

DANS CE NUMERO

Demandez au
 Docteur ----- P 1

De nouveaux
 Fonds nominatifs -- P 5

Le coin du
 Président ----- P 5

Annonce à
 la Presse ----- P 7

Demander un
 second avis ? ----- P 7

Tour d'horizon
 des nouvelles
 médicales ---- ----- P 8

Le point des
 recherches ----- P 10

Rencontre avec
 Paul Cadrin ----- P 12

Les temps forts
 d'ASH 2012 ----- P 13

Récits de -
 membres ----- P 19

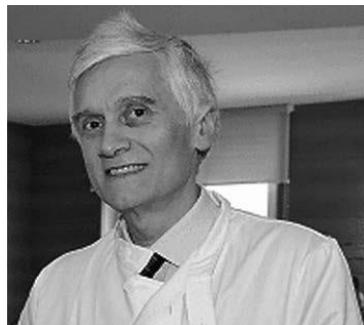
Pour se soigner
 soi-même ----- P 20

Dans la lumière
 de Torch ----- P 23

La scène
 Internationale ----- P 24

MEDECIN DE GARDE : GIAMPAOLO MERLINI, M.D.

L'amylose associée à la maladie de Waldenström ou à la MGUS-IgM



Dr Gian Paolo Merlini

Le Dr Giampaolo Merlini, de l'Amyloidosis Research and Treatment Center, Foundation IRCCS Policlinico San Matteo, Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy, est une autorité mondiale de l'amylose. Si l'amylose à IgM est peu fréquente chez les patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström, c'est une complication sérieuse dont ils doivent tous être informés.

Qu'est-ce que l'amylose ?

Les protéines sont les moteurs de la vie de tous les organismes vivants. Pour fonctionner correctement, les protéines doivent être assemblées, ou pliées, de façon convenable. Nous connaissons maintenant près de 30 protéines qui sont, ou peuvent devenir, « mal pliées » et « collantes » avec le vieillissement, ou en raison de mutations, et qui forment des agrégats toxiques pour les tissus, provoquant des dysfonctionnements organiques progressifs et sévères. Ces agrégats de protéines mal pliées et collantes peuvent alors s'organiser en fines aiguilles, appelées fibrilles, qui se déposent et s'accumulent dans les organes, provoquant ensuite leur dysfonctionnement. Ces dépôts de fibrilles ont l'aspect de graisses et sont appelés amyloïdes, d'où le terme amylose utilisé pour dénommer les maladies qu'ils provoquent. Par exemple, l'une de ces protéines, appelée beta-protéine, produite dans le cerveau, peut s'agréger et former des plaques de dépôts amyloïdes entraînant une perte progressive de cellules cérébrales (neurones) et des fonctions cognitives, comme on l'observe dans la maladie d'Alzheimer.

L'amylose associée à la MW et à la MGUS-IgM provient de protéines du système immunitaire, qui se trouvent mal pliées à la suite du processus suivant : certaines des cellules impliquées dans la défense de l'organisme, les lymphocytes B et les plasmocytes, produisent des protéines appelées anticorps ou immunoglobulines dont la structure est destinée à lutter contre des cibles qui changent en permanence, comme les bactéries, les virus, les toxines, etc. Pour adapter constamment nos défenses à ces nouvelles menaces, la structure d'une immunoglobuline a besoin de se modifier. La modification d'une immunoglobuline s'effectue par mutation. Chaque immunoglobuline est composée de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères, qui sont liées ensemble pour former une structure capable de reconnaître des cibles spécifiques. L'ingénierie de ces immunoglobulines repose sur des mécanismes cellulaires très sophistiqués et nécessite la production d'un excès de chaînes légères qui peuvent être relâchées dans le sang en chaînes légères libres. Dans de rares cas, les mutations nécessitées par l'adaptation du système immunitaire peuvent aboutir à des chaînes légères ayant des structures altérées ou mal pliées.

DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE EMERITE

Judith May

SECRÉTAIRE-TRESORIERE

Cynthia Ruhl

PRESIDENT

Carl Harrington

VICE-PRÉSIDENTS

Tom Myers, Jr

Marty Glassman

CONSEIL D'ADMINISTRATION

L. Don Brown

Peter DeNardis

Sue Herms

Marcia Klepac

Dr. Robert A. Kyle

Elena Malunis

Michel Sesnowitz

Dr. Guy Sherwood,

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 Christos Emmanouilides,

Centre Médical européen interbalkanique,
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 James Mason,

Clinique Scripps

Dr Gwen Nichols,

Hoffmann-La Roche, Ltd.

Dr Alan Saven,

Clinique Scripps

Dr Steven Treon,

Institut du Cancer Dana Farber

Dr Marie Varterasian,

Dr Donna Weber

Centre du cancer M.D. Anderson

De telles protéines deviennent collantes et toxiques, s'accumulent dans différents sites de l'organisme sous forme de dépôts amyloïdes, conduisant en finale à des dysfonctionnements d'organes vitaux. Ce type d'amylose est appelée amylose AL (A pour amylose, L pour chaînes légères), ou également amylose primitive. L'amylose AL ou primitive est la forme la plus fréquente des amyloses qui affectent plusieurs organes (appelées amyloses systémiques), avec environ 10 nouveaux patients par million chaque année.

A quelle fréquence l'amylose est elle associée à la MW ou à la MGUS à IgM ?

L'amylose AL peut compliquer la MW et la MGUS-IgM. Ceci survient lorsque les chaînes légères produites par le clone de la cellule lymphoplasmocytaire, qui est à l'origine de la MW et de la MGUS-IgM, en viennent à se trouver mal pliées. Cependant c'est un événement peu fréquent, et en fait l'amylose associée à l'IgM représente seulement 5 à 6% des cas d'amylose AL, avec une incidence prévisible de 0,6 cas par million. D'un autre côté, lorsqu'une amylose associée à l'IgM survient, il peut devenir nécessaire de modifier le traitement et de contrôler la maladie sous-jacente. Aussi, le risque de développer une amylose associée à l'IgM devrait toujours être pris en compte dans le suivi d'un patient MW ou MGUS-IgM.

Les amyloses associées à l'IgM présentent des caractéristiques distinctes des amyloses non associées à l'IgM :

- 1 - la concentration en chaînes légères libres est plus faible
- 2- le cœur est moins fréquemment et moins sévèrement touché
- 3- l'amylose est fréquemment localisée dans les poumons et dans les ganglions lymphatiques.

Quand doit-on suspecter la présence d'une amylose ?

L'amylose primitive peut cibler pratiquement tous les organes, à l'exception du cerveau. L'atteinte des reins concerne deux tiers des patients, caractérisée par une perte de protéines dans les urines, qui deviennent mousseuses, un œdème des jambes, et une éventuelle diminution de la fonction rénale. Le cœur est concerné chez près de la moitié des patients, qui manifestent un essoufflement dans les activités courantes, des difficultés pour monter les escaliers, de la fatigue, des baisses de tension sanguine et des œdèmes aux membres inférieurs. Les nerfs sont affectés chez plus d'un quart des patients, avec des picotements, des engourdissements, des brûlures, des pertes de sensibilité des pieds et jambes à la chaleur et au froid, et lorsque la neuropathie progresse au dessus du genou, elle peut s'étendre aux bras en partant des doigts. L'amylose peut également endommager le système nerveux autonome qui régule certaines fonctions,



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: www.iwmf.com

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

PRESIDENT

Carl Harrington

EDITOR

Alice Riginos

ASSOCIATE EDITOR

Sue Herms

SENIOR WRITER

Guy Sherwood

INTERNATIONAL CORRESPONDENT

Annette Aburdene

SUPPORT GROUP NEWS

Penni Wisner

CULINARY EDITOR

Penni Wisner

FORMATTING & PRODUCTION

Sara McKinnie

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.

comme les mouvements péristaltiques et la fonction érectile chez les hommes, provoquant diarrhées, constipation et impuissance. Les poumons et les voies respiratoires supérieures peuvent être concernés par des dépôts amyloïdes avec une possible obstruction des voies respiratoires et une diminution de l'oxygène sanguin provoquant des essoufflements. Chez un cinquième des patients, les ganglions lymphatiques peuvent lentement grossir par dépôts amyloïdes. La langue peut également grossir et se raidir, et présenter des traces de pressions dentaires. Les dépôts amyloïdes dans le foie peuvent provoquer une hypertrophie avec une compression possible de l'estomac et une perte d'appétit. Chez certains patients, les dépôts amyloïdes rendent les vaisseaux sanguins fragiles avec une propension aux hématomes (« bleus ») et à des taches pourpres qui disparaissent en quelques jours, particulièrement autour des yeux et à la base de la nuque.

Ainsi décrites, les manifestations cliniques sont très diverses et peuvent ressembler à des troubles courants de la vieillesse, comme les insuffisances cardiaques ou les dysfonctionnements rénaux et nerveux des patients diabétiques, ce qui fait de l'amylose une entité difficile à identifier. C'est particulièrement vrai pour l'amylose associée à la macroglobulinémie de Waldenström, étant donné que certaines de ses manifestations font déjà partie des tableaux cliniques de la MW (par exemple, fatigue et essoufflements provoqués par l'anémie, ou neuropathie périphérique provoquée par l'activité anticorps de l'IgM à l'encontre de certains composants des tissus nerveux). En conséquence, patients et médecins doivent être particulièrement attentifs de façon à détecter rapidement toute manifestation clinique potentiellement liée à une amylose.

Est-il possible de diagnostiquer précocement la présence de dépôts amyloïdes, avant que des dommages organiques sévères ne se produisent ?

La plupart des manifestations décrites ci-dessus apparaissent quand les dommages provoqués aux organes ciblés sont déjà avancés et parfois irréversibles. Les manifestations concernant les nerfs apparaissent plutôt précocement, mais le cœur (l'organe le plus crucial dont dépend notre survie) et les reins, sont généralement endommagés en silence jusqu'à ce qu'ils deviennent incapables de fonctionner normalement et que des symptômes apparaissent. Heureusement, nous pouvons surveiller le fonctionnement du cœur et des reins en utilisant des biomarqueurs aisément disponibles qui peuvent rapidement détecter les dommages causés par le processus amyloïde, même plusieurs mois avant l'apparition des symptômes. Lorsque le cœur souffre, il produit une hormone appelée BNP (« Brain Natriuretic Peptide ») et ses fragments appelés NT-proBNP peuvent être dosés dans le sang. Il est maintenant bien établi que ces marqueurs sont extrêmement sensibles aux infiltrations cardiaques d'amyloïde, qu'ils peuvent détecter à un stade très précoce, même s'ils peuvent aussi être des indicateurs d'autres maladies cardiaques primitives, comme la fibrillation atriale ou une maladie coronaire. Nous recommandons que la mesure de BNP ou de NT-proBNP soit effectuée au

moins une fois par an, particulièrement chez les patients ayant des taux élevés de protéine monoclonale IgM et de chaînes légères libres dans le sang, avec un ratio de chaîne légères libres anormal. Si le niveau de ces biomarqueurs est élevé, un examen approfondi par un cardiologue et une échocardiographie peuvent aider à détecter un possible dommage cardiaque récent. Des thérapies efficaces peuvent alors être rapidement mises en œuvre. Une atteinte rénale peut être précocement détectée en mesurant le niveau d'albumine urinaire puis en calculant la clairance de la créatinine au moyen d'une formule éprouvée. Ces mesures devraient aussi être effectuées au moins une fois par an chez les patients ayant une protéine IgM monoclonale.

En présence de manifestations cliniques ou d'une élévation des biomarqueurs rénaux et cardiaques indiquant la possible présence d'amylose à chaînes légères, des procédures diagnostiques assez simples doivent être rapidement entreprises. L'amylose étant caractérisée par le dépôt de protéines fibrillaires, le diagnostic s'appuie sur la recherche de telles protéines dans les tissus. Le tissu le plus accessible est la graisse entourant le nombril qui peut être prélevée aisément et sans douleur en utilisant un fin trocart. Une teinture spécifique peut révéler la présence de dépôts amyloïdes chez 90% des patients. Chez les 10% restants, qui ne révèlent pas de dépôts mais ont la maladie (faux négatifs), il est possible de chercher en utilisant une biopsie des glandes salivaires labiales qui identifie l'amylose chez 5% de patients supplémentaires. Certains centres cliniques peuvent utiliser une biopsie rectale, et c'est utile aussi. Si toutes ces biopsies sont négatives, alors qu'il existe une forte suspicion d'amylose, il est possible d'effectuer une biopsie de l'organe affecté, généralement le rein ou le cœur.

Une fois les dépôts amyloïdes constatés, il est important de confirmer qu'il s'agit bien de chaînes légères, de façon à instituer le traitement approprié. Comme indiqué plus haut, un nombre significatif de protéines peuvent former des dépôts amyloïdes. Par exemple, dans des cas rares (environ 5%) de patients MW, les dépôts amyloïdes ne sont pas formés de chaînes légères mais par une autre protéine appelée serum amyloïd A (SAA) qui augmente de façon marquée dans le sang en cas d'inflammation chronique. Ce type d'amylose (amylose réactive ou secondaire) requiert une approche thérapeutique et un suivi différents. En outre, dans le cas d'un patient âgé avec une atteinte cardiaque et un pic IgM, il est nécessaire d'exclure l'amylose liée à l'âge (amylose systémique sénile) car elle requiert une thérapie différente. Si l'atteinte cardiaque est associée à une atteinte des nerfs périphériques, il faudrait écarter une possible polyneuropathie amyloïde familiale (FAP). La détermination du type de protéine constituant les dépôts amyloïde requiert une approche spécialisée dans des centres référents, et votre médecin devrait vous guider dans cette démarche.

Peut-on traiter l'amylose ?

L'amylose des chaînes légères est une maladie qu'on peut traiter avec un bénéfice impressionnant en terme de survie

pour les patients répondeurs. Actuellement, la thérapie la plus efficace est la suppression de la synthèse des chaînes légères mal pliées au moyen d'une chimiothérapie anticlonale ; en conséquence les traitements utilisés pour la MW sont également efficaces contre cette complication sévère. En présence d'amylose, cependant, les agents ayant une action rapide sont préférés, car il est vital de faire cesser la production des chaînes légères toxiques aussitôt que possible. L'intensité du traitement peut être limitée par la présence d'un dysfonctionnement cardiaque dû à l'amylose. Chez les patients relativement jeunes sans dommage cardiaque significatif, la greffe autologue de cellules souches peut être envisagée. Le traitement doit être conduit prudemment avec des mesures fréquentes du niveau sérique des chaînes légères et des biomarqueurs des fonctions cardiaques (au moyen de NT-proBNP) et rénaux (niveaux d'albumine urinaire et de créatinine sérique). Les patients qui obtiennent une disparition complète des chaînes légères amyloïdes et une amélioration des biomarqueurs cardiaques et rénaux ont une survie très prolongée. Il est très important d'aider le fonctionnement des organes endommagés avec un traitement de soutien pendant que la chimiothérapie produit ses effets bénéfiques. La collaboration coordonnée de spécialistes est nécessaire pour obtenir le meilleur soutien possible. Les cardiologues et les néphrologues savent que les patients qui ont une amylose ont besoin de soutiens particulièrement attentifs. Chez les patients dont la tension artérielle est instable, l'utilisation de diurétiques et de médicaments anti-hypertenseurs demande des précautions. La douleur provoquée par une atteinte nerveuse peut être contrôlée par des antalgiques. Pour les patients qui obtiennent une réponse complète et durable à la chimiothérapie, mais avec une insuffisance rénale au stade terminal, on peut envisager une greffe de rein.

