affiche, groupes de discussion, tables rondes et réunions-débats de concertation et une présentation par le Dr Shirley D'Sa, de l'*University College London Hospital NHS Trust*, conférencière d'honneur, sur les « Approches des traitements actuels de la MW au Royaume Uni » ont abouti à un Atelier trépidant et exhaustif. Les félicitations sont à adresser, dans l'ordre des organisateurs de l'Atelier, aux Dr Steven Treon, Dr Shirley D'Sa, Dr Charalampia Kyriakou et Dr Roger Owen pour avoir réalisé un programme aussi remarquable et à Christophe Patterson du *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute*, pour la planification et la coordination sur place des

activités programmées ainsi que des soirées festives.

Pour la première fois lors de ces conférences prestigieuses, l'IWMF a parrainé un total de 4 Prix du Jeune Chercheur. L'un d'entre ces prix a été co-parrainé par la Fondation WMF Canada, un autre aussi par le MWUK, le groupe du Royaume-Uni affilié à IMWF. L'EMWn (*European Waldenström's Macroglobulinemia network*) a aussi soutenu, de façon indépendante, un cinquième Prix du Jeune Chercheur. Des cliniciens et chercheurs de renommée mondiale firent des communications, d'une durée de 15 minutes chacune, sur différentes questions concernant la MW telles que sa base génétique, la signalisation cellulaire, l'origine de la cellule MW, le diagnostic, la prédisposition, le développement de nouveaux médicaments, le pronostic et la survie, les modes de traitements actuels, des considérations sur les traitements et des thèmes spécifiques. Peut-être la session la plus animée fut-elle "les grands débats dans la MW" au cours de laquelle une série de 4 débats fut menée sur des sujets controversés dans le traitement de la MW. Dans chaque cas, deux cliniciens experts discutaient le pour et le contre de points de vue différents sur les sujets en question.



Le Dr Shirley D'Sa. Un des organisateurs clés de l'Atelier et du Forum qui suivit, le Dr D'Sa a récemment reçu un financement de l'IWMF pour créer une bio banque au Royaume Uni.



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, M.D.

CONTRIBUTING AUTHOR

Morie A. Gertz, M.D.

PHOTOGRAPHERS

Mary Brown, Eleanor Levie,

Bob Manning, Phil Manning

Doug Wolf

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.



Le Dr Owen célébrant en famille durant la croisière

Dans ce numéro de *Torch*, je résumerai les sessions qui traitèrent principalement de la physiopathologie de la MW (définition du Merriam-Webster de la physiopathologie: *la physiopathologie est la physiologie des états anormaux; les changements fonctionnels qui accompagnent un syndrome ou une maladie*). Nous évoquerons la génétique, la signalisation cellulaire, l'origine de la cellule MW, ses caractéristiques, le diagnostic de la MW et finalement la prédisposition à développer la MW. Dans le numéro de Janvier de *Torch*, nous nous concentrerons principalement sur les questions liées aux traitements, y compris ceux qui sont maintenant à l'horizon.

Synthétiser des communications scientifiques aussi denses et de cette nature en langue profane peut s'avérer un travail laborieux pour l'auteur, tout comme il peut être parfois difficile pour le lecteur de comprendre la terminologie et ne pas être dépassé par les noms étranges des molécules biochimiques (STAT5 par exemple). Je vous suggère simplement de ne pas vous accrocher à la terminologie mais plutôt d'essayer de saisir les concepts dans leur globalité.

Les sessions ont débuté brillamment de bonne heure le jeudi 14 août, avec une première communication sur "Les bases génétiques de la MW". Comme il se doit pour cette conférence, le premier orateur était **Zachary Hunter**, un jeune chercheur brillant du *Bing Center for MW*, dirigé par le Dr Steven P. Treon au *Dana-Farber Cancer Center* de la *Harvard University*. Hunter a décrit l'action pionnière du *Bing Center* dans le décodage de la mutation MYD88 L256P (présente chez 90% approximativement des patients MW, sans qu'on sache si le pronostic s'en trouve affecté), aussi bien que la mutation CXCR4 (présente approximativement chez 30 % des patients MW; et qui confère un pronostic moins favorable...). Les deux mutations génétiques ont des implications importantes, non seulement pour le traitement des patients MW, mais aussi pour le pronostic et la stratification des risques. L'image d'ensemble des mutations génétiques dans la MW se précise peu à peu, et c'est certainement une nouvelle ère dans la recherche et le traitement de la MW, celle qui peut mener à des thérapies sur mesure et ciblées.

Le **Dr Marzia Varettoni**, du Département d'Hématologie-Oncologie à l'Université de Pavie, en Italie, a présenté une élégante étude démontrant que les patients GMSI (MGUS) IgM portant la mutation MYD88 L256P précédemment évoquée, ont un risque significatif de progression vers la MW. Les taux de progression à 5 et 10 ans vers la MW pour les patients MGUS IgM MYD88 L256P étaient de 15 % et 46 %, comparés aux 2 % et 14 % chez les patients MGUS IgM sans la mutation MYD88. Le Dr Varettoni a ajouté que les patients MGUS IgM qui avaient des niveaux d'IgM élevés avaient aussi au risque accru de progression vers la MW.

Le **Dr Xavier Leleu**, un ancien bien connu du laboratoire du Dr Treon au *Bing Center* et maintenant praticien onc-hématologue en France, a approfondi les caractéristiques cliniques des patients MW, tant de ceux qui portent la mutation MYD88 L256P que de ceux qui ne la portent pas. Le Dr Leleu a observé que les patients MW qui n'avaient pas la mutation MYD88 étaient plutôt de sexe féminin, avaient une hypertrophie de la rate, une charge tumorale peu élevée, était plutôt âgés, et étaient plus nombreux à avoir un faible score pronostic. En réalité, le Dr Leleu a lancé un défi aux participants en affirmant que probablement les individus IgM-MGUS MYD88 L256P étaient en fait « des patients MW non diagnostiqués » de la même façon que les patients MW qui ne portent pas la mutation MYD88 L256P peuvent, en fait, ne pas être du tout des patients MW, mais atteints d'une autre variante de lymphome non-Hodgkinien, qui n'est pas la MW mais lui est similaire. Le Dr Leleu prévoit "une vague de découvertes" suite à l'identification de la mutation MYD88 L256P et une nouvelle ère de nouveaux traitements prometteurs, avec pour résultante, une augmentation de l'espérance de vie des patients MW.

Le **Dr Bruno Paiva** de l'Université de Navarre à Pampe-lune, Espagne, a approfondi la connaissance du lien entre MGUS IgM et MW en utilisant les techniques avancées très sensibles de la cytométrie en flux pour détecter et trier les clones des lymphocytes B spécifiques dans les échantillons de moelle osseuse de patients MW et MGUS IgM. Ses études ont démontré que les cellules B clonales dans la moelle des patients MGUS IgM ont effectivement un profil moléculaire qui se chevauche avec celui des cellules B clonales des patients MW, renforçant l'argument que la MGUS IgM est un précurseur de la MW. Le Dr Pavia a aussi noté que le profil génétique de la MW est aussi le plus proche de celui des lymphocytes B mémoire.

Après une pause courte et la recharge en café obligatoire, la seconde session de « Bases génétiques de la MW » a commencé par une intervention très intéressante d'un relativement nouveau venu sur la scène de la MW, le **Dr Keisuke Horikawa**, *Department of Immunology, Australian National University*, à Acton, Australie.

Le Dr Horikawa a décrit les conséquences de la mutation MYD88 L265P chez des modèles souris MW. MYD88 L265P a causé une division transitoire rapide des cellules B chez deux modèles murins. Cette croissance anormale des cellules B a été réduite par un déficit en TLR9 (TLR9 : récepteur Toll-like 9 une protéine de la famille des TLR qui joue un rôle important dans l'identification des pathogènes et l'activation de l'immunité innée). La prolifération des cellules B a été aussi rapidement contenue par l'induction (l'augmentation) de TNFAIP3, un inhibiteur de la voie NF-kB. La mutation MYD88 L265P a aussi régulé à la baisse l'expression de surface du récepteur des cellules B (BCR) en diminuant l'expression du gène CD79B. L'expression de BCR peut être augmentée en augmentant l'expression du gène CD79B. Cette recherche complexe décrit essentiellement les points de contrôle multiples dont il faut tenir compte quand on essaie d'empêcher la mutation MYD88 d'augmenter la prolifération des cellules B-MW.

Le Dr Alessandra Trojani du *Department of Hematology, Niguarda Hospital*, Milan, Italie, a examiné les cellules CD19 + de la moelle osseuse de MW et MGUS IgM pour essayer de différencier des gènes et des voies moléculaires clés entre ces deux entités étroitement liées. Le Dr Trojani et ses collègues ont pu identifier 66 gènes comme étant des « biomarqueurs robustes » capables de faire la distinction entre MW et MGUS-IgM. Ils examinent actuellement le rôle des gènes identifiés dans la progression de la MGUS-IgM jusqu'à la MW.

Le Dr Stéphanie Poulain du Service d'Hématologie-Immunologie-Cytogénétique, au CH de Valenciennes, France, a utilisé les études du polymorphisme nucléotidique simple (SNP) pour mieux définir les anomalies génétiques de la MW. Les SNPs (prononcés « snips » (*single nucleotide polymorphism*) sont des variations qui apparaissent couramment dans une séquence spécifique d'ADN. Comme on pouvait le soupçonner, la mutation MYD88 L265P est le SNP le plus courant dans la MW. Le Dr Poulain suggère que la mutation MYD88 L265P puisse en fait mener à d'autres mutations ou CNAs (des altérations dans le nombre des copies (*copy number alterations*) qui peuvent en effet entraîner le développement en MW d'une cellule précurseur qui, sinon, était saine. Plus le nombre de CNAs est élevé, plus la cellule MW est instable et plus grande est la probabilité que la maladie progresse. Le Dr Poulain a aussi fait un rapport sur les mutations de CD79B qui, comme précédemment indiquées, sont importantes dans l'expression du récepteur du lymphocyte B.

Le Dr Steven Treon a parlé des implications cliniques de la mutation clé MYD88 et des mutations de CXCR4 dont on a maintenant découvert qu'elles étaient si importantes chez les patients MW. Le Dr Treon et son équipe du *Bing Center* ont utilisé le séquençage de génome entier chez 175 patients MW. Ils ont observé un envahissement de la moelle osseuse et des niveaux d'IgM sérique significati-

vement plus élevés, ainsi qu'une maladie symptomatique requérant un traitement, chez les patients avec les mutations MYD88 et CXCR4. Le risque de décès n'était pas affecté défavorablement par la présence ou l'absence d'une mutation CXCR4, mais étonnamment, ce risque était augmenté en cas d'absence de la mutation MYD88 L265P. Ces études suggéreraient donc que les mutations dans MYD88 et CXCR4 puissent déterminer le tableau clinique et avoir une incidence sur la survie globale des patients MW. Il s'en déduit que des thérapies ciblées sur le statut mutationnel de MYD88 et CXCR4 pourraient fournir une approche pour des traitements personnalisés de la MW.

Le Dr Nikhil Munshi, un collègue de docteur Treon et de Zachary Hunter au *Dana-Farber Cancer Institute*, a comparé les signatures génomiques de la MW à une maladie considérée comme un parent proche - le myélome multiple (MM). Cinquante-deux mutations ont été notées dans le MM contre 26 dans la MW. Il n'y avait aucune mutation spécifique identifiable chez la grande majorité des patients MM tandis que dans MW la présence de la mutation MYD88 L265P présente pour 90% (ou est-ce que c'est 100 % comme suggéré par le Dr Leleu ?) et celle de la mutation CXCR4 chez 30 % des patients MW font qu'il existe une différence tout à fait saisissante entre les deux entités cliniques. Il est clair, comme le Dr Munshi l'a mentionné, que le MM et la MW sont deux maladies différentes. Puis les participants à l'IWMW8 bénéficièrent d'une pause repas indispensable pour digérer la session d'exposés sur la génétique.

La conférence a repris ensuite sur le thème complexe et fascinant de "La signalisation cellulaire dans la MW"

Le Dr Claudio Sette du *Department of Biomedicine and Prevention, University of Rome*, a fait un exposé intéressant sur le développement des médicaments qui ciblent la protéine adaptatrice MYD88. Cette protéine adaptatrice, point de mire de beaucoup de nouvelles recherches à cette conférence, joue un rôle clé dans la réaction immunitaire innée et adaptative par son interaction avec un certain nombre de voies de signalisation (incluant les TLRs ou récepteurs Toll-like; IRAK1, 2, 4; IL-1). La mutation MYD88 L265P qui est fréquente dans la MW, peut cependant causer un certain nombre d'effets indésirables. Nombre d'inhibiteurs synthétiques de MYD88 ont été développés qui font appel à des techniques sophistiquées d'ingénierie des protéines - c'est vraiment un monde "de haute technologie"! Beaucoup de ces médicaments potentiels inhiberont le rôle de la protéine adaptatrice MYD88 en ciblant un ou des secteur(s) spécifique(s) de la protéine tridimensionnelle, la rendant ainsi incapable d'interagir correctement avec d'autres protéines, telle IRAK4, pour former une structure appelée myddosome.

Le Docteur Guang Yang, un chercheur très prolifique de l'équipe du Dr Treon au *Bing Center*, s'est étendu sur les multiples voies de signalisation qui se développent en aval de la protéine mutée MYD88. Evidemment, un certain

nombre de voies de signalisation relativement bien connues et impliquées dans la MW, notamment BCR, BTK (la voie inhibée par ibrutinib), PI3K/AKT et le NF- κ B peuvent être ciblées en traitant la MW par de nouveaux médicaments, prescrits seuls ou en combinaison.

Le **Dr Yang Cao**, également du *Bing Center*, a examiné comment la mutation CXCR4 rencontrée chez 30 % de patients MW engendre une résistance à ibrutinib, l'inhibiteur bien connu de BTK quand elle est stimulée - par le ligand d'une chimiokine spécifique SDF-1 α (SDF : facteur dérivé de cellule stromale). De façon intéressante, les cellules MW avec la mutation CXCR4 ont montré des niveaux variables de résistance aux médicaments tels que bendamustine, fludarabine, bortezomib et idelalisib en présence de SDF-1 α . Par conséquent, l'inhibition de CXCR4 pourrait théoriquement réduire la résistance de la cellule MW à ibrutinib (et aux autres médicaments indiqués ci-dessus).

