

DANS CE NUMERO

 Huitième Atelier
 International ----- P 1

 Le coin du
 Président ----- P12

 Programmez le Forum
 Educatif 2015 ----- P 13

 Dallas Forth Worth
 vous attend ----- P 14

 Présentation
 de la Lauréate
 Julie Nielsen ----- P 16

 Dans la lumière de la
 Torche ----- P 17

Quelquefois ----- P 19

 Echos de la
 Talk-List ----- P 22

 Tour d'horizon des
 nouvelles
 médicales ----- P 24

 Que donner à quelqu'un
 qui a tout ? ----- P 26

 L'aventure
 de Ryan ----- P 27

 Sur la scène
 internationale ----- P 28

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

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



Photo de classe des participants à l'Atelier IWMW-8, réunis le 16 août 2014 dans les couloirs du Parlement de Londres. Au premier rang, de gauche à droite : le Dr Steven Treon, le D Shirley D'Sa, Melle Owen, le Dr Roger Owen, le Dr Morie Gertz, le Dr Enrica Morra, le Dr Robert Kyle, Mme Tricia Cohen, Sir Philip Cohen, et le sosie de Winston Churchill. Photo Boyd Photography et Phil Brodsky, avec l'aimable autorisation du Bing Center du Dana-Farber Cancer Institute.

Le Huitième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWMW8) s'est déroulé, du 14 au 16 août à Londres, Royaume-Uni. Dans le dernier numéro de *Torch*, j'ai résumé les sessions d'exposés traitant principalement de la physiopathologie de la MW, de la génétique et de la signalisation entre cellules, de l'origine de la MW, des caractéristiques des cellules MW, du diagnostic et des prédispositions à développer la MW. Dans ce numéro de janvier de *Torch*, je vais passer en revue les exposés traitant des aspects cliniques de la MW, concernant les options de traitement actuellement recommandées ainsi que les nouveaux médicaments qui vont prochainement entrer en essais cliniques et de nouveaux agents en cours de développement. Cependant, nous devons auparavant débiter avec la session intéressante et souvent controversée « Grands débats sur la macroglobulinémie de Waldenström ».

DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

FONDATEUR

Arnold Smokler

PRÉSIDENTE EMERITE

Judith May

PRESIDENT

Carl Harrington

SECRÉTAIRE-TRESORIERE

Cynthia Ruhl

VICE-PRÉSIDENTS

Guy Sherwood, M.D.

Elena Malunis

Michael Sesnowitz

CONSEIL D'ADMINISTRATION

Marlyn Friedlander

Peter DeNardis

Marty Glassman

Sue Herms

Marcia Klepac

Dr. Robert A. Kyle

Ronald Yee

SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF de l'IWMF

Dr. Robert A. Kyle, Directeur

Mayo Clinic

Dr Stephen Ansell,

Mayo Clinic

Dr Bart Barlogie,

Université d'Arkansas

Dr James R. Berenson

Institut de recherche sur le myélome

et le cancer osseux

Dr Morton Coleman,

Collège Médical Weill Cornell

Dr Meletios A. Dimopoulos,

École de Médecine,

Université d'Athènes, Grèce

Dr Stanley Frankel,

Université Columbia

Dr Morie Gertz,

Mayo Clinic

Dr Irene Ghobrial,

Institut du Cancer Dana Farber

Dr Eva Kimby,

Institut Karolinska, Suède

Dr Véronique Leblond,

Hôpital Pitié Salpêtrière, France

Dr Gwen Nichols,

Hoffmann-La Roche, Ltd.

Dr Roger Owen

St James Institute of oncology

United Kingdom

Dr Sheeba Thomas

MD Anderson Cancer Center

Dr Steven Treon,

Institut du Cancer Dana Farber

Dr Marie Varterasian.

Modérée par le Dr Véronique Leblond de France et le Dr Shirley D'Sa du Royaume Uni, une série de quatre débats s'est tenue dans lesquels deux experts cliniciens ont discuté des avantages et inconvénients des points de vue très contestés concernant des controverses sur le traitement de la MW.

GRANDS DEBATS SUR LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

« Devrait-on tester les mutations MYD88 et CXCR4 chez tous les patients MW ? » était la question posée dans le premier débat. Le Dr Xavier Leleu de Lille, France prit le côté de la défense. Faisant référence aux travaux précurseurs du Dr Treon et al. ainsi que d'autres études montrant que la mutation MYD88 L265P est présente chez approximativement 90% des patients, et notant que cette mutation apparaît très spécifique à la MW, le Dr Leleu estima qu'elle peut évidemment être étiquetée comme une signature moléculaire et devrait être considérée comme faisant partie des examens diagnostiques de la MW. Il continua en estimant que la mutation CXCR4, la seconde mutation la plus fréquente (trouvée chez environ 20-30% des patients MW), était associée à une prolifération tumorale significative, une dissémination organique extra médullaire et à une résistance aux médicaments – conduisant ainsi à une progression de la maladie et une diminution de la survie dans la MW – possédait en conséquence une valeur d'information pronostique. En résumé, dans l'optique du Dr Leleu, la génétique dicte l'évolution clinique de la MW.

Le Dr Eva Kimby de Suède avait la tâche peu enviable de contrer les arguments du Dr Leleu et, en fait, de tempérer l'enthousiasme des participants, tout en respectant la signification des mutations MYD88 et CXCR4, qui ont présenté un intérêt tellement important dans cet atelier. Bien que le statut de la mutation MYD88 puisse aider à distinguer la MW du lymphome de la zone marginale et d'autres maladies proches associées, le Dr Kimby estima qu'elle ne peut être considérée comme un diagnostic exclusif de la MW, car elle a aussi été trouvée dans quelques lymphomes MALT (*lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses*, nt), LLC (*Leucémie lymphoïde chronique*, nt) ainsi que dans des lymphomes de la zone marginale de la rate. De plus, la mutation MYD88 L265P a été trouvée dans le lymphome primaire cutané diffus à grandes cellules B et dans le sous-groupe « à Cellules B activées » du DLBCL. (*lymphome diffus à grandes cellules B*, nt).

Bien que la mutation MYD88 L265P ait été trouvée dans la MW et le GMSI-IgM (*Gammopathie Monoclonale de Signification Indéterminée à IgM*, nt), considéré comme un précurseur de la MW, des études ultérieures sont nécessaires avant de tester tous les patients à GMSI. Le Dr Kimby reconnaît également l'importance de la mutation CXCR4 comme un marqueur pronostic potentiel,



The IWMF Torch is a publication of:

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

6144 Clark Center Avenue • Sarasota, FL 34238

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

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

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

EDITOR

Alice Riginos

ASSOCIATE EDITOR

Sue Herms

SUPPORT GROUP NEWS

Penni Wisner

CULINARY EDITOR

Penni Wisner

INTERNATIONAL CORRESPONDENT

Annette Aburdene

IWMF-TALK CORRESPONDENT

Jacob Weintraub

SENIOR WRITER

Guy Sherwood, M.D.

FORMATTING & PRODUCTION

Sara McKinnie

TORCH ADVISORY PANEL

Carl Harrington, Robert Kyle,
Judith May, Guy Sherwood

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

mais, une fois encore, évoque le manque de données et le besoin d'études supplémentaires. Elle souhaite simplement mettre les participants à la conférence en garde contre une hâte excessive dans l'adoption d'un test des mutations MDY88 et CXCR4 chez tous les patients MW (et peut-être des patients GMSI IgM) jusqu'à ce que des recherches et des études validées aient été menées.

« **Bendamustine et ibrutinib devraient ils être la première thérapie de sauvetage dans la MW ?** » fut la question du débat suivant. Le **Dr Mathias Rummel**, de Giesen, Allemagne, était ici clairement dans son élément, se prononçant en faveur de bendamustine comme première option en traitement de sauvetage de la MW, ayant été impliqué dans une vaste étude clinique prospective, multicentrique, randomisée, en Allemagne, du 1^{er} septembre 2003 jusqu'au 31 août 2008. Le Dr Rummel et ses collaborateurs ont comparé bendamustine plus rituximab à CHOP plus rituximab (R-CHOP) utilisés en traitement de première intention de patients atteints de lymphomes du manteau et de lymphomes indolents (dont 41 patients MW). Les résultats furent de façon écrasante en faveur du bras bendamustine plus rituximab : la survie médiane sans progression était significativement plus longue (69,5 mois) pour les patients MW dans le groupe bendamustine plus rituximab comparée au groupe R-CHOP (28,1 mois) ; bendamustine plus rituximab était mieux toléré que R-CHOP. Le Dr Rummel conclut sans fanfaronner que bendamustine plus rituximab est un traitement actif et bien toléré chez les patients atteints de lymphomes indolents dont LPL/MW et en conséquence efficace pour ces maladies en rechutes ou réfractaires.

Ne voulant pas être en reste, le **Dr Lia Palomba** du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de New York cita une étude où elle a évalué avec ses collègues l'activité d'une monothérapie avec ibrutinib (Imbruvica) chez des patients qui avaient rechuté ou dont la maladie avait progressé après au moins un traitement antérieur. Sur un total de 63 patients enrôlés, ils ont observé un taux de réponse global de 87,3%, dont 68,3% de réponses majeures. Le traitement fut apparemment bien toléré et après un suivi médian de 48 semaines, 80% des patients restèrent en traitement – ce qui est plutôt remarquable. Les effets secondaires furent habituellement notés dans les premières semaines du traitement et résolus ou réduits pendant la suite du traitement. Et à titre de bonus, les réponses au traitement ibrutinib s'améliorèrent également avec le temps. Le Dr Palomba estime que l'époque est à une médecine personnalisée où la génétique joue un rôle pronostique d'importance croissante et que, étant donné la facilité de prise de la pilule ibrutinib, l'emploi de thérapies ciblées comme ibrutinib devrait être encouragé, en regard des agents de chimiothérapies plus traditionnels.

« **Carfilzomib devrait-il être donné plutôt que bortezomib pour la MW ?** » fut le sujet du troisième débat. Le **Dr Irene M. Ghobrial** du *Dana-Farber Cancer Institute* fit valoir que, étant donné le niveau élevé de neuropathie

périphérique (NP) débiliteuse due à Velcade chez les patients MW, des agents de seconde génération sont nécessaires. Le Dr Ghobrial a constaté que carfilzomib, appartenant à une seconde génération d'inhibiteur du protéasome a démontré un profil de toxicité et une efficacité clinique favorables dans un essai clinique du Dr Treon et de ses collègues. La combinaison carfilzomib, rituximab et dexaméthasone (CaRD) a donné chez 31 patients avec une MW symptomatique quelques résultats très encourageants : le taux de réponse a été de 87,1%. Un patient a atteint une réponse moléculaire complète (la première dans la MW). Le Dr Ghobrial a aussi noté que la réponse à CaRD était indépendante de la mutation CXCR4 (impliquée dans la résistance au médicament et un pronostic défavorable). La NP induite par le traitement carfilzomib a été très faible : un patient seulement a souffert d'une NP de grade 2, et aucun patient n'a arrêté l'essai CaRD à cause d'une neuropathie. Le Dr Ghobrial a conclu en estimant que la combinaison CaRD basée sur carfilzomib représentait une avancée importante dans le traitement des patients MW ayant besoin d'une thérapie à base d'inhibiteur du protéasome. Le **Dr Meletios A. Dimopoulos** de l'Université d'Athènes, en Grèce, fut très succinct dans sa réfutation. Très simplement, comme c'est souvent le cas dans ces débats concernant de nouvelles thérapies émergentes, le Dr Dimopoulos argumenta en faveur de plus de données avant que de nouvelles générations d'inhibiteurs du protéasome (tels que carfilzomib) soient recommandées au lieu de bortezomib. Les préoccupations concernant la cardiotoxicité potentielle de carfilzomib et le nombre relativement faible de participants dans l'essai CaRD mentionné précédemment furent cités par le Dr Dimopoulos comme des raisons suffisantes pour avancer prudemment avant d'adopter la nouvelle génération d'inhibiteurs du protéasome.

« **Les critères de réponse pour la MW sont-ils adéquats ?** » fut la question posée pour le dernier débat. Le **Dr Roger G. Owen** du *St. James's Institute of Oncology* de Leeds, au Royaume Uni, fit valoir que les critères de réponse actuels provenaient d'un consensus obtenu lors du sixième atelier international sur la macroglobulinémie de Waldenström et avaient en conséquence été mis à jour en 2013. Il rappela à l'assistance que le rôle essentiel de ces critères était de permettre l'établissement de rapports d'essais cliniques cohérents. Il continua en disant que des critères de réponse unifiés sont d'une importance critique dans la MW car il y a eu peu d'essais cliniques randomisés contrôlés. Ces critères de réponse devraient prédire les résultats globaux en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS), correspondre avec les bénéfices cliniques, et permettre des comparaisons rétrospectives d'historiques de données. Le Dr Owen insista sur les facteurs qui restent encore des défis, à savoir : l'hétérogénéité clinique (il n'y a pas deux personnes identiques), le paramètre cinétique de la réponse IgM et la discordance maintenant fréquemment observée (et de plus en plus reconnue comme étant importante) entre la réponse au traitement en niveau d'IgM et les réponses médullaires

et tissulaires (d'où la nécessité de planifier des évaluations de moelle osseuse et des tests d'imageries indépendamment de la réponse IgM).

Le **Dr Enrica Morra** du *Niguarda Ca' Granda Hospital* de Milan, en Italie, rétorqua que le consensus actuel sur les critères de réponses s'appuie principalement sur le degré de réduction du taux d'IgM sérique. L'apparition de nouveaux médicaments et de nouveaux traitements les combinant conduit progressivement à des réponses améliorées avec des réductions accrues de la composante IgM. En conséquence il existe maintenant le besoin d'affiner les critères de réponse pour évaluer la MW : une nouvelle catégorie de Très Bonnes Réponses Partielles (VGPR) a été proposée. Plusieurs points clefs doivent également être pris en considération dans une redéfinition des critères de réponse : « La réduction de la composante IgM est-elle correctement analysée ? » La variabilité cinétique de l'IgM avec différents traitements, comme une diminution rapide avec certains traitements et nulle avec d'autres, peut conduire à quelques difficultés d'évaluation de la réponse. Le phénomène du « flare IgM », par exemple, requiert d'ajuster le moment d'évaluation de la réponse. Le Dr Morra demanda également : « L'aspiration et la biopsie médullaires sont-elles indiquées pour requalifier le stade chez tous les patients ? » Etant donné l'écart entre l'IgM sérique et la réponse médullaire observée avec les nouveaux traitements (par exemple bortezomib), une évaluation sérique et médullaire simultanée devrait faire partie des requalifications dans tous les cas. La biopsie médullaire nécessite des évaluations ultérieures par des études de cytométrie en flux et d'immunohistochimie. « Quand l'évaluation moléculaire est-elle recommandée ? » Une fois de plus le développement de nouvelles thérapies ciblées conduit à des réponses cliniques améliorées, et en particulier lorsque des réponses complètes sont constatées, conviendrait-il que soient effectuées des recherches de la mutation MYD88 dans une sélection de cellules médullaires CD19 et de cellules du sang périphérique ? Il semble que le Dr Morra soit simplement en train de nous dire que les critères de réponse doivent constamment évoluer dans le paysage en évolution rapide du traitement de la MW.

NOUVEAUX DEVELOPPEMENTS DE MEDICAMENTS POUR LA MW

Le résumé des exposés débuta lors de la conclusion des grands débats avec la très intéressante session sur le développement de nouveaux médicaments.

Le **Dr Xia Liu**, un collègue du Dr Treon au *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia* du *Dana-Farber Cancer Institute*, fit un exposé sur le ciblage direct de la structure MYD88 dans la MW. Il nous rappela que la mutation MYD88 L265P est présente chez plus de 90% des patients MW. Elle peut activer de nombreuses voies de signalisation en aval qui soutiennent la croissance et la survie des cellules cancéreuses. L'homodimérisation MYD88 (liaison de deux protéines identiques pour former une molécule unique) est nécessaire pour initialiser le

complexe de signalisation Myddosome et activer la voie de signalisation aval. Les travaux antérieurs du Dr Liu et de ses collègues avaient démontré que la croissance et la survie des cellules MW pouvaient être réduites en inhibant l'homodimérisation MYD88, offrant ainsi une possibilité de cibler directement le complexe MYD88 dans la MW. En utilisant des minipeptides MYD88 de synthèse, ils ont en effet été capables de rompre l'homodimérisation MYD88, aboutissant à des apoptoses et des réductions de survie de lignées cellulaires MW. Ces études élégantes et complexes peuvent conduire au développement d'inhibiteurs ciblant directement l'homodimérisation MYD88 dans la MW.

Le **Dr Sarah Buhrlage**, du *Dana-Farber Institute* a mesuré l'effet antiprolifératif d'inhibiteurs moléculaires ciblant les enzymes du flux aval du complexe MYD88 sur des lignées cellulaires MW. Ces inhibiteurs ont été utilisés seuls et en combinaison avec l'inhibiteur de BTK ibrutinib. Les expérimentations du Dr Buhrlage ont identifié de nouveaux inhibiteurs de BTK, IRAK1/4, PI3k, TAK1 et MALT1 (connu pour affecter la signalisation NFκB). L'identification de ces nouveaux inhibiteurs peut conduire à de nouveaux traitements de la MW.

Le **Dr Steven T. Pals** de l'Université d'Amsterdam, aux Pays-Bas, a fait un très intéressant exposé sur l'adhérence et la migration cellulaires dans la MW. Il a introduit cet exposé en rappelant aux participants que la croissance et la survie des cellules MW dépendent d'une signalisation par le récepteur de l'antigène (BCR) des cellules B ainsi que des signaux de croissance et de survie provenant du microenvironnement cellulaire. Le Dr Pals et ses collègues ont en conséquence évalué les inhibiteurs de signaux ibrutinib et idelalisib dans la MW. Leurs études ont révélé que l'inhibition par ibrutinib et idelalisib des voies de signalisation BTK et PI3Kδ de BCR entraînait une diminution de la rétention des cellules MW dans le microenvironnement médullaire, qui conduisait en retour à une importante régression clinique tumorale de la MW.

Le **Dr Aldo M. Roccaro** du *Dana-Farber Cancer Institute* de Boston, parla de la thérapie ciblée du gène CXCR4 (trouvé chez environ 20/30% des patients MW) qui est maintenant connu comme soutenant la progression de la MW. Le Dr Roccaro a présenté des données qui démontreraient l'activité anti-MW d'un nouvel anticorps monoclonal anti-CXCR4 (BMS-936564). L'information importante pour tous les patients MW, est que BMS-936564 était capable de cibler les cellules MW mutées CXCR4 comme les cellules sauvages (non mutées), indiquant qu'une nouvelle thérapie ciblant CXCR4 pouvait être bénéfique dans la MW.

PRONOSTIC ET SURVIE DANS LA MW

Le **Dr Pierre Morel** du Centre Hospitalier Schaffner de Lens, en France, a parlé du pronostic à l'ère des marqueurs moléculaires. Une véritable explosion de découvertes récentes s'est produite dans la génétique de la MW. Parmi ces découvertes figurent les suivantes :

- les patients MW possédant la mutation MYD88 L265P (trouvée chez 90% d'entre eux) ont un pronostic amélioré
- la mutation CXCR4 trouvée chez environ 20/30% des patients MW confère une moindre survie
- les patients MW ayant la mutation CXCR4 traités avec ibrutinib ont un taux moindre de réponses majeures
- les polymorphismes (variations génétiques dans une population) du récepteur FcγRIIIA (cible rituximab) peuvent entraîner des réponses améliorées de façon spectaculaire dans le traitement à base de rituximab.
- les patients ayant le polymorphisme FcγRIIIA-158V/V (homozygote pour la valine) ont des taux de réponse supérieurs à ceux des patients ayant le polymorphisme FcγRIIIA-158F/F (homozygote pour la phénylalanine).

Les patients MW sont actuellement placés dans des catégories pronostiques basées sur l'identification en patients symptomatiques et asymptomatiques et en regard du *Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia* : Système Pronostique International de notation de la MW (ISSWM). Les nouveaux marqueurs génétiques, facteurs pronostiques biologiques, tout autant que l'évaluation continue des caractéristiques cliniques conventionnelles représentent des séries de challenges dynamiques pour actualiser le pronostic des patients MW.