Quels sont les nouveaux traitements de l'amylose ?

Bien que les combinaisons de nouveaux agents de chimiothérapie, à la fois rapides et efficaces, aient beaucoup amélioré le traitement de l'amylose primaire et significativement accru la durée de survie, le résultat est encore sous-optimal pour la plupart des patients. Des recherches sont activement menées pour développer de nouvelles ap-

proches de traitement, par exemple en visant les dépôts amyloïdes et en favorisant leur résorption par des mécanismes d'épuration de l'organisme. Plusieurs groupes de recherches se concentrent sur les mécanismes des dommages cardiaques causés par les chaînes légères toxiques de façon à identifier de nouvelles voies thérapeutiques qui puissent réduire la toxicité cardiaque et accélérer la récupération fonctionnelle du cœur. On espère que ces nouveaux traitements seront rapidement employés en synergie avec les traitements anticlonaux pour améliorer les soins aux patients et peut-être guérir cette maladie complexe mais traitable. La clé d'une amélioration du traitement de l'amylose est un diagnostic précoce, rapidement suivi d'une thérapie efficace. Un large recours aux biomarqueurs peut faciliter la détection précoce d'organes endommagés au stade initial de cette maladie et conduire à leur récupération complète.

Le Dr Merlini possède le titre de Professeur dans le Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Italy. Il est directeur de l'Amyloidosis Research and Treatment Center de l'University Hospital Policlinico San Matteo, Pavia. Le Dr Merlini a été formé en recherche clinique et de laboratoire par le Professeur Jan Waldenström (Lund University, Sweden) et par le Professeur Elliott Osserman (Columbia University, NY). Ses principaux centres d'intérêt sont la pathogenèse, l'histoire naturelle de la maladie et le traitement des différentes gammopathies monoclonales et des amyloses systémiques. Ses recherches sont centrées sur le développement de nouvelles approches diagnostiques, de nouveaux biomarqueurs fiables pour évaluer les pronostics et réponses aux traitements, et sur de nouveaux médicaments pour le traitement des désordres lymphoplasmocytaires et des amyloses systémiques. Ancien Président de l'International Society of Amyloidosis, le Dr Merlini a reçu la Waldenström's Award le 18 octobre 2008 à Stockholm, en reconnaissance de ses contributions à la compréhension scientifique de la macroglobulinémie de Waldenström. Le Dr Merlini peut être contacté à : gmerlini@unipv.it

NOUVELLE INITIATIVE POUR DES FONDS NOMINATIFS

Le Conseil d'administration de l'IWMF annonce une nouvelle initiative pour des Fonds nominatifs, en fonds courants et en dotation.

En fonds courants, ces fonds nominatifs nécessitent un engagement de \$50.000 ou plus et peuvent être financés sur cinq ans. Ils sont utilisés autant que de besoin pour le Fonds Recherche et le Fonds Services aux membres.

Les fonds en dotation exigent un engagement de \$250.000 et peuvent être financés par le donneur durant sa vie, ou au moyen d'une succession. Un fonds en dotation versera les intérêts acquis au Fonds Recherche ou au Fonds Services aux membres de l'IWMF, comme convenu par agrément avec le donneur.

Les personnes suivantes ont établi des fonds nominatifs courants aux niveaux de \$10.000 à \$50.000 annuels :

Thomas M. Baker Research Fund

En l'honneur de Thomas M. Baker par Frederick & Almie Baker

L. Michael et Rosalie Larsen Research and Member Service Fund

Mike & Rosalie Larsen

Caroline and Harry McPherson Research Fund

En l'honneur de Harry McPherson par la Samuel Schneider Foundation

Carolyn K. Morris Research Fund

En souvenir de Carolyn K. Morris par Maynard Morris

Des donateurs anonymes ont établi un Fonds nominatif de Recherche financé par succession au niveau minimum de \$250.000.

Nous désirons remercier ces soutiens initiaux pour leur aide dans le lancement de ce nouveau programme ! Si vous êtes intéressé par la création d'un nouveau fonds nominatif en souvenir ou en l'honneur d'un membre de votre famille, d'un ami, d'un professionnel de santé, ou pour soutenir un service comme *Torch*, s'il vous plaît contactez Dave Benson au :

952-837-9980 ou or dave@dbenson.com

LE COIN DU PRESIDENT



Merci mon dieu, c'est le printemps ! Comme les fleurs qui vont bientôt éclore dans notre région de Philadelphie, l'IWMF a vu apparaître plein de nouveaux sujets passionnants qui méritent d'être évoqués ici :

- La décision de la FDA d'accorder le statut de « traitement novateur » pour l'étude d'ibrutinib en tant que traitement du lymphome du manteau (MCL) et de la MW. La

participation de nos camarades MW aux essais cliniques a joué un rôle crucial dans cette avancée importante pour le développement de traitements pour la MW. Pour en apprendre plus au sujet de ce progrès majeur, voir le résumé

des rapports sur les recherches les plus récentes sur ibrutinib dans « Le point sur la recherche médicale » page 10. « L'annonce à la presse » page 7 précise que la MW est l'un des deux cancers pour lesquels la FDA a accordé le statut de « traitement novateur » à cet agent.

- Le Forum Educatif IWMF à San Diego du 17 au 19 mai. Si vous n'êtes pas encore inscrit, il est encore temps de le faire. Venez écouter les derniers développements concernant la MW, incluant ibrutinib, tous centrés sur notre thème « Imaginons une guérison ».

- La disponibilité de documents téléchargeables à partir du site IWMF. Voulez vous une copie de Waldenstrom's Macroglobulinemia: Treatment Options, ou Waldenstrom's Macroglobulinemia: Questions & Answers, ou d'autres documents ? Il suffit d'aller sur notre site (iwmf.com/publications/), d'entrer votre demande, et vous aurez ce dont vous avez besoin en quelques secondes.

(Les patients francophones trouveront les principales traductions correspondantes ici :

www.sympa.medicalistes.org/waldocpub

ou <http://portail.waldenstromfrance.org>).

C'est un excellent moyen d'obtenir ce que vous désirez en épargnant le coût d'impression et d'expédition à l'IWMF. Néanmoins, si vous préférez une copie imprimée, nous vous l'adresserons.

- L'annonce que Tom Myers et le Comité Recherche IWMF ont travaillé avec nos collègues Canadiens des Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation Canada (WMFC) et Leukemia & Lymphoma Society, pour financer complètement un projet de recherche sur un modèle de souris portant la mutation activatrice du gène MYD88 par le Dr Ruben Carasco du *Dana- Farber Cancer Institute*. Un beau résultat, compte tenu de nos ressources limitées ! Et des remerciements particuliers à Arlene Hinchcliffe, Présidente de WMFC et patiente MW !

- Un nouveau programme de « dons abondés » pour le Service aux Membres vous permet de doubler l'impact de votre don jusqu'au 15 mai. Pour plus d'informations, voir page 25 de cette édition ou sur notre site à : iwmf.com/docs/documents/2013_Matching_Gift_Program_Letter.pdf

- Voudriez vous faire un don unique pour la Fête des Mères ou la Fête des pères ? Envisagez de faire un « don en hommage à ». Le montant que vous verserez sera doublé dans le cadre du programme des « dons abondés ». Le bénéficiaire recevra une lettre de l'IWMF mentionnant votre don, et son nom sera imprimé dans la prochaine édition de *Torch*.

- Un nombre croissant de patients MW trouve des façons nouvelles et amusantes de donner à l'IWMF, comme rapporté page 19. Est-ce que cet article ne vous donne pas d'excellentes idées?

Vous nous avez entendus dire que l'IWMF était dirigée et financée par des bénévoles. Qu'est-ce que cela signifie ? Envisagé en termes « d'heures consacrées à l'IWMF », notre Bureau de Sarasota possède une équipe de 4 personnes (une à temps plein et 3 à mi-temps) qui nous consacrent collectivement 5300 heures par an, l'équivalent de 2,5 employées à plein temps. (Et le splendide service dont nous bénéficions est un retour très efficace pour 5300 heures payées !)

Nous avons voulu savoir de combien d'heures de bénévoles nous bénéficions. Nous avons estimé le nombre d'heures que les membres du Conseil d'Administration, les leaders de Groupes de soutien, les bénévoles de la Ligne de Vie, l'équipe de *Torch* et les membres des Comités (Publications, Recherches, Financement, Technologies de l'information) investissaient, et nous sommes arrivés au total de 22.500 heures – l'équivalent de 10,8 personnes à plein temps. Ou, présenté d'une autre façon, nous bénéfi-

cions de 4 fois plus d'heures bénévoles que d'heures rémunérées. Cela, c'est bien de l'animation bénévole ! Merci à tous ceux qui donnent infatigablement de leur temps à l'IWMF. Pensez seulement à ce que nous pourrions faire avec 50.000 heures !

Vous aussi pouvez soutenir bénévolement l'IWMF. L'ensemble des WMers, et chacun d'entre eux, a une importance cruciale pour parvenir à guérir notre maladie. Avec une maladie rare comme la MW, chaque personne compte – et particulièrement vous ! Comment pourriez vous offrir votre temps et vos talents à l'IWMF ? Demandez comment vous pouvez aider au leader de votre Groupe de soutien, ou appelez le Bureau IWMF de Sarasota et parlez nous de vos possibilités. Nous avons particulièrement besoin de personnes compétentes en recherche de financement pour les Fondations, en Technologies Internet et sites Web, en rédaction et pratiques éditoriales. Quelles aptitudes pouvez-vous offrir ?

Pourriez vous être l'avocat de l'IWMF dans la communauté médicale ? Ce pourrait être aussi simple que de demander à votre médecin ou à votre infirmière s'ils ont d'autres patients MW dans leur clientèle. Dans ce cas, demandez leur de recommander l'IWMF à leurs patients. Toutes les personnes atteintes de la MW ne connaissent pas l'IWMF. Vous pouvez faire votre part en « recrutant » votre médecin comme allié. Si votre médecin n'est pas sur notre liste d'adresse, demandez lui si - il ou elle - désirerait y figurer. S'ils sont sur notre liste, ils recevront *Torch* et d'autres documents. Vous pouvez ajouter votre médecin à notre liste en adressant ses références par mail à Julie Jakicic office@iwmf.com ou en l'appelant au 941-927-4963.

Pouvez vous demander à vos amis ou à votre famille de donner à l'IWMF ? Avec le Programme de « dons abondés », tous les dons des nouveaux donateurs seront doublés. Tous les dons en l'honneur ou en mémoire seront doublés. Soyez créatifs : faites un don en l'honneur du leader de votre Groupe de Soutien, de votre oncologue de votre infirmière favorite, de votre épouse, de l'équipe IWMF ou de quiconque a compté dans votre vie. Tous ces dons seront doublés à partir de maintenant et jusqu'au 15 mai.

En poussant tous dans la même direction, nous aurons plus de choses à fêter dans le futur.

J'espère vous voir à San Diego.

Portez vous bien.

Carl.

ANNONCE DE L'IWMF A LA PRESSE FAITE LE 21 FEVRIER 2013

La FDA facilite le développement d'un nouveau traitement potentiel pour un lymphome rare.

Les patients atteints d'un cancer rare et incurable appelé macroglobulinémie de Waldenström (MW) ont une nouvelle raison d'espérer, grâce à la décision de la *Food and Drug Administration* (FDA) d'octroyer le statut de « traitement novateur » à l'agent oral expérimental ibrutinib, développé comme traitement de la MW et du lymphome du manteau (MCL) réfractaire ou en rechute.

« C'est une journée historique pour la communauté MW » a déclaré Carl Harrington, Président de l'*International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation* (www.iwmf.com), dirigée par des bénévoles et qui se consacre aux recherches sur la MW ainsi qu'au soutien des patients. « Nous sommes enthousiasmés par la décision de la FDA et par l'engagement commun de *Janssen Research and Development* et de *Pharmacyclics* de développer un traitement pour notre maladie très rare qui affecte 3 personnes par million chaque année aux USA ». Tom Myers, Vice-Président de l'IWMF pour la Recherche a ajouté « Nous sommes fiers des patients MW qui participent actuellement aux essais cliniques d'ibrutinib ». Harrington et Myers sont tous deux des patients MW.

C'est une avancée importante dans le développement d'une thérapie pour la MW, un lymphome des lymphocytes B rare et incurable (<http://www.iwmf.com/about->

[wm/index.aspx](http://www.iwmf.com/about-wm/index.aspx)) pour lequel il n'existe aucun traitement standard approuvé par la FDA. Elle survient peu après un autre développement concernant la MW – la découverte d'une mutation génétique (appelée MYD88 L265P) qui est présente chez presque tous les patients. La mutation a été détectée au cours des recherches menées par le Dr Steven Treon et son équipe du *Dana-Farber Cancer Institute de Boston, MA*, en partie financées par l'IWMF. L'équipe du Dr Treon a également découvert que la mutation a un impact sur plusieurs voies cellulaires ciblées par ibrutinib. « Sans l'impulsion en faveur de la recherche initiée par l'IWMF, et l'implication de nombreux chercheurs exceptionnels travaillant dans le monde sur notre maladie rare, cela n'aurait pas été possible » dit Harrington.

Le statut de « traitement novateur » est destiné à réduire les délais de développement et de validation de nouveaux médicaments potentiels qui peuvent traiter une maladie aux risques mortels et qui démontrent un progrès substantiel par rapport aux traitements existants. Il a été adopté par une Loi du 9 Juillet 2012, comme faisant partie de l'U.S. Food and Drug Administration Safety and Innovation Act (FDASIA).

Depuis lors, des trois médicaments qui ont obtenu ce statut, ibrutinib est le premier approuvé pour un traitement du cancer.

EST-CE QUE JE DEVRAIS DEMANDER UN SECOND AVIS ?

Par Morie A. Gertz, M.D., M.A.C.P.

Savoir si une personne devrait demander un second avis à propos d'une maladie n'est pas une simple question de "oui" ou "non". La réponse dépend du niveau **de confiance et des rapports** du patient avec le médecin, du niveau de confiance dans les équipements du centre médical associé et en plus, de la compréhension par le patient de sa maladie et des options thérapeutiques disponibles.

Il y a de nombreux oncologues médicaux bien formés en pratique, qui ont bénéficié de superbes parrainages dans de grands centres médicaux universitaires, et qui sont extrêmement brillants et rapides dans la gestion des maladies malignes. Malheureusement, dans la pratique, la macroglobulinémie de Waldenström ne représente pas plus d'1/2 % des cas rencontrés en oncologie générale. En consé-

quence, dans la plupart des cas, on peut s'attendre à ce qu'un médecin voie un patient avec une macroglobulinémie de Waldenström nouvellement diagnostiquée tous les deux ou trois ans. Ceci soulève des problèmes tout à fait spécifiques aux patients Waldenström, problèmes qu'ils ne partagent pas avec les patients qui ont un cancer du sein, du colon, du poumon ou de l'estomac.

Dans le cas d'une maladie avec des problèmes spécifiques uniques, il n'y a pas de meilleur enseignant que l'expérience directe. Je suis, personnellement, très reconnaissant aux patients avec une macroglobulinémie de Waldenström que j'ai eu le privilège de voir et de traiter au long des années, car ils m'ont appris plus sur la maladie

que tout ce qui peut être écrit ou imprimé dans les manuscrits ou manuels.

Une métaphore telle que celle-ci peut faire réfléchir : qu'éprouveriez-vous si un plombier venait chez vous à la suite d'un problème et qu'il vous dise « je n'ai jamais rencontré ce type de problème hydraulique auparavant mais j'ai apporté le manuel du plombier pour m'aider à gérer la situation ». Est-ce que vous vous sentiriez rassuré?