Le **Dr Stéphane Ansell**, clinicien MW bien connu et chercheur à la *Mayo Clinic* de Rochester MN, a présenté la dernière mise à jour de sa recherche, financée par IWMF, sur les voies de signalisation qui régulent la production d'IgM dans la MW. Malgré des avancées récentes dans le traitement de MW, cette maladie reste incurable. Donc des stratégies sont nécessaires pour supprimer efficacement la production d'IgM. La recherche du Dr Ansell actuellement en cours se concentre sur les mécanismes complexes aboutissant à l'augmentation de l'IgM du sérum et l'identification de la signalisation cellulaire dans le microenvironnement de la moelle osseuse qui soutient la croissance de la cellule MW.

BAFF (facteur d'activation de la cellule B) est augmenté dans le sérum et la moelle osseuse des patients MW et agit comme un élément moteur important de l'augmentation des niveaux de l'IgM. La signalisation BAFF est activée par une mutation dans le récepteur de BAFF, BAFF-R, et les cytokines IL-6 et IL-21 renforcent la production de l'IgM dépendante de BAFF. Les signalisations IL-6 et IL-21 par la voie JAK/STAT augmentent la sécrétion d'IgM et la sécrétion d'IL-6 est régulée en partie par la cytokine chimiotactique CCL5. STAT3, un composant de la voie JAK/STAT, peut être ciblé par un inhibiteur de STAT3, ce qui entraîne une diminution de la sécrétion de l'IgM dépendante d'IL-21. IL-21 augmente l'expression des cibles de STAT3, BLIMP-1, XBP-1, IL-6 et IL-10 qui sont impliquées dans la différenciation du lymphocyte B. Cibler la voie de signalisation JAK/STAT cytokine-dépendante qui soutient la production d'IgM, peut, par conséquent, se révéler une stratégie clinique très utile.

Tout a un commencement et les cellules malignes MW n'échappent pas à la règle. Le **Dr Linda Pilarski** de l'*University of Alberta Cross Cancer Institute* a fait un exposé intéressant sur "Les origines de la MW : Implications de l'analyse génétique." Le Dr Pilarski et sa talentueuse équipe de chercheurs en génétique croient que c'est

une transformation maligne continue qui aboutit à la MW et qu'un clone, parmi plusieurs, domine finalement et mène à une homogénéité apparente. Elle note que dans une recherche faite en 2006, 20 % de patients MW avaient au moins deux clones identifiables et qu'un clone était dominant. Elle a identifié HAS1 comme le gène qu'elle soupçonne d'être important parce qu'il est la cause d'une instabilité génomique et de la progression de la MW. Allant plus loin, le Dr Pilarski qualifie la MW de « cible mouvante » et déclare que, au fil du temps, la MW peut changer.

Le **Dr. Ramon Garcia-Sanz** de l'Hôpital d'Université de Salamanque, en Espagne, est un expert mondial de l'immunophénotypage de la MW. L'immunophénotypage est une technique utilisée pour identifier les protéines de surface exprimées par les cellules (par exemple, CD-20, la cible de rituximab). Le Dr Garcia-Sanz note que la mutation MYD88 L256P est clairement et fortement exprimée dans la MW cependant qu'elle est pratiquement absente dans la plupart des autres lymphomes à lymphocytes B et que les cellules MW sont normalement incapables de subir la commutation de classe (c'est-à-dire transformer la production d'IgM en production d'IgG). L'immunophénotype habituel des lymphocytes B MW est : CD19 +, CD20, CD22lo, CD23-, CD25 +, CD27 +, CD45 +, CD38-/+, SmIgM + il est aussi caractérisé par l'absence de CD5, CD10, CD11c et l'expression CD103. Cet immunophénotype est pratiquement identique à celui des lymphocytes B mémoire présents dans le sang. (Les lymphocytes B mémoire représentent environ 30 % des lymphocytes B du sang). Le Dr. Garcia-Sanz met en garde, cependant, sur le fait que malgré les données soutenant que le lymphocyte B mémoire est la cellule origine de la MW, la possibilité existe toujours qu'une petite fraction des cellules MW puisse avoir une origine différente des lymphocytes B mémoire. ("une cible mouvante » comme suggéré par le Dr Pilarski)

Le **Dr M.C.Kyrtsonis** de l'Université d'Athènes a étudié les gènes de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgH) dans la MW et les précurseurs de la MW. Utilisant des anticorps clonotypiques (des anticorps qui réagissent avec des types spécifiques de cellules ou des cellules qui leurs sont étroitement liées) le Dr Kyrtsonis suggère qu'en effet la cellule précurseur de la MW semble vraiment résulter d'une cellule B mémoire. La possibilité d'une hétérogénéité clonale de la MW (tumeurs MW ayant deux ou plusieurs origines légèrement différentes) est de nouveau soulevée et il faudrait élargir la recherche.

Le **Dr Surinder Sahota** du *Tumor Immunogenetics Group, Faculty of Medicine, University of Southampton* au Royaume-Uni, s'est longtemps impliqué dans l'étude des méthodes d'identification phénotypique et génotypique pour dépister la cellule d'origine de la MW. Le phénotype d'une cellule est essentiellement la constitution physique, biochimique et physiologique d'une cellule alors que le génotype est la constitution génétique d'une cellule particu-

lière. Le Dr Sahota a fait un exposé intéressant sur la « traque » des origines de la cellule MW. La plus grande partie des cellules MW expriment le récepteur du lymphocyte B (BCR) comme les lymphocytes B matures, et cela, suggère-t-il, aide pour la survie et le maintien tumoral. L'équipe du Dr Sahota a évalué un nouveau marqueur de la surface cellulaire, FcRL5 qui pourrait se révéler être un outil utile, intéressant pour suivre à la trace les cellules MW aussi bien que la fonction du BCR.

Le deuxième jour de la conférence IWMW8 a connu un changement du centre d'intérêt : de la recherche génétique et de laboratoire à des sujets intéressants plus applicables à la clinique. Les communications sur le diagnostic de la MW ont été menées par **Dr. Roger Owen** du *HMDs Laboratory, St. James's Institute of Oncology, Leeds, Royaume Uni*. Le Dr Owen a évoqué les implications de la mutation MYD88 L265P récemment identifiée en ce qui concerne les critères diagnostiques actuels employés dans la MW. La biopsie de moelle osseuse reste l'outil diagnostique principal pour la maladie MW et pour l'évaluation de la réponse de la maladie. La biopsie de l'échantillon de moelle osseuse aspiré fournit un diagnostic définitif de la MW et permet d'exclure d'autres pathologies hématologiques malignes parmi lesquelles, le myélome à IgM; elle permet de distinguer la MW de la GMSI (MGUS); identifie les phénotypes spécifiques de la MW; fournit une appréciation de l'hétérogénéité cellulaire trouvée dans la MW (lymphocytes B prolifératifs et cellules lymphoplasmocytaires sécrétant l'IgM), un facteur important à prendre en compte pour établir le traitement qui suivra; elle identifie les populations de lymphocytes B clonaux en surcharge et de plasmocytes; et, finalement, elle fournit une estimation de l'hématopoïèse sous-jacente (formation des composants du sang dans la moelle osseuse). En termes simples, l'aspiration/biopsie de moelle osseuse a un avantage définitif sur la recherche, fort attendue, du test de la mutation MYD88 L265P dans les cellules MW du sang périphérique, pour évaluer l'hématopoïèse sous-jacente.

L'avantage de la biopsie de moelle osseuse est basé sur données suivantes : tous les patients n'ont pas des cellules MW qui circulent dans le sang périphérique; tous les patients MW n'ont pas la mutation MYD88 L265P; certains anticorps réagissent aux plasmocytes MW, mais pas aux lymphocytes MW; et, finalement, la co-existence de MW et DLBCL (lymphome diffus à grandes cellules B) n'est pas impossible, ce qui pourrait compliquer un diagnostic fait à partir de sang périphérique. Le Dr Owen concède cependant que le dépistage de la mutation MYD88 L265P promet d'être une adjonction de valeur au diagnostic de la MW quand il considère l'impopularité (au moins du point de vue du patient) de la ponction/aspiration de moelle osseuse.

Le **Dr. Robert Kyle** de la *Mayo Clinic*, à Rochester, MN (membre du Conseil d'administration d'IMWF en même temps que Président du Comité scientifique consultatif

d'IWMF), a fait une intervention tout à fait d'actualité "Où la GMSI à IgM s'arrête-t-elle et où commence la MW ? »

Il y a eu beaucoup de spéculation et de toute évidence, des preuves de plus en plus nombreuses montrent que l'état apparemment bénin de la gammopathie monoclonale IgM de signification indéterminée (GMSI à IgM ou IgM-MGUS) est un précurseur direct de la MW. Le Dr. Kyle définit la GMSI à IgM comme caractérisée par la présence d'une protéine monoclonale IgM < 3 g/dL, une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse < 10% et l'absence d'anémie symptomatique, de lymphadénopathie, d'hépatosplénomégalie ou hyperviscosité aussi bien qu'aucun symptôme constitutionnel. Approximativement 1,5 % des patients IgM-MGUS progresseront vers la MW chaque année. Le Dr Kyle a ensuite défini le fait de « couvrir » la macroglobulinémie de Waldenström (SMW : smoldering MW, maladie latente) par les caractères suivant : la présence de protéine M dans le sérum ≥ 3 g/dL et/ou une moelle osseuse contenant une l'infiltration lymphoplasmocytaire ≥ 10 %, l'absence d'anémie symptomatique, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie et hyperviscosité et aucun symptôme constitutionnel. Environ 12 % de patients SMW progresseront vers la MW symptomatique chaque année pendant les 5 premières années et ensuite le risque de progression diminue à 2 % par an approximativement pendant les cinq ans suivants. Pour être complet, le D. Kyle a aussi indiqué que le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström nécessite la présence d'une protéine monoclonale IgM (sans taux limite), ≥ 10 % d'infiltration de moelle osseuse par les cellules lymphoplasmocytaires qui se colorent avec l'IgM et sont CD19 et/ou CD20 positives (CD5 et CD23 sont généralement négatifs), la possibilité de symptômes constitutionnels tels que fièvre, sueurs, fatigue et perte de poids, la présence d'hépatosplénomégalie symptomatique et/ou lymphadénopathie, ou une diminution de l'hémoglobine. L'hyperviscosité et la neuropathie périphérique sont aussi des symptômes bien reconnus de la MW qui exigent souvent un traitement. Le Dr. Kyle a fait preuve de prudence quand au fait qu'il semblait maintenant que tous les patients SVM avaient eu tout d'abord une IgM-MGUS et par extension que chez tous les patients MW l'IgM-MGUS avait préexisté. Finalement, le Dr. Kyle a fait une mise en garde, pour qu'on ne traite les personnes diagnostiquées MW que quand elles seront symptomatiques ou qu'une anémie significative soit en cours de développement.

Le **Dr. Lian Xu** du *Bing Center* a parlé d'un nouvel essai potentiel qui pourrait détecter la mutation MYD88 L265P dans le sang périphérique et la moelle osseuse des patients MW et IgM-MGUS. Utilisant la technique de laboratoire sophistiquée pour le sang périphérique PCR allèle-spécifique (AS-PCR) pour examiner des cellules sélectionnées CD-19+, le Dr Xu a pu démontrer que chez des patients MYD88 L265P positifs, identifiés par prélèvement d'échantillons de moelle osseuse, la mutation avait été détectée dans leur propre sang périphérique chez 92% des patients avec une MW latente et chez 100% des patients

MW symptomatiques. La détection de la mutation MYD88 L265P dans le sang périphérique peut offrir une méthode pratique et moins envahissante pour faire les diagnostics de MW. Toutefois, il a précisé que chez les patients MW précédemment traités, la mutation MYD88 L265P avait été détectée dans 92 % des échantillons de moelle osseuse, mais seulement dans 68 % des échantillons de sang périphérique. Il est clair que le traitement pour la MW diminue le nombre des cellules MW qui circulent dans le sang périphérique par opposition aux cellules MW dans la moelle osseuse qui sont d'habitude aisément accessibles. Cela sous-entend qu'en ce moment l'essai de recherche de la mutation MYD88 L265P dans le sang périphérique soit limité aux patients MW nouvellement diagnostiqués et non traités.

Le **Dr. Ranjana Advani** de la *Stanford University* a examiné les « Directives 2014 pour le diagnostic et le traitement de la MW » éditées par le réseau National du Cancer des Etats-Unis (*National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*). Ces directives sont accessibles sur le site Web du NCCN. Les changements les plus importants des Directives peuvent être récapitulés ainsi : inclusion de bendamustine comme un régime potentiellement toxique pour les cellules souches, ajout d'agents plus récents everolimus, ibrutinib et ofatumumab pour les traitements dits « de sauvetage » (*traitements postérieurs au traitement initial après rechute*). La greffe de cellule souche a été aussi ajoutée comme une option pour la thérapie de sauvetage chez des patients choisis.

Beaucoup de patients MW se demandent souvent quel événement génétique ou environnemental les a prédisposés à développer la MW.

Le **Dr Ola Landgren** du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* a traité de la prédisposition à la GMSI (MGUS). Il est désormais acquis que la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) est associée à un risque annuel de 0.5-1 % de développer le myélome multiple, la macroglobulinémie de Waldenström ou d'autres désordres lymphoprolifératifs. Dans la MW, la mutation MYD88 L265P a été trouvée chez plus de 90 % des patients et la mutation CXCR4 chez plus de 30 % des patients. La recherche pour identifier d'autres mutations génétiques particulières continue. Le Dr Landgren suggère que des mutations germinales - des variations détectables et héréditaires dans la lignée des cellules germinales (cellules reproductrices qui sont à la base de tout être vivant) - mènent à l'IgM-MGUS. Ensuite, des mutations somatiques - des changements acquis de l'ADN, fréquemment causés par les facteurs exogènes qui peuvent être transmis aux descendants de la cellule en question - déterminent la progression de l'IgM-MGUS vers la MW.