Le Dr Efsthios Kastritis du *Greek Myeloma Study Group* a parlé de la concurrence des facteurs de risques pour la survie dans la MW. Etant donné que beaucoup de patients sont âgés, nombre d'entre eux décèderont pour des causes autres que la MW. Les conditions de toxicité des traitements et les objectifs thérapeutiques vont probablement évoluer avec l'accroissement du nombre de patients âgés enrôlés dans les essais cliniques. Le Dr Kastritis et ses collègues ont analysé la survie de 408 patients ayant une MW symptomatique. L'âge médian des patients était de 68 ans ; le suivi médian était de 5,5 ans ; 52% des patients sont décédés dans l'intervalle, mais 23% des décès ont été considérés comme sans rapport avec la MW. La survie médiane des patients âgés de plus de 75 ans fut de 5,3 années contre 9,7 années pour ceux âgés de moins de 75 ans. Chez les patients d'âge supérieur à 75 ans, environ 40% des décès n'étaient pas liés à la MW. Le Dr Kastritis estima que la conception des essais cliniques devrait prendre en compte ces statistiques de mortalités liées à l'âge, étant donné celui relativement avancé de beaucoup de patients lors du diagnostic et du traitement.

Le Dr Jorge Castillo du *Bing Center DFCI* présenta les résultats d'une étude évaluant les tendances de survie chez les patients MW à partir de la base de données de l'*United States Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER). L'objectif principal en était de décrire les tendances de survie relative (RS) et totale (OS) chez les patients MW des USA. La survie relative représente la survie au cancer en l'absence d'autres causes de décès et est défi-

nie comme le rapport entre la proportion de survivants observés dans un groupe de patients cancéreux et la proportion de survivants attendus dans un groupe comparable d'individus non cancéreux. Un total de 6231 patients MW diagnostiqués entre 1980 et 2010 fut examiné. Les médianes de survie totale furent respectivement de 5,6 et 7,3 ans pour les cohortes 1980-2000 et 2000-2010. Les taux de survie relative à 5 ans furent respectivement de 56% et 65%. Les patients les plus âgés, hommes et afro-américains avaient des résultats plus mauvais que les patients plus jeunes, les femmes et les Caucasiens. Le Dr Castillo conclut que cette analyse montrait l'amélioration significative des résultats chez les patients MW dans la dernière décade. Ceci semble principalement attribuable au développement de traitements moins toxiques et plus efficaces ainsi qu'à une attention accrue portée aux thérapies de soutien éprouvées!!

SESSION DE PRESENTATION PAR AFFICHES DES TRAVAUX DE CHERCHEURS INVITES

Les participants firent une pause dans le déroulement des exposés et furent conviés à une séance de présentation par affiches des résultats de leurs travaux par les chercheurs invités. Dans le but d'en limiter le volume, j'ai sélectionné les résumés présentés par les quatre récipiendaires des *IWMF Young Investigator Awards* ainsi que celui du récipiendaire de l'*European Waldenström Macroglobulinemia Network (EWMn) Young Investigator Award*.

Le Dr Julie S. Nielsen du *Deeley Research Centre, British Columbia Cancer Agency*, Colombie Britannique, au Canada, fit une présentation intéressante de son affiche **«MYD88 L265P : une cible de traitement de la MW par les cellules T»**. Les récepteurs de cellules T reconnaissent de petits fragments de protéines de surface (épitopes) qui leur sont présentés par les molécules HLA de classe 1. Les caractéristiques du système immunitaire permettent aux protéines des cellules saines d'être reconnues comme appartenant à l'organisme et ignorées, alors que les cellules contenant des protéines étrangères seront attaquées. Les récepteurs de cellules T sont très sensibles : ils peuvent reconnaître le changement d'un seul acide aminé dans une protéine de surface qui peut contenir des centaines d'acides aminés. Le Dr Nielsen et ses collègues ont été capables d'identifier un épitope naturellement produit et présenté dans les cellules B mutées MYD88 L265P. La réponse immunitaire des cellules T CD8+ était spécifique et robuste pour la substitution L265P, prouvant que la mutation MYD88 L265P trouvée chez 90% des patients est une cible immunothérapeutique valable pour la MW. Le Dr Nielsen et son équipe sont en train de développer un nouveau traitement hautement ciblé pour la MW à base de cellules T génétiquement modifiées. Ce travail est soutenu par une bourse de recherche de l'IWMF et de WMF Canada. (Voir également page 16 de cette édition)

Le **Dr E.L. Smith** du *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* a commenté son affiche « **Cellules T à récepteur d'antigène chimérique ciblant CD19 pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström** ». Le traitement par cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR) modifié consiste à manipuler génétiquement des lymphocytes autologues et développer une immunité antitumorale efficace via les cellules T. Le Dr Smith et ses collègues ont pu concevoir et évaluer des CAR qui ciblent l'antigène CD19 des cellules B. Ils ont testé la sécurité et l'efficacité des cellules T-CAR chez des patients ayant une leucémie lymphoïde chronique (LLC) et une leucémie lymphoblastique aigue (ALL) en utilisant une seconde génération de cellules T-CAR qui cible le récepteur CD19 des cellules B. Ils ont constaté des rémissions moléculaires complètes rapides chez 14 des 16 patients traités ayant une ALL en rechute ou réfractaire ! Etant donné que la MW est une maladie concernant de façon prédominante la moelle osseuse, comme l'ALL, elle est aussi considérée comme une maladie idéale pour tester une thérapie par cellules T modifiées CAR. En fait un essai clinique est maintenant ouvert pour les patients ayant une MW en rechute ou réfractaire, dans lequel un pré-conditionnement par chimiothérapie est suivi par une dose unique de cellules T 19-28z autologues modifiées CAR. Le futur est arrivé.

Le **Dr. Jaimal Kothari** du *Department of Haematology, University College Hospital* de Londres a fait un exposé commentant son affiche « **Première expérience et utilité clinique de l'analyse des courbes de fusion pour détecter MYD88 L265P dans le sang périphérique et les ponctions médullaires de patients atteints de lymphome lymphoplasmocytaire et de troubles associés** » (*L'analyse des courbes de fusion à haute résolution ou high resolution melting assay, est une technique de biologie moléculaire permettant de détecter les particularités, notamment les mutations, dans des échantillons d'ADN double brins, préalablement séparés par élévation de leur température*, nt) Le Dr Kothari et ses collègues ont développé un test qui pourrait détecter la mutation MYD88 L265P des cellules MW dans la moelle osseuse et le sang périphérique. Les cellules MW du sang périphériques mutées MYD88 L265P sont détectées sur les cellules CD19 B pré-sélectionnées au moyen d'une technique d'activation magnétique de tri cellulaire de sensibilité très améliorée. Les chercheurs ont trouvé que ce test MYD88 L265P possède une utilité clinique significative et constitue un outil diagnostique utile pour les patients ayant une MW et des troubles associés.

Le **Dr Jonas Paludo** de la Mayo Clinic à Rochester, MN, a commenté son affiche « **Manifestations cliniques et survie de jeunes patients MW** ». Il y a relativement peu de jeunes patients MW âgés de moins de 50 ans. Le Dr Paludo avec ses collègues ont analysé les données de 69 patients examinés à la Mayo Clinic de janvier 2000 à décembre 2013. L'âge médian au diagnostic était de 45 ans (fourchette 31-50 ans) ; 65% des patients étaient des hommes ; 9 patients (14%) avaient une MW familiale ; environ 21% des cas étaient au stade indolent. Les symp-

tômes cliniques les plus fréquents étaient constitutionnels (43%) suivi par ceux liés à l'hyperviscosité (23%), la paresthésie et la neuropathie (17%). Splénomégalie et lymphadénopathie ont été observées chez respectivement 14% et 29% des patients. Le taux médian d'hémoglobine lors du diagnostic était de 10g/dL (fourchette : 5,4 – 14,6) ; la numération plaquettaire de 220.000/mm³ (80 – 501) ; la β 2 microglobuline à 2,7 mg/L (1,3 – 7,8) ; le taux d'IgM de 45,01g/L (0,68 -144). Les cellules souches furent récoltées chez 10 des 12 cas tentés, et 5 (8% des) patients entreprirent une greffe autologue de cellules souches (ASCT) ; l'un des patients greffé a subi une transformation en lymphome de haut grade. L'ASCT a été utilisée en traitement de sauvetage après une médiane de 6 traitements (fourchette : 4 – 10). Pour les 67 patients traités, la monothérapie rituximab (24%) fut le traitement le plus fréquent, suivi par dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide (DRC ; 15%), puis à base d'analogues de nucléosides (NA ; 22%), de chlorambucil (10%) et d'autres agents (28%). Soixante cinq patients (97%) reçurent du rituximab durant le cours de leur maladie. 24% des patients qui reçurent des NA, en regard des 2% ayant reçu un traitement sans NA, ont développé des syndromes myélosplasiques ou des transformations de lymphome (intervenant à une médiane de 7,6 ans après le traitement NA). La survie globale (OS) atteint huit ans à partir du traitement de première intention pour 84% des patients (médiane 14,8 ans). Parmi tous les décès (n=18) un seul ne fut pas lié à la MW. Le Dr Paludo conclut que pour les jeunes patients MW, il est préférable d'éviter les traitements à base d'analogues de nucléosides en raison du risque élevé de développer un syndrome myélodysplasique ou une transformation et, que la greffe autologue de cellules souches semble être sous-utilisée bien qu'elle soit efficace.

Le **Dr Vilhjalmur Steingrímsson** du *Department of Hematology*, de l'University of Iceland, à Reykjavík, en Islande fit un exposé présentant son affiche « **Étude de l'impact de la forme familiale de la macroglobulinémie de Waldenström sur la survie globale d'une population** ».

Des regroupements familiaux solides sont observées dans le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) et la MW. Les parents au premier degré de patients LPL/MW ont un risque accru de désordres lymphoprolifératifs, en particulier LPL/MW, lymphome non-Hodgkinien (NHL), leucémie lymphoïde chronique (CLL) et gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI). Les patients MW ayant une histoire familiale de malignité à cellules B ont des réponses moins bonnes et des durées de survie sans progression plus réduites lorsqu'ils sont traités avec rituximab. Cependant ils obtiennent de meilleures réponses avec des traitements à base de bortezomib. Le Dr Steingrímsson et ses collègues ont réalisé une étude sur une vaste population de patients LPL/MW, recherchant si une LPL/MW est associée à une plus mauvaise survie globale. En utilisant le *Swedish Cancer Registry*, le *Swedish Inpatient Registry* et un réseau hospitalier national, ils ont identifié 2185 patients LPL/MW et 6460 parents au premier

degré en se basant sur les informations du *Swedish Multi-generational Registry*. Cette vaste étude révéla que 4% des patients LPL/MW avait une histoire familiale de désordres lymphoprolifératifs alors que 3,5 % avait une histoire familiale avec des entités plus proches de la MW telles que LPL/MW, NHL ou CLL. Le Dr Steingrímsson observa qu'une histoire familiale de désordres lymphoprolifératifs n'était pas significativement associée à un plus mauvais pronostic ; mais qu'une histoire familiale associée à des entités proches de la MW comme LPL/MW, NHL ou CLL conduisait à un pronostic significativement plus mauvais. Aucune recommandation ne peut être faite à ce stade concernant une stratégie de gestion clinique potentiellement différente entre patients LPL/MW familiale ou sporadique.

TRAITEMENT ACTUEL DE LA MW

Le Dr Véronique Leblond de l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris ouvrit la session sur ce sujet toujours intéressant du rôle controversé des analogues de nucléosides (NA) dans la MW. Le Dr Leblond nota que cladribine comme fludarabine, utilisés seuls ou en combinaison, ont fait leurs preuves dans la MW et ont donné de très bons taux de réponses chez les patients MW antérieurement non traités ou traités. L'addition de rituximab au traitement par NA améliore significativement les réponses et un bon nombre de réponses complètes ont été observées. La combinaison fludarabine plus cyclophosphamide et rituximab (FCR) est très efficace avec un taux global de réponse de 89%, et 14% de patients ont obtenu une réponse complète au cours d'une étude. Cependant la sécurité des analogues de nucléosides continue à causer une certaine inquiétude. La toxicité principale est la myelosuppression, et les patients envisageant une greffe autologue doivent utiliser les NA avec précaution car la collecte des cellules souches peut en être affectée. La transformation en un lymphome plus agressif ou un syndrome myélodysplasique constitue une préoccupation sérieuse liée au traitement à base de NA, mais on continue à débattre sur l'importance de ce risque particulier.

Le Dr Christian Buske de l'*Institute of Experimental Cancer Research, University Hospital* d'Ulm en Allemagne, fit un exposé sur le traitement de la MW à base d'alkylants. En dépit de l'émergence de nouvelles thérapies pour la MW, la chimiothérapie conventionnelle à base de composés alkylants tels que cyclophosphamide (Cytosan) est encore utilisée car elle offre aux patients une option de traitement bien tolérée et très efficace. Utilisé sous la forme la plus agressive R-CHOP, il a montré un taux global élevé de réponses de 91% et une longue durée de survie sans rechute (TTF), avec une médiane de 63 mois, observée dans des essais bien documentés. Les traitements à base d'alkylants peuvent être utilisés dans des chimiothérapies légères comme DRC (dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide) sans toxicité myélosuppressive majeure. Ce traitement fréquemment utilisé induit des réponses objectives élevées et se caractérise par de très bons taux de survie sans progression de la maladie chez les pa-

tients MW naïfs comme chez les patients traités précédemment. Le Dr Buske conclut que le traitement à base d'alkylant reste un moyen important de l'arsenal thérapeutique du traitement de la MW et devrait être envisagé également avec d'autres nouveaux agents.

Le Dr Mathias J. Rummel du *Department of Hematology and Oncology, Justus-Liebig Universität* de Giessen, en Allemagne, traita de l'emploi de bendamustine suivi par une maintenance rituximab dans le traitement de la MW. Le Dr Rummel avait précédemment rapporté dans des conférences antérieures que la combinaison bendamustine-rituximab (B-R) démontrait une efficacité élevée dans le traitement initial de la MW. Le Dr Rummel et ses collègues poursuivirent en commençant un essai multicentrique randomisé pour évaluer l'impact de l'ajout d'une maintenance rituximab après l'induction d'un premier traitement B-R chez les patients atteints de la MW (et d'autres lymphomes). Le traitement consistait en un maximum de 6 cycles de B-R administrés tous les 28 jours plus 2 cycles de rituximab toutes les 4 semaines. Les patients répondant favorablement étaient éligibles pour un traitement ultérieur et furent randomisés pour observation ou deux années de maintenance rituximab tous les deux mois. Le taux de réponse global à B-R et deux cycles additionnels de rituximab fut de 86%. Au moment de cet exposé, le Dr Rummel n'était pas en mesure d'indiquer les résultats spécifiques finaux comme le rôle de la maintenance rituximab dans cet essai, mais il estima que les premières données étaient prometteuses.

Le Dr Meletios A. Dimopoulos du *Department of Clinical Therapeutics, School of Medicine, University of Athens*, en Grèce, fit un exposé sur l'emploi des inhibiteurs du protéasome dans le traitement de la MW. Les inhibiteurs du protéasome (PI) ont démontré leur efficacité chez les patients MW. Bortezomib (Velcade) est le premier d'une classe d'inhibiteur du protéasome et lorsqu'il est utilisé en agent unique chez les patients avec une MW en rechute ou réfractaire a donné environ 40% de réponses. La combinaison bortezomib avec rituximab (avec ou sans dexaméthasone) est très efficace et a démontré des taux de réponse favorables de 66 à 83% ainsi que des temps de réponse de 2 à 3 mois. Cette « réponse rapide » d'activité de bortezomib a été utilisée avec beaucoup d'efficacité pour minorer le phénomène de « flare IgM » parfois observé au début de traitement rituximab. La neurotoxicité est la préoccupation majeure concernant bortezomib ; un dosage hebdomadaire et une administration sous-cutanée peuvent réduire le niveau et la sévérité de la neuropathie. Bortezomib n'est pas toxique pour les cellules souches, et il semble qu'il existe peu de risques de cancer secondaire. Carfilzomib, une seconde génération de PI, est associé à un risque neurotoxique plus faible et en conséquence est recommandé en alternative à bortezomib pour les patients MW. Le taux de réponse global de la combinaison carfilzomib avec rituximab et dexaméthasone (CaRD) était de 87%, avec une incidence très faible de neuropathies périphériques sévères. Cependant quelques préoccupations sont apparues en ce qui concerne le potentiel de toxicité de carfilzomib, et le

Dr Dimopoulos recommande fortement d'effectuer rapidement d'autres études de cet agent pour les patients MW avant de l'ajouter à la liste des médicaments recommandés pour cette maladie. Une nouvelle génération de PI est actuellement évaluée, et oprozomib est en fait employé dans un essai clinique pour la MW.

Le Dr Steven P. Treon du *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, Dana-Farber Cancer Institute*, a fait un exposé très attendu sur ibrutinib pour les patients MW précédemment traités. Il commença par évoquer la mutation MYD88 L265P bien connue, trouvée chez 90% des patients MW qui déclenche la croissance des cellules malignes via la voie de signalisation Bruton's tyrosine kinase (BTK), la cible d'ibrutinib. Il ajouta également que les mutations CXCR4 sont fréquentes dans la MW (trouvée chez 30% des patients testés) et induit une résistance médicamenteuse à ibrutinib. Le Dr Treon et ses collègues ont évalué la monothérapie ibrutinib chez 63 patients MW précédemment traités et examiné l'influence de mutations MYD88 L265LP et CXCR4 sur les réponses obtenues. Pour la meilleure réponse, les niveaux d'IgM sérique ont baissé de 36,1 à 0,915 g/L, l'hémoglobine est montée de 10,5 à 13,5 g/dL, et l'atteinte de la moelle osseuse a diminué de 60% vers 30%. Les taux de réponse global et majeure furent respectivement de 87,3 % et 68,3%, et le temps médian de réponse était de 4 semaines. Les réponses à ibrutinib étaient influencées négativement chez les patients qui n'ont pas la mutation MYD88 L265P (désignés comme non mutés MY88 ou MYD88 de type sauvage) et chez les patients porteurs de la mutation CXCR4. Au suivi médian de 48 semaines, 80% des patients restaient en traitement sans progression. Les neutropénies (25,4%) et thrombocytopénies (14,3%) furent trouvées plus souvent chez les patients lourdement pré-traités. Une fibrillation auriculaire s'est déclarée chez un patient à antécédents (4,8%). Des saignements liés à la procédure (3,2%) et des épitaxis récurrents (saignements de nez) associés à des suppléments d'huile de poisson (3,2%) furent également notés. Les niveaux d'IgA et d'IgG demeurèrent stables et il ne fut pas constaté d'accroissement d'infections. Le Dr Treon conclut que le traitement ibrutinib chez les patients MW précédemment traités est actif et bien toléré, caractérisé par une amélioration rapide du taux d'IgM sérique et de l'hémoglobine. Cependant, le statut des mutations MYD88 L265P et CXCR4 a un impact sur la réponse du patient MW.

CONSIDERATIONS SUR LE TRAITEMENT DE LA MW

Le Dr Irene Ghobrial, du Bing Center, Dana-Farber Cancer Institute a parlé de l'intégration des inhibiteurs de signalisation dans la MW. Les voies de signalisation IRAK, PI3K/Akt/mTOR, et NF- κ B en aval de MYD88 sont maintenant l'objet d'intenses recherches, en laboratoire comme au chevet des malades. Plusieurs nouveaux essais cliniques évaluent actuellement ces inhibiteurs de signalisation. L'interaction importante entre les cellules MW et

l'environnement médullaire est également ciblée en utilisant des composés qui cherchent à interférer avec les signaux moléculaires des cytokines et chemokines régulant la prolifération, l'adhérence et la circulation des cellules B. Des études pré-cliniques et cliniques ont montré des résultats prometteurs chez les patients MW. Les inhibiteurs de BTK (tel qu'ibrutinib), de PI3K/Akt/mTOR (tel qu'everolimus), de nouvelles générations d'inhibiteurs de PI3K, de CXCR4, de HDAC (tel que panobinostat), et de nouvelles générations d'inhibiteurs du protéasome ont tous amélioré la réponse et la survie sans progression de patients MW. Des combinaisons de ces nouveaux agents biologiques vont certainement améliorer de façon marquée la durée des réponses pour la MW et conduire à une amélioration de la qualité de vie.

Sandra Kanan, NP, du *Bing Center, Dana-Farber Cancer Institute*, fit un rapport sur les caractéristiques cliniques de l'intolérance à rituximab chez les patients MW. Rituximab est un traitement bien connu et souvent utilisé en MW, seul ou en combinaison. Malheureusement rituximab provoque des réactions liées aux perfusions (IRR) et le syndrome de relargage de cytokines constaté le plus souvent au cours de la première perfusion. La diminution d'immunoglobulines comme les IgA et IgG est un effet secondaire non recherché de rituximab, et l'hypogammaglobulinémie résultante est associée à de fréquentes et récurrentes infections symptomatiques chez beaucoup de patients MW. L'équipe du Bing Center a entrepris un examen des dossiers des patients vus au DFCI entre 1996 et 2013 ayant développé une intolérance au rituximab. (hors l'IRR évoquée ci-dessus, constatée lors du premier cycle). Quarante patients MW ont été identifiés comme intolérants à rituximab. Cinquante pour cent d'entre eux n'avait jamais été exposés précédemment à rituximab. ; 53% devinrent intolérants en recevant rituximab seul, 18% en recevant un traitement à base de bortezomib, 15% en recevant un traitement à base de cyclophosphamide, et 8% en recevant bendamustine. Quarante pour cent des patients ont développé une intolérance au rituximab en entreprenant le traitement initial et les 60% restants durant la phase de maintenance. Les effets secondaires les plus courants ayant conduit à un arrêt du traitement rituximab furent la fièvre, des frissons, des gonflements du visage, des essoufflements, de l'hypotension, des douleurs dorsales, des démangeaisons, des douleurs thoraciques, et des symptômes semblables à la maladie sérique. Soixante cinq pour cent des patients ont répondu malgré les phénomènes d'intolérance; 20% ont reçu ofatumumab après avoir développé l'intolérance à rituximab et 87% de ces patients ont toléré ofatumumab sans incident.

Le Dr. Giampaolo Merlini of the *Amyloidosis Research and Treatment Center, Department of Molecular Medicine, University of Pavia*, en Italie, fit un exposé sur le diagnostic et le bilan chez le patient MW ayant une amylose. Le Dr Merlini, un expert mondial de l'amylose, déclara qu'un IgM clonal sous jacent est responsable de l'amylose primaire chez 7% des patients. Les troubles organiques liés à l'amylose (coeur, reins et d'autres organes) constituent des challenges à diagnostiquer et imposent un traitement de ces

patients prédisposés. Les dommages irréversibles qui peuvent résulter d'une amylose imposent un diagnostic rapide et précis. En conséquence, le Dr Merlini présenta une stratégie de détection précoce. La caractérisation des dépôts amyloïdes est une étape clef de la démarche diagnostique. L'amylose IgM-AL est une entité distincte caractérisée par une fréquence accrue d'atteintes pulmonaires et des ganglions lymphatiques, ainsi que des nerfs périphériques et autonomes. Une échelle pronostique standard des stades basée sur des biomarqueurs cardiaques peut être appliquée à l'amylose IgM-AL, mais l'albumine sérique est un facteur pronostique indépendant supplémentaire. Une concentration élevée de chaînes légères libres circulantes est prédictive d'une évolution défavorable. Les patients avec une amylose IgM-AL sont généralement traités avec les régimes développés pour les patients avec amylose non IgM-AL ou pour la MW. Les taux de réponses les plus élevés (70-80%) sont rapportés avec les analogues de purines, les greffes autologues de cellules souches, et le régime combinant bortezomib, rituximab et dexaméthasone. La combinaison bendamustine, prednisone et rituximab est aussi un régime de sauvetage prometteur. Le Dr Merlini a conclu que l'arrivée de nouveaux agents pourrait conduire à des résultats améliorés chez les patients avec une amylose IgM-AL.

Le **Dr Charalampia Kyriakou**, une oncologue très respectée, spécialiste des greffes à l'*University College* de Londres, a fait un rapport sur la programmation optimale des greffes de cellules souches dans la MW. Bien que les greffes de cellules souches aient été fréquemment utilisées dans nombre de cancers du sang, le choix et le moment de cette approche dans la MW restent controversés à de nombreux égards. Le Dr Kyriakou déclara que la conduite d'une étude clinique prospective destinée à comparer les résultats des greffes autologues de cellules souches (ASCT) et des greffes allogéniques (Allo-SCT) dans la MW constitue un challenge, étant donné la nature indolente de la maladie, sa rareté et l'âge habituellement avancé des patients. Les variables vont de la sélection appropriée des patients jusqu'au moment même de la greffe. Des résultats prometteurs ont été observés, principalement dans des études rétrospectives. Une base de données européenne, récemment mise à jour, concernant le rôle des ASCT et Allo-SCT dans le traitement de respectivement 615 et 267 patients MW, a montré que la survie sans progression et le taux de rechute étaient significativement supérieurs pour les patients répondant recevant une ASCT très vite après le diagnostic et après la réponse maximum du traitement de première ligne obtenue. Les Allo-SCT étaient associées à une toxicité élevée, principalement relative aux complications de la maladie du greffon contre l'hôte. Le Dr Kyriakou conclut que la greffe de cellules souches chez les patients MW était une stratégie possible pour les patients les plus jeunes et pour ceux à risque élevé au pronostic sombre. Toutefois elle souligne que les traitements de première intention et les thérapies de sauvetage devraient éviter les toxicités pour les cellules souches (faisant référence aux analogues de nucléosides en particulier)

pour permettre aux candidats à une éventuelle greffe de collecter des cellules souches.

Le **Dr Enrica Morra**, *Niguarda Ca' Granda Hospital de Milan*, en Italie, fit le dernier exposé de cette session sur l'important sujet de la toxicité à long terme de la thérapie MW. Au tout début le Dr Morra exposa que les survenues de seconds cancers hématologiques ou non-hématologiques sont les toxicités à long terme les plus fréquemment rapportées pour la MW. Les agents de chimiothérapie associés avec les plus fortes toxicités à long terme sont les alkylants (comme chlorambucil et cyclophosphamide) et les analogues de nucléosides (comme fludarabine et cladribine). L'effet synergique des dommages produits par la combinaison de fludarabine avec cyclophosphamide ou un autre alkylan peut accroître le risque de transformation en syndrome myélodysplasique/leucémie lymphoïde aigue (MDS/AML). La durée médiane d'évolution vers MDL/AMS est de cinq années. Le pronostic de MDS/AML est généralement médiocre, avec une survie médiane de cinq mois. La transformation de la MW en lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) est aussi rencontrée avec les agents cytotoxiques. L'incidence d'une seconde tumeur solide chez les patients MW traités est particulièrement élevée, en regard des autres troubles lymphoprolifératifs. Ce risque accru est également lié à l'emploi d'agents alkylants. Certains chercheurs ont suggéré que les immunodéficiences liées à la maladie et les dommages à l'ADN liés au traitement puissent beaucoup contribuer à la prédisposition marquée des patients MW aux seconds cancers. La réactivation d'infections virales comme celles de l'hépatite B, du cytomégalovirus, du virus de l'herpès, du virus de la varicelle et du virus de John Cunningham sont constatées et rapportées plus souvent après traitement par une combinaison de rituximab et d'analogues de nucléosides.

SUJETS PARTICULIERS CONCERNANT LA MW

La session finale d'exposés traitait d'un certain nombre de complications moins connues rencontrées avec la MW.

Le **Dr Jean-Paul Femand** de l'Unité Hématologique de l'Hôpital St Louis à Paris, a décrit l'étiologie et les interventions après défaillance rénale dans la MW. Bien que la défaillance rénale soit relativement peu fréquente dans la MW, elle peut néanmoins se produire en raison d'une infiltration tumorale du rein ou parce que de grandes quantités de tout ou partie de l'immunoglobuline monoclonale (IgM) se sont déposées dans les reins. Trois types de manifestations rénales de gammopathies IgM se produisent au cours de la prolifération d'une sécrétion d'IgM : une néphropathie à cylindres myélomateux à chaînes légères qui se caractérise par une précipitation massive de chaînes légères dans les tubules de filtration rénaux (de loin beaucoup moins fréquentes que dans le myélome multiple) ; un dépôt d'IgM monoclonale dans les petits vaisseaux sanguins intra capillaires du rein (un trouble rare qui se manifeste habituellement par une défaillance rénale aigue et des saignements urinaires mi-

croscopiques ; généralement observé dans les cas de niveaux sériques élevés d'IgM et l'hyperviscosité élevée correspondante), et l'infiltration directe du rein par des cellules B malignes (plus fréquente et qui peut provoquer des insuffisances rénales modérées). Le Dr Fermant recommande avec insistance aux cliniciens d'être sur leur garde quant aux complications rénales de la MW car une intervention précoce peut éviter des pertes de fonctions rénales ultérieures. Les patients MW sont souvent âgés, et il est parfois difficile de différencier des dommages rénaux causés par la MW de ceux beaucoup plus communs liés à une hypertension plus ancienne ou au diabète.

Le **Dr Marvin J. Stone** du *Texas A&M College of Medicine*, Dallas, Texas, parla du rôle et de la gestion des cryoglobulines dans les gammopathies monoclonales à IgM. Le Dr Stone rappela aux participants que les cryoglobulines (« cryos ») sont des immunoglobulines sériques ou plasmatiques qui précipitent ou gèlent à des températures inférieures à 37°C et re-dissolvent lorsqu'elles sont réchauffées. Des patients peuvent être asymptomatiques alors que d'autres ont une variété de manifestations cliniques comme le purpura, l'arthralgie, la faiblesse, l'acrocyanose, le phénomène de Raynaud, la gangrène et des dysfonctionnements rénaux. L'étape peut-être la plus cruciale du diagnostic de cryoglobulinémie est la procédure de recueil du sang. Il doit pouvoir être coagulé à 37°C et les globules rouges rapidement centrifugés. La quantité de cryoprécipité sera sous estimée ou complètement perdue si l'échantillon n'est pas collecté à 37°C. Les cryoglobulines de types I et II peuvent être observées dans la MW et peuvent avoir des effets considérables sur la viscosité sérique et provoquer de sévères syndromes d'hyperviscosité. Les cryoglobulinémies de Type I sont causées par l'IgM monoclonale et la sévérité des symptômes est souvent dépendante du niveau d'IgM. Les cryoglobulinémies de type II sont composées de complexes IgM-IgG anticorps-antigène : ces complexes précipitent en raison de leur insolubilité. Le traitement de la cryoglobulinémie de Type I est la réduction du niveau d'IgM par échange plasmatique (plasmaphérèse) et/ou chimiothérapie. Les cryoglobulinémies de Type II répondent habituellement aux corticostéroïdes ou à une chimiothérapie avec cyclophosphamide. Le Dr Stone fit remarquer que l'utilisation de rituximab chez les patients avec une cryoglobulinémie mixte peut conduire au risque de formation de complexe entre IgG et IgM monoclonal et devrait en conséquence être utilisée avec prudence.

Dr. Sigbjorn Berentsen du *Department of Medicine, University of Bergen*, Norvège, recommanda que les hématologues et oncologues distinguent entre premièrement la maladie des agglutinines froides (CAD) qui est une entité clinicopathologique bien définie, et deuxièmement le syndrome d'agglutinines froide (CAS), un syndrome compliquant occasionnellement des infections spécifiques ou un lymphome agressif. Le Dr Berentsen continua en observant que beaucoup de patients CAD sont également classés comme ayant une MW alors que 5% ou moins de patients MW sont également classés comme ayant aussi une CAD.

Une récente étude dans laquelle les échantillons d'aspiration et de biopsie médullaire de 54 patients avec CAD furent évalués par un groupe de pathologistes du lymphome révéla la présence d'un trouble dénommé « Agglutinine froide primaire associée à un trouble lymphoprolifératif ». Ce désordre est distinct du lymphome lymphoplasmocytaire, du lymphome de la zone marginale, et d'autres lymphomes déjà connus comme des entités. Le traitement des CAD a généralement suivi celui destiné à éliminer les clones de cellules B pathogènes. De nouveaux traitements ciblent maintenant l'aspect complément de ce trouble médié par le système du complément

Le **Dr M. Lunn** du *National Hospital for Neurology and Neurosurgery*, à Londres parla du diagnostic et de la gestion de la neuropathie périphérique dans la MW et d'autres désordres liés à l'IgM. Les neuropathies liées à l'IgM sont souvent difficiles à diagnostiquer et encore plus difficiles à traiter. La plus commune des neuropathies dans la MW est provoquée par l'IgM qui réagit et adhère aux anticorps anti-MAG sur l'enveloppe de myéline qui entoure les nerfs. Ce type de neuropathie est caractérisé d'abord par des pertes de sensibilité, de l'ataxie (perte de contrôle des mouvements corporels) à des degrés variables, et occasionnellement un tremblement associé. Actuellement, pour la seule neuropathie, les meilleurs résultats prônent l'emploi d'injections d'immunoglobulines et de rituximab en agent unique. La plasmaphérèse a également été utilisée comme mesure temporaire en attendant d'entreprendre le traitement destiné à résoudre le problème (en d'autres termes la MW). Le Dr Lung avertit les participants que d'autres sortes de neuropathies peuvent également être associées à la MW, dont la neuropathie des petits nerfs, la vascularite (*inflammation des parois de vaisseaux sanguins*, nt) et, rarement, l'infiltration directe du nerf (syndrome de Bing-Neel périphérique).

Le **Dr M. Minnema** du *Department of Hematology, UMC Utrecht*, à Amsterdam, a décrit les caractéristiques cliniques et le traitement du syndrome de Bing-Neel (BNS). Il a été observé depuis 1936, bien que son association avec la MW soit inconnue à l'époque. De nouvelles modalités de diagnostic ont permis ensuite de séparer le BNS en un groupe A de patients (ayant une infiltration du système nerveux central par des cellules malignes et qui comprend la majorité des patients), et un groupe B (sans infiltration tumorale constatée). Il est virtuellement impossible de distinguer les deux types lors de l'examen clinique. Le syndrome de Bing-Neel peut être un syndrome révélateur de la MW, ou celui d'une progression de la maladie sans autre signe de progression de l'infiltration médullaire. Il n'existe pas de traitement reconnu et le pronostic est généralement très mauvais. Des traitements agressifs similaires aux protocoles observés dans le traitement des lymphomes du système nerveux central sont employés et utilisent des agents de chimiothérapie qui traversent la barrière hématoencéphalique (par exemple des doses élevées de cytarabine et de methotrexate) et sont souvent combinés avec une irradiation complète du cerveau ou suivis par une greffe autologue de cellules souches. Le Dr Minnema présenta

pour la première fois une étude portant sur quatre patients MW qui manifestaient le BNS comme syndrome initial et ont été traités avec fludarabine oral combiné à rituximab. Les quatre patients ont répondu, sont encore en vie, et se portent bien. Un patient a rechuté après cinq ans et a de nouveau répondu au même traitement. Le Dr Minnema a en conséquence proposé que les traitements à base de fludarabine soient considérés comme une option pour le BNS, particulièrement pour les patients jeunes et fragiles.

Le **Dr Evangelos Terpos** de la *School of Medicine, University of Athens*, Grèce, fit un exposé sur les rares coagulopathies et syndrome de Willebrand acquis dans la MW. Beaucoup de patients peuvent connaître des problèmes de saignements. Le syndrome de Willebrand acquis (AvWS), les anomalies de fonctionnement des plaquettes dues à l'IgM, le déficit en facteur X, les anomalies de fonctionnement de la fibrine, les anticoagulants circulants et les thrombocytopénies peuvent tous prédisposer les patients MW aux hémorragies. Le syndrome d'hyperviscosité aggrave encore les problèmes de saignement observés dans la MW. Le facteur de Von Willebrand (vWF) joue un rôle clé dans l'hémostase primaire (arrêt des saignements). Le Dr Terpos et ses collègues ont évalué l'importance pronostique du niveau des antigènes vWF dans le sérum de 42 patients MW symptomatiques non traités. Ceux ayant un niveau élevé de vWF (vWF Ag \geq 200U/dL) ont eu une survie sans progression médiane de 12 mois comparés à 63 mois pour les patients ayant des niveaux d'antigènes plus bas (vWF Ag $<$ 200 U/L). Le Dr Terpos conclut que les niveaux d'antigènes vWF sériques sont des marqueurs pronostiques importants dans la MW.

Le mot final de l'IWWM8 fut réservé au **Dr Morie Gertz** de la *Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic*, Rochester MN, qui parla du rôle de la greffe autologue chez les patients MW ayant une amylose. L'amylose à IgM est rencontrés chez 5% des patients ayant une amylose AL. Dans un examen des dossiers de 590 patients avec amylose, 30 (5%) avaient une protéine IgM monoclonale avec infiltrations médullaires cohérentes et subirent une greffe autologue de cellules souches. Les patients avec amylose étaient significativement plus âgés et avaient une fréquence plus élevée de neuropathies. Il y avait une fréquence plus grande de troubles cardiaques chez les patients avec amylose non-IgM. Il n'y avait aucune différence dans la survie globale entre les patients avec amylose IgM et les patients non-IgM (113 mois contre 117). Quinze des patients avec amylose à IgM ont survécu 5 ans, et 13 ont survécu plus de 10 ans. Le Dr Gertz conclut que le traitement par greffe de cellules souches est efficace et donne des médianes de survie longues pour les patients ayant une amylose à IgM.

CONCLUSION

Je m'en voudrais si je ne mentionnais pas l'incroyable soutien que j'ai reçu dans la préparation de mes deux articles sur l'IWWM8 par des gens merveilleux au *Dana-Farber Cancer Institute de Boston*. Non seulement les Dr Steven Treon et Christopher Patterson ont répondu en temps opportun à mes questions, mais je dois aussi de nombreux remerciements à Phil Brodsky et Robert Manning pour leur accueillante disponibilité et leur activité intense au cours des nombreux congrès IWWM auxquels j'ai assisté dans le passé. Le site officiel de l'Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström (www.wmworkshop.org) est une véritable mine d'informations et un outil bien lubrifié qui continue à fonctionner. J'encourage chacun à visiter le site et creuser un petit peu plus dans les progrès incroyables qui ont été faits en recherche fondamentale et dans les traitements de la MW.

Comme toujours, je réserve mes impressions personnelles pour la dernière partie de cet article. Jusqu'à présent, j'ai assisté à cinq des huit derniers congrès IWWM8 et j'en suis toujours revenu avec un espoir et un optimisme renouvelés. L'Atelier de 2014 fut particulièrement exceptionnel et encourageant. Nous avançons de plus en plus dans la connaissance fondamentale du fonctionnement biologique de la MW, nous sommes en train de réaliser quel est le potentiel des cellules du système immunitaire, nous avons de nouveaux traitements moins toxiques et plus efficaces, et nous sommes souvent traités en ayant un aperçu de ce qui se profile à l'horizon. Le développement continu des thérapies ciblées comme ibrutinib, oprozomib (et d'autres); l'identification de marqueurs génétiques importants comme les mutations MYD88 L265P et CXCR4, et l'émergence de l'immunothérapie en option de traitement – tout ceci me rend naturellement très confiant.

L'IWWMF est un acteur clé de ces avancées importantes. Beaucoup des meilleurs chercheurs dans le domaine de la MW sont soutenus par des bourses de recherche de l'IWWMF, et ils sont prompts à signaler combien les patients MW, en tant que groupe, les impressionnent favorablement. Il apparaît que ces cliniciens et chercheurs considèrent les WMers comme très informés sur ce qui concerne leur maladie et des contributeurs significatifs à l'avancement de leurs connaissances, qu'il s'agisse de participer à des essais cliniques ou de donner au Fonds Recherche.

Là se situe l'espoir, beaucoup d'espoir à l'horizon.

Donnez et participez.

LE COIN DU PRESIDENT

Bonne Année ! Bienvenue en 2015 !



Cette nouvelle année marque un tournant dans ma vie personnelle. Ma mère a presque atteint 2015. Elle aurait eu cent ans. Malheureusement elle nous a quittés mi-septembre, peu après la fête de son quatre vingt dix neuvième anniversaire. Ma mère est née au cours de la première guerre mondiale. Elle se souvenait du chauffage des maisons au bois, des accouchements à la maison, des apprentis,

des pompes à eau, de la conduite de nuit dans la neige avec les pieds sur des bouteilles d'eau chaude en arrivant les pieds sur des glaçons. Chaque fois qu'on lui demandait quel était le secret de sa longévité, elle répondait « Travailler dur ».

A côté de la valeur du travail, elle nous apprit à mon frère et moi quelques leçons de vie très importantes :

- Si vous l'ouvrez, refermez le.
- Si vous le dérangez, remettez le en place.
- Si cela vaut la peine de le faire, faites le correctement.
- Parcimonie et propreté sont proches de la piété.
- Faire partie d'une communauté unie est extrêmement précieux.

Mes parents furent très fiers que leurs fils soient diplômés et réussissent, qu'ils soient indépendants, membres actifs de la société. Mon père mourut à 53 ans d'un cancer du poumon. En conséquence ma mère concevait le cancer comme une sentence de mort. Aussi je l'épargnai, ainsi fut-elle la seule personne dans ma vie privée qui ignora que j'avais la MW.

Je suis le fils de ma mère, aussi comme nous entamons 2015, laissant derrière nous une année 2014 très active et productive, je me réjouis de partager avec notre communauté MW tous les résultats du travail bien fait et ce qui se profile à l'horizon.

Au crépuscule de 2014 nous pouvons voir les progrès certains accomplis vers de meilleurs traitements :

- En Europe, la demande faite à l'Agence Européenne du Médicament par Pharmacyclics, le fabricant d'Imbruvica (ibrutinib), a été acceptée (comme médicament orphelin pour la MW) Pour les patients des USA, la Food and Drug Administration va rapidement approuver Imbruvica en tant que traitement de la MW. C'est la toute première fois qu'un médicament est approuvé pour notre

maladie orpheline et un moment que les WMers attendaient depuis que notre maladie a été initialement diagnostiquée en 1944. L'approbation par la FDA va rendre l'obtention et le remboursement d'Imbruvica plus faciles pour les WMers. Si cette reconnaissance de la FDA marque une étape historique, nous sommes encore loin de l'objectif d'une guérison de notre maladie. Imbruvica ne guérit pas. Imbruvica ne fonctionne pas pour tout le monde, et ne remplacera pas tous les autres traitements sur lesquels nous avons compté jusqu'ici. Mais l'approbation de la FDA sera une preuve tangible que nous progressons en consacrant notre temps et nos attentions à notre maladie orpheline.

- Le nombre record d'essais cliniques ouverts aux WMers montre aussi le temps et l'attention que reçoit la MW. Si le chapitre « Tour d'horizon des nouvelles médicales » de *Torch* contient régulièrement des informations sur les essais cliniques les plus récents, (Voir page 24 de cette édition), vous devriez essayer clinicaltrials.gov/ pour en avoir une liste complète. C'est un site en langue anglaise basé aux USA, couvrant tous les essais cliniques des cinquante Etats et de cent quatre vingt sept pays dans le monde. Tapez seulement « waldenstrom macroglobulinemia » et cliquez. Puis « cochez la case « include only open studies » et cliquez sur « on a map » puis sur la carte de l'endroit où vous vivez pour voir les essais cliniques en cours. Souvenez vous que les essais cliniques sont essentiels pour trouver une guérison, mais qu'ils n'ont de valeur que s'il y a suffisamment de patients MW pour y participer. Alors s'il vous plaît, examinez l'option essais cliniques avec votre médecin.
- Je rentre juste du congrès de l'ASH (*American Society of Hematology*) à San Francisco où le rythme des progrès continue d'accélérer pour notre maladie. Attendez-vous à un article sur les principales nouvelles de l'ASH dans notre prochain *Torch*.

A l'aube de 2015, l'IWFM est plus forte que jamais, avec :

- Un nouveau site web. Nous remplaçons notre ancien site web parce qu'il a été écrit avec un logiciel obsolète et qu'il était devenu difficile et coûteux à mettre à jour. Le nouveau site utilisera des photos de vrais patients MW. Si vous êtes volontaire pour fournir votre photo, contactez s'il vous plaît le webmaster Barry Nelson, sur BarryNelson@alum.MIT.edu. Le nouveau site est conçu pour bien

fonctionner sur téléphones mobiles et tablettes, des équipements qui n'étaient pas en service lorsque notre site précédent a été construit. Vous devriez aussi y trouver plus commodément l'information que vous cherchez.

- Trois nouveaux membres dans le Conseil d'Administration : Gayle Backmeyer, Eileen Frishman, et Barry Nelson. Vous aurez un bref aperçu du profil de ces gens particulièrement compétents dans la prochaine édition de *Torch*. Remerciez chacun d'eux avec moi, pour avoir bénévolement offert leur temps et leur talent.
- Une nouvelle base de données pour le Bureau. Comme notre site précédent, notre base de données était trop ancienne et inefficace. Elle nous coûtait du temps et de l'argent qui aurait pu être mieux utilisé. La nouvelle base de données va nous permettre de travailler plus efficacement. Pour améliorer plus encore notre efficacité, assurez vous s'il vous plaît que nous possédons vos adresses e-mail, date de naissance, date du diagnostic (mois et année ou juste l'année). Si vous n'êtes par certain que nous avons ces informations, s'il vous plaît veuillez nous les adresser par mail, lettre ou contactez Lisa Abbott sur office@iwmf.com ou IWMF, 6144 Clark Center Ave., Sarasota FL 34238 ou (941) 927-4963. Comme pour toutes vos données, ceci restera confidentiel.

A l'horizon :

2015 sera une année capitale pour l'IWMF :

Nous tiendrons notre Vingtième Forum Educatif à Dallas, Texas, du 1^{er} au 3 mai. Voir l'article ci-dessous et page 14. Utilisez la brochure incluse pour vous inscrire ou inscrivez vous sur le nouveau site web. Nous avons une importante réduction dans un bel Hôtel, le *Hilton DFW Lakes Executive Conference Center*. Une fois de plus le tarif est valable pour les trois jours précédant et suivant le Forum Educatif, alors pourquoi ne pas en profiter pour y prendre des vacances ? Mon épouse et moi-même allons descendre ensuite à Austin pour y tester l'actualité musicale. La liste de nos conférenciers est incroyable. Notre conférencier principal, le Dr Kenneth Anderson, est chef de la *Division of Hematologic Neoplasia* du *Dana-Farber Cancer Institute*. Le Dr Lee Greenberger, *Chief Science Officer* (directeur scientifique) de la *Leukemia & Lymphoma Society (LLS)*, fera un exposé sur la nouvelle feuille de route de la stratégie de recherche IWMF/LLS pour la MW. Celle-ci guidera nos réflexions et nos investissements en recherche pour les prochaines années. Elle sera tracée vers la fin mars par dans un groupe de réflexion réunissant quinze des meilleures compétences en recherche sur la MW, le lymphome, la génétique et le cancer. Nous travaillons maintenant à la mise au point de cette réunion de deux jours. Le résultat final sera une stratégie qui indiquera où nous devrions investir au mieux nos ressources pour nous rapprocher de la guérison que nous désirons tous connaître. Au moment d'entamer 2015, il y a une quantité de bonnes nouvelles et de directions prometteuses. Ma mère serait fière de nous tous.
Bonne santé et joyeuse année nouvelle !

Carl

IL EST TEMPS DE PREVOIR VOTRE FORUM EDUCATIF 2015 !

Cette année marque le vingtième Forum Educatif IWMF, et nous souhaitons que vous nous rejoigniez pour cette occasion très spéciale du 1^{er} au 3 mai, à Dallas, au Texas. Notre thème pour le Forum de cette année sera *Imaginons la guérison – Défilé de l'espoir*, et l'IWMF projette plusieurs événements pour célébrer cet anniversaire.

En plus des activités éducatives et sociales offertes au Forum, nous espérons que vous profiterez de tout ce qu'il y a à voir et à faire dans la région de Dallas. Voyez l'article qui suit « Dallas-Ft.Worth (DFW) dit Bienvenue, IWMF ! » pour vous aider à débiter vos projets !

Nous avons négocié un prix spécial de \$127 par jour au *Hilton DFW Lakes Executive Conference Center* à *Grapevines*, Texas, qui est commodément situé près de l'aéroport Fort Worth de Dallas. L'hôtel est situé dans un cadre qui ressemble à un centre de villégiature, avec des pistes pour marcher, courir, monter à cheval ; avec piscines extérieure et intérieure ; des installations pour pêcher, jouer au tennis et au golf ; et un centre de spa et de mise en condition phy-

sique. Pour réserver, 817- 410-6795 ou Toll-Free 800-984-1344 et surtout mentionnez "IWMF" pour obtenir le tarif spécial. OU allez sur www.hilton.com/en/hi/groups/personalized/D/DFWAHHF-4WM-20150430/index.jhtml?WT.mc_id=POG pour obtenir des informations générales sur l'hôtel et effectuer des réservations en ligne.

Nous avons le plaisir d'accueillir le Dr Kenneth Anderson du Dana Farber Cancer Institute pour le discours d'ouverture du Dîner de Bienvenue du vendredi soir. Le Dr Lee Greeberger de la Leukemia & Lymphoma Society sera un invité spécial du dimanche pour parler de la nouvelle feuille de route de la stratégie de recherche IWMF/LLS pour la MW. Les autres thèmes de notre programme comprennent :

- J'ai été diagnostiqué MW – Et maintenant qu'est-ce qui se passe ? – Dr Joseph Mikhael, Mayo Clinic.

- La MW familiale - Dr Mary Lou McMaster, National Institutes of Health
- J'ai besoin d'un traitement – Traitements de première ligne et effets secondaires - Dr Larry Anderson, University of Texas Southwestern Medical Center
- Ma MW est de retour – Traitements en cas de rechute ou si réfractaire - Dr. Sheeba Thomas, MD Anderson Cancer Center
- « Le Jardin parle » actualisé – Dr Morie Gertz, Mayo Clinic
Comment les cellules B travaillent et parlent entre elles - D. Stephen Ansell, Mayo Clinic
En exploitant les cellules T tueuses - Dr Julie Nielsen, Deeley Research Centre, Canada
Oncologie intégrative - Dr Claudia Harsh, Baylor Charles A. Sammons Cancer Center
- Paysage génomique de la MW – Dr Zachary Hunter - Dana-Farber Cancer Institute
- Thérapies ciblées de la MW - Dr. Steven Treon, Dana-Farber Cancer Institute
- Les « questions brûlantes » au sujet de la MW - Dr. Morie Gertz, Mayo Clinic

Nous offrirons encore plusieurs sessions en petits groupes sur les traitements et d'autres sujets d'intérêt, de façon à ce que vous ayez l'opportunité d'entrer en contact avec vos amis WMers dans un cadre informel. Le Forum est aussi une chance de rencontrer des experts de la MW et de leur poser des questions. Comme toujours, notre jury si populaire « Demandez au Docteur » sera modéré par le Dr Robert Kyle et se tiendra le dimanche matin.

Les leaders des groupes de soutien auront l'opportunité d'assister à un atelier d'une demi-journée à l'hôtel, le 30 avril, organisée par Marcia Klepac, coordinatrice des groupes de soutien. Traditionnellement, le dîner du samedi soir de notre Forum était à votre charge. Alors que ceci ne changera pas, nous vous offrons la possibilité de réserver pour une option « *Saturday Night Texas Barbecue Buffet* » de 19 à 21 heure, au Bonnie & Clyde's Restaurant de l'Hôtel. Le coût en est de \$18 par personne, boisson, taxes et service compris, un bar payant étant par ailleurs disponible.

Consultez notre site web à www.iwmf.com ou utilisez le bulletin inclus dans cette édition pour vous inscrire au Forum Educatif et au buffet optionnel. Profitez de notre prix spécial de réservation au taux de \$199, offert jusqu'au 1er avril 2015.

Je suis impatient de vous voir à Dallas !

DALLAS-FORT WORTH (DFW) DIT "BIENVENUE IWMF"

Dr Lawrence Cottle

"Howdy, y'All !" Oui, le Texas est connu pour sa gentillesse et son accueil. Naturellement, « Texas » vient de l'Indien Caddo « tejas » qui signifie « amis » ou « alliés », et vous allez en faire l'expérience en venant ici !

La région de Dallas-Ft. Worth est la quatrième plus grande zone métropolitaine des Etats-Unis, qui abrite 6,6 millions d'habitants et augmente de 2.000 par semaine. « Grande, animée, en pleine effervescence, dans une ambiance professionnelle » sont les qualificatifs appropriés pour décrire la région, ses habitants et son esprit. Jetons un rapide coup d'oeil au cadre accueillant et divertissant qui vous entourera durant votre séjour.

DALLAS

Se vantant du plus grand district d'art urbain des USA, Dallas possède aussi le plus grand réseau de tramway, DART (Dallas Area Rapid Transit). L'une des plus récentes merveilles de cette ville resplendissante est le Klyde Warren Park, un parc touristique du centre ville ouvert en 2013 près d'Arts District. Le parc est visible à l'arrière plan de "Sites & Attractions" dans la rubrique "Things To Do" du site www.visitdallas.com, et vous pouvez voir une série de vidéos révélatrices si vous cliquez sur

le bouton « About ». Le Perot Museum of Nature and Science et le George Bush Presidential Museum ont également été ouverts en 2013.

Tant de choses à voir et faire – regardons-en quelques unes. Visitez le Dallas World Aquarium et le Dallas Arboretum pour un coup d'oeil étendu et enrichissant sur la nature. Par contraste, Dallas abrite aussi en centre ville le Sixth Floor Museum à Dealey Plaza, au cœur du *West End Historic District*. Ce secteur fut, le lieu de l'assassinat du Président Kennedy et il préserve l'histoire des événements de ce jour et de cette semaine tragique. Le très vaste Dallas Museum of Art et le Nasher Sculpture Center adjacent sont situés dans l'Arts District. Les arts sont florissants à Dallas, avec les splendides Morton H. Meyerson Symphony Center, le AT & T Performing Arts Center, et le Dallas City Performance Hall. La Trammel and Margaret Crow Collection of Asian Art est unique et attachante. Vous ne voudrez pas manquer de visiter autant de ces lieux qu'il vous sera possible !

Au centre ville sont également situés le Reunion Tower Geo-Deck et l'Underground Tunnel and Sky Bridge System, tous offrant des vues uniques au dessus et au dessous du sol. Le Dallas Holocaust Museum est tout près.

En bordure du centre ville se trouve quelque chose de différent : le Medieval Times Dinner and Tournament venues offre un retour dans le passé. Et si vous voulez vraiment plus d'émotions diversifiées, visitez Six Flags over Texas dans le proche Arlington.

FORTH WORTH

« Ville des Cowboys et de la Culture », l'éblouissant centre ville de Forth Worth a récemment été qualifié de « meilleur centre ville de la nation ». Au cœur de l'un des secteurs les plus sûrs et propres des USA, se trouve Sundance Square. Ce quartier de trente cinq blocs offre une diversité de galeries, restaurants, boutiques et salles de spectacles. Tout près se trouve le Bass Performance Hall, dédié à la musique classique, aux arts et à d'autres loisirs.

Mais ce n'est qu'un début. Les vitrines de "Things To Do" sur le site www.fortworth.com présentent les sites, musées et galeries, magasins, les arts et plus encore. Quelques uns des plus beaux musées sont l'Amon Carter Museum of American Art et le Kimbell Art Museum (appelé par certains "l'American Prado Museum"). Découvrez la "Western experience" dans le Stockyards National Historic District et le Cowtown Coliseum. Et le Ft. Worth Museum of Science and History possède une excellente variété d'expositions, depuis Energy Blast jusqu'au Cattle Raisers Museum et à l'Omni Theatre IMAX Dome, unique dans son genre.

On peut trouver les descriptions de ces si nombreux lieux à visiter et choses à voir et faire sur les sites respectifs de toutes ces grandes cités du Texas !

GRAPEVINE

Peut-être ne désirez vous pas vous aventurer trop loin du Hilton DFW Lakes Executive Conference Center mais désirez vous voir quelque chose de différent ? Que penseriez-vous de Grapevine Mills Mall, un gigantesque centre commercial situé à seulement dix-douze minutes de marche de l'hôtel ? Voyez pour les détails : www.grapevinetxonline.com/grapevine-mills-mall.

En voulez vous plus ? Alors visitez le Gaylord Texan Resort and Convention Center, à cinq minutes de conduite de l'hôtel. L'Atrium est gigantesque, avec plusieurs restaurants, des boutiques, d'autres loisirs. Vous serez frappé d'admiration par les dimensions de cet endroit, une expérience inoubliable. Pour un aperçu préalable, allez sur www.gaylordtexas.com www.grapevinetexasusa.com pour un large survol de Grapevine.

Venez tous ! Où que vous alliez durant votre séjour, vous serez accueilli dans le style Texan.

Le Dr Cottle fut le co-fondateur du *North Texas WM Support Group (Dallas-Ft. Worth area)* au début 2004, avec le regretté *Jerry Fleming*. Il vit à Dallas depuis plus de 20 ans et continue de travailler à temps partiel, avec sa compétence de *Doctor of Chiropractic*, en tant que *B.E.S.T. practitioner* (bioenergetic synchronization technique, technique de synchronisation bioénergétique, nt). Il attribue à cet entraînement particulier et à un soutien traditionnel accompagnant les soins traditionnels, le fait de l'avoir aidé à « améliorer significativement un état de MW agressive », et sa santé actuelle est « très proche de la normale ».

L'IWMF INAUGURE LE PRIX DU JEUNE CHERCHEUR

Un programme récemment mis en place par l'IWMF offre aux jeunes chercheurs de participer à l'Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström organisé une année sur deux et dans des endroits différents par le *Bing Center of the Dana-Farber Cancer Institute*. Dénommé Prix du jeune chercheur (*Young Investigator Award*) (YIA), ce programme offre les frais de transport et de logement pour la durée de l'Atelier. Le YIA est ouvert aux jeunes chercheurs déjà engagés sur des projets concernant la MW. Le programme continuera à coïncider avec les futurs Ateliers, pour que ce soutien des experts de demain assure dans le futur la poursuite des progrès récemment enregistrés dans la recherche sur la MW.

Dans cette première année du programme, quatre Jeunes chercheurs lauréats (YIAs) sélectionnés sur la base de résumés soumis et sélectionnés par le Comité Scientifique IWWM8, vinrent à Londres et participèrent à l'IWWM8. Les YIAs pour 2014 étaient : Julie Nielsen, PhD (Canada); Eric L. Smith, MD, PhD (USA); Jaimal Kothari, MD (UK); et Jonas Paludo, MD (USA). Le financement a été assuré par l'IWMF en commun avec nos organisations affiliées au Canada (WMFC) et le Royaume Uni (WMUK). Nos remerciements vont aux membres du Comité Scientifique IWWM8 pour leur participation et à Christopher Patterson du Bing Center qui a organisé le voyage des lauréats.

Ce numéro de Torch débute une série d'articles présentant chacun des YIAs. Poursuivez votre lecture pour rencontrer le Dr Julie Nielsen et apprendre au sujet de la recherche innovante sur les cellules T qu'elle conduit au Trev and Joyce Deeley Research Centre de la *British Columbia Cancer Agency* à Victoria, Colombie Britannique, Canada.

PRESENTATION DE LA JEUNE CHERCHEUSE LAUREATE JULIE S. NIELSEN, PHD

Comme raconté à Penni Wisner



Le Dr Nielsen était l'un des quatre chercheurs lauréats du Prix des Jeunes Chercheurs participants à L'IWWM8, l'Atelier International IWMF sur la macroglobulinémie de Waldenström tenu à Londres en août 2014. Le prix est parrainé par l'IWMF et la WMFC, Waldenstrom Macroglobulinemia Foundation of Canada. Le Dr Nielsen est actuellement Chercheur Associée au Trev and Joyce Deeley Research Center de la British Columbia Cancer Agency de Victoria, Colombie Britannique.

« Dans le Secondaire, le professeur de biologie m'a enthousiasmée avec les cellules et la génétique » dit le Dr Nielsen en réfléchissant à ce qui l'a menée à une carrière de généticienne médicale. « A l'Université, j'ai trouvé que c'était la génétique qui présentait le plus d'intérêt pour moi ». Cet intérêt précoce l'a menée à un PhD (*doctorat de recherche délivré par une université*, nt) en génétique médicale de l'*University of British Columbia* en 2006 : « Ma thèse de doctorat concernait la façon dont se développe le système sanguin, et j'ai également fait de la recherche sur le cancer du sein ». Lorsque vint le temps de chercher un poste, le Dr Nielsen combina son intérêt pour le système sanguin avec celui qu'elle portait de longue date à la génétique et au cancer, une combinaison qui la prédisposait pour entrer au laboratoire du Dr Brad H. Nelson au *Trev and Joyce Deeley Research Centre*. La recherche du Dr Nelson porte sur le rôle du système immunitaire dans le cancer ovarien ; il utilise spécifiquement des cellules du système immunitaire appelées cellules T pour identifier puis détruire les cellules cancéreuses. Il a aussi étendu ses recherches pour vérifier si les cellules T peuvent être dirigées pour détruire les cellules cancéreuses dans le lymphome. Comme le dit maintenant le Dr Nielsen « Quand j'ai entendu parler de la façon dont le Dr Nelson travaillait, utiliser le système immunitaire m'a paru une bonne stratégie, une stratégie très prometteuse ».

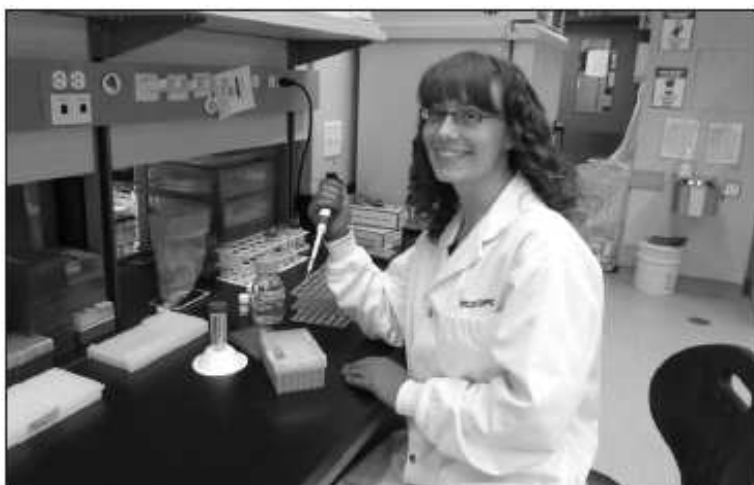
Elle est arrivée au bon endroit au bon moment. « Juste au moment de mon arrivée au labo, un nouveau projet était envisagé. Le Dr Nicol MacPherson, l'oncologue du patient MW Bruce Shepp, avait approché le Dr Nelson en suggérant de rechercher le rôle potentiel des cellules T du système immunitaire dans la MW ». Le Dr Nielsen avait eu le choix entre divers autres projets du labo, ou de diriger ce nouveau travail sur la MW. « J'ai aimé l'idée de partir depuis le début : recruter des patients, collecter les échantillons de tissus, diffuser l'information auprès des médecins pour encourager les patients. » Durant les sept dernières années, elle a dirigé le laboratoire de recherches sur le lymphome (avec une attention particulière pour la MW) sous la supervision du Dr Nelson. Mr Shepp, le patient MW, apporta les fonds initiaux, et en 2014

le Dr Julie Nielsen reçut une bourse de recherche de l'IWWMF afin de poursuivre ses investigations sur une thérapie de la

MW basée sur le système immunitaire. Le classement du centre de recherche sur le lymphome au sommet de la *British Columbia Cancer Agency* offre beaucoup d'opportunités au Dr Nielsen d'interagir avec les patients comme d'en recruter de nouveaux pour ses projets de recherches. « Nous avons plus de 100 patients dans notre étude. Chaque année ils viennent donner un échantillon de leur sang. Je réponds chaque fois à leurs questions et leurs interrogations sur nos recherches. Leur parler me motive à poursuivre le travail ».

Lorsqu'on lui demande comment elle se détend pendant son temps libre, le Dr Nielsen répond : « En réalité j'adore mon travail, alors je travaille trop ! Je ne suis pas très stressée par mon travail car j'ai fait de la recherche depuis quatorze ans maintenant et je sais que les expériences ne réussissent pas toujours. Mais j'adore la randonnée. Il y a un tas de montagnes à proximité, et le littoral est proche aussi. Et j'aime la musique, de tous les genres. « Voyager est une grande passion. Je n'aime pas rester en place, aussi je ne reste jamais à la maison quand je dispose de deux ou trois jours de temps libre. »

Les parents et grands-parents du Dr Nielsen, (tous Canadiens) ont inspiré son envie de voyages. « Lorsque j'étais enfant,



Le Dr Nielsen dans son laboratoire du Research Deeley Center de la British Columbia Cancer Agency

notre famille effectua beaucoup de voyages en voiture. Mes grands parents se sont joints à nous pour quelques uns, et ont aussi fréquemment rendu visite à des amis en Australie. Mon père était enseignant et il passa une année à enseigner en Australie. Cette année là mon frère et moi y sommes allés à l'école, et nous avons beaucoup voyagé lorsque nous étions là bas.

« Parce que mon époux est pilote, nous avons pu effectuer beaucoup de voyages outremer. Et nous avons pu emmener mes parents plusieurs fois, ce qui nous a donné beaucoup de plaisir. Mes pays préférés ont été l'Islande, l'Italie et la Grèce. Nous n'avons pas été dans un pays particulier pour randonner mais nous avons pratiqué la randonnée plusieurs fois durant nos voyages. Il existe tant de splendides rivages, de cascades, de glaciers et de montagnes que vous manquerez si vous n'y randonnez pas ! » Un autre centre d'intérêt du Dr Nielsen est la photographie. Elle peut ainsi se faire plaisir en multi tâches de la meilleure façon : photographier en voyageant et en randonnant.

Pour résumer ses recherches en termes simples, les laboratoires du Dr Nielsen et du Dr Nelson se consacrent aux cellules T, des cellules du système immunitaire qui ont la capacité d'identifier et détruire les cellules anormales. Chacune des millions de cellules T du système immunitaire de chaque personne transporte un récepteur à sa surface pour identifier les cellules spécifiques étrangères à l'organisme et pour cibler leur destruction, qu'elles soient des bactéries, des virus, ou des cellules mutées qui « ont mal tourné. »

Deux énormes percées se sont produites et ont aiguillonné le cours de la stratégie de recherche du Dr Nielsen. « La première fut de trouver quelque chose qui était partagé par les cellules MW chez la grande majorité des patients, qui puisse être utilisé comme cible pour les cellules T » dit-elle. « Dans les cinq dernières années, il est devenu possible d'identifier les mutations génétiques fréquemment associées à la MW. En 2011 l'équipe dirigée par le Dr Steven Treon du Bing Center au Dana-Farber Cancer Institute a identifié la mutation MYD88 présente chez une grande majorité, peut-être 90%, de patients MW. Cela nous

donna une cible. La seconde percée nécessaire était de découvrir des cellules T capables de reconnaître la mutation MYD88. C'est exactement le type d'analyse que pratique notre laboratoire, et nous avons trouvé ces cellules. Maintenant nous avons notre cible, la mutation MYD88, et quelque chose qui peut la détecter, un récepteur de cellule T qui reconnaît et cible la mutation MYD88. »

Les percées décrites par le Dr Nielsen sont les premières étapes du développement d'une nouvelle stratégie de traitement connue comme « Thérapie Cellulaire Adoptive. » Dans cette stratégie, des cellules T prélevées chez un patient MW sont manipulées pour exprimer le récepteur qui cible la mutation MYD88. Les patients seront ensuite perfusés avec de grandes quantités de ces cellules T manipulées, familièrement dénommées « cellules T tueuses », destinées à reconnaître et détruire les cellules MW dans tout leur organisme.

Revenant sur son expérience Londonienne à l'IWWM8 dont le voyage était financé par la récompense YIA, le Dr Nielsen dit, « L'Atelier m'a offert un large aperçu des recherches internationales actuelles. Cela m'a aussi permis de rencontrer des collègues que je n'aurais jamais connus en face à face, ainsi que des collaborateurs potentiels. J'avais une affiche dans l'Atelier et j'ai brièvement présenté oralement les données des recherches préliminaires qui m'ont valu de gagner la nouvelle bourse co-fondée par IWMF/WMFC.

« La bourse va financer tous les travaux de laboratoire nécessaires avant de tester la stratégie en essais cliniques humains. Nous estimons que ces expérimentations exigées par la FDA prendront environ deux années. Tout cela nous enthousiasme. Cela nous donne l'espoir que nous allons vraiment pouvoir aller de l'avant avec cette nouvelle stratégie. »

« En utilisant les Cellules T Tueuses » est le titre de la présentation que fera le Dr Julie Nielsen lors du Forum Educatif IWMF 2015 tenu à Dallas-Fort Worth, du 1^{er} au 3 mai.

DANS LA LUMIERE DE LA TORCHE UN WMER ACHEVE LE MARATHON 2014 DU CORPS DES MARINES

Nick Stinson

Le 27 mars 2013, Konnie Stinson, 43 ans, réussit à s'inscrire au *Marine Corps Marathon* prévu pour le mois d'octobre suivant, se mettant en situation d'atteindre un but qu'elle poursuivait depuis plusieurs années. Il y avait cependant un petit souci : Konnie ne se sentant pas bien depuis plusieurs semaines, avec des essoufflements, maux de tête et étourdissements. En quelques semaines – et juste avant le second anniversaire de son fils – elle allait être diagnostiquée de la macroglobulinémie de Waldenström.



Konnie Stinson en pleine forme après 11 miles dans le Marine Corps marathon de Washington, DC, le 26 octobre 2014.

Avec un taux d'IgM atteignant les 40g/L et une infiltration médullaire s'élevant à 90%, son médecin débuta immédiatement le traitement par plasmaphèreses et chimiothérapie. L'été 2013 posa de nombreux défis, car elle devait gérer la combinaison des symptômes de la MW et des effets secondaires de la chimiothérapie. Néanmoins Konnie continuait à espérer courir le marathon en octobre. Au début d'août elle dut cependant admettre que ce ne serait pas possible. Interrogée sur le souvenir de ce moment de vérité, Konnie dit, « Ce fut terrible – Je

croyais m'être préparée, mais au téléphone, j'ai craqué et pleuré avec la dame du marathon. Elle m'offrit l'encouragement suivant : « Hey, regarde les choses autrement : tu vas avoir une année de plus pour t'entraîner » Konnie acheva ses traitements en novembre 2013, obtenant une réponse partielle, mais de faible durée. L'étape suivante fut de poursuivre un traitement de maintenance, d'abord avec rituximab puis avec le (récemment introduit) nouvel arrivé ibrutinib. Sa réponse à Ibrutinib fut excellente, mais elle éprouva de sérieux effets secondaires qui l'amènèrent à abandonner le médicament en avril 2014. De nouveau sa numération globulaire prit la mauvaise direction.

Avec son époux Nick, Konnie assista au Forum Educatif IWMF de Tampa fin mai. C'était une opportunité rare de sortir de leur vie trépidante, et ils trouvèrent le temps de discuter de comment elle pouvait supprimer certains des barrages qui se trouvaient sur la voie menant au marathon. « J'étais conscient qu'elle prenait un gros risque émotionnel - elle serait dévastée si elle ne pouvait participer à cette course » dit Nick en évoquant ces jours là. « Et les compli-

cations de sa MW pipaient les dés en sa défaveur, mais j'étais prêt à la soutenir quoiqu'elle décide de faire. »

Peu de temps après leur retour du Forum de Tampa et après consultation de ses médecins, Konnie décida début juin de reprendre le traitement une fois de plus. De cette décision et ce qu'elle signifiait pour son désir de marathon, elle dit maintenant : « J'allais courir le marathon quoi qu'il en soit – il n'y avait pas d'autres options. Mon report de 2013 n'était valable que pour un an seulement et maintenant les inscriptions se font par tirage au sort – ce qui signifie que je peux ne pas y parvenir la prochaine fois. J'allais courir en 2014. »

C'est à ce moment de son parcours que sa solidité et sa détermination se manifestèrent de façon évidente. Elle rejoignit un groupe d'entraînement qui allait s'exercer les vendredi soir et dimanche matin. Commencant au début de juillet, elle allait recevoir sa chimiothérapie tous les jeudi, et se retrouvait dehors courant dans la chaleur de l'été du Maine moins de 48 heures plus tard. Chaque semaine elle augmentait progressivement la distance, culminant avec une



Konnie sur la ligne d'arrivée «J'aurais pu continuer à courir»

course de 22 miles mi-octobre. Revenant sur ce que représentait cet entraînement tout en recevant sa chimiothérapie, Konnie dit « C'était bon de pouvoir se concentrer sur quelque chose d'autre, j'étais heureuse d'être dehors en train de courir, alors que je me sentais horriblement mal – J'étais heureuse de ne pas être attachée à une machine de plasmaphérèse. Certains jours furent lents, mais j'avais tellement progressé depuis la première course, lorsque je ne pouvais pas monter une volée d'escalier sans être hors d'haleine. »

Le difficile travail durant l'été fut payant, et elle était prête pour le marathon lorsque arriva octobre. Cependant elle allait devoir affronter un dernier challenge significatif. Durant son dernier parcours long, une semaine exactement avant la course, elle subit un sévère accès de fasciite plantaire. « J'ai eu occasionnellement des poussées de fasciite durant une dizaine d'années, mais celle-ci était de loin la pire – Elle m'empêchait littéralement de marcher. J'étais vraiment furieuse, mais je devais imaginer comment j'allais pouvoir faire la course. » Un spécialiste en orthopédie accepta avec réticence de lui faire une piqûre

d'hydrocortisone dans le pied. Il ne pouvait refuser après qu'elle lui eut raconté le parcours suivi durant les derniers mois. Le 26 octobre 2014, avec huit amis proches et en présence de sa famille, Konnie courut les 26,2 miles du Marathon du Corps des Marines à Washington DC. Lorsqu'on lui demandait ce que signifiait pour elle cet accomplissement Konnie répondait : « Finir était plus important que courir les 26,2 miles (42 km nt). Courir est une activité solitaire pour l'exercice et le traitement, mais ce parcours n'était pas en solitaire. Des prières venaient de tout le pays, j'avais un soutien inconditionnel de tant de gens – entraîneur, diététicien, des gens qui s'occupaient de mon enfant de 3 ans quand c'était nécessaire, des proches dans mon groupe d'entraînement, et ma famille. J'ai senti l'importance de cette communauté pour surmonter n'importe quel obstacle. »

Concernant ce qu'a réalisé Konnie, son admiratif mari Nick en dit cela, « Je lui ai donné une carte quelques jours avant la course pour un dernier encouragement. Cela représentait un *cookie* (petit biscuit avec des éclats de chocolat nt), avec les mots suivants :

Une « Tough Cookie » : (*américanisme signifiant « Dure à cuire », nt*)

1. Une personne avec le bon mélange de douceur et de fermeté
2. Une qui ne s'émiette pas sous la pression
3. Une combattante trop occupée à se botter les fesses pour s'asseoir et pleurer, mais qui sait que c'est bien de faire les deux
4. Une personne qui ne réclame pas d'aide mais qui a des tas d'amis qui feraient n'importe quoi pour l'aider

Je ne vois pas de meilleure façon de résumer l'esprit et la personne de Konnie. Cette description lui va « comme un gant ». (*équivalent en français de l'américanisme « fits to a tee », nt*)

Konnie Stinson est co-responsable du nouveau groupe de soutien IWMF dans le Maine. « Dans la lumière de la Torche » est une rubrique destinée à partager les histoires personnelles de Wallies de tous âges pour illustrer l'état d'esprit et le courage face à l'adversité. Nos pages sont pleines d'histoires de récompenses, d'exploits, de traitements réussis, de nouvelles aventures, de force de caractère. Ne voudriez-vous pas partager les vôtres avec la Torche ? Contactez-nous sur : ariginos@me.com

QUELQUEFOIS

Armand Thomas

Quelquefois, j'oublie. Ce n'est pas une mauvaise chose.

Je vis juste ma vie éclectique, affichant un air sérieux, imaginant des horizons, toujours en mouvement, peu importent les limites.

Le monde a longtemps été mon huître, bien que je n'aie jamais vraiment aimé cette expression, étant végétarien depuis l'âge de onze ans.

J'ai travaillé dans les arts, comme acteur et comme machiniste. J'ai gravité autour de l'industrie du cinéma et suis devenu accessoiriste dans beaucoup de productions très en vue.

Je suis revenu plus tard au théâtre vivant, grimant les échelons pour devenir un joueur clef dans plusieurs créations du Cirque du Soleil.

J'ai fait mes études dans le journalisme. J'ai trouvé un créneau dans un bureau de rédaction et couru après les histoires comme reporter - réalisant même un rêve d'enfance en étant *beat-writer* d'une équipe de la Ligue Majeure de Baseball pour plus de 3 saisons. (*reporter sportif spécialisé dans un ou plusieurs sports aux E.U., nt*)

Pincez-moi, je suis M. Ripley! (*Robert Ripley 1890-1949 fut un très célèbre journaliste sportif, un « Beat Writer » avant le mot. Ses papiers et/ou caricatures furent publiés dans les pages sportives des plus grands journaux de l'époque et la légende dit qu'il recevait plus de courrier que le Président des E.U ! nt*)



Armand Thomas dans la salle Window de Las Vegas, exposant ses photographies prises durant trent années de voyage autour du monde.

Mais surtout, de toutes les choses que j'ai, d'une façon ou d'une autre réussi à accomplir au cours de mes 55 ans, l'art du voyage est indéniablement mon marqueur identifiant.

Je cours le monde pour glaner la connaissance, alimenter mes sens et trouver un but en faisant des photos qui racontent de bonnes histoires.

Je ne suis pas toujours couronné de succès, mais j'essaye - peut-être trop et trop longtemps - sans noter les années qui

filent, ni combien cette passion solitaire vous laisse isolé
Mais je m'éloigne de mon sujet,
Comme j'ai dit, quelquefois j'oublie et je continue joyeu-
sement comme cela.

Et ensuite, il y a des moments où j'arrête et je me souviens.
Des moments où la fantaisie béate se transforme en réalité
pourrie.

Des moments où je ne peux pas soulever mon pied de terre,
ou sortir mon esprit de la benne à ordures. Je me souviens
comment ma vie a changé si dramatiquement depuis
2008, quand j'ai pris la mauvaise voie proverbiale à Albu-
querque (*référence à une réplique de Bugs Bunny dans un des-
sin animé, quand il s'est perdu : « j'aurais du tourner à gauche
à Albuquerque »*, nt) et que j'ai atterri dans Lymphomeville.

Justement, en janvier dernier, par exemple, j'ai enjambé le
Pacifique pour l'Asie du Sud-Est, ayant très envie de me
perdre un peu au Viêt-Nam et au Cambodge.

C'était merveilleux.

Je me sentais solide et un peu euphorique, me faufilant
dans le trafic infernal et me limitant aux vieilles ruines.

Je me suis mélangé avec les gens du pays comme toujours,
mais en restant à l'intérieur de ma bulle hygiénique - tout à
fait prudent avec l'alimentation, l'eau et n'importe quel
signe de malpropreté. Même avant que l'on ne m'ait déclaré
immunodéficient, il y a sept ans, j'ai toujours été strict sur
la propreté. Mon nouvel ordre du monde a simplement fait
grimper l'habitude de quelques crans.

Tout allait bien jusqu'à ...

Lors de mon retour Aux Etats-Unis j'ai rapporté en con-
trebande à la maison un souvenir des plus indésirables.
D'abord, c'était comme du décalage horaire - faiblesse,
mollesse, désorientation. J'ai souvent plaisanté sur le fait
que mon type de vacances est si exténuant, j'exige telle-
ment de moi physiquement, que j'ai besoin de congé pour
me reposer une fois que c'est fini.

Mais ce n'était pas du tout une fatigue ordinaire.

Avec chaque jour, une diminution de ma capacité à mar-
cher. Je pouvais à peine lever un pied pour mettre une
chaussette. Je sentais l'engourdissement de mes orteils
monter dans mes jambes.

J'avais connu la neuropathie auparavant, après une chi-
mio, mais celle-ci était beaucoup plus épuisante. Pas seu-
lement des fourmis, des épingles et des aiguilles, mais des
membres à l'agonie.

J'ai appris dès le début que Waldenström n'était pas un
cancer ordinaire. C'est un déviant retors, fuyant la confor-
mité, faussant la prévisibilité.

“Vous mourrez avec, mais pas de cela,” est l'expression
consacrée

Mais entre ces lignes rassurantes, il y a la dure réalité que
la MW a des « crétins » (« *goonies* » en *américain*, nt)
cachés dans les murs de sa maison hantée.

C'est indolent, bien - vous pouvez lui cogner un grand coup
de marteau sur la tête, quand son vilain museau surgit -
d'habitude, avec un bon espoir.

Et le plus souvent, la vie quotidienne est à peu près nor-
male et nous oublions que nous avons des cellules du sang

défectueuses. Je veux dire, qui n'a pas un défaut ou un
autre ?

Personne n'est parfait, après tout.

Et c'est comme ça que le syndrome de Guillain Barré s'est
faufilé en moi.

Ai-je ramassé une bestiole à Saïgon ? Est-ce que l'air re-
conditionné sur le vol de retour n'était pas un peu cras-
seux ? Nous ne le saurons jamais.

Mais mon système immunitaire, étant instable et quelque
peu stupide, a détecté une infection, ou peut-être des bacté-
ries, un virus ? Quelque chose ... (personne ne pourrait dire
précisément).

Et il a continué d'attaquer, pour me défendre, c'est com-
préhensible.

Mais l'ennui c'est que mon système immunitaire n'a jamais
arrêté d'attaquer, même après que la bestiole, ou quoi que
se soit, se soit tirée au plus vite.

Ce qui s'ensuivit c'est une paralysie systématique du sys-
tème nerveux, attaquant de bas en haut, bloquant d'abord
en bas les moteurs des pieds, travaillant ensuite au-dessus
de la taille, dans les organes, le diaphragme, parfois le
cerveau...

Cà, en résumé, c'est le GBS (le syndrome de Guillain
Barré) : mon propre système se détruisant lui-même.

C'est incurable, mais miséricordieusement réversible, à
moins qu'il ne vous ait tué d'abord.

Au moment où je suis arrivé aux Urgences, je pouvais à
peine marcher et mes bras et mon cou picotaient.

Je ne suis pas un homme croyant, mais je remercie Dieu
pour la médecine moderne.

J'ai eu 5 séances de plasmaphérèse à l'hôpital, suivi par 7
jours de perfusions d'immunoglobulines en continu à la
clinique d'oncologie et beaucoup, beaucoup de physiothé-
rapie.

D'abord, j'ai eu besoin d'un déambulateur pour sortir du lit;
l'exercice a consisté en 2 tours autour du bureau des infir-
mières. Ensuite est venue une canne et finalement, précau-
tionneusement, assez de force pour vaciller en arrière sur
mes propres pieds.

Je me suis bien tiré de 3 mois d'arrêt maladie et des heures
de télévision stupides - mais l'angoisse mentale c'était une
autre chose.

Pendant beaucoup de jours, j'attendais des résultats d'exa-
men, le terme employé par mon médecin le plus récent, un
neurologue, était que j'avais subi le syndrome classique de
Guillain-Barré. Point barre.

Et pas de GBS enveloppé dans une autre maladie - on
parlait d'ALS, MME et d'autres suites de lettres terri-
fiantes.

Chaque fois que les docteurs me disent qu'ils veulent ex-
clure quelque chose de très rare, je suis sur la défensive.

Ma vie a été pleine de raretés - pour le meilleur ou pour le
pire. Honnêtement, je pourrais supporter une autre rechute
qui met du temps à se résoudre. Mais l'attente du verdict
me démôlit, comme si c'était une condamnation à mort ou
le sursis d'un gouverneur.

Ce fut la plus folle, la plus effrayante période. Comment
pourrions-nous jamais nous y habituer, la mauvaise chose

suivante, le revirement inattendu dans l'histoire, même pour des survivants de notre cancer du sang confus et incurable ?

Quand l'appel est finalement arrivé et qu'on m'a dit que j'avais seulement Guillain-Barré, ce fut comme un nouveau souffle. J'ai versé des larmes de joie, une euphorie comme nulle autre, un mélange de pur soulagement et de tristesse profonde.

Oh, comment nous nous émerveillons pour des choses pourtant considérées comme dues - telles que s'asseoir et se lever sans hurler, ou sortir pour aller chercher le courrier. Des petites choses idiotes.

Et des contrastes tellement saisissants : à un moment j'étais en plein entraînement, suant des seaux sur le vélo statique, pendant que mon esprit faisait les plans de mon voyage imminent en Extrême-Orient; le moment d'après, je regarde fixement une pièce à terre, me demandant si l'effort de se pencher pour la ramasser vaut vraiment 20 cents.

Depuis mon diagnostic en 2008, j'ai dansé sur beaucoup d'airs médicaux :

- au diagnostic, mon IgM atteignait 100 g/L, l'hémoglobine était à 5, l'anémie sévère, des transfusions de sang, de multiples R-CHOP
- Au recueil des cellules souches à MD Anderson, infection de vessie développée à cause d'une chimio en consultation externe, auto-administrée à partir d'une unité en sac à dos connectée à mon système sanguin. – j'ai tellement pissé de sang qu'on a mis un cathéter plutôt gros jusqu'en haut de mon wazoo pendant huit jours de tortures atroces.
- la douleur dans mon genou droit ? Non pas : trop de tennis, mais une colonie de cellules MW sur l'os. Radiothérapie.
- quelque chose qui démange sur mon épaule gauche ? Non, pas un lipome (tissu graisseux), mais une autre collection de cellules MW. Radiothérapie
- couronnes dentaires zéro avant le diagnostic; treize à partir de 2014 – surtout dues à la sécheresse buccale, au calcium et aux questions d'immunité.
- fatigue chronique. Faibles niveaux de testostérone. Accès de dépression. Oh, et est-ce que j'ai parlé des accès de dépression ?
- Et puis ensuite, Guillain-Barré.

La vie est aussi précieuse qu'elle est capricieuse.

J'ai appris ça encore et encore dans mes années MW – je maudis souvent ces mots, mais parfois, je les dis avec un sentiment bizarre de gratitude.

Parce que même si Waldenström est arbitraire, cela ne doit pas être sans signification.

Alors que je lutte pour surmonter ma dernière rechute, je me souviens qu'il y a toujours des choses à faire et l'espoir de s'en saisir.

Il est facile de laisser tomber, de vivre dans la crainte de l'aventure indésirable suivante, de céder à la médiocrité et à une existence sédentaire.

Comme on dit : c'est dans les nuits les plus sombres que les étoiles les plus brillantes scintillent; ou, c'est face à l'adversité qu'on découvre sa force de caractère.

Pour sûr, des aphorismes vigoureux, en admettant. Mais hé, j'ai besoin de quelque chose après l'abandon d'Effexor. (*Un antidépresseur*, nt)

S'il n'y a rien d'autre, Waldenström m'a rendu plus capable d'apprécier chaque moment.

Rien n'aiguise la perspective plus que de réfléchir sur sa propre date d'expiration.

Je ne rumine pas sur ce qui est morbide, mais je ne verse jamais non plus allègrement dans la béatitude.

De façon ironique, c'est ce qui m'a contraint de continuer à voyager - malgré les risques d'infections, de microbes, de fatigue et de « pépin de santé ».

Bien sûr, je ne vais pas au devant de la catastrophe; je suis prudent sur où et quand flâner. Je ne mangerai pas dans la rue. Je n'adopterai pas comme animal de compagnie un chat perdu, même s'il est vraiment mignon. Mais je ne me définirai pas non plus dans la perspective inévitable d'une rechute. Je sais que croquemitaine est à l'affût ; en attendant, continuons à avancer sagement.

J'aime rouler sur ma moto Triumph; j'aime jouer au *Hold'em Poker* (Hé, quand venez vous à Las Vegas ?); je fais du sport aussi souvent et aussi durement que je peux et oui, je planifie de faire plus de voyages à l'étranger.

Et je m'asticote vraiment : Qu'est-ce que vous pouvez faire en plus ? Nourrir les sans-abri ? Vous faire avocat pour sauver les éléphants du braconnage? Défendre les droits des femmes athlètes au Moyen-Orient ? Argumenter sur les dangers d'écrire des textos au volant ? Faire un don à l'IWMF et d'autres agences dans notre combat en cours contre le cancer ? Oui et oui et oui pour tout. La vie sur le bord du rasoir peut libérer; elle donne la licence pour agir et le pouvoir de réussir.

Waldenström peut m'avoir fait un croche-pied, mais j'avance toujours, et avec plus de détermination. Quelques semaines après la sortie de l'hôpital et alors que j'étais toujours en train de récupérer j'ai ouvert une exposition à *West Las Vegas Library Gallery*, qui s'appelle "l'Égypte - Photographies de la vie quotidienne".

C'était un hommage que je voulais rendre depuis longtemps à mon pays natal, avec des images que j'ai prises pendant deux visites en 1994 et 2010. Je suis né au Caire, ma famille s'est déplacée au Canada quand j'avais 6 ans et maintenant j'ai récolté une vraie récompense intérieure, en montrant le travail sur mon vieux pays natal au nouveau qui m'a adopté.

En août j'ai reçu une autre heureuse invitation, celle d'être « artiste en résidence » pour 3 mois dans un espace arts et communauté au centre de Las Vegas qui s'appelle le *Window*.

Là, j'ai montré des photographies du monde entier et j'ai dirigé une exposition vidéo thématique, accompagnée de musique vivante.

Une exposition sur "30 ans dans la fabrication," où je me suis moqué de mes présentations.

L'expérience était aussi flatteuse qu'elle était cathartique – faire que je me souviens et que j'oublie aussitôt

Visitez mes galeries de photo et blog à : www.armandthomas.com (Novembre 2014)

ECHOS DE LA TALK-LIST d'IWMF

Jacob Weintraub, MD

Alors que l'automne et l'hiver approchaient, les discussions sur la Talk-List d'IWMF ont continué à se concentrer sur des sujets familiers, des traitements particuliers plus récents et des combinaisons de médicaments. Des discussions fréquentes ont concerné la recherche d'un second avis après que la MW ait été diagnostiquée. Beaucoup de nouveaux participants nous ont rejoints et ont été accueillis par le groupe qui a répondu aux questions, fait des remarques sur les résultats de laboratoire et offert des suggestions pour l'obtention d'un second avis par des experts de la MW, sur tout le territoire.

ARTICLES D'INTÉRÊT GENERAL

Beaucoup de messages postés à IWMF-Talk ne se rapportent pas directement à des nouvelles médicales ni à des recherches sur la MW, mais peuvent proposer des liens avec d'autres sujets médicaux ou des articles plus généraux. Il en est ainsi des expériences de patients avec un cancer, des traitements pouvant intéresser tout le monde, des articles de proches aidants en général, des événements liés à la recherche de fonds, et d'autres articles concernant les médias. Manager d'IWMF-Talk, et également Administrateur d'IWMF, **Peter (Pete) DeNardis** et d'autres postent souvent des messages comportant de tels liens.

Pete nous a fait part de l'article d'un blog intitulé "la Survie au Cancer et les Rides" écrit par une survivante de cancer du sein. Elle écrit : "nous ne devrions pas avoir plus honte de notre âge que les arbres ne sont embarrassés d'avoir beaucoup d'anneaux de croissance. Nous devrions, au lieu de ça, "célébrer" ces lignes. huffingtonpost.com/sarah-thebarge/what-surviving-breast-cancer-at-27-taught-me-about-wrinkles_b_5997756.html

Pete a posté un lien le mardi 14 octobre, sur un sujet d'intérêt public du « Today Show » avec une discussion sur : qu'est-ce qu'il faut dire et ne pas dire quand un ami ou une personne que vous aimez a un cancer. Étaient aussi inclus les conseils d'un psychologue à propos des divers soutiens qui peuvent être apportés. nbcnews.com/id/36090945?launch=56232065&confid=26185044. Un lien vers le blog d'un médecin rappelle brièvement les principales classes de médicaments qui ont été utilisées pour traiter les lymphomes de bas grade depuis les années 1940. Si on se souvient des premiers essais de radiothérapie avec des résultats affreux, il est impressionnant de voir à quel niveau nous sommes parvenus, mais irritant aussi de comprendre à quelle distance il nous faut encore aller. cnn.com/2014/09/immunotherapy-for-indolent-low-grade.html#.VClYPlDXtQ

Wanda H a posté un lien vers un article de KevinMD.com intitulé "7 Façons d'aider Votre Aidant." Ces recommanda-

tions invitent notamment à être honnête avec votre Aidant, à propos de ce que lui ou elle peuvent raisonnablement faire pour vous et ensuite demander de l'aide en conséquence, encourager votre Aidant à faire pour quelque chose de façon indépendante, sans vous, et ne manquez pas de faire savoir à votre Aidant combien vous avez d'estime pour lui, ou pour elle. Cet article est de grande valeur pour nous tous. kevinmd.com/blog/2014/11/7-ways-help-caregiver.html

Wanda a aussi posté un lien concernant une étude réalisée en Allemagne qui a découvert une fréquence élevée de problèmes de santé mentale, principalement dépression et inquiétude, résultant de l'ajustement à un diagnostic de cancer. Les résultats de cette étude ont été publiés dans un bulletin de la Société américaine d'Oncologie Clinique qui inclut aussi des liaisons utiles sur le site Web d'information sur le cancer de l'ASCO pour découvrir aide et soutien. asco.org/press-center/one-three-people-cancer-has-anxiety-or-anxiety-or-other-mental-health-challenges

Pete a posté un lien vers le résumé d'un article concernant la qualité de la vie telle qu'elle est perçue parmi des patients avec NHL, la plupart d'entre eux étant en réalité des patients MW et des membres d'IWMF-Talk. L'article discute "le fait d'être attentif", le stress du diagnostic de cancer et l'expérience de dépression et d'inquiétude et la qualité de la vie pour les personnes qui vivent avec un NHL. <http://www.scirp.org/journal/jct>

Le Dr Jacob Weintraub a posté un article de *Cure Magazine*, "l'Art de présenter de mauvaises nouvelles," qui traite de toutes les émotions qu'une personne éprouve quand elle reçoit un diagnostic de cancer. Un point que l'article souligne est le fait qu'il n'y a pas beaucoup de médecins formés dans ce secteur et il propose un modèle pour former des professionnels médicaux de façons de présenter des nouvelles sensibles aux patients. curetoday.com/articles/The-Art-of-Breaking-Bad-News

Le Dr Jacob a aussi posté un article sur l'augmentation du coût des médicaments génériques comme annoncé dans l'AMA "Morning Rounds" dans une publication récente du *New England Journal of Medicine*. L'étude pointe l'impact d'une moindre concurrence dans l'industrie des médicaments générique. Les prix étaient faibles à cause de la concurrence dans l'industrie et quand la concurrence est moins forte, les prix augmentent. nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1408376?query=TOC

IMBRUVICA (IBRUTINIB)

Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire semble poser question chez plusieurs personnes qui reçoivent Imbruvica, bien qu'il n'y ait

pas une documentation permettant d'affirmer que la fibrillation est directement causée par le traitement lui-même.

John E a annoncé qu'il a pris Imbruvica et que sa MW montrait une amélioration. Cependant, il a développé une fibrillation auriculaire, pour laquelle son cardiologue a prescrit Xarelto et flecainide. Mais quand son hématologue a su que John était traité avec l'anticoagulant Xarelto, il a arrêté l'Imbruvica. Il a été démontré qu'Imbruvica pouvait diminuer les plaquettes sanguines d'une personne; cela peut être une raison pour qu'un patient ne puisse recevoir Xarelto et Imbruvica en même temps.

Michel L a posté qu'il ne pouvait trouver aucune preuve d'une liaison causale entre Imbruvica et une fibrillation auriculaire. Il rapporte qu'environ 5 % de patients prenant Imbruvica développe ce trouble. Il note aussi que la fibrillation auriculaire est plutôt courante parmi les patients plus âgés, donc le fait qu'on la découvre est peut être une occurrence fortuite, étant donné l'âge de beaucoup de patients WM.

Diminution de fréquence du pouls

Plusieurs personnes ont fait part d'une diminution de fréquence du pouls en prenant Imbruvica.

John P a annoncé une diminution tant dans l'IgM que dans ses plaquettes sanguines, qui n'étaient pas inattendues. Mais il a aussi annoncé que la fréquence de son pouls avait diminué jusqu'aux environs de 55 (*battements par minute*) où il s'est maintenu, jusqu'au moment où il écrit. John demandait si quelqu'un d'autre avait constaté la même baisse.

Colin P a annoncé qu'Imbruvica inhibe BTK et BMX/ETK. BMX/ETK est un autre membre de même famille de tyrosine kinase que BTK et elle est fortement exprimée dans le cœur humain. Il a cité une révision de la pharmacologie d'Imbruvica de la FDA qui comprenait un rapport sur la réduction de fréquence du pouls chez des animaux de laboratoire. Cette réduction dépendait de la dose et du temps après l'administration de la dose. Une réduction du taux des impulsions de bien 30 %, comparable avec celui annoncé par John P, a été notée.

Utilisation d'autres médicaments avec Imbruvica

Un grand nombre de discussions ont suivi concernant Imbruvica et l'utilisation simultanée d'autres médicaments qui peuvent affecter la fonction plaquettaire.

Bob K a demandé si Advil est autorisé ainsi que d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec Imbruvica. Plusieurs autres, y compris **Anita L**, ont indiqué que leurs oncologues leur avaient dit que ces médicaments n'étaient pas autorisés avec Imbruvica à cause des risques de saignements.

Pavel I a dit qu'on lui avait recommandé de ne pas prendre d'huile de poisson non plus que de l'aspirine même celle pour bébé, faiblement dosée.

Imbruvica (Ibrutinib) et alimentation La question de l'alimentation pendant le traitement Imbruvica revient de plus en plus souvent puisque de plus en plus de gens ont commencé ce nouveau traitement oral. On en a donc discutée de nouveau.

Sue B a annoncé qu'elle n'a pas eu de recommandation de son oncologue ou du pharmacologue quant à savoir s'il fallait prendre le repas avant ou après avoir pris le médicament. Elle a demandé s'il y avait des restrictions alimentaires.

John P a déclaré que la notice insérée dans le paquet de capsules indiquait que prendre Imbruvica avec l'alimentation augmente l'« exposition » approximativement du double comparée avec la prise du médicament après le jeûne de la nuit. John a choisi de prendre les pilules quand il se lève le matin et il prend le petit déjeuner deux heures plus tard. Il a aussi vérifié avec la ligne d'appel gratuite de la société pharmaceutique – là on lui a dit que manger un pamplemousse ou boire un jus de cet agrume peut multiplier plus de 20 fois « l'exposition ». Dans ce contexte, « l'exposition » semble se référer au niveau du médicament dans le sang.

D'autre part, **Robert K** a déclaré qu'il n'a reçu aucune restriction liée au repas concernant le temps ou concernant l'alimentation, y compris le pamplemousse. **John E** a indiqué les conseils qu'on lui a donnés : il devait prendre Imbruvica deux heures après un repas ou une demi-heure avant un repas. **Reggie A** a aussi déclaré que son spécialiste MW lui a dit que le médicament peut être pris avec ou sans alimentation, mais il a exclu pamplemousse et orange amère, seulement qu'il devrait prendre les pilules chaque jour à la même heure. Reggie répond bien au traitement, il obtient une réponse importante.

FLUDARABINE

Bien que fludarabine soit un traitement moins utilisé maintenant qu'il y a même cinq ans, il reste un sujet toujours discuté périodiquement.

Kevin B a posté qu'il avait une gammopathie monoclonale IgM avec une neuropathie dans les pieds et des symptômes très significatifs. Il a eu des infusions de Rituxan en 2014 et ensuite des injections d'IVIG sans beaucoup de résultats. Ses médecins ont recommandé fludarabine, seul ou combiné avec Rituxan. Kevin a demandé quelles expériences d'autres avaient eu avec fludarabine, particulièrement l'effet sur la MW et les effets secondaires du médicament. **Hank S** a suggéré à Kevin de demander un deuxième avis, puisque fludarabine a, potentiellement, des effets secondaires significatifs.

Le Dr Tom Hoffman a déclaré que diminuer l'IgM améliore la neuropathie et qu'une neuropathie sévère devrait être traitée agressivement. Fludarabine est un grand médicament qui favorise l'amélioration significative de la MW, mais elle peut aussi avoir des effets secondaires sévères. De plus, chez les personnes traitées avec fludarabine il y a un risque augmenté de transformation de la MW en un lymphome plus agressif. Fludarabine n'est plus utilisée habituellement en traitement de seconde ligne après un seul échec de traitement. Docteur Tom a aussi recommandé un deuxième avis.

Julie D a annoncé qu'elle a commencé le traitement avec fludarabine et Rituxan, après consultation avec le Dr Treon au Dana-Farber. Ses indications comprenaient une lymphadénopathie volumineuse, une lésion lytique de la mâ-

choire et une lésion rénale. Étant donné sa situation et la consultation avec le Dr Treon, Julie était à l'aise avec cette combinaison de médicament. Après cinq mois de traitement, son adénopathie a été significativement réduite tandis que la lésion lytique était inchangée. Son IgM a aussi baissé, son hémoglobine a augmenté et elle n'a pas annoncé d'effets secondaires significatifs.

Tim B a indiqué une réponse semblable à la combinaison fludarabine-Rituxan. Le fludarabine l'a rendu légèrement nauséux et lui a donné des symptômes pseudo-grippaux pendant quelques jours. Son IgM a diminué ainsi que son pic et son hémoglobine est redevenue normale. Sa réponse a continué pendant cinq ans. Cependant, Tim a aussi suggéré un deuxième avis pour prendre une décision plus informée pour un nouveau traitement avec fludarabine.

BENDAMUSTINE

Finalement, il y a eu une discussion à propos de bendamustine.

Leon M a posté une question à propos d'un article trouvé dans le précédent *Torch* : les dernières Directives de Traitement du réseau du cancer américain (NCCN) pour la MW ont été modifiées pour inclure bendamustine comme un régime potentiellement toxique pour les cellules souches. Leon cherchait plus d'information à ce propos. Le List Manager et Administrateur IWMF **Peter DeNardis** a indiqué qu'il fallait aller directement sur le site Web

NCCN (<http://www.nccn.org>) et créer un compte pour obtenir cette information. C'est un processus assez facile et qui n'aboutit pas à une augmentation des courriers électroniques indésirables.

Une autre question sur bendamustine est venue de **Donna O**. Elle a achevé six mois de traitement avec bendamustine et Rituxan. Cependant, quatre mois après la fin du traitement, elle avait une diminution significative de son hémoglobine et elle a été diagnostiquée d'une anémie hémolytique auto-immune. Donna s'est demandée si cela pourrait avoir été déclenché par bendamustine.

Ron T a répondu qu'il avait développé une anémie hémolytique auto-immune chaude après un deuxième cycle de fludarabine et avait noté que fludarabine partage quelques caractéristiques moléculaires avec bendamustine. Puisque l'anémie hémolytique auto-immune résultant de fludarabine est bien documentée dans la littérature, il est possible que l'anémie hémolytique de Donna ait été déclenchée par son traitement avec bendamustine.

BONNE ANNÉE À TOUS

Il est certain qu'il y aura des discussions sur l'IWMF-Talk au cours de l'année 2015. De nouveaux membres nous rejoindront, de nouvelles informations seront publiées et partagées et les expériences quant à chaque aspect de la MW seront présentées et discutées. Rejoignez-nous! Vous êtes tous les bienvenus !

TOUR D'HORIZON DES NOUVELLES MEDICALES

Sue Herms, membre du Conseil d'administration d'IWMF

Ibrutinib (Imbruvica) à l'étude par la FDA pour son approbation dans la MW - Janssen Research & Development et son associé stratégique, *Pharmacyclics Inc.*, annoncent qu'ils ont soumis à la FDA (*Organe américain de certification des aliments et des médicaments*, nt) la demande pour une application supplémentaire d'ibrutinib (imbruvica) pour le traitement de la MW. Si elle est acceptée, ce sera le premier traitement approuvé pour la MW.

Janssen et Pharmacyclics continuent le développement clinique pour Imbruvica, y compris un essai de phase III qui débute pour plusieurs populations de patients qui incluent la MW.

Pharmacyclics demande une extension pour Ibrutinib (Imbruvica) aux patients MW en Europe - En attendant, Pharmacyclics a annoncé l'acceptation d'une demande d'application de type II pour ibrutinib (Imbruvica) par l'Agence de Médicaments européenne (EMA) pour étendre l'utilisation du médicament au traitement de patients MW en Europe. Si l'application était acceptée, ibrutinib serait le premier médicament spécifiquement autorisé pour la MW. L'EMA est comparable à la FDA aux Etats-Unis, bien qu'elle fonctionne comme une agence scientifique décen-

tralisée (et non une autorité régulatrice) de l'Union européenne.

Une nouvelle stratégie pour le vaccin de la grippe en cours d'examen pour la MW et les troubles apparentés - Le *Yale Cancer Center* a débuté un essai clinique pour examiner une nouvelle stratégie de vaccination de la grippe chez des patients avec la MW ou d'autres maladies des plasmocytes. L'étude est appelée SHIVERING (*Study of High-dose Influenza Vaccine Efficacy by Repeated dosing in Gammopathy patients*). Dans cette étude, une première dose élevée de vaccin de la grippe sera administrée suivie par une seconde dose de rappel, également élevée, un mois après. Le vaccin de la grippe de dose élevée a été approuvé en 2009 par le FDA pour l'utilisation chez les personnes âgées de 65 ans ou plus. Le but de l'étude est d'inscrire 100 patients, indépendamment de l'âge, qui n'ont pas encore reçu le vaccin de la grippe pour cette saison et d'évaluer l'efficacité de vaccinations répétées de ce vaccin. Le numéro d'identification de l'expérimentation clinique est NCT02267733.

Rapports d'étude britannique du régime de conditionnement BEAM pour la greffe autologue chez des patients MW. - Le *Department of Haematology at University*

College London Hospitals NHS Foundation Trust a fait un rapport sur son expérimentation du régime de conditionnement BEAM avant la greffe de cellules souches autologues chez des patients MW. BEAM est composé de quatre médicaments : carmustine, etoposide, cytarabine et melphalan. L'étude a annoncé un taux de survie global de 88 % après un an de suivi post-greffe, avec un faible niveau de toxicité et aucune affection maligne secondaire annoncée.

Etude d'observation sur la MW et les maladies autoimmunes associées- le *Department of Internal Medicine at the University of Connecticut* à étudié les maladies inflammatoires ainsi que les maladies liées au système immunitaire qui sont associées à la MW. Cette petite étude a observé 12 patients MW, 58 % avaient documenté des troubles autoimmuns. Parmi ces patients, 57 % avaient plus d'un désordre autoimmun. Les troubles identifiés comprenaient la thyroïdite d'Hashimoto, l'anémie pernicieuse, la thrombocytopénie autoimmune, l'anémie hémolytique à agglutinines froides, la polyneuropathie, la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, la polymyalgie rhumatismale, l'artérite temporale et la présence d'anticorps antinucléaires.

Le Dana-Farber Cancer Institute analyse l'incidence de la participation extramédullaire chez les patients MW - une étude présentée par le *Dana-Farber Cancer Institute* a observé chez des patients MW la fréquence de la participation extramédullaire (EMD), c'est-à-dire la présence de cellules MW dans des tissus à l'extérieur de la moelle osseuse. Chez les 985 patients MW examinés, 4.4 % présentaient une EMD. Dans ce sous-ensemble de patients, 21 % présentaient un EMD au moment du diagnostic, tandis que 79 % n'avaient manifesté une EMD qu'après traitement. Les sites les plus fréquemment concernés par l'EMD étaient le système pulmonaire, les tissus mous, le liquide cérébro-spinal, le rein et l'os. La médiane de survie globale à 10 ans de ces patients était de 79 %.

Idelalisib (Zydelig) obtient l'AMM en Europe pour la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire - *Gilead Sciences* a annoncé que la Commission Européenne avait accordé l'autorisation de commercialisation de son médicament oral idelalisib (Zydelig) pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome folliculaire (LF). Dans la LLC, le médicament a obtenu l'accord d'utilisation en combinaison avec rituximab pour les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur ou en traitement de première ligne chez certains patients pour lesquels l'immunochimiothérapie n'est pas applicable; dans le lymphome folliculaire, le médicament a obtenu l'accord comme traitement en agent unique pour les patients qui sont réfractaires à deux traitements antérieurs. Des effets secondaires défavorables au médicament ont été déclarés dans des essais cliniques tels que: infections, neutropénie (diminution des neutrophiles), congestion pulmonaire, diarrhée/colite, augmentation des transaminases (un indicateur de la fonction hépatique), éruption et fièvre. Idelalisib inhibe PI3K-DELTA, une protéine qui est surexprimée dans beaucoup d'affections malignes à cellule B.

Une étude de Phase I présente les résultats de Bortezomib (Velcade) et Alvocidib dans des lymphomes indolents et dans le myélome multiple - Une étude multicentrique de Phase 1 réalisée aux Etats-Unis a annoncé l'utilisation de bortezomib (Velcade) en combinaison avec alvocidib intraveineux (flavopiridol) chez des patients avec un myélome multiple en rechute ou réfractaire, la MW, le lymphome du manteau et d'autres lymphomes indolents. L'étude a été conçue pour déterminer les doses limites toxiques et la dose maximum tolérée. Un total de 44 patients a été inscrit, avec 39 patients dont la réponse a pu être évaluée. La dose maximum tolérée était 1.3 mg/m² pour bortezomib et 40 mg/m² pour alvocidib. Le taux de réponse global a été de 33 % et les toxicités les plus fréquentes ont été : lymphopénie (diminution des lymphocytes), neutropénie (diminution des neutrophiles), thrombocytopénie (réduction des plaquettes), diarrhée, fatigue et neuropathie sensitive. Alvocidib est un inhibiteur de CDK (kinase dépendante de la cycline).

Ibrutinib (Imbruvica) et ABT-199 identifié comme nouvelle combinaison de traitement potentielle. - Des données Précliniques présentées à l'*American Association for Cancer Research conference on hematologic malignancies* ont montré que la combinaison d'ibrutinib (Imbruvica) avec le nouvel agent expérimental ABT-199 peut améliorer les résultats pour des patients avec un lymphome du manteau ou la leucémie lymphoïde chronique. Cette présentation a été faite par des chercheurs à l'*University of Virginia School of Medicine* qui ont entrepris une approche systématique des combinaisons de médicaments qui pourraient améliorer la capacité d'ibrutinib à détruire les cellules cancéreuses et cette combinaison particulière fut la plus efficace. Ibrutinib et ABT-199 affectent des voies différentes qui sont impliquées dans le soutien de la survie et de la croissance de la cellule cancéreuse - ibrutinib cible la tyrosine kinase de Bruton (BTK) tandis qu'ABT-199 cible BCL-2.

Un nouvel inhibiteur oral de PI3K va être testé dans pathologies hématologiques malignes. - *Infinity Pharmaceuticals* conclut des accords avec Roche et AbbVie pour développer et commercialiser duvelisib, un inhibiteur oral de P13K-delta et P13K-gamma, pour traiter des patients avec des pathologies hématologiques malignes. L'accord avec Roche utilisera duvelisib avec l'anticorps monoclonal Anti-CD20 obinutuzumab (Gazyva) dans trois essais séparés, dont un pour des patients naïfs (jamais traités) qui ont un lymphome indolent non-Hodgkinien. - *Infinity* et *AbbVie* commercialiseront conjointement duvelisib.

Un essai de Phase I/II étudiera un nouvel inhibiteur du protéasome pour le myélome multiple - La *U.S. Food and Drug Administration* a autorisé un essai de phase I/II de VLX1570 pour le myélome multiple en rechute ou réfractaire. L'étude clinique sera conduite en collaboration par le *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* et le *Dana-Farber Cancer Institute*. VLX1570, fabriqué par la société suédoise Vivolux, agit sur le protéasome par un mécanisme d'action différent de celui de bortezomib (Vel-

cade) en inhibant la phase initiale du processus qui régule le processus de dégradation des protéines défectueuses.

Un essai de phase 1 étudiera l'injection de Marqibo (Vincristine) bendamustine et rituximab pour le lymphome indolent - une nouvelle phase I d'étude clinique évaluera l'utilisation d'une injection de Marqibo (vincristine sulfate liposome) avec bendamustine et rituximab dans le lymphome indolent à cellule B (thérapie BRiM). Bendamustine-rituximab est un régime de chimiothérapie standard pour le traitement de beaucoup de ces lymphomes et le sulfate de vincristine a été un composant traditionnel des régimes de chimiothérapie. Cet essai évaluera la sécurité de cette combinaison en établissant la dose maximum tolérée de Marqibo dans la combinaison. Le numéro d'identification de cette d'expérimentation clinique est NCT02257242.

Une collaboration d'expérimentation clinique tripartite évaluera un nouvel inhibiteur de PD-1 en combinaison avec Ibrutinib (Imbruvica) - Bristol-Myers Squibb a conclu un accord de collaboration d'expérimentation clinique tripartite avec Janssen Research & Development et Pharmacyclics, Inc., pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité préliminaire de son inhibiteur de point de contrôle immunitaire PD-1 en cours d'investigation nivolumab (Opdivo) en combinaison avec ibrutinib (Imbruvica). La phase I/II de l'étude se concentrera sur des patients qui ont un lymphome non-hodgkinien, y compris le lym-

phome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire et la leucémie lymphoïde chronique.

Un nouvel inhibiteur de kinase dans plusieurs essais pour les lymphomes non-hodgkinien en rechute ou réfractaires – Le nouvel inhibiteur de kinase aurora alisertib (MLN8237) est en cours d'évaluation dans plusieurs expérimentations cliniques de phase I et phase II en combinaison avec d'autres thérapies pour le traitement de patients en rechute ou réfractaires d'un lymphome non Hodgkinien. Alisertib est un traitement oral développé par Millennium Pharmaceuticals.

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

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

QUE DONNER A QUELQU'UN QUI A « TOUT » MEME LA MW ?

Si vous êtes la sœur de l'ancien Administrateur IWMF Tom Myers, vous lui faites pour son anniversaire la surprise de créer en son honneur le *W. Thomas Myers Research Fund of the IWMF* (Fonds de recherche de l'IWMF W. Thomas Myers)



Tom et Jeanie Myers

Jeanie Myers explique « J'ai fait ce don maintenant car Tom et moi restons les seuls de notre génération. Il a cette terrible maladie depuis si longtemps. J'ai peur pour sa capacité à la combattre, car il a aussi eu quelques problèmes cardiaques. Je voulais que l'IWMF continue à trouver des réponses et des traitements aussi longtemps qu'elle est financée. Ce n'est pas après mon départ que Tom aura besoin d'aide ! » Comme tant d'autres, Jeanie a réalisé que la seule chance de guérison était d'augmenter la recherche soutenue par l'IWMF.

l'IWMF continue à trouver des réponses et des traitements aussi longtemps qu'elle est financée. Ce n'est pas après mon départ que Tom aura besoin d'aide ! » Comme tant d'autres, Jeanie a réalisé que la seule chance de guérison était d'augmenter la recherche soutenue par l'IWMF.

Tom Myers s'est impliqué dans l'IWMF en 1999 lorsqu'il rejoignit un groupe de soutien de Washington, DC, à trois heures de l'endroit où il vit maintenant avec son épouse Karen. En 2000, Tom est entré au Conseil d'Administration, s'occupant initialement des publications.



Jeanie Myers a fait une magnifique surprise à son frère pour son anniversaire en créant le W.Thomas Myers Research Fund de l'IWMF en son honneur.

Lorsque Judith May devint Présidente de l'IWMF, Tom devint vice-Président pour la Recherche. Il développa également les programmes des Forums Educatifs entre 1995 et 2010. Avec un doctorat en chimie du papier et environ 35 ans dans l'industrie du papier, Tom prit sa retraite en 1997. Cela lui laissa beaucoup de temps et d'énergie pour diverses tâches bénévoles au sein de l'IWMF. Cela lui laissa également beaucoup de temps pour les autres activités qu'il aime : cyclisme, voile, golf et ski. Tom a abandonné ses mandats d'Administrateur et de

vice-Président Recherche à la fin de l'année 2013, mais il reste actif en tant que membre du Comité Recherche. Pendant ce temps Jeanie, la sœur de Tom, rejoignit l'ouest du Maryland pour être plus proche et « apprendre à connaître Tom en tant qu'adulte » après avoir achevé une carrière de 43 ans chez IBM et avoir travaillé sous contrat au *National Institutes of Health* (NIH) de Bethesda. Lors de sa retraite elle s'installa dans la maison en briques de 1870 qui était dans la famille depuis que son arrière grand père y avait vécu. Plus récemment, sa grand-mère et sa tante sont venues l'habiter et elle avait besoin de rénovations. Alors cette retraitée active se mit au travail, et elle est maintenant heureuse dans son grand jardin verdoyant où poussent des baies, des légumes et des fleurs. Ses autres passions comprennent la programmation et la musique, et elle participe à deux groupes d'enregistrement et deux chœurs.

Jeanie dit que son frère Tom est un « type formidable » qui a fait tant de bien dans le monde, bénévole dans de nombreux conseils d'administration, et amenant tous ses enfants et petits enfants à l'Université, pour ne citer que quelques une des ses bonnes actions. Elle dit qu'il est resté actif et se sent bien. En fait, Tom a repris le cyclisme à peine deux semaines après une récente opération des valves cardiaques ! C'est clair « il a retrouvé son énergie ! » La longévité remonte loin en arrière dans la famille Myers. La mère de Tom et Jeanie a vécu jusqu'à 98 ans, leur tante jusqu'à 101 ans, et leur grand-mère a atteint 104 ans. Mais Jeanie ne voulait pas différer plus longtemps le versement d'un don généreux et conséquent à l'IWMF. Elle décida : « Il faut que je le fasse MAINTENANT » ! Disposant de l'argent provenant de la vente de sa maison de Washington, Jeanie évoqua la question avec Dave Benson, le *Senior Development Officer* (agent principal de

développement) de l'IWMF, et décida de fonder le *W. Thomas Myers Research Fund of the IWMF* en affectant le don de ses \$100.000 (environ 90000 €) aux recherches du Dr Stephen Ansell de la Mayo Clinic. Le *Research Partners Program* concerne les donateurs qui offrent \$50.000 (45000 €) par an pendant deux années ou plus pour financer une proposition de recherche spécifique approuvée par le Comité Consultatif Scientifique et le Comité Recherche de l'IWMF. Jeanie estima que « Le besoin est actuel ; les gens que vous aimez et que vous désirez aider en ont besoin maintenant ». Elle ajoute un catégorique « Vous ne pouvez pas attendre ».

Aussi lorsque vous même ou vos êtres chers désirez trouver quoi offrir aux membres de votre famille ou amis atteints de la MW, pour leur anniversaire, leur départ en retraite – ou toute autre occasion – faites le cadeau dont il ou elle seront certains de bénéficier, un don à l'IWMF. Ceux d'entre vous qui choisissez de créer soit un *Named Gift Fund* (Fonds de dotation Personnalisé, nt) avec une promesse de \$50.000 (environ 45000 €) payable (dans un délai allant jusqu'à cinq ans, soit un *Research Partners Fund* (*Fonds de Partenariat Recherche*, nt) comme l'a fait Jeanie Myers, peuvent en choisir l'utilisation. Cependant si un don de \$50.000 ou plus dépasse vos possibilités, vous pouvez honorer vos amis et les membres de votre famille avec un don de n'importe quel montant. C'est une façon réfléchie et généreuse de les honorer et d'aider l'IWMF à poursuivre le financement de la recherche d'une guérison.

Si vous désirez en savoir plus sur la façon de créer un *IWMF Named Gift Fund* ou un *Research Partners Fund*, contactez Dave Benson sur Dave@dbenson.com ou appelez le au 952-837-9980.

L'AVENTURE DE RYAN DANS LE MARATHON DE LA BANK OF AMERICA DE CHICAGO S'ACHEVE EN EQUIPE

Ryan Scofield, Membre de l'IWMF, et Don Brown, Leader du Groupe de soutien de Chicago

Don Brown parle le premier, évoquant son premier contact avec Ryan.

Ma prise de contact avec Ryan Scofield débuta par l'appel téléphonique d'un homme jeune – seulement 35 ans, marié et père d'un jeune garçon – récemment diagnostiqué de la macroglobulinémie de Waldenström. Ryan m'appela parce que je suis le leader du groupe de soutien de la région de Chicago. Je suis aussi un patient MW. Il avait été informé qu'il avait besoin d'un traitement, désirait comprendre sa maladie et contacter notre merveilleuse organisation. Nous nous sommes rencontrés quand, en famille avec son épouse Krista et le petit Arthur, Ryan vint à la maison. Mary et moi fûmes très émus de rencontrer la famille Scofield et d'échanger des informations utiles sur la

MW. Ryan est devenu depuis un patient informé, participant aux décisions de son traitement, et un supporter actif de l'IWMF dans la communauté de Chicago. Notre relation est devenue une amitié personnelle. Peu de temps après son premier traitement, Ryan m'a envoyé un mot avec sa photo, en train de gravir une montagne avec Arthur sur son dos. J'ai conservé le mot et la photo, qui sont accrochés au dessus de mon bureau avec le graphique d'amélioration de son IgM et de son hémoglobine.

Ryan a depuis couru le *Allstate Chicago Half Marathon* en 2012 et, plus récemment le prestigieux *Bank of America Chicago Full Marathon* durant l'automne 2014. (*la course a plus de 30 ans. Elle se déroule autour de Chicago, Les inscriptions s'arrêtent à 45 000 inscrits...généralement*

atteints 6 mois avant. Elle dure plus de 7h et la température peut dépasser 30°C. nt) Les dons faits pour soutenir Ryan et ses amis étaient destinés au Fonds Recherche de l'IWMF et ont totalisé \$7.000 en 2012 puis \$15.000 en 2014. Ryan n'a pu terminer la dernière course, mais son groupe de trois autres coureurs le fit pour lui.



Deux des supporters de Ryan étaient présents pour l'encourager : à gauche, Don Brown, responsable du groupe de soutien de la région de Chicago, à droite Dave Perrin, membre du groupe.

Ryan Scofield commente son rôle en tant que collecteur de fonds.

Après le succès de mon traitement de la MW, j'ai pensé que je devais aller plus loin et participer à la solution. Prendre le traitement et seulement espérer le meilleur ne me convenait pas. Et je désirais faire quelque chose pour aider, participer à la guérison pour moi-même et pour ceux qui seront diagnostiqués dans le futur. Mon point de vue était simple : si je pouvais récolter un peu d'argent pour la recherche, je soutiendrais ma propre guérison.

J'ai couru le *Allstate Half Marathon* avec quelques amis et récolté presque \$7.000 pour l'IWMF, l'organisation qui m'a aidé comme elle l'a fait pour tant d'autres. J'ai été frappé par le nombre de gens qui désiraient donner. Les dons en mon nom n'ont pas abouti sous forme d'un gros tas d'argent, ils sont allés directement pour financer la

recherche sur la macroglobulinémie de Waldenström via le Fonds Recherche de l'IWMF.

Après mon succès en solitaire de collecte de fonds dans le



Ryan Scofield a couru le *Bank of America Chicago Full Marathon* le 12 octobre 2014. les contributions pour soutenir Ryan et son équipe ont atteint \$ 15.000.

Half Marathon, j'ai réalisé que je pouvais faire encore mieux si je m'inscrivais en tant qu'organisation caritative officielle dans un événement plus prestigieux. Aussi, pour la seconde fois j'ai constitué une petite équipe avec Billy McMillin, Jarad Bingham, Terry Bingham, Nadia Burke et moi-même. Nous visions un marathon complet parmi les plus grands du monde, le *Bank of America Chicago Marathon*, et l'équipe l'a couru. En tant qu'organisation caritative, nous avons collecté encore plus d'argent ! De nouveau les gens « se bousculaient » pour donner de l'argent à l'IWMF.

Ce que j'ai retiré de cette expérience est que nous pouvons tous participer à la guérison. N'importe qui peut organiser une collecte de fonds et demander de l'argent à ses amis. Vous l'obtiendrez et vos amis seront heureux de vous aider. Et vous saurez que vous avez fait quelque chose pour combattre et faire reculer cette maladie et faire réellement connaître la macroglobulinémie de Waldenström, une maladie connue par relativement peu de gens.

SUR LA SCENE INTERNATIONALE

BELGIQUE (FLANDRES)

CMP VLAANDEREN

Le groupe de contact flamand, CMP Vlaanderen, est un groupe de soutien pour deux maladies, la MW et la MM. Inutile de dire que les patients MW sont en minorité : la MW est un cancer très rare et en conséquence les patients MW ne forment qu'une petite communauté. Cependant nous annonçons avec plaisir que la liste de nos membres croît chaque année. Ceci est dû à une attention plus grande portée par les médecins à cette maladie et aux informations données aux patients nouvellement diagnostiqués sur

l'existence du CMP. Nous avons ainsi franchi la barre de la centaine de membres. Pas mal pour la moitié d'un petit pays ! Mais ce pourrait être mieux D'après le registre Belge des cancers, environ soixante dix nouveaux patients MW sont enregistrés chaque année. Il y a encore du travail à faire !

Le CMP Vlaanderen a non seulement vécu une année 2014 active, mais aussi une année réussie débutant avec le merveilleux symposium du jubilé en janvier, dont un reportage complet a été publié dans *Torch*, édition 15.2 en français (Avril 2014, page 22)

MEETINGS REGIONAUX ET FORUM DE LONDRES

Au cours de l'année, des meetings régionaux ont été tenus dans différents lieux des Flandres. A Louvain, Alost et Brugge en Houthalen (Limburg) des groupes (chacun d'au moins trente participants) se sont réunis pour entendre un représentant de la *Vlaams Patiënten Platform* (la Plateforme Patients Flamands ou VPP) faire un exposé sur « Connaissez vos droits de Patients ! » Depuis la loi sur les droits des patients de 2002, les patients ont le droit au consentement éclairé et à l'information sur leur état de santé. Beaucoup de patients ne connaissent pas cette loi et ignorent en conséquence leurs droits.

A Anvers, le Dr Zachée, hématologue, expliqua la « Déficience Immunitaire Acquise dans la MW et le MM, et comment la traiter » à un auditoire intéressé de cinquante personnes. Plus tard, au cours de l'automne, une seconde réunion eut lieu à Houtalen sur le thème « Participation aux essais cliniques et à la recherche scientifique. »

Les deux réunions furent suivies d'échanges entre compagnons d'infortune, en leur donnant la possibilité d'échanger leurs expériences. C'est réellement un moment des réunions très apprécié des patients. Une suggestion de thèmes futurs est venue des participants en bonne santé : une session pour ceux qui jour après jour prennent soin d'un partenaire malade. C'est une proposition qui sera certainement prise en compte pour les futures réunions régionales.

Malheureusement, je n'ai pu assister au Forum de Londres en août. Les effets consécutifs d'un traitement suivi plus tôt dans l'année ont rendu ce voyage impossible. Jeannot Poelman à représenté le CMP lors de la réunion de EWMn et de l'atelier.

SYMPOSIUM ANNUEL

Louvain, le 8 novembre : Plus de deux cents participants ont assisté au symposium annuel. Dans la matinée les patients MW et MM ont été réunis dans l'auditorium de l'hôpital universitaire pour clarifier trois questions qui peuvent intéresser les patients des deux maladies. Le Professeur Peter Vandenberghe du *Molecular Diagnostic Center* a débuté avec un exposé sur le rôle de la recherche génétique dans le MW et la MM. Il fut suivi par Mlle Saskia Cremers, Présidente du data management, *Department of Hematology*, qui, accompagnée de Mlle Eveline Thomis, révéla tous les secrets des études cliniques. L'honneur de conclure cette matinée instructive est revenu au Dr Steven Pans, du *Department of Radiology*, et au Professeur Olivier Gheysens, du *Department of Nuclear Medicine* avec un exposé sur les dernières techniques d'imagerie dans la MM et le MW.

Après que nos esprits aient été richement nourris par la science, nos corps ont été rafraîchis par un lunch servi dans l'*Alma*, le restaurant étudiant. Et c'était nécessaire, parce que dans l'après midi nous avons eu le « cours principal. » Le Professeur Michel Delforge présenta les traitements actuels et futurs du MM, alors que le Professeur Ann Janssens fit de même pour la MW. Les participants étaient très

intéressés et le Professeur Janssens dut répondre à nos nombreuses questions. Ce fut une journée fatigante, et les gens qui n'ont pu y participer ont beaucoup perdu. Heureusement le programme leur est accessible.

POUR L'AVENIR

En envisageant l'avenir nous voyons une année avec de nombreux challenges. En janvier, le Steven Pans, *Department of Radiology*, et le Prof. Olivier Gheysens, *Department of Nuclear Medicine*, seront les hôtes des groupes de contact Belges pour les maladies hématologiques afin de négocier la création d'une organisation qui les chapeaute



Lors de la collecte de fonds WMFC, de gauche à droite : l'Administratrice Betty McPhee, le conducteur Indycar James Hitchcliff et Linda Atlin, épouse de l'Administrateur James Atlin, qui nous a quittés cette année.

Nous voulons donner suite à notre dernière réunion de novembre avec le Dr Alain Thibault, le *Chief Medical Officer* de arGEN-X. Nous avons eu un entretien très intéressant au sujet des essais cliniques d'ARGX-110 et sur la façon dont le CMP Vlaanderen peut contribuer à l'avancement de ce programme. L'un des visiteurs de notre symposium était représentant de Janssen Pharmaceuticals. Et nous avons naturellement parlé d'Imbruvica, ce nouveau médicament agréé par les 28 états membres de l'Union Européenne pour LLC et MCL, mais pas pour la MW. Je pense que l'agrément d'emploi pour la MW au niveau Européen serait un challenge qui en vaudrait la peine pour les patients MW Européens.

En 2015 nous programmons de nouveau l'organisation d'un symposium annuel, de réunions de contact régionales, de poursuivre ce qui est entrepris sur les médicaments et traitements orphelins – en Flandre, en Belgique, en Europe, dans le monde et de faire beaucoup plus pour maintenir nos compagnons d'infortune bien informés, confiants, optimistes.

Rapporté par Joanna Van Reyn, CMP Vlaanderen

FINLANDE

REUNION ANNUELLE DU GROUPE DE SOUTIEN

La réunion annuelle du groupe de soutien s'est tenue en Finlande le 20 septembre à Tikkurila près d'Helsinki, au SOKOS Hotel. Comme les années précédentes, la *Finnisch*

Association of Cancer Patients s'est chargée des principaux arrangements, prenant en charge les médecins, les repas et pauses café des vingt cinq participants venant principalement du sud et du centre de la Finlande. Après le café de bienvenu, notre médecin conférencier, le Dr Pekka Anttila, fit un exposé complet et actualisé sur la MW et naturellement répondit à de nombreuses questions. Après un délicieux lunch, Juha Wirekosky de l'est de la Finlande fit une la description touchante mais aussi avec humour de l'histoire de ses quatre années de « voyage » avec la MW. La réunion s'acheva sur le « tour de table » traditionnel. Chacun ou chacune parla de sa vie avec la MW, diagnostic, symptômes avant et après, traitement. Cette partie de nos réunions a toujours été très utile et instructive. Rapporté par Veikko Hoikkala, du Groupe de soutien Finlandais.

ALLEMAGNE

REUNION D'OCTOBRE

La quatrième réunion Waldenström Allemande fut encore très appréciée par les patients, membres de leurs familles et conférenciers. Elle s'est tenue les 4 et 5 octobre au Comundo Hotel de Darmstadt, organisée par le *Leukaemia Patient Support Group Rhein-Main* (LHRM). Il y eut 56 participants, et d'autres furent dans l'impossibilité de participer pour des raisons imprévisibles. Le Professeur Christian Buske, Directeur de l'*Institute for Experimental Cancer Research, University Hospital Ulm*, fut formidable : il commenta ses diapositives très scientifiques dans un langage parfaitement compréhensible à la satisfaction de tous les participants. La plupart des patients avaient adressé les questions auparavant, aussi le conférencier suivant, le Dr

Georg Hess of *University Clinic, Mainz*, est venu en ayant préparé un exposé également sensationnel. Le Dr Heinz s'arrangea pour répondre à plus d'une centaine de questions plus quelques unes provenant des participants. Au total ce fut une séance très interactive. Le samedi soir la plupart des participants se retrouvèrent au somptueux buffet de l'hôtel et partagèrent leur expérience de la maladie ainsi que de nombreuses plaisanteries et éclats de rire.

Avant le lunch du dimanche, Manfred Grimme, un patient MW, fit un exposé touchant sur son voyage en bicyclette de janvier à Avril 2013, depuis Orlando en Floride jusqu'à San Francisco en Californie, couvrant 6230 kilomètres !

Le dimanche après midi le consensus du groupe était positif. C'était réjouissant de revoir beaucoup de visages familiers, et nous reviendrons de nouveau. Notre prochaine réunion est programmée pour l'automne 2016 à Darmstadt.

D'AUTRES NOUVELLES D'ALLEMAGNE

Leukaemihilfe Rhein-Main (LHRM) a publié le Guide Allemand du patient Waldenström. Les co-auteurs scientifiques sont les docteurs Buske et Hess. Lors de la réunion annuelle en octobre 2014 de la *German, Swiss, Austrian Hematology Association* (DGHO) à Hambourg, la brochure fit un triomphe dans le stand LHRM, avec le nouveau projet *blog4blood.de*. Le guide est sur le site IWMF, *iwmf.com*.

La *German Society for Hematology and Oncology* tiendra une session de 90mn sur la MW au cours de leur réunion de Juin 2015 à Bonn.

Rapporté par Anita Waldman, Présidente de LHRM.



Les participants à la quatrième réunion de German Waldenström, organisée par la Leukemia Patient Support Group Rhein-Main (LHRM) à Darmstadt.

IRLANDE

REUNION ANNUELLE

Le *WM Support Group Ireland* a tenu son assemblée générale annuelle le samedi 12 avril au Stillorgan Park Hotel, à Dublin. Cinq des treize membres y participèrent. Après avoir évoqué nos vécus MW jusqu'à présent, nous avons discuté des nouveaux médicaments devenant disponibles, de la réunion qui doit se tenir à Londres en août 2014, et des connaissances sur la MW (ou de leur manque) que les docteurs possèdent en Irlande. Pour un nouveau membre, diagnostiqué en juillet 2013, ce fut la première fois qu'il rencontrait quelqu'un d'autre ayant la MW. Je crois que nous lui avons fourni de quoi réfléchir !

J'aimerais connaître d'autres récemment diagnostiqués de la MW, et bien sûr d'autres ayant la MW, ou qui s'y intéressent. Je connais actuellement 12 WMers en Irlande. Il doit y en avoir plus !

Rapporté par Sheile Thomson, WM Support Group Ireland

ROYAUME UNI : WMUK

LE REGISTRE UK ET LA BIOBANK

Après l'énorme succès de l'appel lancé par Patron Charlotte Green (je n'ai pas trouvé d'équivalent : <http://www.wmuk.org.uk/media/appeal-for-the-rory-morrison-wm-cancer-clinical-registry>) et l'attribution d'une bourse de recherche par l'IWMF, nous avons été capables d'annoncer au Forum de Londres le lancement du *WM UK Registry* dirigé par le Dr Helen McCarthy et de la *WM Biobank* (tissue bank) associée à l'*University College Hospital* London (UCLH), dirigée par le Dr Shirley D'Sa. Les deux sont maintenant en cours de réalisation. Des spécialistes de la MW collecteront les données dans le registre. Nous remercions chaudement Idera Pharma, Janssen UK, Gilead, The Binding Site, et l'IWMF pour leur patronage du *WM UK Registry*.

Objet du financement, le but est que l'UCLH Biobank (tissue bank) soit relié à d'autres centres intéressés dans la conservation de tissus MW pour des analyses de données améliorant sa compréhension et son traitement. Le registre a généré un intérêt considérable dans la communauté MW : particulièrement en Australie, et notre partenaire, le Dr Peter Walton de *Dendrite Clinical Services*, se rendra en Australie en 2015 pour discuter d'une éventuelle coopération avec Andrew Warden de *WMOzzies*.

FORUM DE BIRMINGHAM

Le WMUK tient un Forum régional le 1^{er} avril, dirigé par le Dr Guy Pratt du *Birmingham Heartland Hospital*. Il se tiendra dans l'emblématique nouvelle *Library of Birmingham*, une destination touristique en tant que telle. Le but est de développer un programme de réunions régionales tournantes dans l'ensemble du Royaume Uni là où existe une demande et dans chaque cas d'encourager la formation d'un groupe autonome. Les réservations sont enregistrées sur le site WMUK wmuk.org.uk

DEVELOPPEMENTS FUTURS

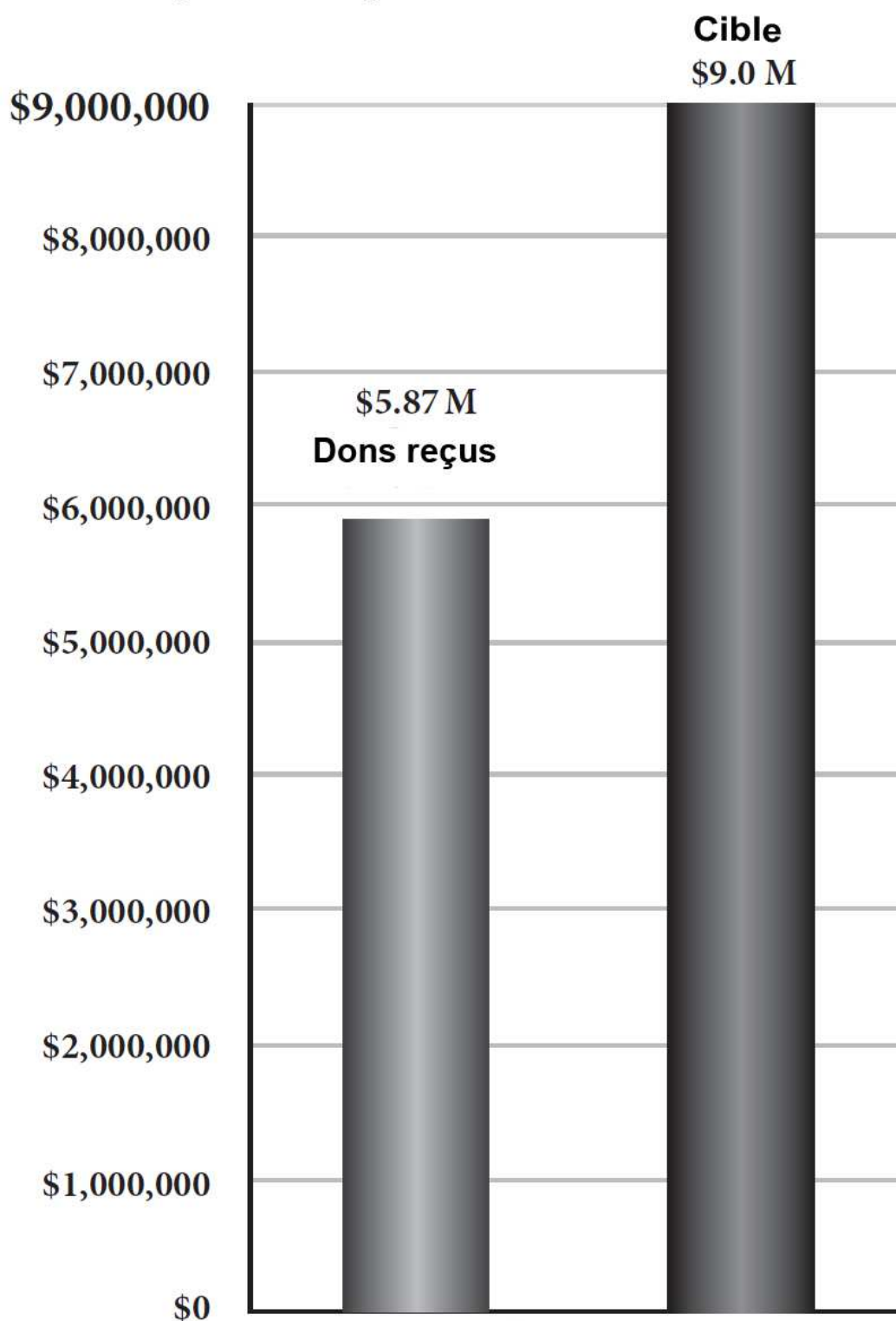
WMUK se développant, il vise à offrir plus de services pour aider patients, médecins, aidants et infirmières, soit à domicile soit avec des partenaires. Il existe déjà de très efficaces relations de travail avec l'IWMF, et le WMUK a maintenant instauré d'excellentes relations avec la *Lymphoma Association*, en assistant réciproquement aux réunions de chacun et en partageant récemment des informations pour répondre à la consultation gouvernementale sur l'avenir de l'*English Cancer Drugs Fund*. La *Lymphoma Association* possède un programme *Clinical Nurse Specialist Education* particulièrement bon dans lequel travailler ensemble serait une façon financièrement efficace de donner des informations sur la MW au moment du diagnostic. WMUK souhaite aussi développer son domaine de publications, le prochain en ligne étant un guide sur la neuropathie.

NOUVEAUX TRAITEMENTS

Jusqu'à maintenant le Royaume-Uni a été relativement lent à adopter les thérapies émergentes et n'a qu'un faible succès de participation aux essais cliniques en comparaisons des autres pays Européens. Avec l'arrivée de nouveaux agents sous forme de petites molécules, comme ibrutinib et idelalisib, la situation ne s'améliorera probablement pas, car le coût élevé et la longue durée d'utilisation de ces médicaments représentent des challenges financiers particuliers pour le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), qui décide du financement de la NHS. WMUK est ainsi tenu de promouvoir les essais cliniques dans le Royaume Uni, d'encourager de futures mises à jour des guides de traitement, et d'encourager l'augmentation de la collecte de plus de données sur la qualité de vie des patients MW qui pourraient, en partie, justifier le coût élevé des nouveaux médicaments.

Rapporté par Roger Brown, WMUK.

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



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



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

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

E-mail: info@iwmf.com • www.iwmf.com

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

Fed ID #54-1784426

LANCEMENT IMMINENT !

Un nouveau site internet IWMAF est en phase finale de test. Le lancement devrait intervenir au début de 2015, peut-être même avant que ce *Torch* vous parvienne.

Une équipe d'experts bénévoles a travaillé dur pendant plusieurs mois pour améliorer et rationaliser cet important service aux membres.

Accessible par ordinateur, tablette et smartphone et mis à jour régulièrement, le nouvel iwmf.com sera votre moyen de transport direct pour une information concernant n'importe quel aspect de la macroglobulinémie de Waldenström et tous les services et activités d'IWMAF.

Des nouvelles du lancement vous parviendront par e-mail. Tenez-vous prêts à venir en ligne explorer le nouveau site internet.