Ou encore si vous aviez emmené votre voiture dans un atelier de réparation et qu'on vous ait dit : « Je n'ai jamais vu ce type de problème automobile depuis le début de ma carrière, mais je lirai le manuel qui devrait me permettre d'être rapidement à jour quant au type de problème qu'a eu votre voiture »

Ne devriez-vous pas vous en remettre à vous-même pour vous traiter mieux que votre voiture ou votre plomberie ? Feriez-vous confiance à propos d'un problème médical à un individu sans expérience pertinente dans le domaine en question ?

A titre personnel, je préférerais consulter quelqu'un reçu dans la moyenne au cours de ses études médicales, mais qui a des décennies d'expérience de mon problème, plutôt qu'à une brillante tête de classe n'ayant aucune expérience du problème, mais qui s'est engagé à en apprendre autant qu'il est possible sur le sujet. Je ne choiserais pas cette seconde option.

Je ne permettrais pas que ceci arrive à mes propres dépens. Je pense que, dans le cas où un praticien a une expérience limitée, il est raisonnable d'obtenir un deuxième avis pour aider à conduire le traitement.

Et il y a d'autres questions. Dans les centres médicaux qui ont une grande expérience de la maladie, on mène souvent une recherche active. Être patient dans un tel centre peut permettre la conservation d'échantillons de sang et de moelle osseuse qui pourraient être utilisés pour une meilleure compréhension de la maladie elle-même. La découverte de la mutation MYD88 est certainement issue de patients qui désiraient permettre la recherche sur leur sang et leur moelle osseuse, menant ainsi à une découverte révolutionnaire applicable à tous les patients qui ont une macroglobulinémie de Waldenström. Donc, il est légitime de demander si l'examen diagnostique complémentaire auquel vous êtes soumis profitera à d'autres patients ou est simplement utilisé comme un outil diagnostique.

Dans les centres médicaux où on voit rarement la macroglobulinémie de Waldenström, il ne peut y avoir de proto-

cole de traitement disponible conçu par les meilleurs et les plus brillants dans le domaine pour faire progresser les résultats vers le niveau supérieur. Être suivi dans un centre médical qui se spécialise dans la macroglobulinémie de Waldenström offre la possibilité potentielle de participer à des expérimentations cliniques qui pourraient à leur tour permettre le traitement avec un tout nouvel agent prometteur ou avec de nouvelles combinaisons d'agents existants. Quelle que soit la voie utilisée, les résultats sont potentiellement meilleurs que dans d'autres centres médicaux qui n'offrent pas de telles options. Ces types de protocoles sont fréquemment indisponibles dans les centres médicaux plus petits parce que le coût pour ouvrir des expérimentations cliniques là où on sait que le total cumulé des cas inclus sera faible est une utilisation inefficace des ressources. Il est donc important de demander au cancérologue s'il participe à un groupe coopératif et, s'il en est ainsi, si ce groupe offre la possibilité de participer à des expérimentations cliniques ou si la seule option disponible reste la thérapie qui a été utilisée pendant la dernière décennie.

Il y a d'autres considérations évidentes (le coût du voyage, la difficulté d'avoir accès à un grand centre médical possédant l'expertise) qui influenceront la décision. L'IWMF-Talk, la liste de conversation de Waldenström, contient beaucoup de récits de patients qui se sont déplacés pour un deuxième avis et ont été déçus. Mais par ailleurs, une multitude de rapports émane de ceux qui ont été rassurés par le fait que le traitement qu'ils recevaient était « de premier plan », qui avaient apprécié la possibilité d'avoir un grand centre médical avec l'expertise nécessaire pour suivre le cours de leur maladie en arrière-plan. Et qui avaient aussi apprécié l'opportunité d'établir une relation avec un expert de la maladie, qui leur permettrait l'accès à de nouveaux agents si le besoin s'en faisait sentir.

Pour être clair, il n'y a pas de « solution universelle » mais on peut espérer que cet article aidera à peser les pour et les contre, qu'un individu diagnostiqué MW doit considérer lorsqu'il envisage cette décision importante.

Le Docteur Morie A. Gertz est Professeur et Président du Département de Médecine Roland Seidler Jr au Collège de Médecine de la Mayo Clinic et Mayo Distinguished Clinician. Dans sa pratique clinique il a évalué et traité des patients avec une macroglobulinémie de Waldenström pendant plus de trente ans. Il est membre du Comité Scientifique consultatif de l'IWMF.

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Par Sue Herms, Administratrice IWMMF

Ibrutinib classé Traitement Novateur pour la MW – Ibrutinib, un inhibiteur oral de la Bruton's tyrosine kinase (Btk), a récemment été déclaré « traitement novateur » par la FDA (Food and Drugs Administration) des USA, pour le traitement de la MW et du lymphome du manteau en rechute ou réfractaire. Le classement en « traitement novateur » est destiné à accélérer le développement et l'évaluation de nouveaux médicaments pour des maladies potentiellement mortelles lorsque des essais cliniques préliminaires ont mis en évidence qu'ils pouvaient représenter un progrès substantiel en regard des traitements existants. Btk intervient dans la régulation de l'apoptose (mort programmée des cellules), l'adhérence, la localisation dans la moelle (*homing*) et la migration cellulaire. Par ces interventions, Btk dirige les cellules malignes vers les tissus lymphoïdes, en leur fournissant l'environnement nécessaire à leur prolifération. Ibrutinib a été développé par *Pharmaceuticals* et *Janssen Biotech*, et cible spécifiquement Btk ; les premiers essais cliniques ont débuté en 2009.

Un rapport d'étude sur Ibrutinib en escalade de dose – Une des nombreuses études sur ibrutinib qui ont conduit à son classement en « traitement novateur » pour la MW et le lymphome du manteau en rechute ou réfractaire a été l'essai U.S. multicentrique rapporté par le Dr Ranjana Advani du *Stanford University Medical Center*. Dans cet essai, 56 patients ayant un lymphome à lymphocytes B en rechute ou réfractaire, ou une leucémie lymphoïde chronique ont reçu des doses orales croissantes d'ibrutinib selon deux programmes différents. Les effets secondaires les plus importants ont été d'une sévérité relativement faible et limités. Il n'a pas été observé d'effet dose-limite, même en dosage prolongé. Les doses ont été augmentées jusqu'à 12,5mg/kg sans atteindre une dose maximum tolérée. Le taux de réponse a été de 60%, avec 16% de réponses complètes et une durée médiane de survie sans rechute de 13,6 mois.

Nimbus rapporte un effet de synergie des inhibiteurs d'IRAK4 avec ibrutinib - *Nimbus Discovery LLC* a présenté les résultats d'une étude pré-clinique montrant que ses nouveaux inhibiteurs d'IRAK4 (ND-2110 et ND-2158), lorsqu'ils sont combinés avec ibrutinib, agissent en synergie pour provoquer une mort cellulaire sélective dans les cancers hématologiques présentant la mutation MYD88 L265P. Cette mutation est très fréquente chez les patients MW, comme déterminé dans les études initialement présentées par le Dr. Steven Treon du *Dana-Farber Cancer Institute*. Les découvertes de Nimbus ont été faites en collaboration avec le Dr Louis M. Staudt du *National Cancer*

Institute. Nimbus envisage de débiter les essais cliniques de cet agent en 2014.

Evaluation de bendamustine dans le traitement de l'Amylose AL – Une étude commune italo-allemande a évalué la sécurité et l'efficacité de bendamustine et prednisone chez 36 patients ayant une amylose AL (amylose à chaînes légères). L'amylose est une maladie progressive et incurable caractérisée par des dépôts anormaux de protéines dans un ou plusieurs tissus ou organes. Dix de ces patients (28%) avaient des IgM clonales, et 8 d'entre eux reçurent aussi rituximab avec leur traitement bendamustine/prednisone. La dose cible de bendamustine était de 100 mg/m², bien que des doses plus faibles aient été utilisées chez des patients présentant une cytopénie (diminution du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes). Parmi les patients ayant des IgM clonales recevant le traitement combiné avec rituximab, 6 patients (75%) ont répondu. Au total, 33% des patients décédèrent, et 65% sont en vie après trois ans. L'étude a conclu que bendamustine était efficace, bien tolérée, et représentait une option supplémentaire de traitement de l'amylose AL.

Chlorambucil comparé à Fludarabine dans un essai européen de Phase III – Une étude multicentrique européenne a rapporté les résultats d'un essai de Phase III randomisé de chlorambucil comparé à fludarabine chez des patients avec une MW non traitée, un lymphome de la zone marginale et un lymphome lymphoplasmocytaire. Sur les 414 patients enrôlés, 339 avaient la MW. Le taux de réponse global a été de 47,8% dans le bras fludarabine contre 38,6% dans le bras chlorambucil. Avec un suivi médian de 36 mois, la survie sans rechute et la durée de réponse furent significativement plus élevées dans le bras fludarabine. Chez les patients MW, la survie médiane globale n'avait pas été atteinte dans le bras fludarabine. La neutropénie de niveau 3-4 était significativement plus élevée et les affections malignes secondaires significativement moindres avec fludarabine qu'avec chlorambucil. La conclusion de l'étude fut que fludarabine augmentait significativement la survie sans rechute par rapport à chlorambucil, et augmentait la survie globale des patients MW.

Des chercheurs étudient l'expression des protéines nucléaires dans la MW et le LLP – Les chercheurs de la *Northwestern University* et de l'*University of Chicago* ont examiné l'expression des protéines nucléaires des cellules de MW et de LLP (lymphomes lymphoplasmocytaires). Dans cette étude, les modèles d'expressions de ces protéines furent analysés dans les plasmocytes et les lympho-

cytes de 29 patients nouvellement diagnostiqués. Ces modèles furent comparés aux profils d'expressions observés dans des échantillons provenant de moelle osseuse normale, de tissu amygdalien, de myélomes multiples et de lymphomes de la zone marginale. Le pourcentage de plasmocytes exprimant à la fois CD138 et PAX5 était significativement plus élevé dans la MW et le LLP comparé aux tissus sains, de lymphomes de la zone marginale et de myélomes multiples alors que le pourcentage de plasmocytes exprimant à la fois CD138 et NUM1 était inférieur dans la MW et le LLP. La découverte d'une augmentation relative de l'expression de PAX5 et d'une diminution de l'expression de NUM1 suggère que les composants de l'expression des lymphocytes B sont anormalement persistants dans les plasmocytes de MW et le LLP. Ce modèle d'expression des protéines nucléaires pourrait aider au diagnostic différentiel de la MW et du LLP, et constituer aussi un indice de la pathogénie de la maladie.

Les avancées d'un nouveau traitement expérimental de la neuropathie périphérique chimiothérapie induite - *DARA Biosciences, Inc.* a soumis une demande de statut de médicament orphelin à l'*U.S. Food and Drug Administration* pour KRN 5500, un traitement en cours de développement pour la neuropathie périphérique chimio-induite douloureuse et chronique. KRN5500 est un antalgique non opioïde administré par voie intraveineuse, ayant un effet rapide et prolongé. Le médicament a terminé avec succès un essai de Phase IIa. Le statut de médicament orphelin permettrait à *DARA Biosciences* d'obtenir des réductions de taxes et des droits exclusifs de commercialisation pendant la phase de développement du produit.

Un inhibiteur oral de protéasome en essai clinique de Phase I/II – Les résultats préliminaires de l'essai multicentrique Phase I/II d'un nouvel inhibiteur de protéasome appelé MLN9708 ont été rapportés par la *Mayo Clinic* de

Rochester, MN, lors de la conférence ASH 2012. Cette étude portant sur 53 patients avec myélome multiple nouvellement diagnostiqués combinait MLN9708 avec lenalidomide (Revlimid) et dexaméthasone. MLN9708 est le premier inhibiteur de protéasome oral à entrer en essai clinique, et le dosage hebdomadaire recommandé est de 4 mg une fois par semaine. Le taux de réponse globale dans cette étude fut de 90% et les réponses durèrent plus de 13,2 mois. Les chercheurs ont indiqué que MLN9708 présentait un profil de toxicité favorable avec un faible taux de neuropathies. MLN9708 est aussi en cours d'étude pour le traitement de l'amylose systémique à chaînes légères en rechute ou réfractaire.

Un anticorps monoclonal anti-CD38 étudié pour le Myélome Multiple – Un anticorps monoclonal anti CD38 appelé daratumumab est en cours d'essai de Phase I/II avec 32 patients atteints de myélome multiple déjà traités. Les résultats préliminaires rapportés par le Dr Torben Plesner du *Vejele Hospital* au Danemark ont montré une activité prometteuse comme agent de traitement unique, avec une réduction des plasmocytes dans la moelle osseuse (80-100%) et de la protéine monoclonale (33-100%) avec une dose de 4mg/kg ou supérieure. Les effets secondaires les plus souvent rapportés ont été les réactions aux perfusions, et les chercheurs ont depuis mis en œuvre un traitement stéroïdien précédant les perfusions pour réduire le nombre et la sévérité de ces réactions.

L'auteure exprime sa reconnaissance à Arlene Carsten, Peter DeNardis, Mike Dewhirst, John Paasch, Colin Perrot et Wanda Huskins pour les efforts qu'ils ont réalisés pour mettre des informations intéressantes à la disposition de la communauté de la liste de conversation IWWMF-Talk. L'auteure peut être contactée à suenchas@bellsouth.net pour questions ou informations complémentaires.

LE POINT SUR LES RECHERCHES IWWMF

Par Tom Myers, Vice-Président pour la recherche

L'IWWMF attribue de nouvelles bourses

La *Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation Canada* (WMFC) et la *Leukemia & Lymphoma Society* (LLS) ont convenu de financer en commun la proposition du Dr Ruben Carrasco, du *Dana-Farber Cancer Institute*, de développer un modèle de souris possédant la mutation du gène MYD88 L265P. L'IWWMF jouera un rôle de soutien en assurant le suivi technique du projet. Voir ci-dessous les rapports sur la poursuite des recherches concernant la mu-

tation MYD88 et les modèles de souris déjà financés antérieurement par l'IWWMF.

Dans un nouveau projet de recherche financé par l'IWWMF, le Dr Kareem Azab de la *Washington University* de St. Louis est en train d'étudier « Le rôle de l'hypoxie dans la dissémination de la macroglobulinémie de Waldenström ». L'hypoxie est un état d'oxygénation insuffisant. En exposant des cellules MW à des environnements pauvres en oxygène, puis en mesurant leur capacité de mouvement d'un emplacement à un autre, le Dr Azab a montré que des conditions hypoxiques réduisent leur adhérence au stroma

de la moelle osseuse (*le tissu conjonctif de soutien des cellules hématopoïétiques*, ndt) et accroît leur capacité à migrer. Il fait l'hypothèse que l'hypoxie peut ainsi amener les cellules MW à rejoindre des zones non atteintes de la moelle osseuse où l'oxygène est plus abondant. Le Dr Azab va étudier le rôle de l'hypoxie dans la signalisation cellulaire et identifier les composants qui affectent l'hypoxie.

Progrès des recherches soutenues par l'IWMF

En 2011 l'IWMF a attribué une bourse de recherche au Dr Steven Treon du Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) pour un projet intitulé « Etude génomique des MW sporadique et familiale ». Utilisant le séquençage complet du génome, l'équipe du Dr Treon a montré que 90% des patients MW ont un gène muté dénommé MYD88 L265P. On put démontrer également que le gène muté MYD88 appartenait à une voie de signalisation comprenant plusieurs autres éléments qui affectent la croissance des cellules MW. Un de ces éléments est appelé Btk (Bruton's tyrosine kinase). *Pharmacyclics* et *Janssen Biotech* ont développé un agent oral appelé ibrutinib qui inhibe Btk. Cet agent est apparu très prometteur dans de récentes études préliminaires traitant la MW, et en conséquence la FDA a accordé le statut de « traitement novateur » à ibrutinib de façon à accélérer le développement et l'évaluation de ce médicament. Il n'existe actuellement aucun traitement de la MW approuvé par la FDA.