Le **Dr Marie McMaster** du *National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA*, a traité des prédispositions familiales pour la MW en étudiant les gènes de 32

individus de 9 familles à risque élevé pour la MW. Le Dr McMaster a observé que l'on voit souvent les gènes multiples impliqués dans la dérégulation immunitaire, la stimulation chronique d'antigènes et des expositions environnementales particulières chez des individus ou dans des familles qui ont un risque élevé pour la MW. Son équipe de recherche se focalise actuellement sur 17 gènes spécifiques chez 2 patients MW et 92 membres de leurs familles ainsi que sur 272 sujets additionnels (95 MW familiaux, 28 MW non familiaux et 149 parents témoins).

Le **Dr Helga M. Ögmundsdóttir**, *Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavík, Islande*, a continué sa recherche fascinante dans huit familles Islandaises avec des taux élevés de gammopathie monoclonale. Un phénotype particulier a été observé à plusieurs reprises - celui de l'hyper-répondeur (HR). Il semble que les HR dans cette étude soient très sensibles à un antigène (poke weed) et présentent une augmentation des immunoglobulines lorsqu'ils sont exposés à cet antigène. Le Dr Ögmundsdóttir a également soutenu l'affirmation depuis longtemps énoncée par le Dr Linda Pilarski qu'une mutation ou des mutations dans le gène Hyaluronan Synthase 1 (HAS-1) prédispose les individus à la MW, au MM, à la MGUS et au phénotype d'hyper-répondeur. La (les) mutation(s) HAS-1 affectent le centromère et le fuseau mitotique qui occupent une place centrale dans le processus de division cellulaire en modifiant le cytosquelette intracellulaire.

Le **Dr Sigurdur Y. Kristinsson**, Professeur d'Hématologie, *University of Iceland*, a parlé des études épidémiologiques qui suggèrent que la stimulation immunitaire répétitive et des facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement de la MW. Il semblerait y avoir un risque génétique multiplié par 20 que les parents de patients MW développent eux-mêmes la MW. Chez des individus et des familles avec des antécédents de désordres autoimmuns, le risque de développer la MW est considérablement augmenté aussi; par exemple, le risque est multiplié par 12 s'il y a une histoire de syndrome de Sjögren et par 24 s'il y a des antécédents d'anémie hémolytique auto-immune. Le Dr Kristinsson a également fait remarquer, sans que cela puisse surprendre, que le risque d'infection



Le Dr Charalampia Kyriakou, à gauche, la vice Présidente pour les Services aux Membres Elena Malunis, au milieu, avec le Président de l'IWMF Carl Harrington. Le Dr Kyriakou avec les Dr Treon, Owen, et D'Sa, était responsable du programme de l'Atelier.

pour un patient MW, augmente avec le temps et certainement avec chaque traitement successif reçu. Les infections des voies respiratoires supérieures et celles des voies uri-

naires semblent être les coupables les plus fréquents. Il est intéressant de noter aussi que les patients MW ont un risque 4 fois plus élevé que la moyenne de présenter un thrombus veineux au cours de la première année et le risque est presque multiplié par 8 sur un laps de temps de 10 ans. Heureusement, le Dr. Kristinsson a terminé son intervention en affirmant que la survie relative des patients MW s'est énormément améliorée, en Islande, au cours des dernières années.

Dans le prochain numéro de *Torch*, nous passerons en revue les exposés qui traitent des aspects cliniques de la

MW, y compris les options de traitement actuellement recommandées, aussi bien que les nouvelles drogues existantes qui seront bientôt en expérimentations cliniques, ainsi que les nouveaux agents en cours de développement. Comme toujours je réserverai la dernière partie de ces articles pour mes impressions sur cette fantastique et encourageante conférence MW. Il y a de l'espoir, beaucoup d'espoir à l'horizon.

Donnez et participez!

LE COIN DU PRESIDENT



*Elly et Carl Harrington avec Gerry George
interprétant Winston Churchill*

“**Ne cédez jamais ! Ne cédez jamais !**” Ce furent les mots de Winston Churchill durant les jours sombres de la Seconde Guerre Mondiale, lorsque les bombes tombaient sur Londres. En Europe, l'Angleterre résistait seule aux forces de l'Axe et l'invasion nazie paraissait imminente. L'IWWM8 (le Huitième Atelier International sur la MW) tenu à Londres en août illustre parfaitement la détermination de Churchill dans son engagement historique « Nous défendrons notre île, quel qu'en soit le coût, nous combattons sur les plages, nous combattons sur le sol des débarquements, nous combattons dans les champs et dans les rues, nous combattons dans les collines ; nous ne nous rendrons jamais ». Comme Edward R. Murrows l'a rappelé : « Churchill a mobilisé la langue Anglaise et l'a envoyée au combat ».

Au delà du frisson ressenti au siège du Parlement en écoutant Churchill – en réalité, un merveilleux acteur – s'adressant à nous, l'IWMM8 fut un remarquable forum. Jetez juste un coup d'œil en page 1 de cette édition sur la première livraison du rapport détaillé de Guy Sherwood. Durant trois jours, plus de 250 chercheurs MW et onco

logues du monde entier se sont réunis pour faire des exposés de 8h du matin jusqu'à 17h et au-delà. Chacun resta incroyablement captivé en dépit de la réduction des moyens physiques et intellectuels provoquée par le décalage horaire. C'est la vérité, plus de 250 des meilleurs chercheurs mondiaux sur le cancer furent fascinés, exposé après exposé sur la MW. Aucun n'abandonna. Aucun ne s'endormit. Ils se consacrèrent totalement à l'information et à la résolution du mystère que constitue la MW. Parmi les faits les plus extraordinaires que j'ai découverts, celui-ci sort du lot : il y a eu plus de papiers publiés l'année dernière sur la MW que durant l'ensemble des dix années précédentes. Cette explosion d'activité a été provoquée suite à la découverte de la mutation MYD88 L265P par le Dr Steven Treon et son équipe du DFCI. Et l'IWMF était l'un des sponsors de cette recherche majeure.

Le dimanche 17 août, les mêmes sièges occupés par les plus éminents chercheurs sur la MW furent utilisés par 220 patients MW du Royaume Uni et de toute l'Europe dans le cadre du Cinquième Forum International Docteur-Patient de l'IWMF. J'ai eu le plaisir de rencontrer des patients venus d'Allemagne, de France, des Pays Bas, d'Italie et de Finlande. Nous avons tous bénéficié d'un extraordinaire programme présentant les faits saillants d'IWMM8 avec des termes que nous pouvions aisément comprendre. Visitez le site web de WMUK pour acquérir un DVD et en apprendre plus au sujet de ce Forum coordonné par le Dr Shirley D'Sa et Roger Brown de WMUK : www.wmuk.org.uk/news-and-events/events

L'IWMF était représentée à l'IWMM8 comme au Cinquième Forum International IWMF par votre serviteur et par le Vice président pour la recherche Guy Sherwood, la Vice présidente pour les services aux membres Elena Malunis, et la responsable du Bureau Sara McKinnie.

Quoi de nouveau pour nous ?

- **Le Vingtième Forum Educatif IWMF** : Assurez vous maintenant de noter la date sur votre agenda. Il se tiendra du 1^{er} au 3 mai 2015 à Dallas, Texas, au Hilton

DFW Lakes Executive Conference Center. Etant donné qu'il s'agit de notre Vingtième Forum, seul le Texas était assez grand pour l'accueillir ! Le programme va venir !!

- **Nous avons besoin de vous pour battre nos records.** Nous aimerions avoir les adresses mail, dates de naissance et date de diagnostic de chaque WMer (mois et année, ou juste l'année). Si vous n'êtes pas certain que nous possédons ces informations, s'il vous plaît adressez nous un mail, une lettre ou informez-en Lisa Abbot à office@iwmf.com ou IWmf, 6144 Clark Center Ave., Sarasota FL 34238 ou (941) 927-4963. Cette information est nécessaire pour faire fonctionner le Bureau plus efficacement. Comme pour toutes vos autres données, ceci restera confidentiel.

Afin de poursuivre sur notre lancée, l'IWmf a besoin de votre soutien, et on en a besoin maintenant. Permettez-moi de vous rappeler que la MW est une maladie orpheline. Nous ne recevons pas de financement gouvernemental ou de soutien extérieur notable. Nous avons actuellement plus de bonnes propositions de recherches que nous ne pouvons

en financer. Ce que nous sommes capables de faire dépend de vous.

Faites que je puisse prétendre être aussi fort et éloquent que Churchill et que je vous aie convaincus de l'urgent besoin de gagner la bataille sur deux fronts : le Fonds Services aux Membres et le Fonds Recherche. Que l'on peut compter sur vous pour donner aussi généreusement que vous le pouvez.

Et que nous devons mobiliser les troupes – vos amis et votre famille – en leur demandant de donner maintenant en votre nom. Travaillons ensemble pour être certains de « Ne jamais céder ». Combattons ensemble jusqu'à que nous trouvions le remède pour guérir de la MW.

Portez vous bien !

Carl



Gerry George s'adressant au Parlement

UN AU REVOIR A L'ETE 2014

Pendant que vous lisez le présent numéro de Novembre de *Torch*, l'été 2014 est déjà un souvenir qui s'estompe. Dans cette édition, nous avons beaucoup appris en ce qui concerne ces quatre jours mémorables de Londres, lorsque le Who's Who de la MW exposait les résultats des recherches les plus récentes, et que l'IWmf et WMUK présentaient le Cinquième Forum Docteur-Patient.

Cependant nous ne devons pas oublier que dans tous les Etats, les groupes de soutien IWmf ont été très actifs durant les mois d'été : invitation de conférenciers, exposés, découvertes de restaurants, repas-partages, dîners et pique-niques. Et cet été ne constituait pas une exception.

Voici une photo d'un de ces événements, le sixième pique-nique annuel du groupe de soutien de la région de Chicago, chez Karl et Kathy Coyners, lors d'une belle journée d'été à St Charles, dans l'Illinois. En tant que responsable de ce groupe, Don Brown a précisé « Les groupes de soutien n'ont pas seulement un rôle éducatif, ils favorisent aussi – et c'est peut-être le plus important – la camaraderie et l'entraide entre les générations. » Nous allons continuer avec d'avantage de groupes de soutien et découvrir d'autres événements de l'été 2014 dans l'édition janvier 2015 de *Torch*.



Tous les âges étaient représentés au pique-nique de juin du groupe de soutien de la région de Chicago. C'était une belle journée et tout le monde prit du bon temps. Don Brown, le responsable du groupe est assis au premier rang, à l'extrême droite. A sa droite, Cathy Coyners, qui accueillit le groupe chez elle.

RETIRER LE MAXIMUM DE MA CONSULTATION

Par Morie A. Gertz, MD, MACP

Introduction

Le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström n'est prescrit qu'aux patients symptomatiques. Si vous êtes un patient asymptomatique en stratégie « Watch and Wait » (*Observer et Attendre*, nt), il est important pour votre médecin de pouvoir identifier l'existence de symptômes pertinents. En d'autres termes, en tant que patient vous devez être informé de ce que recherche votre médecin de façon à ce que la durée de votre consultation soit optimisée et dégage beaucoup de temps disponible pour que vos questions soient traitées de manière satisfaisante. De nos jours, tous les médecins sont très occupés et le temps disponible pour mener une consultation en tête à tête est limité. En conséquence, il est important de disposer d'un aide-mémoire pour accélérer le processus de votre évaluation.

Première visite à un oncologue généraliste

Lorsque les patients sont adressés à un oncologue c'est généralement parce qu'on a découvert une protéine monoclonale IgM, ou bien une augmentation de volume de ganglions lymphatiques, ou une anémie. Décrire vos symptômes est d'une importance capitale pour le médecin de façon qu'il ou elle comprenne ce qui a conduit à la décision initiale. Dire « je suis anémié » ou « J'ai une neuropathie périphérique », ce n'est pas décrire des symptômes. De telles affirmations sont des diagnostics, et diagnostiquer est la responsabilité du médecin. La responsabilité du patient est de rapporter les symptômes qui conduisent à une évaluation médicale, énonçant plutôt « Je n'ai pas de symptômes ; mon médecin a trouvé une numération globulaire basse ou une protéine anormale lors de mon bilan de santé annuel, » ou « Je me sentais affaibli et fatigué, incapable de monter des escaliers, alors je suis allé consulter », ou « Depuis huit mois je ressens des engourdissements et des brûlures dans les pieds », ou « J'ai découvert une grosseur dans ma nuque ou une grosseur sous mon bras, qui me semble être un ganglion lymphatique ». De telles descriptions symptomatiques permettront à votre médecin de cibler l'évaluation pour vous assurer le maximum de satisfaction de cette première visite.

Quand vous consultez pour la première fois un oncologue...il se peut que vous disposiez déjà d'examen prescrits par votre médecin généraliste. Apporter 200 pages de photocopies regroupées dans le désordre n'est pas particulièrement judicieux. La plus grande partie de la consultation sera consacrée à trier les archives en laissant peu de

temps au dialogue sur vos préoccupations. Dans le cas de la MW, ce que le médecin aura besoin de voir lors de la première visite comprendra tous les niveaux de protéines mesurés durant les dernières années, ainsi que les numérations et formules sanguines, car l'anémie est un problème majeur dans cette maladie. Si vous avez effectué des bilans médicaux réguliers sur une longue période, suivre les variations des numérations sanguines peut s'avérer extrêmement utile pour essayer de retracer le rythme d'évolution de cette maladie. En conséquence, s'il vous est possible d'en effectuer le tri et de réunir les résultats des analyses de laboratoires qui indiquent les niveaux de protéines et numérations sanguines, les compte rendus d'imageries telles que radiographies ou tomographies, et les archives qui années après années mettent en évidence les changements de ces paramètres, vous aiderez votre oncologue à comprendre depuis combien de temps la maladie est présente.

En partageant cette information, vous serez capable d'apporter à votre médecin les réponses aux questions clés, notamment : Depuis combien de temps cela semble-t-il être apparu ? Quelle est l'importance de son effet sur mon organisme ? Si un traitement est indiqué, quelle en est son urgence ? Pour comprendre quels sont certains des résultats d'analyses que le médecin va rechercher, il convient de connaître les cinq paramètres déterminant les stades de la macroglobulinémie de Waldenström. Ce sont l'âge, le taux d'hémoglobine, la numération plaquettaire, les niveaux de l'IgM et de la β_2 -microglobuline. Ces analyses vont non seulement aider votre médecin, mais également vous aider à comprendre à quel stade en est votre maladie, et si vous avez besoin d'un traitement.

Les visites suivantes chez l'oncologue. « Watch-and-Wait »

Lorsque qu'il a été décidé d'en rester au stade de l'observation (« Watch and Wait » comme on l'appelle souvent), les paramètres essentiels à surveiller sont l'augmentation du niveau d'IgM et la diminution du niveau de l'hémoglobine. L'examen corporel complémentaire permet au médecin de déterminer s'il existe une augmentation de volume des ganglions lymphatiques, de la rate ou du foie. Les questions clés pour le patient sont les suivantes. La fatigue a-t-elle augmenté ? Avez-vous remarqué des enflures ou des bosses quelque part (ganglions lymphatiques) ? Avez-vous eu des infections depuis la dernière fois que je vous ai vu ? Et dans ce cas, comment ont-elles

été traitées, combien de temps ont-elles duré ? Les consultations de suivi des patients « Watch and Wait » peuvent être menées efficacement en 15 minutes ou moins en rappelant les symptômes intervenus depuis la visite précédente. Précisez toujours si vous avez eu des saignements du nez ou des gencives, des engourdissements ou des picotements dans les mains ou les pieds. Apportez toujours la liste des médicaments que vous prenez habituellement de façon à ce que cela puisse être rapproché de ce que le médecin a déjà noté dans votre dossier. C'est particulièrement important s'il y a eu un changement de médicament depuis votre dernière visite ; si c'est le cas, il convient de le noter clairement dans votre liste écrite.

Les visites suivantes chez l'oncologue – pendant le traitement.

Pour les patients en traitement, les questions essentielles lors de chaque visite concernent la compréhension de l'efficacité du traitement ainsi que sa toxicité et ses effets secondaires. Un changement du niveau clinique de fatigue, en mieux ou en pire, devient important. Qu'il y ait eu des infections temporaires liées à la thérapie, de la fièvre ou des frissons liés au traitement, le besoin d'un soutien transfusionnel depuis la dernière consultation, des hospitalisations, des engourdissement ou picotement dans les mains ou les pieds – tout est pertinent à connaître pour votre médecin parce qu'une part essentielle de la visite d'un patient en traitement consiste à déterminer si un ajustement ou une modification de dosage s'avère approprié pour aider à gérer la toxicité. Tous les effets secondaires ne peuvent être mesurés par votre médecin en utilisant les tests sanguins. L'insomnie, les variations d'humeur et l'agitation sont des effets secondaires habituels de certains médicaments mais ne peuvent être mesurés par aucun test diagnostique. Il en est de même pour l'augmentation des engourdissements et des picotements dans vos mains ou vos pieds, qui peuvent être des effets secondaires toxiques et irréversibles qui doivent être mentionnés explicitement pour permettre un ajustement des doses qui évite ces effets permanents du traitement.

Voir un spécialiste de la MW pour la première fois Quand demander un second avis

Pour la majorité des individus, la macroglobulinémie de Waldenström ne nécessite pas de traitement en urgence, et laisse le temps d'envisager les étapes suivantes. Il y a tant d'options envisageables et parce que les patients peuvent être potentiellement éligibles pour des thérapies novatrices ou moins toxiques, le moment idéal du premier contact devrait se situer *avant que le traitement ait débuté*. Une fois que le traitement est commencé, la possibilité de bénéficier de thérapies nouvelles et innovantes dans des centres spécialisés, est sérieusement limitée car beaucoup d'entre elles sont réservés aux patients naïfs de tout traitement. En conséquence il est de loin préférable d'obtenir un second avis *avant* traitement plutôt qu'après deux cycles. Il est important avant de rechercher un second avis d'en parler franchement avec votre oncologue local. Cette con-

versation va approfondir le niveau de la relation lorsqu'elle va se poursuivre. Etant donné que la macroglobulinémie de Waldenström est une maladie extrêmement rare et que la plupart des médecins ne la rencontrent qu'occasionnellement, on peut s'attendre à une réponse chaleureuse à la question d'un second avis. Une confrontation ou des menaces potentielles suggèrent que cette relation ne sera pas idéale sur le long terme. Il faut alors envisager un nouveau praticien. De même, il est de la responsabilité des spécialistes de la MW de communiquer courtoisement avec les médecins référents, de respecter leurs choix lorsqu'ils sont raisonnables, et de ne pas tenter de créer une situation de conflit, avec le patient au milieu.

L'un des avantages d'un contact précoce avec un spécialiste de la MW est qu'il permet le développement d'une relation à long terme, et s'il se produit un changement de statut, il devient possible d'y recourir pour une poursuite des soins et un avis s'appuyant sur un dossier déjà constitué.

Trouver un spécialiste de la MW

Il y a de nombreuses façons de trouver un spécialiste de la MW. La plupart des centres hospitaliers universitaires possèdent une liste d'experts qui voient de nombreux patients MW. Des moteurs de recherche comme Google Scholar vous permettront d'identifier des spécialistes qui ont beaucoup publié sur la macroglobulinémie de Waldenström. Si vous avez un nom en tête, une recherche Google sur ce médecin permettra certainement de trouver si il ou elle possède une expertise dans la macroglobulinémie de Waldenström.

Le site web de l'*International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWWMF)* est un moyen exceptionnel de trouver un spécialiste. Les groupes de soutien vous permettront de prendre contact avec des particuliers qui ont cherché un second avis et identifié des spécialistes compétents. L'examen des programmes des Forum Educatifs Patients de l'IWWMF vous présentera des experts MW parmi les conférenciers invités par l'IWWMF pour évoquer les aspects de la maladie, habituellement choisis sur l'expertise identifiée par la Fondation. Sur son site web, l'IWWMF possède une section intitulée « Trouver un médecin », qui comprend un répertoire international de médecins avec leurs coordonnées. Cette liste n'est en aucun cas exhaustive, et il existe beaucoup d'autres d'individus de grande qualité qui ne sont pas mentionnés, mais c'est un excellent point de départ.

Qu'est-ce que j'apporte pour un second avis ?

Idéalement vous devriez apporter un bref résumé de votre médecin de famille soulignant les indications qui ont motivé la consultation et les résultats de laboratoire pertinents. Si une biopsie médullaire ou de ganglion lymphatique a été exécutée, les apporter ou adresser les diapositives auparavant est utile. Pour les examens histopathologiques de tissus, le résumé d'un compte rendu extérieur est insuffisant. Mes meilleurs patients ont pris la peine de me fournir un résumé pertinent des schémas thérapeutiques et dates de

traitements antérieurs, de l'évolution passée des niveaux d'IgM et des numérations et formules sanguines. Mieux encore, il font habituellement ça sous forme de tableaux au format Excel et me les apportent de façon à ce que d'un coup d'œil, il soit possible de voir chaque traitement, l'impact sur les niveaux d'IgM, l'impact sur la numération globulaire, bon et mauvais, et quelques commentaires sur les effets secondaires : c'est la situation idéale. Lorsque les patients sont motivés, ils retirent le maximum de leur second avis car ils peuvent consacrer leur temps à poser des questions qui les concernent et recevoir le maximum d'un avis d'expert, plutôt que de consacrer ce temps à une revue des données passées.

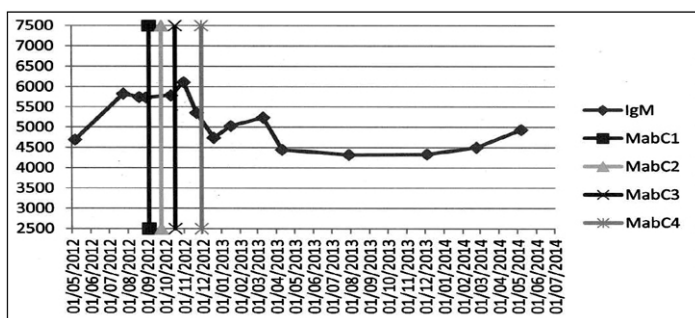


Figure 1

Dans la figure 1, mon patient montre, sur une période de deux années, la série de changements des niveaux d'IgM ainsi que les dates de thérapie rituximab. Il est très facile en un coup d'œil de voir que ce patient a eu une très bonne réponse à cette thérapie (Mab sur le schéma). Le graphique peut être mis à jour tous les trois mois pour suivre l'évolution des réponses.

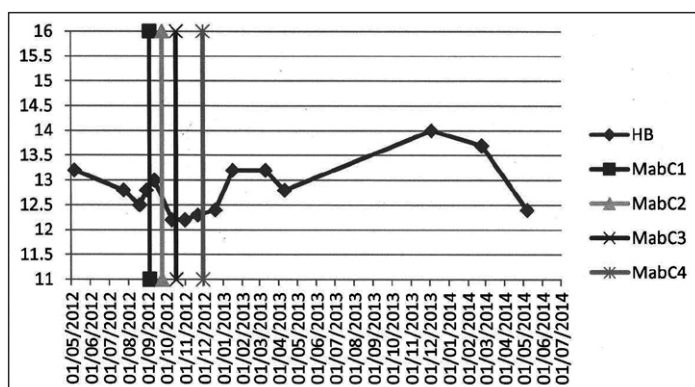


Figure 2

Dans la figure 2, le patient a traduit graphiquement son niveau d'hémoglobine et montré combien il déclinait, plus encore avec le traitement, remontait ensuite, et après une période de 2 ans, subissait de nouveau une modeste diminution.

Même si le patient n'est pas en mesure de réaliser des graphiques aussi sophistiqués, un simple tableau linéaire, montrant l'évolution des l'IgM et des numérations sanguines au fil du temps, avec les traitements dans la marge de droite, peut être inestimable. De cette façon, une rela-

tion à long terme peut être établie et mise à jour périodiquement.

Le médecin qui fournit le second avis voudra disposer des mêmes informations que celui qui vous a vu en premier, notamment : Quels étaient les symptômes ? Avez-vous eu des saignements, une augmentation de volume des ganglions lymphatiques, des infections, des hospitalisations, des engourdissements ou des picotements dans vos bras ou vos pieds ? Il est tout à fait convenable de demander à un expert si il ou elle est d'accord avec le traitement qui a été entrepris.

Le recours à des analyses complémentaires sera fonction de l'exhaustivité de l'information fournie. Dans certaines situations, l'évaluation a été si complète qu'aucun test supplémentaire n'est nécessaire. Dans d'autres, il peut y avoir des lacunes qui nécessitent d'être comblées pour donner une réponse appropriée. Dans le cadre de la recherche, il sera souvent demandé aux patients de fournir des échantillons, non pour leur bénéfice clinique personnel, mais pour des investigations ultérieures. Si le spécialiste est en désaccord avec l'avis du médecin local, une lettre précisant la recommandation devrait être envoyée, de façon à ce que le patient ne se retrouve pas en position de médiateur dans un conflit d'opinion. Normalement le médecin local adressera en retour les informations de suivi ultérieur à l'expert pour mise à jour du dossier au bénéfice de futures visites. Il peut s'avérer nécessaire de retourner voir l'expert s'il apparaît un changement d'état ou le besoin d'un traitement additionnel. La plupart des centres universitaires sont capables d'enregistrer des rapports provenant des médecins locaux et peuvent ainsi actualiser l'information disponible au cours du traitement. Cependant, ceci ne se substitue pas aux graphiques décrits dans les Figures 1 et 2.

Conclusion

Quand il est question d'obtenir le maximum des visites à vos médecins, conservez à l'esprit que si vous devenez votre meilleur avocat vous optimiserez vos consultations chez l'oncologue local comme chez le spécialiste de la MW. Vos efforts pour organiser vos archives et comprendre les informations clés contenues dans les documents seront sources de dividendes. Vous aurez la garantie d'une consultation optimale avec votre médecin, et cette initiative vous permettra de mieux comprendre votre maladie et de participer à la décision concernant le processus adopté pour vos soins.

Le Dr Morie A. Gertz est Professeur de Médecine et Président du Département de médecine interne Roland Seidler Jr., à la Mayo Clinic de Rochester, Minnesota. Le Dr Gertz a reçu le prestigieux Waldenström Award lors de l'IWWM8 de Londres.

LE POINT SUR LES RECHERCHES

Par Guy Sherwood, vice Président pour la Recherche

Les trois mois passés ont été une période très active pour le Comité Recherche de l'IWMF. Entièrement composé de bénévoles issus de la communauté IWMF, ce comité énergique n'a pas seulement examiné les compte rendus de progression de cinq des sept recherches sponsorisées actuellement par l'IWMF, mais également examiné et accepté deux nouvelles propositions de recherches, leur financement ayant ensuite été approuvé par le Conseil d'Administration de l'IWMF.

LES BENEFICIAIRES ACTUELS DES BOURSES DE RECHERCHE IWMF

Le Dr Steven P. Treon du *Bing Center for WM* au *Dana-Farber Cancer Institute*, Boston MA. Le Dr Treon et sa très compétente équipe de recherche ont réalisé d'importantes avancées dans la signalisation oncogénique de la mutation MYD88 L265P dans la MW, identifié et validé des inhibiteurs de la signalisation dirigée par MYD88 dans la MW et continuent à caractériser les inhibiteurs des voies de signalisation MYD88 *in vivo* ; Ils commencent une phase préliminaire d'étude clinique avec des patients MW.

Le Dr Ruben Carrasco, également du *Dana-Farber Cancer Institute*, a entrepris la tâche complexe et difficile de générer un modèle murin de la maladie qui réplique à la fois les caractéristiques cliniques et pathologiques de la mutation MYD88 L265P chez la souris. On espère que ces souris serviront un jour à évaluer les caractérisations biochimiques et fonctionnelles des lymphocytes B transgéniques et à définir le rôle de la mutation dans l'oncogénèse. Cette importante recherche et le développement d'une souris MW sont co-financés par la *Leukemia & Lymphoma Society* (LLS) et la *Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation of Canada* (WMFC), ensemble avec l'IWMF.