Le Dr Treon a présenté une demande de bourse au Comité Recherche de l'IWMF afin d'étudier les mécanismes par lesquels MYD88 L265P agit en provoquant ou en contrôlant la MW. Ce projet devrait aussi étudier divers agents capables d'affecter la manière dont MYD88 réagit avec les protéines qui ont une influence sur la croissance et la mort des cellules MW. Cette demande de bourse est en cours d'examen.

Avec l'intensification des recherches sur MYD88, il devient important d'avoir des lignées cellulaires et des modèles de souris qui présentent cette mutation.

Les projets de lignées cellulaires financés par la *Leukemia & Lymphoma Society* (LLS) et l'IWMF ont été de grands succès. A l'origine, quatre chercheurs travaillant indépendamment ont tenté de développer des lignées cellulaires. Le Dr Stephen Ansell de la *Mayo Clinic* et le Dr Asher Chanan-Kahn de *Roswell Park* (maintenant à la *Mayo Clinic*) ont tous deux étudié des lignées qui furent jugées utiles dans l'évaluation des traitements pour la MW étant donné qu'elles présentaient toutes deux la mutation MYD88 L265P. C'est la troisième année du projet de développement de lignées cellulaires, et l'IWMF continue à soutenir le Dr Ansell et le Dr Irene Ghobrial au DFCI. Le Dr Ghobrial a présenté un rapport préliminaire lors du Ed Forum 2012 sur son projet de développement de lignées cellulaires utilisant un modèle de souris. Elle a réussi à

élever des souris auxquelles on avait injecté des cellules MW. De plus le Dr Ghobrial a annoncé le succès de la production de cellules MW in vitro en utilisant un agent de croissance. On doit recevoir au printemps un rapport sur l'état d'avancement de ses travaux.

Le modèle de souris développé par le Dr Siegfried Janz à la *University of Iowa*, dans un projet de recherche également soutenu par l'IWMF, n'exprime pas le gène muté MYD88. Ce modèle peut être intéressant dans la recherche sur la MW, car certains patients n'ont pas ce gène muté. Comme noté plus haut, la nouvelle bourse attribuée au Dr Ruben Carrasco, financée conjointement par l'IWMF, WMFC, et LLS, est destinée à développer un modèle de souris qui exprime le gène muté MYD88.

Le projet sur fonds IWMF dirigé par le Dr Ansell à la Mayo Clinic continue à progresser en dépistant les protéines et les facteurs de transcription associés à la production d'IgM dans la MW. Au cours des recherches développées avec une précédente bourse de l'IWMF, le Dr Ansell avait montré que chez les patients MW, les protéines BLYS et IL-6 étaient exprimées à des concentrations élevées et que STAT5 était également surexprimé. Ses recherches actuelles ont étudié l'effet de STAT5 sur l'accroissement de BLYS et IL-6 et montré que l'emploi d'agents réduisant la performance de STAT5 réduit également la sécrétion d'IgM. Deux formes de STAT5, dénommées STAT5A et STAT5B ont été identifiées. Ces deux protéines sont codées par des gènes différents mais sont identiques à 90% au niveau des acides aminés. Cependant, il paraît plus efficace d'« abattre » STAT5A plutôt que STAT5B dans le sérum pour réduire la production d'IgM. Cette découverte peut ouvrir de nouvelles voies dans le traitement de la MW.

Le projet de banque de tissus entrepris en 2010 par le Dr Ghobrial est un effort majeur de l'IWMF afin de fournir des échantillons de tissus et des données épidémiologiques à tous les chercheurs du monde. Le rapport le plus récent montre que plus de 500 patients IWMF ont préparé l'enquête épidémiologique – plus de cent l'ayant achevée à l'occasion du Ed Forum 2012. Cette information, combinée aux échantillons de sang et de moelle osseuse ainsi que de cellules buccales (de la joue), peut être utilisée pour identifier les réponses aux thérapies et les mécanismes de résistance. On espère que ce projet permettra de mieux comprendre les causes de la MW et les risques de développer ce cancer.

Le soutien des patients au projet de banque de tissus du Dr Ghobrial est vital. Voyez comment vous pouvez y adhérer dans le n° d'octobre 2012 de Torch, pages 3 et 31. Un responsable du projet de banque de tissus sera présent au prochain Ed Forum de San Diego pour répondre aux questions et enregistrer les participants.

RENCONTRE AVEC PAUL CADRIN : MUSICOLOGUE SANS FRONTIÈRES

par Peter DeNardis, Administrateur IWMF

« *L'art véritable de la direction d'orchestre réside dans les transitions.* » - Gustav Mahler



Musicologue sans frontières, c'est l'étiquette que Paul Cadrin, à la fois membre de l'IWMF et de la Waldenström's Macroglobulinemia Foundation Canada, ajoute à ses e-mails. Naturellement un rapide coup d'œil sur ses réalisations musicales révèle l'engagement sans limites de sa « vie musicale » - érudit, musicien, administrateur. Détenteur d'un Ph.D en musicologie théorique de l'*University of British Columbia*, Paul a trouvé un foyer académique depuis plus de 35 ans, la *Laval University of Québec City*, Canada, où il a enseigné en troisième cycle, progressant simultanément dans l'administration de l'Université, du poste de Directeur des Programmes universitaires à celui de Doyen de la Faculté de Musique. Hors des murs de l'Université, Paul a joué au fil des années de nombreux rôles dans la vie musicale de Québec, passant librement de celui de chef d'orchestre, à celui d'organiste et de compositeur.

En reconnaissance de sa polyvalence comme enseignant et musicien, et de son dévouement à l'enrichissement de la vie culturelle de Québec, Paul Cadrin a reçu le 26ème Prix de la Fondation de l'Orchestre Symphonique de Québec, le 27 novembre 2012 dans le Grand Théâtre de Québec. La citation lue à cette occasion comportait ce passage : « Cette année, par ce geste, la Fondation de l'OSQ désire souligner le travail d'un grand universitaire fortement impliqué dans le milieu musical et qui a à cœur l'importance de la culture et des arts comme éléments moteurs de notre société. »

Cette splendide récompense est une raison suffisante pour offrir nos félicitations à Paul et admirer une vie passée à parcourir tant de chemins pour remplir son engagement envers la musique. Et notre admiration augmente encore quand Paul nous parle simplement, en camarades MW, des difficultés rencontrées entre le moment de son diagnostic en août 2009, et celui de sa récompense en novembre 2012.

Ce nouveau rôle fut celui de patient MW, vraisemblablement le plus important challenge pour Paul. L'année précédant son diagnostic, il a éprouvé des douleurs sévères dans les hanches, mais les radiographies et les scans osseux ne révélaient rien. Un PET scan complémentaire révéla cependant de sérieuses infiltrations médullaires du pelvis. Paul pu lire dans le visage du médecin consulté examinant les images obtenues que « c'était beaucoup plus sérieux qu'initialement envisagé » et une ponction médullaire fut immédiatement réalisée et expédiée à un laboratoire éloigné. Les résultats prirent plus d'une semaine pour revenir du pathologiste, car ce type de spécialistes manque au Québec. Pour Paul, ces dix jours d'attente furent des jours intenses de réflexions, d'anxiété et d'anticipation. Au retour des résultats, lorsque la MW fut identifiée comme cause des infiltrations, son hématologue fut un peu perplexe car la MW ne s'exprime pas habituellement par des douleurs osseuses. Paul devait faire face à une nouvelle transition dans sa vie, de professeur de musique « normal » à combattant du cancer.

La chimiothérapie débuta peu après (Rituxan et cyclophosphamide) toutes les trois semaines durant cinq mois, avec une baisse progressive de ses IgM et une diminution des douleurs. En combinant volonté pure et dévouement, Paul fut capable de poursuivre ses activités professionnelles « sans manquer une battue » durant son traitement qui intervenait tous les vendredi ; il récupérait durant les week-ends et retournait en classe le lundi.

Cependant la douleur revint, même avec un faible niveau d'IgM. Une nouvelle radiographie révéla une arthrose sévère (une maladie dégénérative des articulations) avec nécrose, c'est-à-dire la présence d'un amas de tissus nécrosés dans les deux hanches. La nécrose était apparemment un effet secondaire de la chimiothérapie. Une chirurgie était nécessaire pour éliminer les tissus morts des deux hanches, chacune requérant une intervention chirurgicale séparée. En août 2011 la douleur aux hanches fut si intense que Paul ne pouvait plus accomplir ses obligations professionnelles à la *Laval University*. Il prit alors un congé maladie afin de préparer ses opération de hanches, puis décida de prendre sa retraite peu de temps après, car il n'était plus qu'à quatre mois de la date qu'il avait initialement choisie pour se retirer.

La chirurgie prit place en fin 2011 et la récupération fut lente. Il décrit ainsi son voyage MW, « J'ai été opéré des deux hanches, la première le 3 octobre 2011, et l'autre

deux mois plus tard. J'éprouve maintenant le plaisir d'une résurrection totale. Durant les trois dernières années, j'ai marché avec une canne, littéralement en comptant chaque pas. Maintenant je me déplace sans la moindre trace de douleur ou le moindre inconvénient provoqué par mes cyber hanches. Et mes IgM sont entièrement sous contrôle ». Nous pouvons apprécier combien la récompense du 27 novembre 2012 représentait un triomphe à de nombreux titres.

Paul a mené sa transition vers une vie « en retraite » avec beaucoup de soin – conservant une bonne qualité de vie dans un nouvel endroit (il est retourné à Montréal après 37 années passées dans la ville de Québec), et est suivi par un nouvel hématologue à Montréal, ancien assistant du Dr Steven Treon. Durant ces journées, parmi beaucoup d'autres activités, on peut trouver Paul dirigeant des ateliers de chant dans deux maisons pour personnes âgées, avec un plaisir intense. Les aider à mener leurs vies pour qu'elles puissent chanter et se déplacer avec l'aide de

cannes et de déambulateurs lui procure de grandes joies, lorsqu'il se souvient de ces derniers mois où il avait besoin de cannes, et la sérénité qu'il ressent maintenant en ayant retrouvé ses capacités normales. Paul prend aussi le temps pendant sa retraite de continuer ses recherches et d'écrire, préparant notamment un ouvrage de référence sur le compositeur Polonais Karol Szymanowski.

Il s'est avéré être un musicologue sans frontières ni barrières. Il est déterminé à poursuivre ses travaux musicaux et ses directions de choeurs, longtemps au cours de sa retraite, et bien après son premier combat contre la MW. Son expérience de la MW et son amour de la musique l'ont rendu capable de toucher et enrichir d'autres vies, bien au-delà de ce premier diagnostic.

« Je crois que la musique guérit par elle-même. C'est une expression brute de l'humain. C'est quelque chose qui nous touche tous. Quelle que soit notre culture, nous aimons tous la musique. » - Billy Joel

LES TEMPS FORTS d'ASH 2012

Par Sue Herms, Administrateur IWWMF

La 54^{ème} réunion annuelle de la Société Américaine d'Hématologie (ASH) s'est tenue du 8 au 11 décembre 2012, à Atlanta, GA. L'IWWMF occupe chaque année un stand à cette conférence qui attire des centaines de cliniciens et de chercheurs aussi bien que des exposants de sociétés pharmaceutiques, des industries de technologie médicale et des groupes de défense de patients. L'IWWMF était représentée par le Dr Robert Kyle, administrateur et Président du Comité Consultatif Scientifique (SAC), le Président Carl Harrington, le vice-Président pour la recherche Tom Myers, et la directrice administrative Sara McKinnie.

Un certain nombre d'affiches et de présentations orales à l'ASH se sont concentrées sur la MW et elles seront regroupées ici dans le cadre de sujets assez larges. Quelques tendances intéressantes ont été notées dans les résumés de l'ASH de cette année. L'une d'entre elles est le nombre d'études évaluant la fréquence et essayant de caractériser l'importance de la mutation MYD88 L265P dans les cellules MW. Une autre tendance était le nombre de résumés traitant du comment et du pourquoi la MGUS-IgM peut progresser vers la MW et la troisième réunissait plusieurs analyses concernant la façon dont le clone de la MW se modifie durant la progression de la maladie.

BIOLOGIE DE LA MW

Le Dr Guang Yang, et al. du *Dana-Farber Cancer Institute* a cherché à identifier la voie (les voies) par laquelle la mutation MYD88 L265P promeut la croissance et la survie des cellules MW. Cette mutation a été identifiée comme étant largement exprimée (> 90 %) chez les patients MW

dans des études récentes présentées par le Dr Steven Treon, de la même institution. Des cellules MW ont été isolées dans des échantillons de biopsie de moelle osseuse de patients MW et utilisées dans une série d'expériences qui ont identifié l'activation de la Bruton's tyrosine kinase (Btk) par la mutation comme un facteur important qui promeut la survie des cellules MW. Btk est une enzyme qui joue un rôle crucial dans le développement du lymphocyte B et l'activation du mastocyte. L'utilisation d'un inhibiteur de Btk (le PCI-32765) a bloqué NF-kappa B et la signalisation de STAT3, induit la destruction de la cellule tumorale MW et a été renforcée par la présence d'un inhibiteur d'IRAK1/4 kinase.

Le Dr Anne J. Novak, et al. de la Clinique Mayo a cherché à confirmer l'incidence de la mutation MYD88 L265P dans la MW et le LPL (lymphome lymphoplasmocytaire) chez les patients suivis dans cette institution, ainsi que chez d'autres patients avec des lymphomes indolents, et à identifier les voies cellulaires sur lesquelles la mutation a un impact. MYD88 joue un rôle clef dans la réaction immunitaire et active une cascade de voies de signalisation cellulaires qui aboutit à l'activation de NF-kappa B et à la signalisation de STAT3. Cette étude a permis de constater que 70 % des tumeurs MW avaient la mutation et qu'un groupe de patients MW observés pour validation présentait un taux de mutation similaire de 68%. De plus, les lignées cellulaires MWCL1 et BCWM.1, qui sont utilisées dans les études précliniques sur la MW, montrent également la mutation. En utilisant ces lignées cellulaires, les chercheurs ont voulu confirmer que la mutation L265P peut activer la

voie MYD88 et leurs données suggèrent que tel est en effet le cas, aboutissant à l'activation de NF-kappa B. Ensuite, ils ont voulu confirmer la signification de la voie MYD88 sur la croissance de la cellule du lymphome. En utilisant de nouveau les lignées cellulaires, ils ont évalué l'effet des inhibiteurs d'IRAK1/4, TAK1 et NF-kappa B sur la croissance cellulaire et ils ont constaté que les lignées cellulaires étaient sensibles, de façon dose-dépendante, aux inhibiteurs de TAK1 et NF-kappa B; cependant, la sensibilité à l'inhibiteur IRAK1/4 n'a été détectée, dans une des lignées cellulaires, qu'avec la dose la plus élevée d'inhibiteur. De plus, les mêmes inhibiteurs ont réduit le niveau d'interleukin 10 (IL-10) sécrétée par chacune des lignées cellulaires. IL-10 est une cytokine (protéine de signalisation cellulaire) qui augmente la survie du lymphocyte B, sa prolifération et sa production d'anticorps.

L'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) est élevée dans beaucoup de cancers du sang, mais on dispose de peu d'information sur l'angiogenèse dans la MW. Pour aborder cette question, **Efstathios Kastritis**, et al. de l'Université d'Athènes en Grèce a présenté un résumé sur les niveaux sériques de plusieurs cytokines (protéines de signalisation cellulaire) qui influencent l'angiogenèse, telles que VEGF, VEGF-A, bFGF, angiogenin, Ang-1 et Ang-2. Le sérum provenait de 55 patients non traités, avec une MW symptomatique, 12 patients avec une MGUS-IgM et 30 témoins sains. Tous les niveaux sériques de ces cytokines sauf Ang-1 étaient manifestement augmentés chez les patients MW comparés aux témoins et ces niveaux étaient corrélés avec des niveaux de beta2-microglobuline sérique et avec des critères définis par le *Système de Score Pronostic International pour la MW* (IPSSMW). Les niveaux d'Ang-2 ont augmenté lorsque la MGUS-IgM se développait vers la MW symptomatique, alors que les niveaux d'Ang-1 diminuaient. Les chercheurs suggèrent que les niveaux d'Ang-2 puissent être associés à une progression significativement plus courte de la survie sans événement.

Le Dr Yang Cao, et al. de l'Institut du Cancer Dana-Farber a discuté de l'utilisation du séquençage du génome entier (qui détermine les séquences de l'information génétique portée par l'ADN d'un individu) pour identifier une mutation dans le gène CXCR4 qui est présent chez 29 % des patients MW. Le gène joue un rôle important dans le développement des lymphocytes et leur déplacement dans et hors de la moelle osseuse. Des mutations dans ce gène peuvent augmenter le déplacement des cellules et l'étude suggère que des inhibiteurs de CXCR4 pourraient être utiles dans la thérapie de la MW.

Le Dr Lucy S. Hodge, et al. de la Clinique Mayo a examiné le rôle des lymphocytes T dans l'environnement tumoral et leur influence dans la biologie des cellules malignes de beaucoup de formations cancéreuses du sang, souvent par l'interaction de cytokines (protéines de signalisation cellulaire). Des études récentes concernant des lymphocytes B sains et des lymphocytes T CD4 ont identifié une interaction entre les interleukines IL-6 et IL-21, par laquelle IL-6 a augmenté la production d'IL-21 par les lymphocytes,

dirigeant la différenciation et la sécrétion d'IL-6 des lymphocytes B voisins. Dans la MW, IL-6 est élevée dans la moelle osseuse et est associée à une production accrue de l'IgM. Cependant, la fonction d'IL-21 dans la MW et son rapport à IL-6 est mal comprise. Dans cette étude, des colorants spéciaux pour des marqueurs de surface cellulaire ont révélé des taches significatives d'IL-21 associées aux lymphocytes T dans la moelle osseuse de patients avec une MW. Un travail complémentaire indique que cette IL-21 dérivée du lymphocyte T favorise significativement la croissance et la production d'immunoglobuline par les lymphocytes B malins.

Dans un autre résumé, le Dr **Hodge** a fait un rapport sur l'activité biologique de STAT5A et STAT5B dans la MW. Les protéines STAT sont des messagers qui influencent les réponses à différentes cytokines (protéines de signalisation cellulaire). L'activité anormale de STAT5 a été évoquée dans le développement de formations cancéreuses sanguines en raison de sa capacité à réguler des gènes impliqués dans la croissance et la survie cellulaire. Plusieurs études concernant la moelle osseuse ont mentionné une expression plus importante de STAT5 chez les patients MW, comparés aux témoins de contrôle. Plusieurs lignées cellulaires de MW traitées avec un inhibiteur de STAT5 ont montré une diminution significative de la sécrétion d'IgM; des effets sur la croissance et la viabilité des cellules ont été également observés. L'inhibition en particulier de STAT5A a diminué IL-6 et la sécrétion d'IgM. Une nouvelle caractérisation de STAT5 est en cours pour comprendre les rôles spécifiques de STAT5A et STAT5B dans les tumeurs MW.

Le Dr Wendy Beguelin, et al. du *Weill Cornell Medical Center* et de l'Université de Colombie a observé des cancers du lymphocyte B avec une différenciation semblable à celle du plasmocyte, parmi lesquelles MW/LPL et lymphome de la zone marginale, pour rechercher un mécanisme commun qui pourrait causer ces maladies. Les chercheurs ont observé que le récepteur d'interleukine 10 (IL10RA) était surexprimé de façon anormale en raison d'une hypométhylation épigénétique, qui est une altération chimique de l'expression du gène. Cela peut favoriser la survie et l'expansion des cellules de lymphome; en conséquence, deux anticorps anti-IL10RA ont été évalués sur des lignées cellulaires, y compris de LPL. Les deux anticorps ont manifestement interrompu la croissance via la signalisation cellulaire par JAK/STAT et MAPK et pourraient être explorés comme thérapie potentielle pour la MW.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

S'appuyant sur la découverte par le Dr Steven Treon de la mutation fortement récurrente de L265P dans le gène MYD88 des patients MW, **Luca Arcaini**, et al. d'Italie, a évalué la fréquence de cette même mutation chez 271 patients qui avaient plusieurs types de maladies des lymphocytes B, y compris MW, MGUS-IgM et lymphome de la zone marginale splénique. L'ADN a été obtenu à la fois des cellules de moelle osseuse et du sang périphérique et la

présence de la mutation a été évaluée par test PCR (réaction en chaîne par polymérase) qui amplifie l'ADN dans un échantillon pour qu'il puisse être plus facilement détecté. La mutation L265P a été détectée chez 100 % des 58 patients MW testés et 47 % des 77 patients avec MGUS-IgM. De plus, elle a été trouvée chez 6 % de 84 patients qui avaient un lymphome de la zone marginale splénique et chez 6 % des 52 patients avec d'autres désordres prolifératifs des lymphocytes B. Les chercheurs en ont conclu que la présence de la mutation L265P pourrait être un outil diagnostique utile pour la MW et la MGUS-IgM. Ils ont aussi noté que, comparé aux patients MGUS-IgM sans la mutation, les patients MGUS-IgM avec la mutation avaient des niveaux d'IgM plus élevés, des niveaux inférieurs d'IgG, une plus forte incidence de la protéine de Bence-Jones dans leur urine et un risque plus grand de progression de la maladie.

Une étude française menée par **Stéphanie Poulain**, et al. a aussi étudié l'incidence de la mutation L265P chez 67 patients MW non traités, avec 9 leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), 4 myélomes multiples (MM) et 9 patients avec un lymphome de la zone marginale. Le groupe français a observé la mutation chez 79 % des patients MW et une altération du nombre de copies du gène MYD88 non muté, chez 6 % de patients supplémentaires. Aucune différence en termes de survie n'a été observée selon le statut de mutation MYD88. On n'a pas observé la mutation MYD88 L265P dans la LLC et le MM, cependant qu'un patient avec lymphome de la zone marginale présentait la mutation.

PROGRESSION DE LA MALADIE

Une étude française par le **Dr Xavier Leleu**, et al. a envisagé un mécanisme possible pour comprendre comment et pourquoi la MW (asymptomatique) indolente progresse jusqu'à la maladie symptomatique exigeant un traitement. Dix-sept patients, 8 indolents et 9 symptomatiques, ont été inclus dans cette étude, où on a choisi les cellules tumorales de la moelle osseuse de ces patients pour l'analyse de profil d'expression des gènes. Le groupe du Dr Leleu a découvert que deux voies importantes semblaient distinguer ces deux types de patients : la voie de différenciation des plasmocytes et la voie AKT. Les chercheurs ont, en particulier, identifié trois gènes clefs dans ces voies - BACH2 et CIITA dans la voie de différenciation des plasmocytes et PTEN dans la voie AKT - qui étaient surexprimés chez les patients indolents, comparés aux patients symptomatiques. BACH2 est connu comme un gène suppresseur de tumeur qui réduit la prolifération et induit la mort cellulaire quand il est présent dans les cellules de lymphome à lymphocyte B. Il est intéressant de constater que le gène BACH2 est placé sur le chromosome 6q, dont la délétion (la suppression) est l'anomalie chromosomique la plus fréquemment rapportée dans la MW. Ainsi, il apparaît possible qu'une perte d'expression de BACH2 puisse amener la MW indolente à se développer en MW symptomatique et que ce gène puisse être l'un des éléments qui permettrait de mieux comprendre les mécanismes sous-

jacents à la progression de la MW. Une étude italienne, rapportée par le **Dr Alessandra Tedeschi**, et al. a examiné les profils d'expression des gènes de MW et MGUS-IgM. Des cellules de moelle osseuse CD19 + et CD138 + ont été isolées chez des patients des deux groupes. Plusieurs gènes impliqués dans la régulation de la transcription (le processus par lequel l'information génétique est copiée de l'ADN vers l'ARN) étaient significativement surexprimés dans les cellules de MW CD19 + comparés aux cellules MGUS-IgM CD19 +. De même, différents gènes étaient impliqués dans les voies de signalisation cellulaire AKT et MAPK, qui peuvent jouer un rôle important dans les cellules MW pour la régulation de plusieurs processus biologiques tels que la croissance cellulaire, la différenciation, la survie, la migration et le métabolisme. Un autre ensemble de gènes surexprimés dans les cellules MW 138 +, comparé à ceux de MGUS-IgM, est concerné dans l'activation du lymphocyte B et la réaction immunitaire. Ces différences pourraient clarifier les processus sous-jacents dans la MGUS-IgM et la MW et pourraient aider à identifier les patients MGUS-IgM qui ont une probabilité élevée de progresser vers la MW.

Une autre étude italienne a utilisé l'analyse par cytométrie en flux (marqueurs de surface cellulaire) pour l'identification des clones de MW dans la MGUS-IgM et la MW. **Bruno Paiva**, et al. a analysé des échantillons de moelle osseuse de 244 patients, soit 67 MGUS-IgM, 77 MW indolentes et 100 patients symptomatiques nouvellement diagnostiqués. L'étude a d'abord analysé le pourcentage de lymphocytes B et des plasmocytes et ensuite le pourcentage de cellules avec restriction des chaînes légères dans les deux jeux de cellules. La restriction des chaînes légères peut identifier la présence de cellules clonales en déterminant si elles sont toutes de type lambda ou kappa. Les résultats ont montré une augmentation progressive des lymphocytes B de la MGUS-IgM à la MW indolente puis symptomatique (2 %, 9 % et 12 %, respectivement), aussi bien qu'une augmentation des lymphocytes B avec restriction des chaînes légères (75 %, 96 % et 99 %, respectivement). Au contraire, le pourcentage de plasmocytes n'a pas augmenté de la MGUS-IgM à la MW indolente et symptomatique, mais le pourcentage de plasmocytes avec restriction des chaînes légères a augmenté (70 %, 85 % et 97 %). L'étude a déterminé qu'une augmentation des lymphocytes B et des lymphocytes B avec restriction des chaînes légères mais sans plasmocytes, semblait indiquer un risque accru de progression de la MW indolente à la MW symptomatique et une survie globale inférieure dans la MW symptomatique. Il y avait aussi une augmentation progressive de CD22, CD25 et des marqueurs sIgM dans les lymphocytes B depuis la MGUS-IgM jusqu'à la MW symptomatique. On a trouvé une expression bimodale du marqueur des lymphocytes B mémoires CD27 (de négatif à positif), ce qui soulève la possibilité que le clone de MW puisse émerger, au moins dans certains cas, avant la stimulation antigénique; Le développement postérieur du clone dans les plasmocytes expliquerait la présence d'hypermutations somatiques (le processus par lequel les lymphocytes

B acquièrent des mutations complémentaires pour mieux cibler les antigènes). Les lymphocytes B des patients MGUS-IgM et MW étaient négatifs dans 90 % des cas pour les marqueurs de surface CD5, CD10, CD11c et CD103, qui sont utilisés d'habitude pour différencier la MW des autres lymphomes non-hodgkiniens. Dans le compartiment des plasmocytes, il y avait une augmentation progressive des clones de plasmocytes avec restriction des chaînes légères qui présentaient un aspect immature lorsque les patients progressaient de la MGUS-IgM à la MW indolente puis symptomatique.

Stéphanie Poulain, et al. en France, a présenté l'évolution du clone de MW durant le cours de maladie. Les modèles actuels de progression du cancer suggèrent que les cellules cancéreuses acquièrent des lésions génétiques additionnelles au cours du temps parce qu'elles sont, par nature, génétiquement instables. Cette analyse particulière a observé les modifications des cellules clonales de moelle osseuse MW de 19 individus non traités comparées à des cellules normales appariées de ces mêmes patients. Lors du prélèvement initial de l'échantillon, l'analyse a identifié un total de 76 changements dans le nombre normal de copies de gène, soit 22 acquisitions et 54 pertes; 85 % de patients avaient la mutation MYD88 L265P. Pendant le suivi des patients MW demeurés indolents, aucune nouvelle anomalie génétique n'a été observée. Parmi les 11 patients restants, des modifications génétiques ont été observées dans 6 cas. Les premières données confortent l'hypothèse que la maladie symptomatique favorise l'évolution génétique clonale des cellules tumorales.

MW FAMILIALE

Une étude conjointe *Duke University-National Cancer Institute* présentée par le **Dr Mark.C.Lanasa** et al. a examiné la prévalence des lymphocytes B malins circulants dans la MGUS-IgM et la MW/LPL en utilisant la cytométrie en flux (détection des marqueurs de surface de la cellule). Ce travail est basé sur des études précédentes qui ont montré que des populations circulantes de clones de lymphocytes B (LLC) pouvaient être identifiées chez 18 % des membres de la famille de patients LLC. Parce que la LLC et MW/LPL ont des profils d'expression de gène qui sont proches et qu'ils partagent un risque génétique, cette étude faisait l'hypothèse que les membres indemnes de familles MW/LPL pourraient avoir aussi des populations de clones de lymphocytes B circulantes détectables. Un total de 155 individus a été analysé. On a trouvé des clones de lymphocytes B circulants dans le sang périphérique chez 20 des 41 patients MW/LPL (49 %). De façon intéressante, on a pu constater également que des populations de clones de lymphocytes B circulaient aussi dans le sang périphérique de 9 des 17 patients MGUS-IgM (53 %), une proportion presque identique à celle observée chez les patients MW/LPL. Cependant, chez les membres indemnes des familles de ces patients, l'étude a pu identifier des clones de lymphocytes B chez seulement 4 parmi 81 (5 %) et ceux-ci ressemblaient plus à des clones de LLC. À la différence des clones de LLC, la plupart des clones trouvés

chez les patients MW /LPL ont un phénotype de lymphocyte B normal et peuvent être détectés uniquement par la présence de restriction des chaînes légères - c'est-à-dire que les cellules ont toutes un même type de chaîne légère : kappa ou lambda, indiquant la clonalité. Ceci limite probablement la capacité de la cytométrie en flux à détecter les faibles niveaux de cellules clonales MW/LPL dans la circulation sanguine.

MÉDICAMENTS PRÉCLINIQUES

Le Dr Isere Kuitse, et al. a présenté les résultats pré-cliniques d'une étude multicentrique d'un inhibiteur de la spleen tyrosine kinase (SYK) appelé fostamatinib, utilisé dans des lignées cellulaire et des modèles animaux de MW. SYK est surexprimé dans les cellules MW et un essai récent de phase I/II chez des patients présentant différents lymphomes non-Hodgkiniens a montré une activité chez trois patients avec une MW. Dans cette étude multicentrique, fostamatinib a réduit la vitalité des lignées cellulaires MW et retardé la croissance tumorale chez les souris auxquelles on avait injecté des cellules d'une lignée cellulaire MW.

Ublituximab est un nouvel anticorps monoclonal chimérique anti CD20 (partie souris/partie humain) élaboré avec une haute affinité pour le récepteur FcγRIIIa, qui est impliqué dans le succès de la réponse au traitement rituximab. Une étude française, rapportée par **Magali Le Garff-Tavernier**, de la Pitié Salpêtrière, a évalué la capacité de ce nouvel anticorps à activer des cellules tueuses naturelles et l'a comparé à rituximab. Les cellules tueuses naturelles représentent une partie importante du système immunitaire de l'organisme, elles ciblent les lymphocytes B attachés à rituximab (et à d'autres anticorps anti-CD20) et les tuent. Les échantillons de sang de 37 patients MW non traités et de 30 patients sains, d'âge correspondant, ont été rassemblés. Aux faibles concentrations, une quantité significativement élevée d'activation des cellules tueuses naturelles a été observée avec ublituximab, indépendamment du groupe de patients. Un essai de phase I/II avec l'agent unique ublituximab chez des patients avec un lymphome non-Hodgkinien en rechute ou réfractaires à rituximab, y compris des patients MW, est actuellement en cours de réalisation.

EXPÉRIMENTATIONS CLINIQUES

Les résultats préliminaires d'une étude d'escalade de dose de phase I de MLN0128 (INK128), dans une étude multicentrique ont été annoncés par le **Dr Irène Ghobrial**, et al. Cette drogue est un inhibiteur oral des complexes mTOR 1 et 2 (TORC1/2). L'étude a inclus des patients en rechute ou réfractaires qui avaient un myélome multiple (MM), un lymphome non-Hodgkinien ou une MW, qui ont reçu le produit soit quotidiennement, soit pendant 3 jours, puis 4 jours d'arrêt, chaque semaine, dans des cycles de 28 jours. La dose a été augmentée en se basant sur les toxicités apparues dans le cycle 1. La dose quotidienne maximum tolérée a été déterminée à 6 mg, tandis que la dose maximum tolérée pour le programme 3 jours/semaine n'a pas

encore été définie. Au total, 89 % des patients ont connu un événement avec cette drogue : nausée, fatigue, hyperglycémie (excès de sucre dans le sang), thrombocytopenie (diminution des plaquettes), inflammation des muqueuses, vomissements et anémie; 57 % de patients ont eu des réductions/modifications de dose et 27 % ont dû interrompre le traitement. Parmi 27 patients évalués pour leurs réponses, les plus nombreux étaient des patients MM - deux des trois patients MW inscrits avaient une maladie stable à ce stade préliminaire.

Le **Dr Meletios Dimopoulos**, et al. du *Greek Myeloma Study Group* a présenté l'analyse finale d'une étude de phase II de dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide (DRC) pour le traitement de première ligne de la MW. Entre novembre 2002 et avril 2006, 72 patients MW ont été inclus dans cet essai qui consistait en : dexaméthasone et rituximab en perfusion le jour 1 et cyclophosphamide par voie orale les jours 1-5. Les programmes DRC ont été répétés tous les 21 jours pour six cycles, après quoi les patients sans progression de la maladie sont restés en observation sans nouveau traitement.

Quatre-vingt-trois pour cent des patients ont réalisé une réponse, à savoir : 7% de réponse complète, 67% de réponses partielles et 9% de réponses mineures. L'étude a été actualisée en juin 2012 pour évaluer le temps écoulé jusqu'à une nouvelle progression de la maladie, le temps jusqu'à la mise en œuvre du traitement suivant, le type et la réponse du traitement de deuxième ligne, la survie globale et le taux de survie selon la cause. Le traitement de seconde ligne a été administré aux patients qui avaient connu une progression de la maladie et qui réunissaient les critères pour un nouveau traitement. Le temps médian jusqu'à progression de la maladie a été de 35 mois et le temps médian jusqu'au traitement suivant de 51 mois. Parmi les différents facteurs analysés pouvant être corrélés avec un temps plus court jusqu'à la progression, seule la lymphadénopathie (augmentation du volume des ganglions) était significative. Parmi les 40 patients qui ont reçu un traitement de deuxième ligne, 28 ont été traités à nouveau avec rituximab seul, avec DRC, ou avec rituximab combiné à d'autres agents; les 12 patients restants ont été traités avec des agents alkylants, des analogues de nucléoside, bortezomib, ou une thérapie intensive (autogreffe de cellules souches). Jusqu'à maintenant, 35 patients (49 %) sont morts, y compris 15 patients pour des causes sans rapport avec l'essai. Un patient qui a reçu le traitement fludarabine a développé un syndrome myélodysplasique, qui est l'inefficacité des cellules myéloïdes à produire les cellules du sang; deux patients ont développé un lymphome diffus à grandes cellules B (l'un après DRC et l'autre après des traitements multiples comportant des agents alkylants et fludarabine). La survie globale médiane et le taux de survie selon la cause ont été respectivement de 95 et 104 mois. Jusqu'ici, DRC n'a pas été associé au développement de myélodysplasie secondaire.

Le **Dr Mathias J. Rummel**, et al. a présenté les résultats d'un essai multicentrique réalisé en Allemagne et en Autriche du traitement bendamustine et rituximab (BR) pour

des patients MW nouvellement diagnostiqués, qui a été suivi par l'observation seule ou par la maintenance rituximab. Le traitement a consisté en un maximum de six cycles de BR administrés tous les 28 jours plus deux cycles de rituximab toutes les quatre semaines. Les patients ayant répondu ont été affectés par randomisation (*au hasard, par tirage au sort*, ndt) soit seulement en observation, soit en maintenance rituximab tous les deux mois pendant deux ans. Actuellement, on a pu évaluer la réponse de 116 des 162 patients MW; le taux de réponse global au traitement initial était de 86 %. Actuellement, 43 patients sont en observation et 47 patients reçoivent la thérapie de maintenance rituximab, mais les résultats ne sont pas encore disponibles pour cette partie de l'essai. Aucune toxicité rare n'a été observée pendant le traitement initial.

Un essai de phase I multicentrique de bortezomib (Velcade) et alvocidib (flavopiridol) a été annoncé par le **Dr Beata Holkova**, et al. L'étude a inclus 43 patients avec myélome multiple ou lymphome non-Hodgkinien (parmi lesquels 2 patients MW) en rechute ou réfractaires. Cet essai s'appuyait sur des études précliniques suggérant que les cellules cancéreuses puissent être particulièrement sensibles à l'interruption simultanée du cycle cellulaire et des voies de signalisation de survie. Alvocidib est un inhibiteur de la kinase cycline-dépendante qui interagit avec bortezomib et le premier objectif de cet essai était d'identifier la dose maximum tolérée pour cette combinaison de traitement. On a administré les deux produits par voie intraveineuse. Les manifestations toxiques ont été : déshydratation, diarrhée, fatigue, anémie, perte d'appétit, neutropénie (diminution des neutrophiles), lymphopénie (diminution des lymphocytes), neuropathie périphérique et thrombocytopenie (diminution des plaquettes sanguines). Des 43 patients traités, on a pu évaluer 38 réponses; les taux de réponse étaient de 33 % pour les lymphomes non-Hodgkiniens et de 35 % pour le myélome multiple. Les patients sont toujours dans l'essai et la dose maximum tolérée n'a pas encore été atteinte.

Le **Dr Anna Guidetti**, et al. a traité des patients de lymphome en rechute ou réfractaire avec une combinaison de l'inhibiteur d'AKT oral perifosine et de l'inhibiteur multi-kinase oral sorafenib. Cette expérimentation clinique italienne de phase II a incorporé 40 patients lourdement pré-traités (parmi lesquels un patient MW) et a commencé par un traitement de 4 semaines de perifosine seul pour évaluer la tolérance et la réponse tumorale. On a donné le traitement en combinaison aux patients qui n'avaient pas obtenu une réponse partielle, ceci jusqu'à progression de la maladie ou manifestation significative de toxicité. Les manifestations toxiques les plus courantes ont été : anémie, thrombocytopenie (diminution des plaquettes sanguines), diarrhée et douleurs articulaires. La réponse a été pour 22% des résultats partiels et 42 % ont maintenu la maladie stable. Après un suivi médian de 14 mois, la survie globale médiane et la survie sans progression de la maladie étaient respectivement de 16 et 5 mois. Les réponses les plus prometteuses concernaient des patients avec un lymphome de Hodgkin.

AUTRES RÉSUMÉS INTERESSANTS

Une étude multicentrique internationale présentée par **le Dr Malin L. Hulcrantz**, et al. a mis en évidence le fait que la plupart des affections malignes des plasmocytes sont associées à un risque élevé de thrombo-embolisme. C'est la formation d'un caillot sanguin qui se détache, est transporté par la circulation sanguine et va boucher un autre vaisseau sanguin. L'information est limitée en ce qui concerne la fréquence des thromboses veineuses et artérielles chez les patients avec une MW. Les patients diagnostiqués avec MW/LPL entre 1986 et 2005 ont été identifiés par différents bureaux d'enregistrement suédois et ils ont été appariés avec des individus de contrôle. La thrombose veineuse a été définie comme la thrombose de veine pulmonaire ou profonde et la thrombose artérielle a été définie comme l'infarctus du myocarde (crise cardiaque), l'angine de poitrine (douleur dans la poitrine liée à la maladie des artères coronaires), l'infarctus cérébral (accident vasculaire liée à un caillot sanguin), ou l'accident ischémique transitoire (la perte brève d'irrigation sanguine du cerveau). Les patients avec MW/LPL avaient un risque 2 à 4 fois plus élevé de thrombose veineuse que les témoins, probablement en raison de leur état d'hypercoagulabilité (la tendance plus élevée à avoir un caillot), des co-morbidités, d'une moindre mobilité et des facteurs relatifs au traitement. Mais, de façon intéressante, on a pu constater que, bien qu'un risque élevé de thrombose artérielle ait été identifié dans le myélome multiple, la MGUS-IgG et la MGUS-IgA, il n'y avait pas de risque élevé dans la MW ou chez les patients MGUS-IgM.

Ces résultats suggèrent que, bien que la MW soit associée à l'hyperviscosité en raison de la taille et de la forme de la molécule IgM, le risque de thrombose artérielle n'est pas augmenté. Cela peut aussi indiquer que les désordres associés à l'IgM ne partagent pas les mêmes mécanismes thrombotiques que les désordres plasmocytaires à IgG et à IgA.

Le **Docteur Sheeba K. Thomas**, et al. du *MD Anderson Cancer Center* a évalué l'impact du rituximab sur la survie globale des patients MW. Cette étude rétrospective a examiné les dossiers de patients traités dans ce Centre avec des combinaisons d'agents alkylants, d'analogues de nucléoside, ou avec bortezomib, chacun avec ou sans rituximab. L'effet d'une thérapie primaire a été comparé entre les patients recevant le traitement avant et après que

l'utilisation de rituximab pour la MW ait commencé dans cette institution, c'est à dire en 1998.

Parmi les 315 patients traités depuis 1966, la survie globale médiane avec rituximab était supérieure à 13 ans contre 5,6 ans pour ceux traités sans rituximab, soit une amélioration significative.

Dilshad Khan, et al. du *MD Anderson Cancer Center* a réalisé une étude rétrospective sur 55 patients avec MW qui avaient été l'objet d'un recueil de cellules souches dans cet établissement, soit recueil dans le sang périphérique (SP), (53 patients), soit prélèvement de moelle osseuse (2 patients). Les 53 patients qui ont subi le recueil SP dans le sang périphérique ont subi une mobilisation, soit avec des facteurs de croissance seulement (34) ou avec des facteurs de croissance plus une chimiothérapie (19). Sur 53 patients SP, deux ont échoué à mobiliser leurs cellules souches et deux avaient un prélèvement inadéquat. Quinze patients avaient reçu un traitement avec cladribine avant le recueil et 14 d'entre eux avaient une quantité de cellules souches recueillie adéquate; cependant, 7 des 15 patients ayant reçu des facteurs de croissance ont eu besoin en plus d'une chimiothérapie, alors que 11 des 39 n'avaient pas eu de cladribine antérieurement. Parmi les patients dont le recueil de cellules souches avait réussi, 34 ont stocké leurs cellules souches pour pouvoir les utiliser en cas de rechute et 17 sont passés presque immédiatement à la greffe autologue (autogreffe). Quarante-quatre du total des 51 patients (SP et prélèvement de moelle) dont le recueil avait été satisfaisant étaient vivants après une période médiane de 37,5 mois.

Les traitements actuellement utilisés en première ligne pour la MW procurent des taux de réponse globale élevés, mais les taux de réponse complète sont faibles. Étant donné la faisabilité de la collecte des cellules souches, les chercheurs suggèrent que la prise en compte des greffes autologues de cellules souches soit mise à l'étude pour les jeunes patients comme moyen d'améliorer le taux des réponses complètes, ce qui améliorerait aussi probablement, à la fois la durée de rémission et la survie globale.

Si vous avez des questions sur ASH 2012 ou si vous souhaitez obtenir un fichier électronique des résumés concernant la MW au cours de ASH 2012, prenez contact s'il vous plaît avec l'auteur à l'adresse suenchas@bellsouth.net.

RECITS DE MEMBRES : COMMENT COLLECTER DES FONDS DE FACON ORIGINALE ?

Par Julie Jakicic, Equipe Collecte de Fonds

Il y a de nombreuses façons d'aider l'IWMF sans tirer plus longtemps sur votre porte monnaie.

Avez-vous pensé à demander à vos amis, aux membres de votre famille, ou aux collègues de donner en votre honneur lorsque vous fêtez votre anniversaire, ou un autre événement ? Avez-vous envisagé d'organiser une collecte de fonds ? Au cours des six mois écoulés, nombres de nos membres ont utilisé des approches différentes avec beaucoup de succès. En voici quelques exemples.

Lorsque **Edward Goldberg** fut diagnostiqué MW, ses collègues demandèrent ce qu'ils pouvaient faire pour l'aider. Edward leur demanda de donner à l'IWMF et ils répondirent avec enthousiasme. Puis il fit un pas de plus. Comme avantage au personnel médical du grand hôpital dans lequel il avait été P-DG pendant sa carrière professionnelle, il entraînerait les enfants du personnel qui étaient candidats aux écoles de médecine, dentaire, vétérinaire, ou d'infirmières, en évaluant leurs niveaux et en les conseillant sur leurs techniques d'entretien. Edward a pris sa retraite en novembre 2012. Il continue à conseiller les enfants des employés de l'hôpital, mais il facture maintenant des frais et demande à ce qu'ils soient réglés à l'IWMF. A ce jour, son programme a levé \$3.625.

Une approche personnelle peut être très efficace. **Judy** et **Mal Roseman**, par exemple, ont donné à des associations de bienfaisance au nom d'amis et de membres de la famille durant des années, sans jamais demander de dons en faveur de leur association préférée, l'IWMF. Finalement, un ami demanda quand est-ce qu'ils allaient le solliciter pour soutenir leur association. Mal et Judy y réfléchirent, et comme l'explique Mal « On s'est d'abord sentis embarrassés de demander de l'argent aux amis, voisins et membres de la famille, mais nos amis nous encouragèrent ». Alors ils ont rédigé un e-mail, l'ont expédié, puis se sont assis et ont attendu. Tous les destinataires répondirent avec enthousiasme. Plusieurs amis augmentèrent la valeur de leur contribution au moyen de programmes de dons avec abondements là où ils étaient employés. Cet e-mail si bien rédigé inspira même un ami pour s'engager plus encore. Maintenant, il accumule des prix afin de pouvoir organiser sa propre loterie l'année prochaine et lever des fonds en l'honneur de Judy !

Marcia et Ken Wierda ont collecté de l'argent pour l'IWMF de plusieurs façons. Marcia a demandé aux amis et à la famille de donner à l'IWMF en l'honneur de son récent anniversaire. Les employés de Ken l'ont surpris

avec une collecte adressée à l'IWMF en son nom. Marcia et Ken ont aussi un studio de vacances qu'ils louent à des amis et à la famille, et le montant de la location est adressé à l'IWMF. Lorsque **Carl Harrington** fut élu Président de l'IWMF, son épouse **Elly** adressa une lettre à leurs amis et famille, demandant s'ils voulaient marquer cette occasion mémorable en adressant un don à l'IWMF en l'honneur de Carl. Trente cinq personnes répondirent à la demande d'Elly ! L'IWMF reçut d'autres dons lorsque **Martin Edelman** atteignit 80 ans (Félicitations Martin !) cette année et demanda à ses amis et à sa famille de donner à l'IWMF plutôt que de lui faire des cadeaux. La famille et les amis se joignirent à **Norman** et **Sharon Potheman** en célébrant leur cinquantième anniversaire de mariage par des dons à l'IWMF au lieu de cadeaux.

Collectivement, les Roseman, les Wierda, les Harrington, les Potheman et Martin Edelman ont collecté \$33.645 par leurs appels personnels !

La famille O'Soro a fait de sa collecte de fonds pour l'IWMF un événement annuel, une réunion festive que les invités attendent impatiemment chaque année. Lorsque **Nancy O'Soro** fut diagnostiquée MW, ses trois enfants cherchèrent une façon de mieux faire connaître cette maladie orpheline et de collecter des fonds. C'est ainsi qu'est née la O'Soro Family Fundraiser. Maintenant toute la famille s'active pour organiser une nuit mémorable. Tous les mois de janvier la famille O'Soro et ses amis louent une salle et trouvent un DJ ou un orchestre pour jouer bénévolement. Des prospectus sont adressés auparavant aux amis, à la famille, aux collègues, et des tickets sont également vendus en avance. Beaucoup de gens apportent de la nourriture et des prix de loterie. Hormis le coût de location de la salle, il n'y a pas d'autre dépense. La loterie est généralement le clou de la réunion. **Charles**, le mari de Nancy a donné un iPad mini cette année ; parmi les articles figuraient une machine à café Starbucks Verismo, des paniers de bouteilles de vin, des paniers à pique-niques, des cartes prépayées pour des restaurants locaux, des places pour assister aux matches des Bruins (« *Les Ours Bruins* », nom de l'équipe de hockey de Boston, ndt), et d'autres encore. Tous les revenus de la vente des tickets vont directement à l'IWMF. **Lisa Lawton**, fille de Nancy, décrit ainsi l'événement : « Il y a des gens tellement excités par la collecte de fonds du mois de janvier à venir qu'ils m'appellent en octobre. C'est vraiment une façon agréable de penser à ma mère et à sa maladie, de bavarder avec la famille et les amis, d'entretenir des contacts et de danser. » Cette année était la dixième O'Soro Family Fundraiser !

Durant ces dix années, ils ont collecté \$47.755 pour l'IWMF !

Dans le passé nous avons reçu des dons de gens modestes qui donnaient une partie de leurs salaires. Nous avons reçu des contributions de membres qui couraient des marathons et participaient à des courses cyclistes. Vous pouvez faire

de même en organisant une collecte de fonds ou en demandant à votre famille, vos amis et collègues de donner en votre honneur pour un événement festif à venir, ou même sans justification ! Soyez créatifs ! Rendez la démarche amusante ! Comme les membres de l'IWMF cités plus haut l'ont prouvé, c'est aussi simple que demander.

UNE APPROCHE POUR SE SOIGNER SOI-MÊME ET MIEUX VIVRE AVEC LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Par Wanda Huskins, membre de l'IWMF

« *L'émotion humaine la plus ancienne et la plus forte est la peur, et la peur la plus ancienne et la plus forte est la peur de l'inconnu.* » H.P. Lovecraft

Je suis en train de conduire de nuit sur une autoroute sombre qui ne m'est pas familière. Je ne peux voir devant moi. Qu'est-ce que cela signifie si je n'aperçois qu'un vide sombre. Mon champ visuel s'arrête juste devant moi. En dépit de l'impossibilité de continuer ainsi, je me sens incapable de dégager la voie et d'arrêter la voiture. Les dangers de la route que je ne peux maîtriser surgissent devant mes yeux. Je m'efforce de voir. Je suffoque en anticipant le crash. Je vire à gauche et à droite pour esquiver des obstacles soudains sur ma route. Pendant que je m'efforce d'apercevoir ce qui se trouve devant moi, je me demande invariablement, « Qu'est-ce qui se passe ? Comment me suis-je retrouvé dans cette situation irréelle ? » Je crie mon angoisse à l'époux assis impuissant près de moi, « Jeff, je ne vois rien devant ! » Je suis terrifiée, perdue et épuisée, j'implore son aide pour qu'il me guide.

A ce moment je m'éveille brusquement en sueur, soulagée qu'il ne s'agisse que d'un cauchemar. Bientôt je réalise la signification du rêve. Ma vie est devenue méconnaissable depuis mon diagnostic de MW. Maintenant la plupart de mes pensées éveillées tournent autour de l'importance passée et à venir de ce diagnostic sur ma vie. Comme les dangers de la route surgissant dans mon rêve, notre avenir apparaissait risqué et chaotique, avec un tableau consternant de rendez-vous liés au cancer. J'avais peur de leur survenue et me préparais au pire. Plus effrayant encore, était ce qui restait imprévisible dans cet avenir. Comme dans le rêve, je trouvais difficile, sinon impossible, de continuer à vivre sans savoir ce qui m'attendait. Ma vie précédemment ordinaire et prévisible, m'échappait. Plongée dans cette incertitude, je pensai à une citation de Winston Churchill : « *Si tu traverses l'enfer, ne t'arrête pas.* » Après quatre années de traversée de la MW, dont trois consacrées au traitement, j'ai appris qu'il ne faut pas s'arrêter.

Sir Winston Churchill a présenté l'énoncé et la solution du problème avec humour, mais s'est moins engagé quant aux

outils nécessaires pour avancer dans une pénombre inconnue. L'obscurité devant nous est étrange et menaçante. Elle est totalement imprévisible, provoquant chez la plupart peur et détresse dans leur vie quotidienne. Indépendamment du stade où nous en sommes dans l'évolution de notre maladie, nous sommes intensément conscients qu'il n'est en rien normal de vivre avec un cancer, en particulier un cancer chronique qui s'est installé de façon permanente dans notre organisme. Vivre avec un cancer, en regard de vivre après un cancer, sera une expérience différente pour nous : « *Ce que recèle notre passé et ce que notre futur recèlera sont des sujets négligeables comparés à ce qui est en nous.* » - Ralph Waldo Emerson.

Nous possédons tous, à des degrés variés, la force de nous adapter aux changements et aux peurs provoqués par notre cancer. Les traits de notre personnalité joueront dans une large mesure un rôle pivot. Certains, incluant l'ouverture et une vision généralement positive de la vie, renforceront nettement l'efficacité de notre adaptation. Une attitude détendue, dans la façon de vivre un jour à la fois, est un atout solide pour s'accommoder des incertitudes. Une autre clé est une nature souple, capable d'adapter les plans et stratégies autant que de besoin, en conservant son objectif. Naturellement, une tolérance élevée au stress, provenant souvent d'expériences passées dans la façon d'affronter les challenges de la vie, conforte nos capacités. Une caractéristique importante pour améliorer l'habileté à s'adapter positivement, est la possession d'un système de croyance fort qui, de nature spirituelle ou philosophique, conduise finalement à une réflexion et une compréhension de nos priorités essentielles. Il est également d'une énorme importance d'être capable de demander ou accepter l'aide d'autrui, sans le ressentir comme une faiblesse. Dans cette liste de traits, nous ne pouvons négliger l'intelligence, la perspicacité, et l'intérêt pour l'information et la connaissance capables de guider nos conduites.

La plupart d'entre nous trouveront difficile d'affronter le cancer et son traitement, même si nous possédons certains des traits soulignés plus haut, sinon tous. Nous parvenons à ce diagnostic au stade adulte, avec nos personnalités fermement inscrites dans nos identités, et ne sommes pas

immédiatement aptes au changement. La bonne nouvelle, cependant, est que nos comportements, habitudes et réactions, sont souvent des réponses acquises que nous sommes capables de modifier. Nous sommes tous parfaitement capables d'acquérir des mécanismes d'adaptation, améliorant ceux que nous possédons, et contribuant à l'amélioration de notre bien-être. La seule condition est l'envie et la capacité de trouver ce que pourrait être « prendre soin de nous-même ». Le définir personnellement nous met dans une meilleure situation pour gérer nos peurs et nos doutes.

Devenir et rester informés à propos de notre propre cancer réduit une partie de nos incertitudes, peut améliorer la façon de résoudre nos problèmes au jour le jour, et peut nous donner la capacité de prendre part à nos traitements. Certains d'entre nous peuvent ressentir le besoin, et posséder l'aptitude intellectuelle, de plonger profondément dans la « science » de cette maladie, alors que d'autres préféreront avancer lentement et de façon sélective dans les informations disponibles. Personne ne vous diplômera en fonction de votre connaissance de la MW ! Aussi, quel que soit votre style personnel d'apprentissage, adoptez le et soyez à l'aise.

L'attention que vous portez à votre santé physique est la base des soins de vous-même. La préoccupation de votre santé devrait même débiter avant que la maladie ne frappe, et elle devient vitale après le diagnostic. Conserver une santé optimale nous offrira la meilleure opportunité de vivre de nombreuses années de qualité avec la MW. Une santé optimale s'entretient par une alimentation adaptée, autant d'exercice que toléré, un repos et un sommeil appropriés. Mais prendre sa propre santé en charge, c'est beaucoup plus qu'entretenir la santé de son organisme. Cela inclut également notre santé mentale et notre bien-être. L'une influence souvent l'autre, aussi conserver ou améliorer la santé du corps et de l'esprit faciliteront le chemin sur lequel nous avançons.

L'exercice, ou thérapie du mouvement, est l'exemple parfait de l'interférence entre le corps et l'esprit. La *Mayo Clinic* a récemment achevé une étude concernant les effets de l'exercice sur le patient cancéreux en cours de traitement et publié les résultats dans le *Journal of Pain and Symptom Management*. Le programme s'intitulait Rapid Easy Strength Training, ou REST en raccourci (mayoclinic.org/news2012-rst/7202.html). C'est un programme de marche combiné avec une série d'exercices composés de mouvements lents effectués en résistance. Les patients participants ont fait état d'une diminution de la fatigue, de plus d'énergie, d'une meilleure qualité de vie, d'une amélioration de l'humeur et de l'estime de soi, de moins de nausées, d'un sentiment de contrôle, d'un meilleur sommeil, d'une réduction de l'irritation et une communication améliorée. Globalement, les patients dans cette étude sur l'exercice conservèrent une meilleure santé physique, avec une masse musculaire conservée ou améliorée. Une autre recherche a montré que les endorphines augmentent avec l'exercice alors que le

niveau de cortisol diminue – un effet qui peut offrir une action rapide sur l'humeur. Il est clair que l'exercice aide le corps et l'esprit de façon durable.

Un diagnostic de cancer déclenche une période plus introspective dans nos vies lorsque nous observons notre existence réelle. Nous pouvons nous concentrer sur la spiritualité ou sur une meilleure compréhension de nos existences. Les gens diagnostiqués d'un cancer éprouvent souvent de la gratitude pour ce qu'il leur est donné de posséder. D'autres peuvent se sentir obligés de donner ou contribuer à une cause particulière. Quelques révélations intérieures peuvent se produire en clarifiant ce qui est important pour nous et ce qui ne l'est pas. Les effets de ces révélations ont même parfois été appelés le « cadeau » du cancer. Quoi qu'il en soit, les idées les plus complexes et créatives peuvent émerger des sombres pensées associées à la tristesse et aux états dépressifs. La tristesse en elle-même peut être un élément de guérison, car elle agit comme une base de départ de pensées neuves qui peuvent alléger un désespoir. Nous pouvons souvent utiliser à notre avantage nos colères et nos frustrations en identifiant leur source et en les utilisant de façon constructive. Assez curieusement, même les larmes peuvent constituer une thérapie. « Pleurer un bon coup » provoque une libération de cortisol, puis un sentiment d'apaisement.

Chez certains, cette période d'introspection peut conduire au désir d'exprimer émotions et sentiments, par l'écriture, l'art ou la musique. En fait, les créations artistiques sont de telles thérapies qu'on encourage à les laisser toutes « s'exprimer ». Aucun talent particulier n'est exigé. Le poète (et moine) Thomas Merton dit un jour « *L'art nous rend capables de nous trouver et de nous perdre en même temps.* » Ecrire ou tenir un journal peut nous aider à trouver la voie à suivre et clarifier les résultats que nous désirons obtenir. De récentes études sur le sujet ont récemment été menées par la *Georgetown University's Lombardi Comprehensive Cancer Center*, avec des patients atteints de leucémies et de lymphomes. On a découvert que des sessions d'écriture, même dans la salle d'attente, aidaient à améliorer le pronostic du cancer et du traitement des patients. Ecouter de la musique ou jouer d'un instrument peut également être une thérapie pour ses effets apaisants sur un esprit soucieux. Même sans savoir jouer d'un instrument, l'expérience de son apprentissage peut apporter des réactions bénéfiques. Il suffit d'observer le nombre de patients qui reçoivent leur chimiothérapie avec les écouteurs aux oreilles, écoutant leurs musiques préférées. Le son est familier et reconforte en surmontant les bruits extérieurs. Les arts d'expression offrent un moyen d'affronter nos préoccupations en sécurité hors du jugement d'autrui, pendant que nous tirons parti d'une meilleure prise de conscience et évacuons nos pensées négatives.

Les décisions que nous devons prendre exigent calme et concentration. Prendre du recul avec nous-mêmes pour nous dégager des impacts émotionnels peut être nécessaire. De récentes recherches ont révélé une quantité d'exercices corps-esprit qui peuvent véritablement diriger l'activité des lobes frontaux vers un nouveau modèle de pensées plus positives et de réflexions orientées chez de nombreux individus. Parmi eux la méditation est bien connue, qui aide à réduire les troubles de la pensée en améliorant notre concentration vers le « ici et maintenant ». Les exercices de relaxation, ainsi que les techniques de respiration profonde, l'imagerie dirigée, la réflexologie, l'aromathérapie, les massages thérapeutiques, l'acupuncture, et même l'auto-hypnose, peuvent favoriser des attitudes mentales détendues. Certains centres de traitement du cancer intègrent maintenant l'enseignement de tels programmes. Le yoga, qui signifie union en sanscrit, est un des programmes favorisés proposés dans ces centres. Le yoga favorise un calme de l'esprit en induisant une réaction de relaxation. Beaucoup le trouvent réparateur. Vous pouvez encore être conscient de vos frayeurs, mais vous les estompez en réduisant leur niveau. Finalement, chacune de ces méthodes pourrait diminuer soucis et anxiétés, en offrant meilleure stabilité émotionnelle, concentration, et « mindfulness » (*une pleine conscience du présent*, ndt). Souvenez-vous que l'esprit a également besoin de repos face au stress du cancer.

Mindfulness est un terme qui décrit l'éveil intérieur. On est dans le présent, observant plutôt que réagissant. Cesser de réagir permet d'explorer des perspectives alternatives. Nous pouvons mettre à profit un état calme et concentré pour découvrir les ressources dont nous avons besoin pour le gérer. Devenir plus attentif nous offre plus de choix sur la façon de gérer nos émotions. Nous pouvons apprendre à remplacer nos réactions habituelles par de nouvelles habitudes et interrompre le cycle de pensées négatives, juste en les retenant, avant de les abandonner. Ensuite nous pouvons décomposer le problème en ses éléments et les étaler de façon à ce qu'ils ne nous semblent plus aussi écrasants. Parfois nous pouvons contrôler nos états anxieux en offrant à notre esprit une distraction momentanée, suffisamment longue pour permettre à l'anxiété de disparaître. Une pleine conscience du présent nous aidera à devenir plus résilients, mais ne nous contraindra pas à nous placer dans un état d'esprit positif. Elle est aussi l'acceptation qu'une certaine anxiété nous soit dorénavant normale, particulièrement lorsque les facteurs de stress sont nouveaux, inconnus, imprévisibles. Apprendre comment maintenir notre thermomètre à détresse à un degré assez confortable devrait constituer le but des soins à nous-mêmes.

Si s'ajuster à notre cancer est le but de notre plan de soins, nous pouvons revendiquer un ajustement réussi lorsque nous pouvons minimiser ses perturbations. Sommes-nous capables de gérer des questions spécifiques relatives à

notre cancer dès qu'elles surgissent ? Pouvons-nous réguler notre détresse émotionnelle ? Sommes-nous restés actifs d'une façon qui continue à posséder de l'intérêt et de l'importance pour nous ? L'adaptation à un cancer chronique est continue, et nous pouvons avoir besoin de l'aide d'un professionnel à n'importe quel moment. Même après un traitement réussi, il n'est pas inhabituel d'éprouver une détresse accrue et un sentiment de vulnérabilité ravivé.

Un équilibre entre des espoirs positifs et des peurs qui continuent de subsister peut être réalisé en thérapie. Prendre soin de vous-même signifie également rechercher de l'aide ou des avis auprès d'autrui quand c'est nécessaire. Rechercher conseils et soutien lorsque on explore et ajuste sa vie avec un cancer est une démarche positive qui peut être conduite à n'importe quel moment. Idéalement, le conseiller que vous avez choisi devrait être expérimenté en psychothérapie avec une solide expérience en oncologie. Beaucoup d'organisations et centres se consacrant au cancer offrent ce genre de services. La prise de contact est la clé, et la consultation initiale devrait vous aider à déterminer si le thérapeute et le type de thérapie offerts correspondent à vos besoins. Il n'est pas inhabituel de voir recommander une thérapie familiale en fonction de votre situation particulière. Antidépresseurs et anxiolytiques peuvent être prescrits pour soulager des symptômes temporaires ou même à long terme. La thérapie de groupe offre un environnement de soutien avec des membres du groupe ayant les mêmes préoccupations que vous concernant le cancer. Les groupes d'auto-entraide fonctionnent sous le contrôle de leurs membres et contribuent à favoriser espoir et confiance chez ceux qui sont en train de combattre. Il existe aussi des groupes thérapeutiques conduits par un professionnel entraîné assistant et guidant le groupe, et offrant un retour d'information en soutien.

En résumé, nous disposons d'un éventail de méthodes à explorer, ou à partir duquel sélectionner un programme de soins auto dirigé. Je n'ai pris en compte que quelques unes des techniques les plus courantes et peut-être les plus traditionnelles. Je ne fais pas de recommandations pour l'une ou l'autre. Nous sommes tous uniques, et ce simple fait signifie que le mode le plus approprié pour se soigner soi-même varie d'un individu à un autre. Mon seul conseil est de trouver ce qui vous aide directement et de persévérer dans sa pratique. Si cela ne vous aide plus, cherchez d'autres alternatives approuvées de santé mentale qui vous offriront le bien-être auquel vous avez droit. Heureusement nos traitements peuvent nous offrir beaucoup plus d'années de vie active. Le fait de veiller à nous soigner nous-mêmes peut influencer significativement la qualité de ces années.

Wanda Huskin est une infirmière en santé comportementale, retraitée et membre de l'IWMF. Cet article est basé sur son expérience professionnelle mais ne prétend pas se substituer aux avis médicaux professionnels. Wanda nous rappelle de toujours rechercher l'avis de notre oncologue ou de notre soignant qualifié pour ce qui concerne les questions liées au cancer.

DANS LA LUMIERE DE LA TORCHE

Par Lisa Herman, Membre de l'IWMF

Si j'ai appris quelque chose depuis mon diagnostic de MW en 2010, c'est à remettre régulièrement en question toutes mes convictions, aussi convaincantes que soient les certitudes « coulées dans le béton ». C'est ce que m'a démontré un voyage à Bornéo il y a quelques mois. Laissez moi vous conter cette histoire.

J'étais assez nomade avant le diagnostic, mais j'avais fermement décidé qu'éviter dorénavant les pays exotiques en développement (ceux qui diffèrent grandement de mon style de vie occidental) constituait le meilleur choix à long terme pour mon bien-être physique – en évitant des ennuis sanitaires ou bactériens inutiles, des piqûres, et même les radiations des équipements de détection des aéroports.

Je mis mon âme nomade au repos pour m'occuper de mes affaires, remettant en question mon alimentation et mon activité physique, ma charge de travail, mon stress et mes soucis, les amis, la famille et les relations, ainsi que mon bien-être émotionnel et psychologique – tous domaines dans lesquels je fis des changements. Le problème, quand on met de côté sa vraie nature c'est qu'elle refait surface au moment le plus inattendu ; et au début de cette année ma soif de voyage au-delà des mers devint nécessaire à la nomade qui est en moi.

J'avais l'impression qu'elle était écrasée d'avoir été ignorée aussi longtemps.

Bornéo avait toujours figuré sur ma liste de destinations favorites à visiter. Tout respirait la culture lorsque j'y songeais. En terme de prix, c'était ridiculement bon marché. Cela me faisait également peur. Randonnées en forêts, risques de piqûres de moustiques et de morsures de serpents, risques de rage, aliments empoisonnés, poussière et maladie me préoccupaient, mais quelque chose me poussait. Souhaitais-je vivre une existence fondée sur les « Qu'arrivera-t-il si ? » et sur la peur ? Ou bien est-ce que je souhaitais vivre une existence s'appuyant sur des choix éclairés ? J'étais une Wallie de 37 ans. Encore très jeune. Avec encore l'esprit ouvert. Je fis autant de recherches que je le pouvais sur Bornéo. Je compris les conséquences de chacun des choix que je faisais. Après quelques journées supplémentaires de réflexion, je révélai à ma mère que j'avais réservé le billet et que l'allais partir dans les deux semaines. Je savais même quoi lui répondre, pour le moment où ses préoccupations et son désespoir augmentèrent encore. Mais si je n'avais pas choisi de m'en tenir à ma décision - à un moment donné dans l'avenir - mon courage se serait brisé, une dépression serait très probablement survenue, et ceci m'aurait tuée avant que la MW n'y parvienne.

Bornéo (Sabah) fut égal à ce que j'avais lu, et plus encore. La pléthore d'aliments frais et sains était magique, l'esprit

généreux des autochtones rencontrés en chemin me transporta. Les camarades randonneurs étaient tout disposés à partager leurs expériences et à m'indiquer les meilleurs endroits à visiter. Voir un orang-outan en liberté, animal d'une espèce en voie d'extinction, fut le moment culminant de mon séjour touristique. J'ai pleuré durant des jours en réalisant que j'avais vu cet être vivant malheureusement si rare, comme j'ai pleuré lorsque mon bus traversa des kilomètres de plantations de palmiers à huile, qui sont en train de submerger l'environnement si renommé de Bornéo. Mon esprit se trouva même plus ouvert à la culture musulmane. En tant que femme voyageant seule j'ai réalisé la chance que j'ai d'être libre, une fois rentrée à la maison, de faire ce que je veux la plupart du temps, et parmi tous les luxes occidentaux, de posséder une bonne instruction.

J'ai rencontré des gens qui étaient plus malades ou en meilleur santé, plus riches ou plus pauvres que moi, j'ai entendu et vu des choses que je n'aurais autrement jamais vues. J'ai découvert la politique de Bornéo, son environnement, sa culture, et j'ai partagé mes nouvelles connaissances avec d'autres à mon retour. Je suis devenue plus autonome durant le voyage, moins craintive pour faire des choix plus audacieux, et j'ai également eu le temps d'être plus à l'écoute des besoins de mon corps, et de me reposer quand j'en avais besoin. Voyager à Bornéo fut plus que de simples vacances, ce fut un véritable appel à ma conscience, de ne pas laisser le diagnostic prendre le pas sur la façon dont je voyais le monde et dont je voulais m'y comporter.

Au moment où ce numéro de Torch est imprimé, Lisa est partie de nouveau ! Cette fois au Vietnam, au Laos et au Cambodge. Son récit de la décision courageuse de satisfaire ses propres désirs nous rappelle que si la MW est souvent considérée comme une maladie de personnes âgées – ou peut-être de celles qui « avancent en âge » - tous les Wallies n'ont pas la chance d'atteindre un certain âge avant le diagnostic. Leurs préoccupations ont besoin d'être évoquées plus régulièrement dans nos publications.

« Dans la lumière de la Torche » est une nouvelle rubrique pour que les WMers de tous âges partagent leur histoire personnelle, des moments particuliers, des événements, ou des réussites qui vous ont récemment amené à réfléchir à vos forces et aux chances que vous avez. Ne voudriez vous pas les partager avec Torch ? Nos pages sont pleines d'histoires de récompenses, d'exploits, de traitements réussis, de nouvelles aventures, de force de caractère. Nous espérons introduire cette nouvelle rubrique dans chaque numéro, mais nous avons besoin de vos contributions. Ecrivez à votre éditrice si vous avez une suggestion, à ariginos@me.com

SUR LA SCENE INTERNATIONALE

Édité par Annette ABURDENE

CANADA

Calgary, Alberta

Le groupe de Calgary continue à augmenter. Mi-janvier, **Cam** et **Jane Fraser** ont accueilli dix-huit personnes dans leur maison, dont deux nouveaux patients et leurs épouses. Nous sommes devenus trop nombreux et cherchons un endroit où nous pourrions nous rencontrer. Heureusement, l'un des membres vit dans une résidence possédant une salle commune qui peut être utilisée. Après une brève présentation des nouveaux membres, la réunion se poursuit par un tour de table avec beaucoup d'interactions pendant que les membres discutaient des récents traitements et des options de traitement envisageables. Ensuite nous avons regardé la dernière version de la vidéo « Jardin » du Dr Gertz. Plusieurs des membres présents voyaient pour la première fois cette introduction facilement compréhensible sur notre maladie. Au cours de la discussion sur le prochain forum éducatif de San Diego, un couple déclara qu'il y assisterait et plusieurs autres ont manifesté un vif intérêt. Une réunion conférence est programmée pour le printemps.
Compte-rendu Stu Boland et Cam Fraser.

GROUPE SUPPORT AUSTRALIEN

L'activité se poursuit à Brisbane, guidée par Nicole Douglas de la *Leukaemia Foundation of Queensland* (LFQ). C'est vraiment merveilleux de bénéficier de son aide et de voir le nombre croissant de patients MW qui prennent directement contact avec son bureau de Brisbane, reçoivent un soutien personnel et accèdent également à l'aide aux patients et familles du LFQ.

Cette année des déjeuners-rencontres sont prévues les 23 avril et 23 octobre. Tout le monde est bienvenu, les conversations sont toujours intéressantes, les gens sont gentils, après tout ce sont des WMers. Peter Carr conserve un œil attentif sur le déroulement des événements, bien que parfois depuis de lointains océans. Comme nous le savons tous, il est crucial de bien vivre et de prendre plaisir à tout ce que la vie nous offre, tout en donnant un peu de nous-mêmes aux autres.

L'événement annuel de Sydney sera spécial pour tous ceux d'Australie et de Nouvelle Zélande : Le Forum de la macroglobulinémie de Waldeström, qui doit se tenir l'après midi du 25 octobre au *Concord Clinical Centre, Concord Hospital*, Sydney. Le Forum se tiendra conjointement avec un programme plus vaste intéressant patients et soignants. L'orateur principal sera le Dr Meletios Dimopoulos. Le Dr Dimopoulos est Professeur et Président du *Department of Clinical Therapeutics* de l'*University of Athens School of Medicine*, à Athènes, en Grèce. Il a reçu la Robert A. Kyle Award pour son exceptionnelle contribution à la macroglobulinémie de Waldenström et il est aussi membre du Comité Scientifique Consultatif de l'IWMF. Le Dr Dimopoulos aura le plaisir de saluer quelques uns de ses patients locaux. Le programme comportera également un panel d'hématologistes consultants de Sydney : Professeur Joyce Ho, Vice President de l'*Hematology Society of Australia and New Zealand*; Professeur Douglas Joshua, Senior Staff Specialist en hématologie au Royal Prince Albert Hospital; et le Professeur Associé Judith Trotman, Hématologiste Consultante au *Concord Hospital*.

Patients, familles et membres, amis, et conseillers médicaux sont tous invités au Forum. Andrew Warden, membre du comité de direction, est toujours plein de réponses, de questions et d'idées. Regardez s'il vous plait la mise à jour du programme sur www.wmozzies.com. Ce site comporte également le détail des contacts locaux pour notre équipe WMOzzies.

Compte-rendu Collin Perrot.

ASSOCIATION WALDENSTRÖM FRANCE

La réunion annuelle de l'Association Waldenström France se tiendra à Paris le 28 septembre. Nous nous réunirons à la Plateforme des Maladie Rares, Hôpital Broussais, 102, rue Didot, 75014. La conférencière sera Véronique Leblond, spécialiste éminente dans le domaine de l'hématologie en France et membre du Comité Scientifique Consultatif de l'IWMF. Pour les détails du programme et les informations d'inscription, contactez s'il vous plaît waldenstrom-france@live.fr ou appelez le +33 (0) 490 870 930.

Compte-rendu Nicole Bastin.

Le programme 2013 des dons abondés est toujours en vigueur

Si vous n'avez pas encore profité de cette opportunité de doubler un don, envisagez s'il vous plait de le faire maintenant. Grâce à la générosité de donateurs anonymes, nous sommes capables d'abonder, dollar pour dollar, certains dons pour le Service aux Membres, faits entre le 1^{er} mars et le 15 mai, jusqu'à un maximum de \$83.000.

Les dons éligibles à cet abondement proviennent de personnes:

- faisant un don pour la première fois
- n'ayant pas donné depuis deux ans
- augmentant le don pour le Service aux Membres effectué entre le 1^{er} mars et le 15 mai 2013 par rapport au don effectué durant la même période 2012, la différence étant abondée.

Et tous les dons **en l'honneur ou en mémoire de** seront abondés.
Ne voudriez-vous pas faire en sorte que votre don compte double ?



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 • www.iwmf.com

IWMF is a 501(c)(3) tax exempt non-profit organization

Fed ID #54-1784426

SAVE THE DATE!

IWMF 2013 Educational Forum

May 17 - 19

San Diego, California

The 2013 Ed Forum will be held in downtown San Diego at the Westin Hotel. We've got a great rate at \$129 a night and that rate is good for 3 days before and 3 days after the meeting. Visit www.iwmf.com for program.