Le Dr Abdel Kareem Azab de la *Washington University*, à St. Louis, MO, a récemment complété son étude déterminant le rôle de l'hypoxie (faible niveau de concentration en oxygène, envisagée ici dans la moelle osseuse) sur la diffusion des cellules MW *in vivo*. De plus la recherche du Dr Azab a caractérisé les changements moléculaires régulés par l'hypoxie dans les cellules MW *in vitro* et aidé à déterminer le rôle d'une voie de signalisation appelée Hypoxia Inducible Factor (HIF) *facteurs inductibles par l'hypoxie*, nt) dans la réponse à l'hypoxie des cellules MW, ainsi que l'effet des inhibiteurs d'HIF sur la progression de la maladie *in vitro* et *in vivo*.

Le Dr Stephen Ansell de la Mayo Clinic, Rochester MD, continue sa recherche complexe sur l'expression et l'activation de cytokines importantes (plus particulièrement des molécules STAT5A et STAT5B) dans les lignées cellulaires MW et les cellules tumorales provenant de patients. Actuellement l'objectif du Dr Ansell est de déterminer l'influence individuelle de ces cytokines sur les cibles en aval dans la MW et d'évaluer les effets d'une inhibition spécifique de STAT5 sur la biologie des cellules tumorales MW.

Le Dr Irene Ghobrial du *Dana-Farber Cancer Institute* poursuit son effort de développement d'une banque de tissus MW associée aux caractéristiques cliniques des patients (dans) aux différents stades de la maladie. La caractérisation génétique et protéomique des cellules MW durant la progression de la maladie conduira au développement de biomarqueurs évaluant l'activité thérapeutique des agents dans les essais cliniques pour les patients MW.

Le Dr Sherine Elswa de la *Northern Illinois University*, DeKalb, IL, a récemment soumis son premier rapport sur l'état d'avancement de sa recherche d'une nouvelle voie de signalisation qui régule les communications croisées entre cellules malignes et microenvironnement tumoral, améliorant ainsi la compréhension des voies de signalisation dans le microenvironnement tumoral qui contribue à la progression de la MW. En finale, cette recherche vise à faciliter le développement d'une nouvelle thérapie ciblée pour les patients MW.

Le Dr Aldo Roccaro du *Dana-Farber Cancer Institute* a aussi soumis récemment son premier compte rendu de progression de son nouveau projet de recherche. Sa recherche se concentre sur les mutations dans le gène CXCR4 avec l'intention d'identifier une nouvelle voie de signalisation commune de la progression de la maladie qui puisse conduire à la diffusion de cellules MW aux organes distants et accroître la croissance des cellules MW, aboutissant finalement à une progression de la maladie. Découvrir les aberrations génomiques de la mutation CXCR4 sera crucial pour identifier de nouveaux traitements ciblés efficaces pour la MW.

BOURSES DE RECHERCHES RECEMMENT APPROUVEES

Deux nouvelles propositions enthousiasmantes ont récemment été approuvées par le Conseil d'Administration de l'IWMF.

Les Dr Brad Nelson et Julie Nielsen de la *British Columbia Cancer Agency, Deeley Research Center, Victoria BC, Canada*, ont reçu une bourse de recherche de deux ans pour le projet « MYD88 mutant : Une cible pour une thérapie cellules T adoptive de la MW ». Les cellules T peuvent être génétiquement modifiées pour exprimer des récepteurs qui les redirigent pour tuer les cellules tumorales, en éliminant le besoin de prélever et isoler des cellules T tumeur-réactives propres au patient. La thérapie par cellules T adoptives implique de développer des cellules T tumeur-réactives *in vitro* et de les perfuser dans la circulation sanguine d'un patient avec l'espoir que ces cellules T réactives reconnaîtront et détruiront les cellules tumorales. Effectivement, ce procédé délivre de très grands nombres de cellules T tumeur-réactives sans exiger la mobilisation du système immunitaire du patient. A partir de leur découverte d'un récepteur de cellule T qui reconnaisse spécifiquement un MYD88 mutant, les chercheurs proposent de développer un nouveau traitement hautement ciblé de la MW utilisant des cellules T génétiquement modifiées. Ce projet est soutenu en commun par l'IWMF et la *Waldenström's Macroglobulinemia Foundation of Canada (WMFC)*.

Le Dr Shirley D'Sa de l'*University College London Cancer Institute* et de l'*University College London Hospital* a reçu de nouveau une bourse pour un nouveau projet cofinancé, cette fois par l'IWMF et le *Waldenstrom Macroglobulinemia United Kingdom (WMUK) patient group* intitulé "*The UCLH WM Biobank: from biology to treatment,*" le projet est soutenu durant deux ans pour réaliser une bio banque (banque de tissu) et un recueil de données cliniques

pour la MW au sein de l'*University College London Cancer Institute* et de l'*University College London Hospital*. On estime que la banque et le recueil constitueront des moyens essentiels pour une série de projets de recherches et agiront comme un tremplin pour des travaux en collaborations nationales et internationales au moyen de l'accès à des processus et enregistrements d'échantillons de grande qualité, de la création d'un recueil de données cliniques longitudinales et d'un registre d'information sur les données cliniques et par l'établissement d'un environnement ouvert visant à promouvoir le progrès clinique par le recherche génétique.

Donnez et participez !

Les efforts de recherche soutenus par l'IWMF au moyen des dons de ses membres au Fonds recherche sont en train de payer en retour de gros dividendes à la communauté MW. Lors du récent Huitième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström (voir pages 1 à 8 de cette édition), l'IWMF fut fréquemment citée par les experts mondiaux de la recherche sur la MW pour le soutien crucial reçu dans leurs activités de recherche passées et en cours. Les traitements de la MW sont toujours en retard de cinq à dix années sur les nouvelles avancées de la recherche, mais on peut certainement se sentir encouragés par le rythme des recherches actuelles sur la MW. De plus en plus de traitements ciblés efficaces apparaissent à l'horizon et de plus en plus de patients participent à des essais cliniques. Sans aucun doute, la MW deviendra bientôt une maladie facile à traiter. La guérison n'est plus un rêve irréaliste. C'est maintenant presque une réalité palpable.

DONNEZ ET PARTICIPEZ

En lisant cette dernière édition de *Torch* pour l'année 2014, avez-vous noté combien nous évoquons fréquemment l'accélération actuelle du rythme des recherches sur la MW ? On en apprend rapidement de plus en plus sur cette maladie déroutante.

Au fur et à mesure que de nouvelles recherches en révèlent plus sur la base génétique de la MW, sur l'origine des cellules MW, sur les voies de signalisation qui mènent à l'augmentation de l'IgM dans le sang, nos attentes pour de nouveaux traitements plus ciblés et une guérison augmentent.

Le Vice-Président pour la Recherche, Guy Sherwood a contribué par deux articles importants à cette édition qui illustrent le rythme et l'envergure de la recherche aujourd'hui. L'article de tête résume les exposés des meilleurs chercheurs et cliniciens MW invités à s'exprimer lors de l'IWW8, le Huitième Atelier International sur la ma-

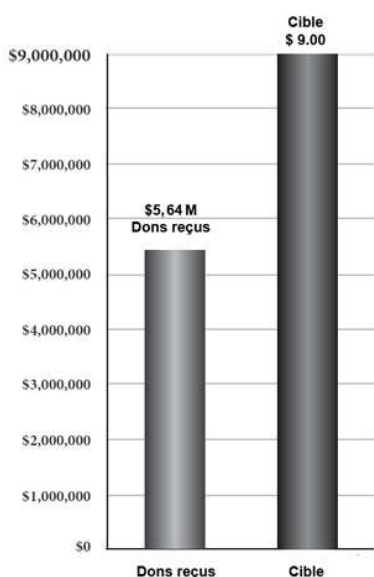
croglobulinémie de Waldenström tenu en août dernier à Londres.

Ce résumé (et c'est seulement la première partie, la seconde suivra dans l'édition de janvier 2015 de *Torch*) montre que dans les plus grands centres mondiaux la recherche dédiée à la MW fait un bond en avant dans un nombre remarquable de directions mais avec un objectif commun : des médicaments plus efficaces et moins invasifs, et finalement la guérison.

Le second article de Guy, « Le point sur les recherches » (voir page 13), présente les projets que l'IWMF finance au moyen de vos contributions au Fonds Recherche. Pas moins de sept projets de recherche sont bien avancés alors que deux supplémentaires viennent juste de bénéficier d'un soutien.

Examinez de près les neuf projets bénéficiant de votre soutien. L'IWMF finance la recherche dans les plus grands

**Progression des dons de la campagne
Imaginons une guérison au 31 août 2014**



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.

centres et universités des USA, du Canada et maintenant du Royaume-Uni, illustrant le rôle impressionnant joué par l'IWMF dans l'effort mondial pour vaincre la MW.

Réfléchissez bien aux mots de votre vice-Président pour la recherche dans le paragraphe final du « Point sur la recherche ». Comme l'affirme Guy avec emphase, le rôle important joué par l'IWMF dans l'effort contre la MW n'est rendu possible que par vos contributions au Fonds Recherche.

En tant que petite fondation, nous avons accompli beaucoup dans notre effort pour soutenir la recherche. Cependant, nous pouvons faire plus si nous augmentons le montant disponible de notre Fonds Recherche. Le Comité Recherche possède une liste de projets de valeur, pour lesquels les fonds actuels sont insuffisants.

S'il vous plaît, pensez au Fonds Recherche de l'IWMF lors de vos contributions de fin d'année.

Que le bond en avant perdure !

MON HISTOIRE AVEC LA MW

Par Jennifer Hoegerman

La vie de Jennifer Hoegerman est à tous égards active et comblée par ses engagements familiaux et professionnels, un bénévolat d'un genre compliqué, un enthousiasme pour la vie au grand air, qu'il s'agisse de voile, de canoë ou de chevauchées sur ses chevaux Arabe adorés, et l'amour de la nature. Jennifer est également survivante de dix-neuf années de macroglobulinémie de Waldenström. « Jeune WMer », Jennifer fut diagnostiquée alors que ses enfants étaient jeunes et avant l'ère du Rituxan, une époque où la stratégie du « Observer et Attendre » n'était pas une option aussi fréquemment suivie qu'elle l'est à présent. Le récit de la survie de Jennifer n'est pas celui de l'efficacité d'un traitement ayant tenu en respect la MW si longtemps. C'est celui de la façon dont elle a fait face aux défis croissants le long des années. C'est aussi le récit de la façon dont elle a conduit sa « vie réelle » en combinant médecine moderne et thérapies alternatives, jusqu'à présent où ibrutinib lui a donné une nouvelle énergie et de l'enthousiasme. Nous pouvons également apprécier le rôle joué par l'IWMF dans l'histoire de Jennifer lorsqu'elle fait référence à l'information reçue de l'IWMF-Talk et des quinze Forums Educatifs auxquels elle a participé, y compris celui de Tampa en 2014.

Je n'oublierai jamais les émotions - surtout de l'incrédulité et de la peur - éprouvées lorsque je suis arrivée au Centre du cancer. Le mot *cancer* m'a littéralement arrêtée net sur



Jennifer avec Rosie, sa magnifique jument Arabe.

place. Je n'avais pas encore été diagnostiquée, mais le sentiment était irréal. Les images de ma vie, dans tous ses aspects variés, ont alors flashé : épouse, mère de Tiare âgé de cinq ans et de Henry âgé de sept ans, infirmière, pompier bénévole, cavalière, une vie si pleine de bonnes choses et de réalisations, et tant de choses à faire encore...

Une vitesse de sédimentation (VS) anormalement élevée m'avait amenée au Centre du cancer ; autrement je suis certaine que des années se seraient écoulées avant d'être diagnostiquée de la macroglobulinémie de Waldenström car je n'avais aucun des symptômes habituels précédant ce diagnostic. En 1994 mon beau père médecin prescrivit un examen sanguin pour mon époux et moi-même, parce qu'il n'avait pas confiance dans nos vingt années de régime végétarien. La seule anomalie trouvée alors fut la VS élevée, ce qui indiquait simplement la présence d'une inflammation. On me dit que cela reflétait probablement un petit processus viral et que je devrais renouveler le test un

mois plus tard. Une année s'écoula avant que je renouvelle l'examen et le résultat fût alors une VS encore plus élevée. Cette fois je poursuivis avec des examens complémentaires au service des urgences où j'étais inscrite comme infirmière autorisée et via mon médecin référent. Finalement je fus adressée à un hémato oncologue pour examens plus approfondis (J'étais loin d'imaginer que cela inclurait la redoutable biopsie médullaire !)

Lorsque le diagnostic de macroglobulinémie de Waldenström revint, le traitement recommandé était fludarabine. A cette époque une période prudente d'attente sous observation pour un patient asymptomatique n'était pas l'approche recommandée et Rituxan n'était pas encore disponible. Le pronostic en vigueur était de trois à cinq ans. Je sentis intuitivement que je ne devrais pas recourir immédiatement à une chimiothérapie étant donné que je n'avais aucun symptôme. Je passais un accord avec mon oncologue : rester sous observation étroite et rapporter tout changement.

Une source d'encouragement fut mon berger Australien, Belle, qui avait un type d'anémie auto-immune et était malheureuse sous prednisone. Un jour son regard nous dit « pas plus ». Alors nous avons cessé le traitement et consulté un vétérinaire nutritionniste homéopathe. Avec son régime, Belle vécut deux années et demie supplémentaires et heureuses. Le jour où Belle mourut nous avons fait une promenade sur la plage et trouvé un morceau d'os lessivé par les vagues. Il présentait une section médullaire, et je l'ai emporté comme un cadeau de Belle ou de la mer. Ce talisman prit place dans ma pièce de méditation, figurant une moelle osseuse en bonne santé. (le « Jardin » comme le décrirait le Dr Gertz). Cette pratique imaginaire fut aussi ajoutée à mes activités régulières de méditation, d'exercices, de nutrition saine, d'acupuncture et de promenades équestres.

Tout allait bien jusqu'au Forum Educatif IWWMF 2003 à Reston, Virginie. Le neurologue Tod Levine était présent pour examiner les patients MW ayant une neuropathie périphérique. Je me portais candidate pour un test sanguin et de conduction nerveuse et, après que celle-ci ait été répétée, je sentis que quelque chose n'allait pas. J'ouvris les yeux pour trouver l'ensemble des chercheurs autour de moi. L'un dit « Bon, on a terminé, où est votre fauteuil roulant ? » Ils n'avaient enregistré aucune conduction nerveuse dans mes jambes (pour moi, cela voulait dire que l'engourdissement des orteils que j'avais depuis des années signifiait quelque chose). Le Dr Levine et son équipe parurent surpris lorsque je partis sur mes deux jambes.

Après cette expérience au Forum de Reston, il était clair que ma période d'attente sans intervention était terminée et qu'un traitement était nécessaire. Parvenue à ce tournant, un autre « message de l'au-delà » me parvint en chevauchant Maple, ma jument Arabe. Nous étions seules sur le chemin, et je lui dis « Maple, tu pourrais être mes jambes si un jour je ne peux plus marcher ». Elle s'arrêta brusquement et – ce n'est pas de l'imagination – me dit d'une façon ou d'une autre qu'elle ne *serait pas* mon fauteuil roulant, que je devais faire tout ce qui était nécessaire pour préserver ma mobilité. Mon premier traitement Rituxan,

trente six perfusions au cours des cinq années suivantes, la plupart en thérapie unique, plus un programme de six mois avec dexaméthasone et chlorambucil. Le rituxan fut rude – fièvres, rigidités, douleurs, et baisse de pression artérielle – et des séjours hospitaliers de vingt quatre heures pour les perfusions. Avec le déroulement de ces cinq années Rituxan paraissait au mieux maintenir mon IgM à environ 19g/L et ma numération globulaire juste au dessous de la norme. Dans le même temps, je vis plusieurs experts MW en consultation, Y compris le Dr Steven Treon au Dana-Farber Cancer Institute, le Dr Ranjana Advani à la Stanford University et le Dr Levine, en consultation privée à Phoenix.



Jennifer et Robin Hoegerman en randonnée au Costa Rica

Au printemps 2011 les résultats de mes tests se détérioraient mois après mois, et je ressentais la fatigue et le « mal être » associés à une MW en activité. La recommandation d'un second avis en consultation à Stanford ne me paraissait pas adéquat : « Vous travaillez, vous marchez – le traitement n'est pas nécessaire maintenant » me dit-on. Peu de temps après j'ai assisté à l'Ed Forum 2011 où tous parlaient de Bendamustine. J'ai pris des notes, et encore plus de notes et questionné le Dr Stephanie Gregory en ce qui concernait ses réserves sur ce médicament. Un mois plus tard, un soir en faisant la vaisselle j'ai commencé à voir un nuage de mites blanches et tenté de m'en saisir, alors que mon mari déclarait ne rien voir. Le jour suivant, au travail en salle d'urgence, j'ai commencé à voir des araignées ; cet épisode fut suivi le jour même d'une visite chez un spécialiste de la rétine qui confirma une déformation en saucisses et une hémorragie des vaisseaux rétiens. J'ai débuté mon premier cycle de bendamustine dans la semaine. Quatre cycles ont ramené le taux d'IgM de 40g/L à mon niveau « normal » des années 1900. Ce traitement fut renouvelé en 2012, et de nouveau recommandé. Je m'attendais à plus de bendamustine, mais cette fois Michael Luttrell vint à la rescousse avec un post sur l'IWWMF-Talk concernant un essai clinique d'Ibrutinib à Stanford. Une fois encore les étoiles me furent favorables et je fus sélectionnée comme participante.

Je suis maintenant sous ibrutinib depuis un an et toujours aussi stupéfaite que dès les premières semaines de traitement, ma vie ait radicalement changé. J'étais transformée,

passant d'une sensation de plante fanée à celle d'un tourbillon d'énergie extrêmement actif ! En fait, mon mari commença à craindre son retour à nos cinq acres (*superficie d'environ 2 hectares*, nt) après son travail lorsqu'il se retrouvait face à des piles de débris de coupes et travaux extérieurs qui devaient être chargés sur le tracteur – tous projets que je n'avais pas eu l'énergie d'affronter durant des années.

Nous, les WMers, avons l'habitude de nous présenter les uns aux autres en citant nos dates de diagnostic, les traitements reçus et les niveaux d'IgM, mais ce n'est pas la totalité de ce que nous avons à dire à propos de nous mêmes. Ne croyez pas que les dix-neuf dernières années n'ont concerné que traitements et préoccupations avec la MW. Les neuf premières s'écoulèrent en observation sans traitement, suivies de cinq années de rituxan et finalement les cinq dernières de bendamustine et maintenant d'Ibrutinib. Toute ma vie a été comblée de joie et s'est déroulée tout à fait normalement. Lorsque j'ai été diagnostiquée nos enfants allaient à une école Waldorf qui requiert une participation accrue des parents. En raison de leur très jeune âge il semble qu'ils aient incorporé la MW comme l'un des composants de nos existences. Il était probablement bien plus perturbant pour eux d'entendre les appels de la caserne des pompiers et les récits du centre des urgences racontés à table pendant le dîner ! Nous sommes restés actifs en tant que famille – visitant Hawaï presque chaque année, pratiquant le camping, le canoë, le canoë-camping, mon époux et moi-même randonnant à cheval. J'ai même dû rester en attente prête à intervenir lorsque que mon époux et les deux enfants devinrent des pratiquants de moto cross. J'ai été en mesure de pratiquer beaucoup de retraites méditatives de soutien, l'une pendant sept semaines. Durant quelques uns des derniers étés nous avons passé deux semaines en camping sur une plage déserte et isolé de Baja avec mes amis d'enfance, nos familles, nos chiens, en transportant tous nos aliments et boissons. Durant les plasmaphèreses, comme recommandé par le Dr Treon, j'avais choisi l'implantation d'un très grand cathéter dans la cage thoracique de façon à pouvoir randonner activement. Je continue mon activité d'infirmière, les vingt-neuf dernières années au service des urgences d'un centre régional pour accidentés. Nous avons perdu deux chevaux et en avons actuellement quatre autres. Il y a deux ans j'ai fait une chute en montant le plus jeune Arabe et j'ai subi une arthroplastie totale de la hanche (heureusement avant de débiter Ibrutinib et ses problèmes de plaquettes associés). Même

l'organisation pour assister au dernier Forum éducatif en mai fut une vraie aventure, car nous sommes venus en passant trois semaines au Costa Rica et deux à Porto Rico avant de rejoindre Tampa pour le congrès.

La route parcourue depuis le diagnostic a été un vrai voyage. Je me demande si je me sentirais intérieurement aussi riche, si je ne l'avais pas suivie. Elle a été à la fois passionnante et stimulante, mais surtout très gratifiante. Le Dr Marek Bozdech a été un oncologue merveilleux et un partenaire dans le processus, si désireux de s'entretenir



**Jennifer et son époux Robin sur la côte du Costa Rica, en mai 2014.
Prochain arrêt Tampa et l'EdForum IWMF.**

avec les Dr Treon et Advani. Etre moi-même une patiente a fait de moi une meilleure infirmière face à l'inconfort et à la douleur de mes patients. Je suis reconnaissante envers les lamas bouddhistes Tibétains dont le message concerne la souffrance, l'impermanence et la compassion. Ils m'ont révélé qu'on éprouve la souffrance quand on résiste à la situation présente ou qu'on la voudrait différente. Quelqu'un m'a dit si vous devez avoir un cancer, un lymphome à progression lente est le meilleur diagnostic que l'on puisse recevoir. Le bon côté de tout cela semble d'avoir le temps et l'opportunité de réfléchir, d'examiner sa propre vie et de déterminer ce qui est vraiment important. En participant aux quinze derniers Forums éducatifs j'ai réalisé que les WMers que nous sommes ne sont pas seuls à parcourir ce chemin. Ensemble nous allons de la perplexité et de l'amertume vers la connaissance et la confiance et avec un peu de chance, nous parvenons à y trouver de nombreux bienfaits et à éprouver un sentiment profond de gratitude.

CINQUIEME FORUM INTERNATIONAL IWFMF MEDECIN-PATIENT LONDRES 2014

Par Roger Brown, WMUK



Guy Sherwood au Forum Médecin-Patient. La cloche était utilisée pour rappeler les participants dans l'auditorium. Guy et Roger Brown étaient les responsables de l'organisation de cet événement IWFMF-WMUK réussi.

naît Meletios Dimopoulos sur les traitements de première intention Stephen Ansell sur les rechutes, Robert Kyle sur les symptômes, Zachary Hunter sur les informations clés de la génétique MW, Sandra Kanan sur les stratégies personnelles de survie, Michael Lunn sur la neuropathie et Steven Treon avec un magistral résumé de l'état de l'art des recherches présentées lors de l'IWWM8. En supplément des sessions principales, WMUK avait ses populaires mini sessions « Demandez au Docteur » - des rendez-vous express individuels entre médecins et patients durant les pauses, il y avait les récits de quarante patients affichés en provenance du Royaume Uni et d'Europe, plus les stands WMUK, IWFMF et d'autres organisations de soutien.

L'IWFMF a fait deux exposés, l'un du Président Carl Harrington exhortant à une collaboration étroite et un autre de Guy Sherwood présentant les financements déjà réalisés et les nouveaux de projets de recherches, y compris l'annonce d'une bourse finançant le projet biobank (banque de tissus) de l'*University College Hospital* à Londres.

Deux cent vingt patients, médecins et aidants se sont réunis à Londres en août pour le plus grand Forum Médecin-Patient tenu hors des USA, organisé conjointement par l'IWFMF et l'IWFMUK.

Les participants de quatorze pays furent informés des derniers traitements et des recherches par les médecins qui avaient participé aux exposés de l'IWWM8 les jours précédents. Un programme de conférenciers de niveau mondial organisé par Shirley D'Sa qui compre



Roger Brown de WMUK et la célèbre présentatrice de la BBC Charlotte Green lors du Forum Médecin-Patient. Charlotte anime la campagne destinée à financer le registre de données cliniques WMUK.

Au cours de la journée la campagne de financement d'un registre des données MW du Royaume Uni, dirigée par la marraine de WMUK, la présentatrice de télévision Charlotte Green, rencontra un grand succès, et Roger Brown fut en mesure d'annoncer que le total dépassait £27,000, assez pour que les médecins puissent démarrer immédiatement le registre d'enregistrement en ligne, et cette levée de fonds est un départ pour atteindre la bourse de l'IWFMF pour la bio banque.

S'il y eut un message clair apporté par les délégués, ce fut l'optimisme et l'amélioration croissante des résultats de traitements, tempérés par l'augmentation potentiellement inquiétante du coût des nouveaux traitements et, au moins au Royaume Uni, le long délai nécessaire pour les mettre à disposition de tous.

Les deux DVD du Forum avec toutes les présentations sont disponibles à la vente sur www.wmuk.org.uk, et il reste encore quelques mugs MW spécialement créés avec un nuage des 212 mots les plus communément associés à la MW. Il existe également une galerie de photographies plus complète sur le site.

WMUK tiendra un Forum Médecin-Patient à Birmingham le 11 avril 2015, les détails en seront indiqués sur son site.

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Par Sue Herms, Administratrice IWWMF

Ouverture d'un essai de Phase III pour ibrutinib et rituximab pour des patients MW déjà traités – Un essai de phase III randomisé pour ibrutinib (imbruvica) et rituximab est ouvert, qui concernera des patients déjà traités. Cet essai comportera 3 bras : le bras A consiste en une combinaison ibrutinib et rituximab, le bras B est une combinaison de placebo et rituximab et le bras C ibrutinib seulement. L'effectif envisagé est de 180 patients et l'essai est enregistré sous la référence NCT02165397 sur le site Web *clinicaltrials.gov*.

Résultats d'un essai de Phase II pour ibrutinib et rituximab dans la LLC - En attendant, le journal *Lancet Oncology* a annoncé des résultats pour un essai de phase II ibrutinib (Imbruvica) plus rituximab pour 40 patients de leucémie lymphoïde chronique à haut risque, au *MD Anderson Cancer Center*. Les patients ont reçu au cours de cycles de 28 jours une dose quotidienne d'ibrutinib de 420 mg, en même temps que rituximab une fois par semaine pendant le cycle 1 et ensuite une fois par cycle jusqu'au cycle 6. Après le cycle 6, les patients n'ont plus reçu qu'ibrutinib une fois par jour, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité empêchant la poursuite du traitement. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (PFS) et 78 % de patients ont obtenu une PFS de 18 mois. La toxicité s'est révélée faible à modérée, avec principalement : diarrhée, saignements, nausée ou vomissements, fatigue et infections.

Un essai de phase II va s'ouvrir et recrute des patients MM et MW en rechute - une expérimentation clinique de phase II pour l'utilisation d'opozomib (ONX 0912) pour les patients avec myélome multiple (MM) et MW en rechute a prévu de recruter 66 patients dans le bras MW de l'étude. Opozomib est un inhibiteur du protéasome de seconde génération par voie orale, de la même classe que bortezomib (Velcade). L'étude ne recrute actuellement que pour 2/7 du programme celui ou les patients ne prennent qu'opozomib 2 jours de suite chaque semaine jusqu'à progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. Cet essai est référencé NCT01416428 sur le site Web *clinicaltrials.gov*.

Une étude de phase Ib débute pour un nouvel inhibiteur de BTK pour les patients MW en rechute ou réfractaires. - Acerta Pharma BV a ouvert une phase Ib d'étude d'ACP 196 pour des patients MW en rechute ou réfractaires. ACP 196 est un autre inhibiteur de BTK, de la même classe qu'ibrutinib (Imbruvica). Le numéro d'identification de cet essai est NCT02180724, sur le site

Web *clinicaltrials.gov* est. On envisage de recruter 32 patients.

Une étude Indienne confirme les relations entre le statut MYD88 et la réponse au traitement et le pronostic dans la MW - une étude du *Tata Memorial Hospital* de Mumbai, en Inde, a analysé 32 cas de lymphomes lymphoplasmocytaires/MW de plus de 7 ans et recherché la présence de la MYD88 L265P et son éventuelle corrélation avec le Système de Score Pronostic International pour la MW (IPSSWM) et la réponse au traitement. Cette étude a permis de constater que 27 des 32 cas (84.3 %) hébergeaient la mutation. Les patients MW qui ne portaient pas la mutation MYD88 présentaient un nombre inférieur de cellules tumorales, étaient d'un âge plus avancé et leur score IPSSWM était inférieur à celui des patients avec la mutation. Pour la réponse au traitement, évaluable pour 23 patients, chez 44.4 % de ceux portant la mutation MYD88, la maladie était en progression tandis qu'aucun patient dans le groupe exempt de la mutation n'avait présenté d'évolution par rapport aux données de base.

Une étude s'intéresse aux facteurs de risque pour le LPL/MW - l'*InterLymph Non-Hodgkin's Lymphoma Subtypes Project* a analysé l'histoire médicale, le style de vie, les antécédents familiaux et les facteurs de risques professionnels pour le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL)/MW. *Interlymph* est le Consortium International d'Épidémiologie du Lymphome, qui a regroupé les données de 11 études démographiques sur la population générale en Amérique du Nord, Europe et Australie soit un total de 374 cas de LPL/MW et 23 096 contrôles. Dans cette étude, le risque de LPL/MW a été associé avec des antécédents de Sjögren's syndrome, de lupus érythémateux systémique, de rhume des foins, de sérologie de l'hépatite C positive, de pathologie hématologique maligne chez un parent au premier degré, du poids adulte, de la durée d'usage de la cigarette et d'une pratique de la profession médicale. Cette analyse a confirmé qu'il existait des associations avec des troubles immunitaires et des antécédents familiaux de maladie hématologiques malignes et elle a identifié de nouvelles associations.

Une nouvelle analyse réalisée par le DFCI observe les tendances en matière de survie dans la MW – Le *Dana-Farber Cancer Institute* a observé les tendances en matière de survie dans la MW en analysant la base de donnée du *U.S. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* (Institut National U.S du Cancer pour l'Épidémiologie, la Surveillance et le Résultat final) dans une lettre qui est parue dans la revue *Blood*. L'objectif de

l'étude était d'examiner les tendances des taux de survie de patients MW et elle a inclus ceux diagnostiqués entre 1980 et 2010, à l'exclusion des patients de moins de 20 ans, des patients pour lesquels la MW n'était pas la première maladie maligne ainsi que les patients diagnostiqués par autopsie. La cohorte résultante comprenait 6 231 patients MW. La survie relative était le critère principal d'évaluation de l'étude. Les patients diagnostiqués au cours de la période 2001-2010 avaient un taux de survie plus élevé à cinq ans (78 % contre 67 %) et à 10 ans (66 % contre 49 %) que les patients diagnostiqués pendant la période 1980-2000.

La mutation MYD88 peut faciliter le diagnostic de LPL/MW extramédullaire - La présence de la mutation MYD88 L265P dans des tissus extramédullaires (à l'extérieur de la moelle osseuse) peut être une aide pour le diagnostic de LPL/MW. Habituellement, le diagnostic différentiel de lymphome lymphoplasmocytaire (LPL)/MW dans ces tissus peut être difficile et il doit être distingué d'autres petites formations cancéreuses à cellules B avec une différenciation plasmocytaire, y compris le lymphome de la zone marginale, le lymphome de la zone marginale splénique et la leucémie lymphoïde chronique/lymphome à petits lymphocytes. Cette étude conjointe, signalée par la Clinique de Cleveland, l'Université de Virginie et l'Université de Pittsburgh, a réalisé l'examen morphologique de 87 cas précédemment diagnostiqués et les a testés pour la présence de la mutation. Presque tous les cas associés à la mutation étaient concordants avec LPL/MM plutôt qu'avec d'autres types de petites formations cancéreuses à cellules B, suggérant que la présence de la mutation pourrait aider à établir le diagnostic de LPL/WM dans les tissus extramédullaires.

La présence de la mutation MYD88 peut être utile dans le diagnostic du syndrome Bing Neel - une étude française publiée dans *le British Journal of Haematology* suggère que la présence de la mutation MYD88 L265P dans le liquide cérébro-spinal puisse être utile dans le diagnostic du syndrome Bing Neel (BNS), qui est une complication neurologique rare associée à la MW. BNS est lié à un envahissement direct du système nerveux central par les cellules lymphoplasmocytaires de la MW et son diagnostic peut être un défi à cause de la variété des présentations cliniques associée à des techniques histologiques difficiles. Dans tous les cas de BNS étudiés par ces chercheurs, la mutation de MYD88 a été identifiée par PCR quantitative (réaction en chaîne de la polymérase) et séquençage de gène Sanger. Aucune mutation de CXCR4, CD79A et CD79B n'a été identifiée. Les chercheurs suggèrent que non seulement l'identification de la mutation pourrait être un outil diagnostique utile pour le BNS, mais également que le contrôle de l'expression quantitative de la mutation après traitement par chimiothérapie pourrait être un moyen utile pour contrôler la réponse au traitement.

Le traitement CaRD est évalué dans un essai de phase II de Patients MW symptomatiques - le *Bing Center* au

Dana-Farber Cancer Institute a évalué l'utilisation de carfilzomib dans une combinaison avec rituximab et dexaméthasone (thérapie de CaRD) chez des patients MW symptomatiques qui n'avaient pas précédemment utilisé bortezomib et rituximab. Cette étude de phase II a conduit à un taux de réponse global de 87,1 % et les réponses n'ont pas été influencées par le statut mutationnel de MYD88 ou CXCR4. Les toxicités rencontrées ont été une neutropénie réversible (diminution des neutrophiles), une augmentation asymptomatique de l'enzyme lipase pancréatique et une cardiomyopathie (maladie du muscle cardiaque) chez un patient avec des facteurs de risque multiples. Carfilzomib est un inhibiteur du protéasome qui évite la neuropathie, de la même classe que bortezomib (Velcade).

Un essai de phase III évalue Ibrutinib contre Ofatumumab dans la LLC - une étude multicentrique de phase III a évalué l'efficacité d'ibrutinib (Imbruvica) par rapport à ofatumumab (Arzerra) chez 391 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. A 9,4 mois, médiane du suivi de l'étude, ibrutinib avait amélioré significativement la durée de survie sans progression. À 12 mois de suivi, le taux global de survie était de 90 % dans le bras ibrutinib contre 81 % dans le bras ofatumumab. Les événements défavorables non-hématologiques les plus fréquents furent : diarrhée, fatigue, fièvre et nausée, dans le groupe ibrutinib et, fatigue, réactions lors de l'injection et toux, dans le groupe ofatumumab. Cet essai a été annoncé dans le *New England Journal of Medicine*.

ABT-199 est étudié dans plusieurs essais pour la LLC - des résultats mis à jour ont été annoncés concernant l'inhibiteur de BCL-2, ABT-199, dans une expérimentation clinique de phase I pour des patients de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaires. Le taux de réponse global était 77 %, avec 23 % de patients obtenant une réponse complète. Des complications du syndrome de lyse tumorale ont temporairement interrompu l'essai et d'autres essais avec ABT-199 et, mais l'utilisation d'un dosage modifié et une prophylaxie agressive pour le syndrome de lyse tumorale semblent avoir réduit ce risque. La dose quotidienne unique de 400 mg a été retenue pour l'essai de phase II. Les événements défavorables les plus habituels ont été : diarrhée, neutropénie et nausée. Un autre essai de phase Ib avec la combinaison ABT-199 et rituximab pour des patients LLC en rechute ou réfractaire a annoncé un taux de réponse global de 84 %, y compris des réponses complètes pour 36 %. Les études avec les combinaisons d'ABT-199 et d'autres thérapies comme bendamustine, obinutuzumab (Gazyva) et ibrutinib (Imbruvica) sont déjà programmées ou envisagées.

TG Therapeutics sort les résultats préliminaires d'un nouveau traitement en combinaison pour la LLC et le NHL - TG Therapeutics, Inc., a annoncé des résultats préliminaires pour son essai de phase I de TG-1101 (ublrituximab) en combinaison avec TGR-1202 chez des patients avec une leucémie lymphoïde chronique avancée (CLL) et

ou avec un lymphome non-Hodgkinien (NHL). TG-1101 est un anticorps monoclonal Anti-CD20 obtenu par génie génétique et TGR-1202 est un inhibiteur de delta PI3K oral. La combinaison a été bien tolérée chez les 21 patients qu'on a pu évaluer, avec des réactions à l'injection le premier jour qui représentent l'évènement défavorable le plus fréquemment rapporté. D'autres évènements défavorables comprenaient : neutropénie, nausée et diarrhée.

Quelques patients seulement ont pu être évalués pour l'efficacité dans ces premiers temps de l'étude : 4 parmi 5 patients LLC ont obtenu une réponse partielle et 1 est resté stable; parmi les 10 NHL lourdement pré-traités, 9 sur 10 ont obtenu une maladie stable ou mieux.

TG Therapeutics commence un essai de phase I avec un traitement par triple combinaison pour des pathologies malignes à lymphocyte B. - TG Therapeutics, Inc., a aussi annoncé qu'il commence une étude avec un traitement triple combinant TG-1101, TGR-1202, et ibrutinib (Imbruvica) chez des patients avec une leucémie lymphoïde chronique et d'autres affections malignes à cellules B. L'essai est mené par le *MD Anderson Cancer Center* et l'Université du Nebraska et sera dirigé comme une étude de phase I avec des doses fixes de TG-1101 et ibrutinib et une escalade de dose de TGR-1202.

Idelalisib (Zydelig) approuvé par la FDA comme le traitement de rechute pour plusieurs affections malignes à cellules B - l'*US. Food and Drug Administration* a approuvé idelalisib (Zydelig) en combinaison avec rituximab pour traiter des patients en rechute de leucémie lymphoïde chronique. Il a aussi approuvé Zydelig pour le lymphome folliculaire en rechute et le lymphome à petits lymphocytes chez les patients qui ont reçu au moins deux traitements antérieurs. Zydelig porte une mise en garde encadrée dans la monographie du produit, alertant patients et professionnels de santé de la toxicité pour le foie, la diarrhée et la colite, l'inflammation de poumon et la perforation intestinale. Des effets secondaires courants incluent diarrhée, fièvre, fatigue, nausée, toux, pneumonie, douleur abdominale, frissons, éruptions.

La FDA Approuve Obinututumab (Gazyva) en combinaison avec chlorambucil pour la LLC – La *U.S. Food and Drug Administration* a approuvé obinutuzumab (Gazyva) en combinaison avec chlorambucil pour le traitement de patients de leucémie lymphoïde chronique précédemment non traités. Les réactions défavorables les plus communément signalées ont été des réactions à l'injection, neutropénies (réduction des neutrophiles), thrombocytopenie (réduction des plaquettes sanguines), anémie, fièvre, toux et désordres musculo-squelettiques.

Une étude observe la maintenance par rapport au retraitement par rituximab dans le lymphome folliculaire - le *Eastern Cooperative Oncology Group* a fait une annonce au sujet des résultats de l'étude d'une comparaison de maintenance rituximab par rapport au retraitement rituximab chez 289 patients avec un lymphome folliculaire et une charge tumorale faible. Le traitement initial consistait en quatre doses de rituximab, avec des patients répondeurs assignés de façon aléatoire au retraitement tel que nécessaire ou à la dose d'entretien de maintenance à raison d'une fois tous les trois mois jusqu'à échec du traitement. Avec un suivi médian de 4,5 ans, on n'a constaté aucune différence significative entre les deux groupes pour le temps jusqu'à échec du traitement ou dans la qualité de la vie concernant la santé. Les auteurs en ont conclu que la stratégie de retraitement utilise moins de rituximab en fournissant pour la maladie un contrôle comparable à celui obtenu par la maintenance.

L'auteure exprime sa reconnaissance à Peter DeNardis, Charles Schafer, et John Paasch, Wanda Huskins et d'autres contributeurs qui mettent à la disposition de la communauté des informations de valeur qui intéressent l'ensemble des adhérents de la TakList.

On peut entrer en contact avec l'auteure à l'adresse suenchas@bellsouth.net pour des questions ou informations complémentaires.

LA LISTE DE HOWARD POUR LES ACCOMPAGNANTS

Récemment, une question pertinente a été posée sur IWMF-Talk à ceux d'entre nous qui étions accompagnants par Howard Prestwich, un avocat en activité, qui durant quatorze ans a été accompagnant de son épouse, une patiente MW :

« Qu'avez-vous dans votre fourre-tout ? Dans votre sac, paquetage, pochette, trousse ou musette, contenant les choses dont vous pouvez avoir besoin pour une urgence médicale lorsque vous voyagez avec la personne que vous accompagnez ? »

C'est une bonne question et Howard a également fourni une réponse mûrement réfléchie. Voici la Liste d'Howard des articles qu'il a placés dans son sac et disponibles si une urgence se produit.

Une copie des cartes d'assurance avec nom, numéros...

Un tableau des résultats de tests sanguins, avec les dates en ordonnées, la plus récente en haut.

Les copies des plus récentes analyses sanguines

Les noms, adresses, numéros de téléphone, e-mails et fax des médecins et des établissements médicaux impliqués dans les soins passés.

La même chose concernant la famille et les amis. Vous pouvez inclure les noms de ceux de la famille MW qui peuvent être appelés à l'aide.

Un téléphone ou une carte de téléphone de façon à pouvoir appeler d'une cabine publique.

Une liste des médicaments courants avec leurs dosages.

Ainsi qu'une liste des médicaments que le patient ne supporte pas.

Plusieurs articles récents sur la MW au cas où le personnel médical ne serait pas informé sur la nature des troubles et sur les options de traitement. Vous pouvez y inclure certains articles de l'IWMF qui sont très bons.

Une copie des mots de passe et identifiants IWMF-Talk, de manière à pouvoir interroger la Talk-List en vous connectant sur Internet depuis un poste étranger. Vérifiez que vous pouvez accéder à Internet depuis un poste étranger.

Une copie de procuration médicale avec HIPPA compliant medical release (*documents de couverture assurance médicale aux normes en vigueur depuis 1996 aux USA, nt*)

Le mot final de Howard : « Pour certains d'entre eux je possède de multiples copies. C'est une bonne idée de les sauvegarder dans le Cloud. »

Il serait certainement difficile de saisir toutes ces listes et copies en se dirigeant vers la sortie pour répondre à une situation d'urgence. Merci Howard pour vos suggestions intéressantes. La sagesse de se préparer à une urgence devrait réellement être évidente pour nous tous – patients comme accompagnants.

LU SUR LA TALK-LIST

Par Jacob Weintraub, MD

En dépit des congés d'été et d'autres activités de plein air, les discussions et interventions sur IWMF-Talk ont continué sans relâche. Il y eut plusieurs évocations du Forum Educatif de Tampa, des articles concernant anciens et nouveaux traitements, des discussions sur les résultats d'essais cliniques, sur les seconds avis, et les résultats de laboratoires. Ibrutinib/Imbruvica est toujours un sujet qui revient fréquemment, avec de nombreux patients en traitement qui rapportent leurs progrès et d'autres qui débute juste et interrogent à propos des résultats, des effets secondaires et des coûts.

LES SUJETS D'INTERET HUMAIN

Les résumés des principales nouvelles et recherches médicales figurent dans les colonnes de chaque édition de *Torch*, rubrique : Tour d'Horizon des Nouvelles Médicales. De nombreux posts sur IWMF-Talk contiennent aussi des liens vers de nouvelles parutions d'articles médicaux. Cependant il y a fréquemment des messages et des liens vers des articles d'intérêt humain. Ils comprennent les expériences de patients avec le cancer, le rôle des accompagnants de patients cancéreux, des événements destinés à collecter des ressources, ainsi que des shows télévisés et des films concernant des patients cancéreux.

Le responsable d'IWMF-Talk et Administrateur IWMF Peter (Pete) DeNardis a posté plusieurs articles de cette nature. L'un concernait un show télévisé nommé « *Chasing Life* ». Ce show a un personnage principal qui a été récemment diagnostiqué d'un cancer et se bat pour s'adapter. Pete incorpora plusieurs citations de certaines

scènes et compara plusieurs des personnages principaux à des « vétérans » IWMF qu'il a rencontrés : des soignants désireux d'aider et d'offrir des avis. Les clips video de « *Chasing Life* » peuvent être vus sur www.youtube.com/watch?v=v2-PhwXTkfy

Pete a partagé un article intitulé « Notre vision irréaliste de la mort, vue par un médecin ». C'était dans le *Washington Post* et cela décrivait combien le public surestimait les possibilités médicales modernes de prolonger la vie, une idée fautive alimentée par l'extraordinaire augmentation de la longévité en Amérique durant le siècle dernier. Pour voir l'article, aller à www.washingtonpost.com/opinions/our-unrealistic-views-of-death-through-a-doctors-eyes/2012/01/31/gIQAeaHpJR_story.html

Un lien supplémentaire concernait un article dans *U.S. News & World Report* intitulé « Dix leçons par des Patients Informés ». Pete nota que beaucoup d'entre nous pratiquent déjà les conseils exposés dans ces leçons mais pensait qu'ils valaient cependant la peine de les partager. Les leçons proviennent de dix patients dans des situations médicales différentes, pas exclusivement de nature cancéreuse. L'un des patients était Trisha Torrey, Défenseure des droits des patients et auteure de « *Avocate de tous les patients* ». Plusieurs autres patients dans cet article publient sur des blogs ou sont actifs sur des sites d'information en ligne. Cet article peut être trouvé sur news.yahoo.com/10-lessons-empowered-patients-210141274.html

Wanda H posta un article qui réveilla l'enfant en nous, sur la façon dont nous faisons face à notre can-

cer. Si un enfant passe ses dix premières années dans un environnement stable et affectueux, il ou elle aura la force intérieure de faire face à une tragédie, un abandon, éventuellement la mort. L'article était de James Salwitz, MD. Il décrit l'étendue des ajustements que les patients font pour les maladies chroniques, y compris leur compréhension, leur déni ou le rire. Beaucoup usent d'autres modalités pour s'aider à faire face, comme le soutien familial, l'art, la découverte et les rêves. Sa conclusion est que si un environnement de soutien précoce des enfants est le meilleur moyen de les aider à faire face aux difficultés de la vie, nous devrions leur sourire, les prendre dans nos bras et les embrasser lorsqu'ils sont innocents, fragiles et très jeunes. Ce blog est accessible à sunrise-rounds.com/coping-childs-eye/

Cynthia N donna le lien vers un article concernant le jeûne avant chimiothérapie. Publié par *l'University of Southern California*, cet article traitait d'une étude durant laquelle des cycles de « diète prolongée » non seulement protégeaient de dommages au système immunitaire, mais induisaient aussi sa régénération, en faisant passer les cellules souches d'un stade dormant à celui d'auto renouvellement. Ceci déclencha quelques échanges pour savoir si quelqu'un sur IWMF-Talk avait essayé cela avant un cycle de chimiothérapie, mais personne ne l'avait tenté. Ce rapport qui suscite la réflexion peut être trouvé à <http://news.usc.edu/63669/fasting-triggers-stem-cell-regeneration-of-damaged-old-immune-system/>

Wanda H a également posté un lien vers l'article d'un journal en ligne intitulé « Vivre avec un cancer : cadeaux de départ » Il a été écrit par Susan Gubar et traite des groupes de soutien de patients cancéreux et des types de relation qui peuvent se nouer. Il y a un récit exceptionnel à propos d'une relation étroite entre l'auteur et une femme en fin de vie. Cet article est accessible à well.blogs.nytimes.com/2014/07/10/living-with-cancer-parting-gifts/?_php=true&_type=blogs&r=0

Susan Gubar a aussi écrit le livre *Mémoires d'une femme opérée* à propos de sa propre expérience avec un cancer ovarien. **Tina** posta qu'elle était actuellement en train de lire ce livre et le recommandait à quiconque apprécie un esprit attentionné, passionné « s'exprimant avec compassion et un style délicieux. »

FATIGUE

La fatigue est un thème fréquent de discussion sur IWMF-Talk. Nombre d'entre nous évoquent leur fatigue à des degrés et dans des circonstances variés.

Christopher C suggère qu'il y a peut-être autant de causes de fatigue que d'individus atteints de la MW. Il a l'impression que le corps continue à négocier avec le traitement même après qu'il soit terminé. Il y a aussi le poids

de la maladie avec lequel nous traitons tous, pour ne pas mentionner les facteurs psychologiques inhérents, quand on affronte une maladie comme la MW, une maladie chronique qui peut être traitée, mais qui ne guérit presque jamais. Cependant, il a aussi suggéré que nous nous assurons tous qu'il n'y ait pas une quelconque autre maladie sous-jacente qui affecterait notre niveau d'énergie.

Ken C a recommandé d'entretenir un régime d'exercice léger. Il participe à un programme surveillé à son centre de cancer local qui aide des participants à ne pas l'exagérer.

Plusieurs personnes ont annoncé les degrés divers d'amélioration de leurs niveaux de fatigue après le traitement. Cependant, quelques personnes ont annoncé le retour de la fatigue, quelque temps après l'amélioration.

Il y a eu aussi une discussion de l'utilisation de médicaments stimulants pour combattre la fatigue. **Pat G** a reçu une prescription de son docteur, mais elle ne prendra que de petites doses pour réduire au minimum d'autres effets secondaires.

VACCIN CONTRE LA GRIPPE

Comme nous nous approchons de la saison de la grippe, il y a eu la discussion annuelle habituelle pour savoir si nous devons la recevoir.

Linda H a annoncé qu'elle avait reçu le nouveau vaccin « haute dose » de la grippe, l'année dernière pendant son traitement. On lui a dit que le vaccin est moins efficace pendant le traitement, mais que c'était toujours mieux que rien. Elle n'a pas indiqué de réaction défavorable significative après l'injection d'une dose plus élevée

Le Dr. Jacob Weintraub a fortement conseillé à chacun de faire le vaccin de la grippe, qui est un vaccin antiviral inactivé. Le vaporisateur nasal antigrippe est un virus atténué vivant et il est contre-indiqué chez les gens dont le système immunitaire est défaillant, comme les patients MW. Cette année, presque tous les vaccins contre la grippe seront tétravalents, ce qu'on suppose devoir être mieux que le vaccin trivalent utilisé précédemment. Il a aussi noté qu'il n'y a aucun consensus quant au nouveau vaccin « haute dose ». Il n'y a pas encore eu d'étude concernant une efficacité augmentée, non plus que d'étude sur l'augmentation des effets secondaires.

PIQÛRES D'INSECTES

Pendant l'été, il y avait eu une discussion à propos des diverses réactions aux piqûres, expérimentées par un certain nombre d'entre nous.

Lowell G a annoncé que, bien que sa MW ait été sous contrôle sans traitement pendant plus de 14 mois, il avait eu des réactions prolongées d'enflures intenses et multiples après des piqûres. Il avait entendu dire que les patients

avec une leucémie lymphoïde chronique pouvaient avoir des réactions exagérées aux piqûres, mais se demande si d'autres, avec la MW, ont eu les mêmes réactions. **Gerri M** a ajouté que les moustiques ne l'ont jamais dérangée jusqu'à ce qu'elle ait été diagnostiquée MW. Maintenant elle semble les attirer, ses morsures deviennent rouges et gonflées et se maintiennent comme ça pendant des jours. Elle est en train d'essayer quelques pièges à moustiques disponibles dans le commerce pour voir s'ils aideront à réduire la population de moustiques.

Le Dr Guy Sherwood était d'accord avec Gerri quant à l'intensité de sa réaction aux piqûres de moustique. Il a lui-même des papules, avec des cloques remplies de liquide qui donnent des démangeaisons éprouvantes. Un de ses cancérologues lui a dit que c'était habituel pour les patients avec un lymphome. Apparemment cette question avait été soulevée lors d'un Forum Éducatif au cours d'une session "Demandez au Docteur", mais la discussion avait tourné court.

Le Dr Tom Hoffmann a indiqué que le syndrome de Schnitzler est une maladie auto-immune à IgM parfois rencontrée dans la MW. Il suggère que peut-être un type infraclinique de Schnitzler pourrait expliquer en partie le « mystère » des piqûres d'insectes.

EFFETS SECONDAIRES

Il y a toujours des effets secondaires qui sont rapportés ainsi que les effets secondaires potentiels de traitements divers.

Carl G a sollicité des contributions à propos de l'hypotension avec le traitement bendamustine. Il venait d'achever son deuxième cycle de bendamustine. Il a aussi reçu Decadron et Zofran. Deux jours après le traitement il s'est senti un peu fatigué et a remarqué une baisse significative de sa

tension, environ 20 millimètres Hg en dessous de la normale.

Lou B a aussi annoncé être traité avec bendamustine plus Rituxan, suivi le jour suivant par une baisse significative de sa tension et un voyage au service des urgences local. On l'a trouvé déshydraté, et il a été admis à l'hôpital et a reçu en IV des liquides pour la réhydratation. Les traitements suivants n'ont pas provoqué semblables événements.

Après que d'autres eussent annoncé également des phénomènes d'hypotension, le **Dr. Tom Hoffmann** a évoqué la possibilité d'autres états médicaux significatifs qui pourraient provoquer l'hypotension. Le dysfonctionnement du système nerveux autonome, l'hypotension orthostatique, ou une perturbation du rythme qui pourraient causer ces symptômes. Il a recommandé à nouveau de faire un bilan médical afin d'être sûr qu'il n'y a pas un autre problème médical traitable sous-jacent.

Les effets secondaires de Velcade ont été aussi discutés. **Fay L** a annoncé la neuropathie que d'autres ont connue, mais elle a aussi indiqué des douleurs osseuses et des démangeaisons. Elle a ajouté qu'elle avait eu une réponse positive significative au traitement.

Sue P a aussi annoncé douleurs osseuses et neuropathie. Elle a eu aussi des effets secondaires gastro-intestinaux et une fatigue accablante, mais elle a eu aussi une réponse positive très significative. Sue a conseillé de demander des médicaments anti-nausée avant le traitement car c'était un problème pour elle.

Les discussions continueront sur l'IWMMF-Talk. Avec de multiples sujets évoqués et beaucoup de niveaux d'intérêt, savoir médical et expérience, il y a toujours à apprendre de la discussion générale ou des demandes personnelles d'aide, un conseil et de l'information.

Quiconque nous rejoint et participe sera le bienvenu.

RAPPORT DE LA TRESORIERE AU 31 AOUT 2014

Par Cynthia Ruhl, Secrétaire Trésorière de l'IWMF

Les ressources de l'IWMF sont comptabilisées dans deux Fonds séparés. Le Fonds Recherche est utilisé seulement pour financer des bourses de recherches que le Comité Recherche a examinées et recommandées. Le Fonds Services aux Membres est utilisé pour tous les services à nos adhérents, y compris l'Ed Forum, 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 les huit premiers mois de 2014. Les montants sont arrondis au millier le plus proche et n'ont pas encore été audités. Cependant, je voulais partager avec vous la situation financière de l'IWMF pour l'exercice 2014 telle qu'établie courant août.

Nous espérons que vous continuerez à soutenir l'IWMF durant le reste de l'année. Le Comité Recherche a recommandé deux nouvelles bourses de recherche, qui ont été approuvées lors de la réunion du Conseil d'Administration du mois d'août. Les Services aux membres ont de fortes dépenses cette année, principalement en raison de la modernisation de notre site web *iwmf.com*.

	Recherches	Services aux membres	Total
Ressources	\$301.000	\$345.000	\$646.000
Dépenses	\$374.000	\$479.000	\$853.000
Situation nette	\$-73.000	\$-134.000	\$-207.000

Les réserves disponibles fin août sont de \$701.768 pour le Fonds Recherche et de \$163.124 pour le Fonds Services aux Membres.

L'audit financier pour 2013 a été achevé et placé sur *iwmf.com*. En tant que l'un de ses membres, je puis vous assurer que le Conseil d'Administration fait tout son possible pour être certain que chaque dollar est judicieusement utilisé afin de vous servir vous, nos membres, et de continuer à faire progresser les recherches importantes. Merci pour votre soutien constant.

Si vous avez une question, contactez moi s'il vous plaît au : csruhl@hrmcpas.com



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

SAVE THE DATE!

20th IWMF Educational Forum
May 1-3, 2015
Dallas, Texas

The 2015 Ed Forum will be held at the
Hilton DFW Lakes Executive Conference Center.

Look for details in the next *Torch*.

This issue of the Torch newsletter is sponsored by:

