

**Le Dixième
Anniversaire
de l'IWMF**

Le Coin de la Présidente 1
Médecin de garde -----3
Histoire financière
de l'IWMF ----- 5
Histoire du Programme
de Recherche ----- 6
La Mémoire Collective - 8
Eddy Andersen ----- 13
Le Comité Consultatif
Scientifique de l'IWMF-16

Dans ce Numéro

Les Administrateurs IWMF
de 1998 à 2008 -----9
Le Rituximab-----14
La TalkList en différé ---10
L'IWMF congratulée ---18
Revue des Nouveautés
Médicales-----11
Rapport du Trésorier --- 17
Questions
Administratives -----18



LE COIN DE LA PRESIDENTE

Par Judith May

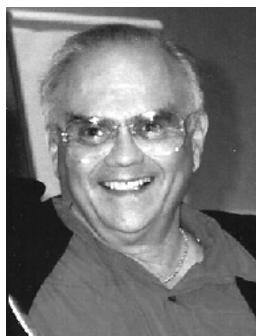
Célébrons nos dix ans !

Le 21 juillet a marqué une date importante pour l'IWMF : notre dixième anniversaire en tant qu'association privée à but non lucratif. Nous sommes fiers d'appeler Edition Anniversaire de l'IWMF ce numéro de *Torch*. Dans ce Coin de la Présidente et dans d'autres articles, nous retournons à nos racines pour partager avec vous les premiers développements de la Fondation et la façon dont nous avons grandi. Nous ne pouvons louer comme il conviendrait le fondateur de notre association, Arnold Smokler, un pharmacien retraité, qui avait été diagnostiqué d'une MW en 1994. Trouvant peu d'information valable sur la maladie et aucun groupe de soutien organisé, il écrivit à l'Organisation Nationale des Maladies Rares (National Organization of Rare Diseases (NORD)) et demanda le nom des patients enregistrés ayant une Macroglobulinémie de Waldenström. Ayant reçu une liste de 21 patients, Arnie adressa un questionnaire à chacun d'entre eux pour éveiller leur intérêt dans la formation d'un groupe de soutien MW. Ce fut un succès. A l'étape suivante, Arnie débuta un bulletin d'information constitué par les lettres de patients concernant leur expérience personnelle de la maladie et des traitements. Par des collègues et des contacts au sein des professions de santé, Arnie avait accès aux journaux professionnels, publications et études. Il étendit bientôt le domaine du bulletin en trouvant et publiant des informations précieuses sur la MW, bien que d'une ampleur très limitée. Arnie était très attentif à toujours citer ses sources, et le bulletin acquit le respect des professionnels de santé comme du lectorat. Une des choses dont tous ceux qui ont connu Arnie se souviendront, c'est qu'il répondait toujours rapidement à chaque appel de patient et prodiguait encouragements personnels, références, et conseils sur l'accès aux résultats des recherches et aux Instituts du cancer. Il insuffla chez chacun d'entre nous l'état d'esprit selon lequel, étant tous ensemble dans cette situation et avec si peu d'informations disponibles, c'est à nous qu'il incombe de développer la connaissance de cette maladie. En septembre 1995 un bulletin mensuel était adressé à 125 patients, et en novembre de la même année Arnie créa le site Internet de la Macroglobulinémie de Waldenström. Arnie appela cette première organisation Groupe Support de la Macroglobulinémie de Waldenström (Waldenstrom's Macroglobulinemia Support Group (WMSG)).

En avril 1996, 95 personnes participèrent à la première conférence WMSG à Arlington (Virginie). La communauté s'agrandissant, Arnie recruta un petit Conseil d'Administration, et un groupe de sept conseillers médicaux. En septembre 1996 l'IRS (ndt : Internal Revenue Service) reconnut le WMSG en tant qu'organisation à but non lucratif selon la section 501-c de son code. La seconde conférence WMSG eut lieu en avril 1997, encore en Virginie, avec 200 participants. Le nombre d'adhérents avait significativement augmenté, avec 10 groupes de soutien aux USA et un groupe au Royaume Uni. Ceci marqua l'évolution du WMSG en organisation internationale. Au début 1998 l'organisation prit le nom d'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation. La première élection du Conseil d'Administration se déroula au Forum de Juin 1998 (une procédure maintenant annuelle) à Atlanta, Géorgie. Les candidats se présentèrent à l'assemblée des membres et parlèrent de leurs qualifications et de leur motivation. Douze personnes furent ainsi choisies par un vote des membres présents pour siéger au premier Conseil d'Administration élu de l'IWMF. J'étais l'une des 12 membres fondateurs de ce Conseil d'Administration. Le nouveau Conseil d'Administration se réunit en septembre et décida du développement d'une véritable infrastructure efficace. Le Conseil approuva une structure en comité et des principes directeurs. La gestion de la charge de travail fut discutée. Une demande d'agrément fut soumise à l'Etat de Floride. (La Floride fut choisie parce que Arnie y avait initialement établi le Bureau de l'IWMF et que le statut légal de l'IWMF avait été établi en Floride). Les règles de gestion ont été périodiquement réexaminées, et

modifiées lorsque c'était nécessaire pour une meilleure efficacité du Conseil. Cependant, les buts et objectifs actuels restent identiques à ce qu'ils étaient dans les premières années du WMSG :

- Apporter encouragement et appui aux patients MW et à leur famille
- Fournir des moyens de communication aux patients et à leur famille
- Fournir des informations et des programmes éducatifs traitant des questions importantes pour les patients MW
- Améliorer la prise de conscience des questions relatives à la MW
- Encourager et soutenir la recherche conduisant à un traitement plus efficace et, finalement, à la guérison de la MW.



Au cours de la seconde année suivant l'agrément, Arnie Smokler décida de confier l'association à d'autres mains compétentes et se retira. Il laissa un Conseil d'Administration renforcé, un programme éducatif et de recherches solide, et des cotisations en augmentation. Nous aurons une reconnaissance éternelle pour la direction et le dévouement à la Fondation d'Arnie, et, par-dessus tout, pour son attachement aux patients MW. Lorsque Arnie se retira, le Vice-président Ben Rude devint le second Président de l'IWMF.

Je n'en dirai jamais trop au sujet de la contribution de Ben Rude pour le maintien et le renforcement de la Fondation durant sa présidence. Ben avait beaucoup d'intelligence et d'énergie et il fut pour nous tous une source d'inspiration. Un objectif majeur de Ben fut de parvenir à faire connaître et comprendre la MW et l'IWMF aux médecins, aux agences gouvernementales et aux autres organisations qui traitent du cancer et qui constituent

l'arène mondiale de la recherche en cancérologie. Ben eut beaucoup de réussite dans ce domaine, particulièrement dans la stratégie et l'établissement des relations. Je le sais de première main, ayant souvent été avec lui dans les réunions et conférences en tant que Vice-présidente pour la Recherche.

Nous fûmes extrêmement tristes de perdre Ben Rude en janvier 2005. Son héritage en tant que Président ne sera jamais oublié. Je fus ensuite élue pour devenir le troisième Président de l'IWMF, et mon objectif a été de poursuivre notre programme d'information près des chercheurs sur le cancer, des médecins et des autres organisations, comme d'étendre nos services aux membres de l'IWMF. Les premiers services de l'IWMF incluaient un bulletin, une réunion annuelle des patients, un site web et une liste de discussion. Depuis, le nombre de 2000 adhérents s'est accru continuellement, et les services aux membres se sont étendus significativement. Nous publions maintenant une série d'opuscules que nous mettons continuellement à jour, certains jusque dans cinq langues. L'IWMF possède 22



« Sauvegardes » téléphoniques tenues par des vétérans MW répondant aux questions des patients et de leurs familles. Nous offrons un atelier de formation des responsables de groupes de support et un guide écrit pour créer un groupe de support. Nous avons entamé un programme dénommé Programme de Sensibilisation et créé un Comité International pour renforcer les services aux membres internationaux (incluant pour la première fois un séminaire de patients à Stockholm, Suède, en octobre de cette année).

Notre programme consacré à la recherche de fonds qui continue de se développer, est conduit par des dirigeants expérimentés. Notre programme étendu de recherches est seulement limité par les fonds disponibles pour le soutenir. Enfin, une vaste base de données et un site web révisé sont en cours de réalisation. Qu'est-ce qui a rendu possible cette expansion du travail de l'IWMF, avec plus de comités et de projets en place que jamais auparavant ? C'est le nombre de merveilleux bénévoles qui vont de l'avant et s'engagent pour entreprendre des projets spéciaux et travailler dans les comités IWMF. Ceux qui ont franchi le pas pour devenir des responsables de groupes de soutien apportent véritablement un grand service bénévole à l'IWMF. Il y a actuellement 74 groupes de support au service de 38 Etats (ndt : des USA) et de 9 pays. Six Etats sans groupe de support sont servis par des contacts personnels régionaux. Nous recherchons activement des responsables pour organiser des groupes de support au bénéfice de ces régions ainsi que d'autres et sommes toujours ouverts à une extension vers tout pays où il y a des patients MW. Il y a beaucoup d'endroits qui ont besoin d'aide dans les services existants destinés aux membres, les projets spéciaux et les comités. Si vous désirez aider, nous vous accueillons et vous encourageons à faire connaître au Conseil vos compétences et le temps que vous pouvez consacrer. Pour répondre à cette requête, contactez s'il vous plaît Sara McKinnie au Bureau IWMF par e-mail (info@iwmf.com) ou par téléphone (941-927-4963). Pour conclure sur une note personnelle, faire partie d'une organisation aussi importante que l'IWMF m'a donné beaucoup de plaisir. Avec votre aide, je conserve un grand espoir que nous remplirons la mission qui nous attend.

Portez vous bien.

Judith.

Remerciements particuliers à Jim Berg, Jim Bunton, et Bernie Smokler

MEDECIN DE GARDE : MORIE A.GERTZ



Le 16 juin, le docteur Morie A. Gertz est devenu Président du Département de Médecine Interne à la Clinique Mayo de Rochester (MN), couronnement d'une remarquable carrière de vingt-cinq ans. « The Torch » saisit cette occasion d'offrir des félicitations au Docteur Gertz de la part de tous les adhérents à l'IWMF. Le Docteur Gertz est membre du Comité Consultatif Scientifique de l'IWMF et un orateur habituel et populaire des forum éducatifs IWMF où il partage sa grande expérience comme spécialiste de la MW à la Clinique Mayo. Dans cet article le Docteur Gertz continue la série « Médecin de garde » avec une discussion sur les facteurs qui participent au diagnostic précis de la macroglobulinémie de Waldenström.

Comment diagnostique-t-on la macroglobulinémie de Waldenström?

Par Morie A. Gertz, M.D.

La désignation officielle de « macroglobulinémie de Waldenström » exige la présence de deux composantes. La première est la présence dans le sérum d'une protéine IgM monoclonale, appelée "protéine macroglobulinémique", la seconde est la présence d'une population de cellules anormales. Les cellules anormales, appelées "cellules lymphoplasmocytaires," se trouvent dans la moelle osseuse et sont responsables de la production de la protéine IgM. La macroglobulinémie de Waldenström est un lymphome "lymphoplasmocytaire" ou lymphome de bas-grade et le pourcentage de cellules anormales dans la moelle osseuse par estimation visuelle doit excéder 10 % pour qu'on puisse affirmer qu'il s'agit de la macroglobulinémie de Waldenström. Cependant, l'établissement du diagnostic n'est pas nécessairement une indication pour la thérapie. La variabilité dans le degré d'infiltration et la variation de prélèvements d'échantillons doit aussi être prise en compte. Il est possible d'avoir une moelle osseuse montrant 5 % de cellules lymphoplasmocytaires dans un secteur et 10 % dans un autre. Donc, ce qui doit guider la thérapie n'est pas simplement l'existence d'une infiltration de la moelle osseuse et une protéine IgM, mais plutôt les manifestations cliniques résultant des anomalies de la moelle et de la protéine.

En l'absence d'anémie, d'augmentation du volume glandulaire, ou de symptômes de lymphome malveillant, l'observation (aussi appelée « Wait and Watch » : attendre et observer) peut être la décision appropriée, même avec une macroglobulinémie de Waldenström confirmée. Il faut insister sur le fait que ce sont les symptômes de la macroglobulinémie de Waldenström qui méritent l'intervention et non sa seule présence. Beaucoup de patients posent la question de savoir pourquoi, alors que l'accent est si fortement mis dans les médias sur l'importance d'un diagnostic précoce, ici, une intervention précoce n'est pas indiquée. La raison est que, parce que la maladie en sa forme actuelle n'est pas curable, les buts d'une thérapie efficace sont l'amélioration des symptômes. En absence de symptômes, une intervention active ne peut pas être justifiée. À la Clinique Mayo, le niveau de la protéine IgM n'est pas utilisé comme un déterminant du besoin de thérapie. Il y a des partisans du concept que si l'IgM est > 5000 (50,00g/L *ndt*) c'est en soi une indication pour la thérapie. Dans mon expérience personnelle, j'ai suivi des patients avec des niveaux d'IgM aussi haut que 9000 (90,00 g/L) qui n'ont pas eu besoin de thérapie pendant un an. Soyons réaliste cependant, on sait que plus la protéine aura un niveau élevé, plus le besoin de traiter deviendra nécessaire. Néanmoins, il y a un nombre substantiel de patients qui ont une IgM très élevée mais aucun symptôme pour justifier une thérapie. L'inverse est également vrai. Il y a des situations particulières où le niveau de protéine IgM est très faible, l'infiltration de la moelle osseuse minimale, et pour lesquelles cependant la thérapie est nécessaire.

Quatre syndromes spécifiques requièrent un traitement malgré le fait que la macroglobulinémie de Waldenström elle-même ait un impact minimal. Ces quatre syndromes sont l'amyloïdose, la cryoglobulinémie, la maladie des agglutinines froides et la neuropathie périphérique progressive secondaire à la gammopathie monoclonale IgM. L'amyloïdose résulte des dépôts de la protéine IgM ou des fragments de celle-ci dans les tissus du rein, du coeur, du foie ou des nerfs, causant le dysfonctionnement des organes en question. La cryoglobulinémie est définie comme la présence dans les vaisseaux de la protéine IgM qui se dépose au froid et qui peut causer une inflammation. Elle peut de façon typique causer une éruption sur les jambes et des modifications au niveau des reins ou du foie, en sorte que même avec un niveau d'IgM aussi bas que 200 (2g/L), le traitement peut s'avérer nécessaire. La maladie des agglutinines froides est due à la présence d'une protéine IgM qui détruit les globules

rouges et peut causer une anémie sévère pouvant nécessiter des transfusions de sang même quand les niveaux d'IgM sont faibles. Enfin la présence d'une neuropathie périphérique progressive peut exiger la mise en place d'une thérapie quel que soit le niveau de la protéine IgM, si la neuropathie elle-même atteint un point où elle a un impact sur la qualité de la vie de la personne.

Il y a un syndrome qui ressemble de très près à la macroglobulinémie de Waldenström et qui m'a joué un tour autrefois, c'est le lymphome de la zone marginale splénique. Chaque fois que je vois chez un patient avec une macroglobulinémie de Waldenström une rate augmentée d'une façon disproportionnée je soulève toujours cette question pour m'assurer que je fais un diagnostic exact. Donc, bien que les critères diagnostiques pour la macroglobulinémie de Waldenström soient relativement simples, la maladie peut facilement être confondue avec d'autres syndromes et il faut de l'expérience pour reconnaître les syndromes associés à la protéine monoclonale IgM qui exigent un traitement. Mais il faut aussi de l'expérience pour savoir quand il ne faut pas traiter la macroglobulinémie de Waldenström même quand le diagnostic est certain et la maladie asymptomatique.

Pourquoi y a-t-il des erreurs dans le diagnostic de la macroglobulinémie de Waldenström ? Souvent, quand les médecins voient un patient avec une protéine monoclonale ils ne font pas l'immunofixation nécessaire pour séparer une IgG et ou une IgA d'une protéine IgM et le patient peut être classé à tort comme myélome multiple. Mais ce n'est pas parce qu'on étiquette correctement une IgM que la possibilité de macroglobulinémie de Waldenström est admise. De plus, 1 % de patients avec un myélome multiple ont en réalité un myélome multiple à IgM qui peut facilement être confondu avec la macroglobulinémie de Waldenström par un médecin inexpérimenté. Bien qu'il y ait une protéine IgM dans le sang, la moelle osseuse ne montre pas clairement un lymphome lymphoplasmocytaire mais les plasmocytes classiques associés au myélome multiple. Heureusement, c'est un syndrome rare.

Quels tests faut-il nécessairement pratiquer ? Pour la majorité des patients, les points clés à étudier incluent les tests sanguins, une protéine urinaire de 24 heures, un dosage quantitatif des immunoglobulines, les examens fonctionnels hépatiques et rénaux et un CT scan de l'abdomen pour évaluer les ganglions qui ne peuvent pas être palpés à l'examen physique ordinaire, et pour évaluer aussi la taille de la rate.

Dans notre expérience, le symptôme le plus commun des patients qui ont une macroglobulinémie de Waldenström est la fatigue, lentement progressive, la difficulté à monter l'escalier et l'essoufflement à l'effort.

D'un point de vue clinique, le myélome multiple ne ressemble pas à la macroglobulinémie de Waldenström. La seule similitude est la présence d'une protéine anormale dans le sang. Autrement, le myélome multiple est différent et un hémato-pathologiste expérimenté peut faire la distinction en regardant les cellules de la moelle osseuse qui sont responsables de la production de la protéine. Il y a les marqueurs de cellule spécifiques qui différencient la cellule de la macroglobulinémie de Waldenström des autres cellules de la moelle osseuse. Les cellules de la macroglobulinémie de Waldenström sont des lymphocytes et ils expriment tant CD19 que CD20, des marqueurs de lymphocytes, tout comme la surface de l'IgM. Les cellules de MW sont généralement négatives pour les marqueurs CD5, CD10 et CD23. Le myélome multiple de son côté, est généralement CD20 négatif et exprime CD138 avec l'immunoglobuline cytoplasmique. Les laboratoires techniquement compétents en immunopathologie feront en routine ces types d'études de marqueur pour aider à distinguer la macroglobulinémie de Waldenström d'autres formes de cancer de la moelle osseuse.

Le Docteur Gertz est Professeur de Médecine, Président du Département de Médecine Interne et Président émérite de la Division Hématologie à la Clinique Mayo de Rochester (MN). Le Docteur Gertz a passé son doctorat avec mention à la Faculté de médecine Loyola de Maywood, Illinois. Pendant sa résidence médicale de 3 ans à L'hôpital Rush Presbyterian St Luc à Chicagp il a été nommé deux fois Résident de l'Année. En achevant par la suite sa formation d'hématologie et oncologie à la Clinique Mayo, il a en même temps continué comme chercheur au laboratoire Thorndike à l'hôpital de la Ville de Boston. En 1983 le Docteur Gertz a rejoint l'équipe de la Clinique Mayo. Auteur de plus de 300 publications, le Docteur Gertz a participé à de nombreuses expérimentations cliniques au cours de sa recherche dirigée vers le myélome multiple, l'amyloïdose et la macroglobulinémie de Waldenström . En reconnaissance de sa contribution à la compréhension de ces maladies, le docteur Gertz a été promu professeur à l'Université de Médecine Mayo et à la présidence de la Division d'Hématologie de la Clinique Mayo. En 2002 on lui a décerné une distinction de clinicien éminent pour ses contributions aux soins des patients. D'autres fonctions de direction sont occupées par le Docteur Gertz à la Clinique Mayo : « President of the Mayo Rochester Staff and service » au sein du Comité de direction de la Clinique Mayo. Le Docteur Getz est membre de l'American Collège of Physiciens, membre du sous-comité Myélome de l'Eastern Coopérative Oncologie Group et membre de plusieurs organisations professionnelles. Il est actuellement trésorier de la Société Internationale de l'Amyloïdose et membre de trois conseils éditoriaux de revues. En 2007 au Quatrième Atelier International sur la macroglobulinémie de Waldenström, le docteur Getz a reçu le prix Robert A.Kyle en reconnaissance du rôle qu'il a joué pour améliorer la compréhension de ce cancer rare.

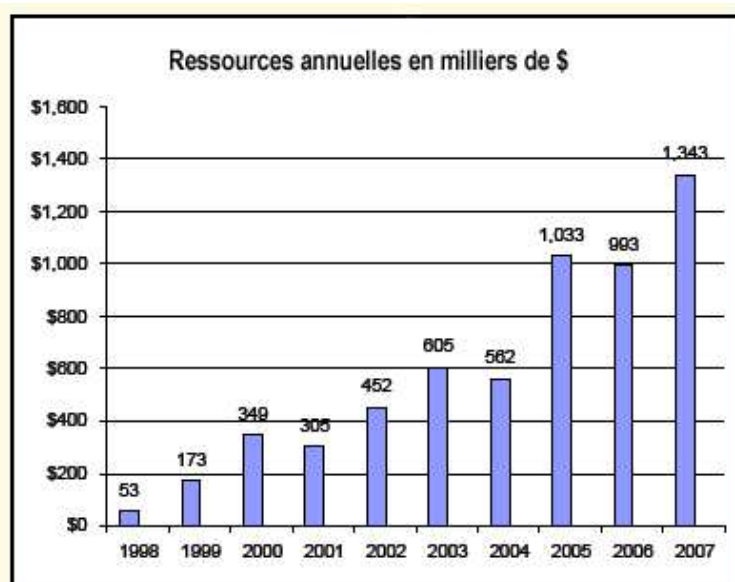
HISTOIRE FINANCIERE DE L'IWMF

Par Jim Burton

J'ai été le trésorier de l'IWMF sur la plus longue période de temps depuis qu'elle a été fondée le 21 juillet 1998, et j'ai eu en conséquence une vue précise de la croissance de cette merveilleuse organisation. Naturellement, l'histoire d'une organisation est beaucoup plus que ses résultats financiers passés, mais ils peuvent être une indication des politiques, des décisions et de l'effort qui conduisent à produire ces résultats. Le graphique ci-dessous montre le revenu total de l'IWMF pour chaque année depuis ses débuts. Cette remarquable croissance au fil des ans possède deux composantes. Notre communauté a progressé chaque année et tous les membres ont fidèlement versé une contribution annuelle en renouvelant leur adhésion. De plus nous avons plusieurs membres qui ont été extraordinairement généreux en faisant une donation annuelle de \$100.000. Alors que la croissance du revenu est un bon indicateur de la croissance de l'organisation, les objectifs réels de l'IWMF sont révélés par la façon dont cet argent a bien été dépensé. Durant les dix dernières années, nous avons consacré les fonds aux domaines suivants :

Bourses de recherches :	\$3.036.000
Services aux membres :	\$1.438.000
Coûts de fonctionnement :	\$ 714.000
Total :	\$5.188.000

Les bourses de recherches soutenues par l'IWMF sont commentées ailleurs dans cette revue. Autant que l'avancée de la connaissance et la compréhension de la MW, l'argent consacré à ces recherches a sensibilisé le monde médical sur cette maladie. Nos opuscules, *Torch*, les groupes de supports, IWMF-Talk, le site Web, et tous nos services aux membres ont apporté information, confort et espoir à un grand nombre de patients MW et d'accompagnants. Cela a été réalisé avec efficacité et au meilleur coût. Le montant de \$714.000 dépensé en coûts



de fonctionnement sur dix années représente 12% du revenu de la période. Ceci se compare favorablement à d'autres associations sans but lucratif similaires, dont les dépenses de fonctionnement sont habituellement plus près de 20%. Durant cette période le nombre de membres a aussi augmenté. Malheureusement les résultats records des premières années ne sont pas comparables aux résultats obtenus durant les suivantes. Néanmoins, le nombre de membres en juillet 2001 était de 1.448 comparé à 2.875 aujourd'hui, ce qui représente une progression de 100% sur la période. Nous maintenons une liste de médecins qui ont exprimé un intérêt pour la MW, qui reçoivent *Torch* et d'autres publications. Le nombre de médecins sur notre liste d'envois, de 332 en juillet 2001, est maintenant de 1.160. L'accroissement de 350% est une indication de l'accroissement de

sensibilisation sur la MW dans la communauté médicale. J'aimerais terminer sur une note personnelle. J'ai été diagnostiqué en 1994, la même année qu'Arnie Smokler. Je lui ai donc parlé fréquemment avant d'entrer au Conseil en 2000. J'ai été stupéfait par la détermination et l'énergie qu'il a consacrées au démarrage de l'IWMF. En observant les dix dernières années de l'organisation qu'il a fondée, je suis sûr qu'il en serait très fier.

HISTOIRE DU PROGRAMME DE RECHERCHES

Par Judith May et Tom Myers, Vice-président Ancien et Actuel pour Recherche

Avant 1999 l'IWMF avait reçu des contributions pour la recherche suffisantes pour commencer un programme de recherche. Mais par où commencer ? La macroglobulinémie de Waldenström, la plus rare parmi les formations cancéreuses rares du sang, avait jusque-là reçu peu d'attention de la part des chercheurs. Le Conseil d'administration de l'IWMF s'est décidé à soutenir la recherche fondamentale et aussi à développer la prise de conscience de notre maladie parmi les chercheurs, les agences gouvernementales, les cliniques du cancer et autres organisations concernées par le cancer, aussi bien que l'attention des médecins. Pour clarifier l'état actuel des connaissances se rapportant à cette maladie, nous nous sommes rapprochés des Instituts Nationaux de Santé pour patronner conjointement une réunion des scientifiques identifiés par le NIH comme étant alors engagés dans des projets de recherche sur la MW. Heureusement nous avons reçu l'approbation du Bureau du NIH pour les Maladies Rares et du Département de Thérapie du Cancer et Programme d'Évaluation de l'Institut National du Cancer, branche des Enquêtes Cliniques. Nous avons aussi reçu des montants compensatoires du NCI pour une conférence NCI-IWMF patronnée conjointement qui eut lieu le 8 septembre 2000, à Bethesda, Maryland. Parmi le petit groupe des 21 chercheurs invités à participer se trouvaient les quatre premiers destinataires éventuels de fonds d'IWMF pour des projets de recherche : le docteur Steven Treon, de l'Institut du Cancer Dana-Farber; le docteur Rafael Fonseca, Mayo Clinique; le docteur Vincent Rajkumar, Mayo Clinique; et le docteur Ayad Al-Katib, de l'université d'Etat de Wayne.

L'IWMF a continué à soutenir les ateliers complémentaires, désignés plus tard Ateliers Internationaux sur la Macroglobulinémie de Waldenström. Le Docteur Treon, un médecin-chercheur de réputation internationale, a organisé et dirigé habilement les ateliers suivants. En 2002 le deuxième atelier a eu lieu à Athènes, en Grèce; en 2004 le troisième atelier a été tenu à Paris et en 2007 l'IWMF a aidé à parrainer le Quatrième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström à Kos, en Grèce. Le nombre des scientifiques participants et des communications présentées a augmenté à chacun des ateliers, dépassant 70 en 2007.

À la fin de chaque Atelier International des panels de consensus sont organisés qui abordent les points suivants :

1. Définir la MW
2. Définition clinico-pathologique de la MW

3. Marqueurs pronostiques et critères pour amorcer une thérapie
4. Recommandations de traitement
5. Critères uniformes de réponse.

L' IWMF a publié l'information importante produite par les panels de consensus sous forme de livrets pour être distribués aux membres de l'IWMF.

Lorsque l'IWMF a eu des fonds suffisants pour financer une recherche, les administrateurs se sont tournés vers la communauté scientifique pour recruter d'éminents médecins et des chercheurs afin de former un Comité Consultatif Scientifique (le SAC) pour faire la critique des projets de recherche soumis à la Fondation et faire des recommandations quant à leur financement. L'IWMF est honorée d'avoir eu le docteur Robert Kyle de la Clinique Mayo comme coordonnateur du SAC depuis sa création. Actuellement ce comité est composé de 14 médecins de quatre pays. Au début, le SAC a recommandé que l'IWMF soutienne la recherche en finançant des chercheurs attachés à l'université. Le comité a aussi recommandé que l'IWMF offre son appui à des investigateurs plus jeunes pour qu'ils assistent aux ateliers internationaux.

Pour partager la charge de travail de contrôler les investigateurs principaux d'IWMF financés par des subventions, des bénévoles ayant une formation scientifique apportent leur concours au Comité de Recherche d'IWMF. A chaque recherche financée par l'IWMF est assigné un membre du comité comme Manager de Liaison de Projet (PLM). Le PLM rencontre l'investigateur principal au moins une fois par an et fournit des conseils concernant le financement du projet. Le PLM a aussi la responsabilité de transmettre les comptes rendus du chercheur au Comité. Huit membres d'IWMF font partie actuellement du Comité de Recherche.

Le Comité de Recherche d'IWMF a établi les catégories suivantes pour les projets financés :

Origine de la macroglobulinémie de Waldenström:

Études complètes des bases génétiques et de la pathogénie de la MW

Etudes familiales

Caractérisation de l'environnement de la MW:

Caractéristiques génétiques de la MW

Etude du génome de la macroglobulinémie de Waldenström

Facteurs régulant la production d'immunoglobuline par les lymphocytes B chez des patients avec une MW. Séquelles moléculaires et fonctionnelles de la voie P13K dans la MW

Inhibition de BlyS dans la production d'immunoglobuline par les lymphocytes B.

Etude de la neuropathie associée à la MW par utilisation d'un modèle murin.

Développement des vaisseaux sanguins, division cellulaire et croissance dans la MW.

Réalisation d'un modèle animal de la MW.

Développement de cibles de thérapie :

Définition in vitro et in vivo du profil moléculaire de la MW comme structure dans le but de concevoir de nouvelles thérapies combinées pour la maladie.

Chimiothérapie intensive suivie par une greffe autologue ou allogénique chez les patients MW.

Traitement de la MW avec immunothérapie par médiation d'anticorps et induction d'antigènes sélectifs de tumeur.

Parce qu'on en savait si peu sur cette maladie à la fin des années 1990 et au début des années 2000, la recherche financée par l'IWMF s'est concentrée sur la compréhension des causes de Waldenström et comment la maladie survit et se développe. Depuis 2000 nous avons attribué plus de 2.5 millions de \$ distribués dans 15 bourses de recherche, certaines pour un an, d'autres pour plusieurs années. Les études financées sont des études de recherche fondamentale, reflétant les catégories exposées ci-dessus et leurs sujets incluent caractéristiques génétiques et anomalies, profils moléculaires, protéines et voies de communication des lymphocytes B ainsi que des modèles de souris MW. Ces études ont montré que la formation et la propagation des cellules de Waldenström sont très complexes, avec un certain nombre de gènes et protéines contribuant au processus.

Au cours des huit ans écoulés depuis que l'IWMF a commencé à financer la recherche, un certain nombre de découvertes significatives ont été annoncées. En 2000 le docteur Treon a exploré comment des anticorps monoclonaux comme Rituxan agissent pour contrôler la MW. Il a aussi identifié d'autres antigènes cibles qui peuvent être utiles dans le traitement de la maladie.

Le docteur Rajkumar a montré que dans les tumeurs MW on ne constate pas le même degré de développement des vaisseaux sanguins que dans le myélome multiple. Cette découverte laissait prévoir que les agents comme thalidomide ne seraient pas aussi efficaces dans le traitement MW qu'ils sont dans le myélome. En effet, des études postérieures ont montré que thalidomide n'avait qu'une activité modeste dans la MW.

Le travail phare du docteur Constantine Mitsiades a montré qu'il existe des sous-types différents dans les cellules MW. Son travail a été confirmé par celui de docteur John Shaughnessy qui a démontré en utilisant des micropuces biologiques qu'il existait plusieurs formes de MW. Ces études peuvent révéler pourquoi des patients MW différents réagissent différemment au même traitement. Le docteur Mitsiades a aussi réalisé des études préliminaires concernant un certain nombre d'agents (bortezomib, inhibiteur de la protéine hsp 90) qui se sont avérées suffisamment prometteuses pour

être l'objet d'essais cliniques et pour justifier des études supplémentaires dans la MW.

Un travail approfondi sur les protéines et les produits chimiques qui contrôlent la vie, la mort et la prolifération de cellules MW a été financée par l'IWMF. Le docteur Stephen Ansell étudie une protéine appelée BlyS et les agents qui contrôlent le comportement de BlyS dans la régulation de la production d'IgM. La recherche du docteur Irène Ghobrial a permis de découvrir perifosine, un agent chimique qui semble inciter les cellules MW à abandonner "l'abri" de la moelle osseuse et à entrer dans la circulation sanguine où elles peuvent être détruites. Le docteur Treon étudie les mécanismes moléculaires qui font que les cellules lymphoplasmocytaires se multiplient dans la moelle osseuse des patients MW. Les docteurs Linda Pilarski, Esteban Braggio et Rafael Fonseca étudient des modèles génétiques chez des patients MW, avec pour résultats potentiels de nouvelles approches de génie génétique pour contrôler la MW.

Le docteur Pilarski a démontré que les mutations dans le gène HAS1 permettent de prédire le type et la sévérité de la maladie. Le docteur Fonseca a découvert que plus de 50 % de patients MW présentent un effacement du bras 6q du chromosome 6. Un tel effacement n'est pas observé chez les patients MGUS. Le docteur Braggio étudie les mutations des gènes suppresseurs de tumeur. Comme ces gènes règlent la croissance cellulaire et la mort des cellules, les mutations peuvent entraîner la croissance excessive de cellules MW. Ces résultats suggèrent qu'un traitement par l'inhibiteur du proteasome peut contrôler l'effet négatif des gènes ayant muté.

Enfin, l'IWMF a soutenu le développement des « souris MW » qui peuvent ensuite être utilisées pour étudier les effets de divers traitements. Le docteur Al-Katib a utilisé des souris MW pour évaluer les effets d'une substance isolée d'un organisme marin et du 2CdA. Le docteur Anastasia Tsingotjidou a développé des souris MW qui présentent une neuropathie périphérique (NP). Elle n'a pas, cependant, étudié de traitements pour ces souris avec NP.

Pour le cinquième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström qui se tiendra du 15 au 18 octobre à Stockholm, en Suède, environ 55 papiers présenteront la recherche sur cette maladie menée, littéralement, dans le monde entier. L'IWMF, pour stimuler la génération suivante de chercheurs sur la MW, a attribué des bourses de voyage pour permettre à 10 investigateurs plus jeunes de suivre l'atelier. Lors de la conclusion de l'atelier les médecins et les scientifiques passeront en revue le matériel présenté et feront des recommandations sur les cinq secteurs de consensus mentionné ci-dessus. Une réunion de suivi, prévue à la fin d'octobre aux Etats-Unis, essayera de mettre en relation les résultats des recherches avec les caractéristiques de certains agents thérapeutiques, afin de développer de nouvelles méthodes de traitement.

LA MEMOIRE COLLECTIVE

Par Sara McKinnie



Responsable du Bureau de l'IWMF, Sara Mc Kinnie partage ses souvenirs des dix années passées, rappelant les premiers jours et les hasards qui la conduisirent à devenir la première employée recrutée par le fondateur Arnie Smokler. L'histoire de Sara brosse le tableau de l'expansion des services aux membres durant la décade passée et les personnages qui ont fait de cette croissance une réalité.

Durant l'année fiscale 1998, j'ai appelé ma comptable pour voir si elle ne serait pas débordée, afin d'augmenter mes revenus de barmaid professionnelle. Ma comptable n'était pas dans le recrutement des emplois de bureau mais dit qu'un de ses clients cherchait de l'aide à temps partiel. J'appelais le fondateur de l'IWMF Arnie Smokler pour convenir d'une interview et fus recrutée pour répondre au téléphone, faire le courrier et préparer les dépôts en banque durant quelques heures hebdomadaires pour une organisation dont je pouvais à peine prononcer le nom. Arnie était habituellement sur les courts de tennis ou travaillait sur l'ordinateur pour son association de propriétaires quand il venait travailler l'après midi. Mais la communication était très importante pour lui et il aimait se tenir informé de ce qui se passait au Bureau. Mes relations avec les Administrateurs et les membres étaient à l'époque strictement téléphoniques parce que les e-mails n'existaient pas. Je me souviens de conversations avec des membres fondateurs tels que Davell Hays, Neil Massoth, Thad Raushi, John Sullivan, les Powall, May Ughetta et Peter Sissman, pour en citer quelques uns.

En 1999 l'IWMF devait exposer à la réunion annuelle de l'American Society of Hematology à La Nouvelle Orléans. Arnie tomba malade et n'était plus capable d'y assister, aussi je pris l'avion pour La Nouvelle Orléans et j'eus un merveilleux moment en travaillant au stand de présentation de l'IWMF au côté des Rude et des Renshaw. A l'époque, Ben Rude était vice-président et John Renshaw était Trésorier. La participation à cette convention me lia à l'IWMF et représenta le début d'une évolution de carrière inattendue pour moi.

Née et élevée en Californie du Sud, mon expérience passée avait essentiellement été dans la banque, les loisirs et l'industrie hôtelière. La santé déclinante d'Arnie me laissa par contre coup beaucoup de tâches administratives, et c'était une période de transition pour la Fondation. Héritant de la gestion du Bureau, qui incluait le fichier toujours croissant des adhérents, je fus très occupée. J'avais écouté Arnie prenant les appels téléphoniques de patients et d'autres personnes concernés par la MW, et je me suis sentie pleine d'enthousiasme pour maintenir bien vivant l'esprit IWMF. L'approche d'Arnie pour vous sensibiliser au sujet des traitements, de vos résultats médicaux, et de vos droits de patient était révélatrice, et c'était une chose à laquelle je n'avais pas beaucoup réfléchi jusqu'ici.

Jim Bunton rejoignit le Bureau (pour rapidement devenir Trésorier) et travailla avec zèle pour développer et améliorer les services aux membres. Ben Rude développa avec succès les relations avec d'autres associations à but non lucratif concernant le cancer pour faire mieux connaître la MW. Ben, Jim et moi-même étions une équipe en mission pour développer le réseau de groupes de support et instaurer des règles adaptées au développement de l'IWMF. En 1996, Arnie démarra le groupe support de la Macroglobulinémie de Waldenström (Waldenström's Macroglobulinemia Support Group (WMSG)) dans la région de Washington DC, avant de se retirer à Sarasota, en Floride. En 1998 le WMSG se constitua officiellement en IWMF.

Aujourd'hui, lire les notes de réunion du Bureau WMSG prises par Sue Lynch (Mrs. Row-Bob-Row) est plutôt amusant. Grâce à un groupe d'adhérents incroyablement motivés et généreux et à des administrateurs bénévoles dévoués, l'IWMF continue de prospérer. Les nombreux services et publications précieux que l'IWMF peut offrir, spécialement le bulletin *Torch*, sont impressionnants, et je pense qu'Arnie serait fier. Travailler de façon autonome dans le Bureau de l'IWMF m'a conduite de façon inattendue à jouer le rôle d'un point de contact pour l'ensemble de la Fondation. Le surnom que Ben me donnait était «the Iron Maiden» (ndt : « la Demoiselle d'Acier »). Judith m'attribue celui de « the Glue » (ndt : « la Colle »). Mais je préfère me penser dans le rôle d'un aiguilleur de trafic prenant soin des affaires pour que les choses soient faites, que les gens soient heureux et que l'on continue à progresser. Aider les gens à utiliser les moyens de cette Fondation pour bénéficier des vues ambitieuses d'un homme persévérant est immensément gratifiant. De plus j'ai en même temps le plaisir de rencontrer beaucoup de gens incroyables. Dans mon rôle à l'IWMF, l'expérience de la gestion, des loisirs et de l'hôtellerie me sont de façon surprenante utiles en permanence.

LES ADMINISTRATEURS DE L'IWMF de 1998 à 2008

(* indique les administrateurs actuels)

1998-1999	Neil Massoth, NJ
Arnold Smokler, FL, Former President	* Tom Myers, MD
Norm Spector, CA	2002
Anne Greene, MD	Bob Bent, IN
Sue Lynch, FL	Tom Hoffmann, M.D., AR
* Judith May, CA	Ron Payne, OH
Dick Mann, NY	2003
John Renshaw, MD	Ron Draftz, IL
Bob Carroll, CO	Carol Gelber, NY
Ben Rude, CA	Peter Mitro, OH
Kathleen Ugenti, NY	2004
Davell Hays, CA	Tony Brown, CA
Pat Kees, FL	* Elinor Howenstine, CA
Les Smith, MD	* Robert Kyle, M.D., MN
John Spencer, GA	* Don Lindemann, CA
Thad Rushi, NY	* Dave Lively, WI
Michael Luttrell, CA	Karen Pindzola, PA
2000	Guy Sherwood, M.D., IN
* Jim Bunton, Canada	* Ron Yee, PA
Jack Gelber, NY	2007
* James Berg, PA	* Arlene Hinchcliffe, Canada
Howard Donnelly, CA	* Dick Weiland, MN
John Sullivan, NJ	* Roy Parker, CO
Mary Ughetta, NY	2008
Harold Caplin, CA	* Bill Paul, TN
2001	* Don Brown, IL
Lou Birenbaum, MO	* Peter DeNardis, PA
Jim Johanssen, CA	Cindy Furst, CO



Le Conseil d'Administration en 2008

Premier rang, de G à D : Dick Weiland, Tom Myers, Arlene Hinchcliffe, Don Brown, Roy Parker, Elinor Howenstine, Judith May, Robert Kyle, Dave Lively, Bill Paul

Second Rang, de G à D : Jim Bunton, Don Lindemann.

Absents : Jim Berg, Peter DeNardis, Cindy Furst, Ronald Yee

LA TALK-LIST EN DIFFERE

Par Mitch Orfuss

C'est avec tristesse que je débute cette rubrique de la Talk-List par quelques mots d'éloges à la mémoire de **Rob Selden**, qui s'était chargé de cette rubrique dans le dernier numéro. J'avais eu la chance d'apprendre à connaître Rob à l'occasion de nos aller-retours bi-mensuels pour notre groupe de soutien et en raison aussi de nos télescopes et nos échanges d'histoires dans la salle d'attente du New York Presbyterian Hospital. Il était un patient et un ami généreux et courageux. Son combat avec la MW durant près de quatre années fut exemplaire. Rob affronta le défi de gérer sa maladie (récemment transformée en lymphome B diffus à grandes cellules) avec la même intensité et la même humanité qu'il apportait à ses nombreux et divers centres d'intérêt. Son décès soudain d'une attaque cardiaque cet été fut un choc pour tous ceux qui le connaissaient, l'aimaient et le respectaient. Rob Selden nous manquera.

Durant ces derniers mois, une variété particulièrement grande de thèmes a été soulevée sur l'IWMF-Talk. L'utilisation de Rituxan est toujours un centre d'intérêt majeur. **Karen Grimsley** interrogea au sujet du nombre de lecteurs qui avaient expérimenté des « réactions extrêmes » au Rituxan et demanda si l'inconfort, les nausées et les tremblements en valaient la peine. **Shirley** répondit en disant qu'elle n'avait pas eu de réactions sévères et que les réactions mineures qu'elle avait expérimentées avec la première perfusion avaient été bien gérées par une perfusion attentive de l'infirmière, avec des médicaments tels que Tylenol et Benadryl. **Guy Sherwood** élargit la discussion en disant que ces effets secondaires mineurs (« mineurs » étant un qualificatif discutable) en valent la peine, cependant qu'il faut garder à l'esprit, naturellement, que Rituxan échoue chez certains patients. En fait, certains patients n'ont aucun problème avec Rituxan, d'autres ont des troubles seulement lors de la première perfusion, alors que d'autres développent des allergies « au composant souris ». Pour ceux-là Rituxan est hors de question, et l'on doit attendre le futur « anticorps humanisé CD20 » pour avoir une efficacité pour ces cas là. Récemment il y eu des rapports isolés de cas où Rituxan peut causer des pneumonies ou des infections pulmonaires, un effet secondaire rare mais sérieux et vraisemblablement passager.

Ron Draftz écrivit que les patients recevant Rituxan devraient être testés par un simple test sanguin pour les hépatites B et C. Une enquête a montré que le virus des hépatites B ou C était présent chez un patient sur douze qui reçoit du Rituxan. Si les virus des hépatites B ou C sont présents, Rituxan peut stimuler une réactivation létale. Ron ajouta dans un post séparé que la leucoencéphalopathie progressive multifocale pouvait être reliée à l'emploi de Rituxan avec une chimiothérapie. **Colin Perrott** ajouta que Rituxan peut accroître les risques d'infection.

En ce qui concerne un autre traitement intéressant, Velcade pour le nommer, **Dean Johson** relata son expérience au cours d'un essai avec une prise hebdomadaire de Velcade/Rituxan qui s'est achevé en mai de cette année. Bien que les résultats initiaux aient été bons, l'amélioration cessa au cinquième cycle ; à l'étape des six mois les résultats chiffrés d'analyses étaient plus mauvais, et dans les quatre mois qui ont suivi la fin de l'essai il a présenté un zona qui a nécessité la prescription d'un traitement supplémentaire. **Martin Rozenman**, un patient MW diagnostiqué depuis 1985, à 32 ans, a été sous Velcade/prednisone durant 30 mois, et pour lui cela continue d'aller bien, sans neuropathie mais avec deux infections (dont une avec staphylocoque doré méticilline résistant) en cours de route.

James Mahood intervint sur ce qu'il appela les problèmes de peau empoisonnants associés à la MW. Après chimiothérapie (5xVCP, suivi par Rituxan) Red développa des zones rouges sur la face, les oreilles, le cuir chevelu, le dos et ailleurs. Elles formaient occasionnellement des petits boutons ou pelaient et se transformaient en petites zones roses ou rouges qui ne le dérangent guère, sauf pour sa vie sociale. Jim se hâta d'ajouter que 8 mois avant son diagnostic MW, son dermatologue l'avait traité – face, oreilles et cuir chevelu – avec Efudex et Desonide pour prévenir le développement d'un cancer de la peau suite à l'exposition au soleil. **Lon Tanner** indiqua qu'en jouant au pickle-ball (ndt : similaire au badminton avec raquettes en bois...) il fit ce qu'il nomme prudemment une simple chute, qui lui causa d'énormes bleus. Etant donné que ses tests sanguins étaient si bons à cette époque, son oncologue ne pouvait les expliquer, et Lon ne prenait pas d'aspirine. Il termina son post en disant qu'il réalise maintenant qu'il ne guérit simplement pas aussi vite avec la MW qu'il le faisait avant d'être diagnostiqué. **Ken** écrivit également au sujet de bleus inhabituels qu'il attribue aux IgM qui balayent de son sang quelques uns de la quinzaine de facteurs de coagulation que nous possédons, ce qui facilite les saignements. **Ron Draft** fit référence à un appel que **Don Brown** reçut d'une dame de 77 ans dont l'époux souffre à la fois de la maladie de Waldenström et de la maladie de Parkinson. Elle était déçue que la chimiothérapie prise par son mari pour la MW interfère avec les médicaments qui traitent la maladie de Parkinson. Cette dame dit plus tard à Don que la neurologue de son époux n'avait pas moins de 10 patients qui, comme lui, avaient les deux maladies - tous dans une seule zone limitée du nord ouest de la banlieue de Chicago. Ron trouva cette coïncidence de Parkinson et MW surprenante et se demanda « si la base de données montrera d'autres poches de cette double dose de maladie ». **Daniel Hachigian**

était sceptique sur le fait qu'une seule neurologue puisse traiter 10 patients ayant à la fois MW et maladie de Parkinson. La neurologue fut contactée pour apporter un peu de lumière et fut assez aimable de répondre. Elle ne revendiquait pas le traitement de 10 patients Parkinsoniens atteints de MW ; elle disait simplement que ces deux maladies étaient typiquement associées avec le vieillissement et que, bien qu'elle ait effectivement quelques patients présentant les deux maladies simultanément, il n'existe pas de relation entre elles autre que le hasard.

Peter DeNardis nous informa d'un futur développement de la recherche sur le cancer : on a trouvé que les cellules humaines abritaient des champs électriques aussi puissants que les éclairs. En utilisant les nouveaux nano-outils (comme des teintures sensibles au voltage par exemple), les scientifiques espèrent en apprendre plus sur les stades de la maladie s'ils comprennent les modifications cellulaires à un niveau très local.

Les partisans et les opposants aux greffes de cellules souches pour les patients MW constituent un domaine permanent d'intérêt sur IWMF-Talk. **Hank Stupi** écrivit qu'après plusieurs séries de traitements - incluant Rituxan, Cytoxan, et Périfosine - il envisage de nouveau la nécessité d'un traitement et demande lesquels seraient les meilleurs avant une collecte de cellules souches de façon à préserver l'option d'une future greffe autologue.

Enfin, il y a eu une période de forte activité sur IWMF-Talk concernant la collaboration des trois réseaux d'information « Stand Up To Cancer [SU2C] ». Ce programme fut annoncé comme un événement télévisuel révolutionnaire. Il était présenté simultanément sur les trois réseaux majeurs (NBC, ABC et CBS), en live et sans annonce publicitaire, en prime time, le 5 septembre. Quelques uns des plus grands noms dans le domaine des informations et du divertissement (acteurs, musiciens, athlètes et journalistes) étaient sur place afin de sensibiliser et de lever des fonds pour le combat contre le cancer, bien que, naturellement, pas spécialement pour la MW ni même pour les cancers sanguins en tant qu'importante sous-catégorie. Les fonds levés grâce à ce programme sont sensés aider et accélérer la recherche sur le cancer, tout autant qu'apporter de nouvelles thérapies plus rapidement aux patients. Plusieurs lecteurs d'IWMF-Talk demandèrent au cours des jours qui suivirent si la levée de fonds pour SU2C entrait en compétition, était sans incidence, ou soutenait indirectement nos efforts spécifiques de levées de fonds MW. Le Trésorier **Bill Paul** représentait l'IWMF à la manifestation SU2C. Regardez son rapport dans le prochain numéro de *Torch*.

REVUE DES NOUVEAUTES MEDICALES

Par Sue Herms

Le CD27 soluble peut être un bon marqueur de la charge tumorale dans la WM – Treon et al. ont annoncé dans l'*American Journal of Clinical Oncology* que le CD27 soluble, qui soutient la croissance des cellules tumorales et qui est élevé chez les patients MW, peut être utilisé potentiellement comme un marqueur de la charge tumorale. Cela peut être particulièrement utile chez les patients qui subissent une plasmaphérèse ou qui ont un pic brutal d'IgM induit par Rituxan parce que, dans ces cas là, les niveaux d'IgM ne sont pas des indicateurs précis de la maladie.

Troubles cérébraux signalés chez plusieurs patients traités par Rituxan - un trouble cérébral appelé encéphalopathie progressive multifocale (PML) a été annoncé dans une étude rétrospective de 35 patients recevant Rituxan. La PML constitue une réactivation du virus latent JC polyoma, particulièrement chez les patients qui ont un fonctionnement défectueux des lymphocytes T en raison d'une chimiothérapie, une greffe, ou d'autres conditions immunosuppressives. La PML est une maladie grave avec une survie d'un an après l'annonce du diagnostic chez trois patients (9 %) seulement.

Genasense en thérapie combinée augmente la survie complète dans la CLL – Une expérimentation en phase 3 de Genasense (oblimersen sodium), fabriqué par Genta Inc., a permis une augmentation statistiquement significative de la survie complète de patients avec une leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaires. Genasense a été inclus dans un régime avec fludarabine et cyclophosphamide et a augmenté la survie complète de 38 mois pour la chimiothérapie seule à 56 mois avec Genasense inclus. Genasense supprime la production de Bcl-2, une protéine induite par les cellules cancéreuses dont on pense qu'elle bloque la mort cellulaire chimio-induite. La société a demandé une réunion avec la *U.S Food & Drug Administration* pour prendre en compte cette nouvelle information.

Radioimmunothérapie : résultats annoncés par Immunomedics - Immunomedics Inc a annoncé que son anticorps monoclonal epratuzumab (anti-CD22) marqué avec le radio-isotope yttrium-90 a produit des résultats cliniques significatifs quand il est donné par petites doses fractionnées à des patients ayant un lymphome non-Hodgkinien (NHL). Un taux de réponse objectif de 64 % et un taux de réponses complètes de 49 % ont été réalisés. En divisant la dose radioactive en 2-3 fractions, une radioactivité plus importante peut être délivrée sans augmenter la toxicité pour la moelle osseuse.

Un agent oral efficace contre des lignées cellulaires de Myélome multiple - EntreMed Inc a annoncé des données précliniques pour son inhibiteur angiogenèse kinase ENMD-981693, qui a démontré sa toxicité contre des lignées cellulaires de myélome multiple. Le produit est un agent actif par voie orale et sera utilisé dans une étude de phase 1 avec des hémopathies malignes dans le courant de cette année.

Résultats de phase 2 présentés pour Perifosine dans la MW - Keryx Biopharmaceuticals a présenté des résultats de phase 2 pour Perifosine (KRX-0401) chez des patients avec MW en rechute ou réfractaires. Trente six patients ont été évalués avec un taux de réponse global de 33% plus 61 % dont la maladie est demeurée stable. La toxicité était gérable. Perifosine est un nouvel agent anti-cancer oral qui module Akt et d'autres voies de signalisation associées à la survie de la cellule et à sa différenciation. Les patients recevaient 150 mg de perifosine par jour au cours d'un cycle de 28 jours et pendant au moins six cycles.

Perifosine et Bortezomib ont tous les deux un impact sur la voie de signalisation du NF-kB (Nuclear Factor-KappaB) - l'Institut du Cancer Dana-Farber a annoncé que la voie de signalisation NF-kB a été impliquée dans la survie des lymphocytes B tumoraux, la croissance et la résistance à la thérapie. Tant perifosine que bortezomib ont un impact sur cette voie en ciblant Akt et l'inhibition du protéasome, et la combinaison de ces produits a abouti à une toxicité synergique sur des lignées cellulaires MW. L'ajout de rituxan a encore augmenté leur activité. Ainsi, une thérapie efficace de la MW peut nécessiter l'utilisation de combinaisons visant cette voie de signalisation.

Favrille annonce des résultats décevants pour Specifid dans le lymphome folliculaire - Favril Inc a annoncé des résultats décevants pour son essai en phase 3 de Specifid, après thérapie Rituxan, chez des patients avec un lymphome folliculaire. Specifid est ce qu'on appelle un vaccin idiotype, basé sur les cellules de tumeur spécifiques des patients. L'analyse du temps de progression a échoué à montrer une amélioration significative sur le bras de contrôle de l'essai et la société planifie de cesser le développement.

Liaison possible entre certains médicaments et le lymphome chez des enfants et jeunes adultes - (FDA) La U.S. Food & Drug Administration enquête sur une liaison possible entre des produits habituellement utilisés pour traiter l'arthrite juvénile et la maladie de Crohn, et le développement de lymphomes et autres formations cancéreuses chez des enfants et de jeunes adultes. Le FDA examine Remicade, Enbrel, Humira et Cimzia et 30 cas rapportés de possibles cancers associés. Le FDA espère achever son étude dans six mois environ.

Mise à jour de la phase 1 d'un essai d'anticorps Anti-CD19 - Micromet Inc a fourni une mise à jour de l'essai en phase 1 de son anticorps BiTE actuellement en cours pour des patients NHL en rechute. L'anticorps, appelé blinatumomab, cible l'antigène CD19 qui se trouve sur les lymphocytes B et il a obtenu des réponses partielles ou complètes chez tous les patients achevant ce bras particulier de l'étude. Les anticorps BiTE sont conçus pour amener les lymphocytes T cytotoxiques du patient à attaquer les cellules tumorales.

Un nouveau médicament améliore la fatigue du cancer liée à la chimiothérapie - Une grande étude clinique de phase 3 a montré que la drogue Provigil (modafinil) soulageait la fatigue sévère pour beaucoup de patients recevant une chimiothérapie, frayant ainsi la voie à un traitement fiable de cet effet secondaire commun et éprouvant. L'essai clinique portant sur 642 patients au Centre Médical de l'Université de Rochester a été annoncé à la Société américaine d'Oncologie Clinique. Cephalon Inc fabrique Provigil.

Résultats de phase 2 pour l'anti-CD80 combiné au Rituxan - Un essai clinique de phase 2 de galiximab, un anticorps anti-CD80 encore à l'étude, combiné avec Rituxan, a obtenu un taux de réponse de 70 % chez des patients avec un lymphome folliculaire précédemment non traités. La molécule CD80 est trouvée sur la surface des cellules des sous-types divers de NHL. Cet essai est soutenu financièrement par l'Institut National du Cancer (National Cancer Institute)

Un produit à l'étude bloque à la fois les lymphocytes B et les mastocytes - Pharmacyclics Inc a annoncé une étude préclinique de son produit PCI-32765, qui cause un blocage tant des lymphocytes B que de l'activation des mastocytes, sur des lignées cellulaires de lymphome. PCI-32765 est disponible sous forme orale et cible un enzyme appelée Btk, qui est critique pour l'activation des lymphocytes B et la fonction des mastocytes. On prévoit une expérimentation clinique de phase 1 qui commencerait au cours du quatrième trimestre de 2008.

Un produit nanoparticule pourrait être utilisé dans une étude clinique de patients de lymphome - Calando Pharmaceuticals collabore avec le Centre *City of Hope* en Californie pour amorcer une expérimentation clinique de phase 2 utilisant un produit nanoparticule candidat IT-101 chez des patients avec lymphome à lymphocytes B, T ou de Hodgkin, réfractaires.

L'utilisation de statine peut diminuer l'efficacité de Rituxan - Une étude de l'Université de Varsovie, Pologne, suggère que la prise de statine contre le cholestérol en même temps qu'un traitement avec Rituxan peut diminuer les effets anti-tumeur du Rituxan. Les statines semblent causer des changements de forme de la molécule CD20 qui aboutissent à une liaison détériorée avec Rituxan.

Une petite molécule entre en essai clinique de phase 1 - Calistoga Pharmaceuticals Inc a amorcé l'essai de phase 1 de son composé de petite molécule CAL-101 chez des patients avec un cancer hématologique. Ce produit cible le PI3K-DELTA qui sert d'intermédiaire aux voies critiques qui favorisent la prolifération, la croissance, le métabolisme et la survie des lignées sanguines.

Carfilzomib : des essais de phase 1b et de phase 2 - Proteolix Inc a commencé une expérimentation clinique de phase 1b pour évaluer carfilzomib (PR-171) dans la combinaison avec lenalidomide (Revlimid) et dexaméthasone

chez des patients en rechute de myélome multiple. Carfilzomib bloque l'activité proteasome, causant la mort des cellules cancéreuses. De plus, Proteolix évalue carfilzomib comme un agent simple dans des études de phase 2.

TREANDA : sortie des résultats de la phase 2 - Cephalon Inc a publié les résultats de son étude de phase 2 de patients NHL en rechute traités avec TREANDA (bendamustine hydrochloride) plus Rituxan. Le taux de réponse global était de 92 % avec un taux de réponse complète de 41 %.

Nouvel agent par voie orale en essai de phase 2 pour le lymphome - Des chercheurs du James P. Wilmot Cancer Center à l'Université de Rochester annoncent qu'un agent thérapeutique par voie orale, en cours d'investigation, appelé fostamatinib disodium semble prometteur contre plusieurs types de lymphomes. La cible du produit est une protéine commune, SYK, trouvée dans les lymphocytes B normaux et tumoraux. Une étude de phase 2 de 53 patients avec lymphome récurrent a montré 44 % de réponses positives.

Les agents stimulants de l'érythropoïèse peuvent diminuer la survie des patients atteints de myélome multiple - Le traitement par des produits stimulant l'érythropoïèse peuvent ne pas être sans danger pour des patients avec myélome multiple, selon une étude récente publiée dans l' *American Journal of Hematology*. Une étude sur 20 années du Centre du Cancer Theagenion en Grèce regroupant 323 patients de myélome multiple a montré une association entre l'exposition à ces produits et une réduction du taux de survie sans progression et du taux de survie global. Le taux de survie médian était 31 mois pour des patients recevant ces produits, comparées à 67 mois dans ceux qui n'en avaient pas eu. De tels produits incluent Procrit, Aranesp et Epogen. Des études complémentaires sont envisagées pour confirmer ces résultats.

Etude de phase 1 et 2 au Canada d'un inhibiteur qui cible l'apoptose - Aegera Therapeutics Inc a annoncé une étude multicentrique de phase 1-2 d'AEG35156 pour une molécule antisens de deuxième génération, le produit visant un membre clef de la famille de protéines qui interdit l'apoptose. L'étude est financée en partie par la Leukemia & Lymphoma Society et elle est basée à Toronto, Ontario, Canada.

Le Memorial Sloan Kettering Cancer Center participe à la phase 2 d'un essai clinique d'une nouvelle thérapie. Le Mémorial Sloan Kettering Cancer Center a participé à un essai de phase 2 de Ixabepilone chez des patients avec un NHL indolent en rechute ou réfractaire et un lymphome du manteau. Ce produit fait partie d'un nouveau groupe d'agents de stabilisation des microtubules qui semblent conserver une activité même sur les lignées cellulaires chimio-résistantes et sur les modèles animaux. Le taux de réponse global était 27 % dans la population qui avait été lourdement traitée précédemment. Les principales toxicités incluait : fatigue, myélosuppression et neuropathie.

Données précliniques présentées sur un autre anticorps anti-CD19 - Xencor Inc a présenté des données d'études précliniques évaluant XmAb 5574, un anticorps monoclonal construit, ciblant la molécule CD19. L'anticorps a obtenu la suppression complète des lymphocytes B à la fois dans des lignées cellulaires de leucémie et de lymphome ainsi que dans des modèles animaux. Les données ont été présentées pendant la réunion annuelle récente de la Société Américaine d'Oncologie Clinique (ASCO)

Accentia sollicite l'approbation par la FDA du BiovaxID - Accentia BioPharmaceuticals a planifié une demande d'approbation par la FDA de son vaccin idiotype, BiovaxID. Les chercheurs ont récemment achevé une expérimentation clinique de phase 3 incluant des patients avec un lymphome folliculaire qui ont été initialement traités par chimiothérapie suivie par BiovaxID ou par un contrôle. Ils ont été suivis pendant 80 mois. La médiane de survie sans cancer a été améliorée de plus d'un an parmi des patients traité avec BiovaxID et le temps médian jusqu'à la rechute était de 33.8 mois pour ceux traités avec BiovaxID comparé à 21.2 mois pour le groupe témoin.

L'auteur témoigne des apports d'Arlene Carsten, Peter DeNardis, Mike Dewhirst, Gareth Evans, Daniel Hachigian, John Paasch, Colin Perrott, Howard Prestwich et Bert Visheau et les remercie pour leurs efforts de diffusion de nouvelles qui intéressent la communauté des adhérents à la liste de conversation de l'IWMF.

EDDY ANDERSEN : LA "MAMAN" D'IWMF-Talk

Par Judith May



Nous voulons honorer Eddy Andersen dans cette Edition Anniversaire de *Torch* pour tout son difficile travail dans le rôle de manager de la Talk-list IWMF (affectueusement appelée « Talk-List Mom ») durant une période de sept ans, de 2000 à 2007. Eddy développa les règles de base d'IWMF-Talk et maintint chacun dans ces règles. Quand vous vous égariez, vous entendiez parler d'elle. Elle voyait cela comme diriger une famille, et elle le fit bien. Eddy était aussi éducatrice, qui reconfortait et donnait des avis si besoin était, et qui se fit aimer de tous. Nous avons apprécié Eddy pour la personne qu'elle est et pour tout ce qu'elle a fait pour aider les patients MW.

Merci, Eddy.

RITUXIMAB : COMMENT IL AGIT

et

POURQUOI ON RENCONTRE DES RESISTANCES

par Sue Herms

Nous avons tous entendu parler de rituximab et nombre d'entre nous ont été traités avec ce produit. Mais comment agit-il ? Pourquoi est-il efficace pour certains d'entre nous, mais faiblement ou pas du tout pour les autres ? Et quelles versions « nouvelles et améliorées » se profilent à l'horizon ?

Rituximab a été développé par Idec Pharmaceuticals et approuvé initialement par la Food and Drug Administration en 1997 pour les lymphomes à lymphocytes B qui ne répondaient pas aux autres chimiothérapies. Mais il est maintenant devenu une thérapie standard, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, pour le traitement initial des lymphomes à lymphocytes B, comme pour certaines maladies auto-immunes telles que la polyarthrite évolutive, la sclérose en plaques et le lupus érythémateux disséminé. Le rituximab est vendu sous les noms de Rituxan aux USA et MabThéra outremer, et actuellement commercialisé par Biogen Idec et Genentech aux USA et par Roche dans l'Union Européenne. C'est un anticorps monoclonal combiné souris/humain dirigé contre l'antigène CD20 situé à la surface de la plupart des lymphocytes B.

L'antigène CD20 ne circule pas librement dans le sang et normalement il n'est pas largué de la surface des lymphocytes B. Il convient de noter que rituximab agissant contre toutes les cellules-B porteuses de l'antigène CD20, il cible à la fois les lymphocytes B normaux et les lymphocytes B du lymphome. L'antigène CD20 apparaît précocement dans la maturation des précurseurs des lymphocytes B et y subsiste pendant la maturation mais il est perdu ou faiblement présent lorsque les lymphocytes B se développent en plasmocytes. Pour cette raison c'est un bon marqueur du développement des lymphocytes B et pour les lymphocytes B de lymphomes comme la MW. Bien que la fonction du CD20 soit encore relativement inconnue, on pense actuellement qu'il joue un rôle dans le transfert du calcium à travers la membrane des lymphocytes B en maintenant la concentration de calcium dans la cellule et en permettant l'activation des lymphocytes B lors de la réponse immunitaire normale de l'organisme.

Comment agit-il ?

Comment le rituximab cause-t-il exactement la destruction des lymphocytes B ? Ceux d'entre nous qui ont été traités avec rituxan se demandent ce qui se passe pendant que l'on regarde le liquide clair se diffuser dans nos veines, heure après heure. Il n'est pas facile de répondre simplement à cette question. Il y a plusieurs mécanismes proposés pour décrire l'effet du rituximab sur les lymphocytes B, mais ils ne sont pas encore tout à fait compris. Ces processus ont été étudiés dans des lignées de cellules tumorales (en laboratoire *ndt*) et dans des modèles animaux, mais il y a des difficultés évidentes pour déterminer comment ils agissent dans le corps humain. Il est probable que ces processus jouent tous un rôle dans la destruction des lymphocytes B, mais on n'a pas encore déterminé quel était le mécanisme dominant, s'il en existe un, évidemment. Certaines études suggèrent que rituximab interfère avec le fonctionnement interne des lymphocytes B. Ces études indiquent que rituximab peut induire l'apoptose (mort cellulaire) en intervenant directement sur la régulation du calcium et en élevant la quantité de calcium dans les cellules-B à des taux anormaux. Il peut aussi interférer avec des facteurs cellulaires variés provoquant directement la mort de la cellule ou inhibant sa croissance. Parmi ces facteurs cellulaires, il y a *Bcl-2*, un membre d'une petite famille de gènes très proches qui peuvent être divisés en gènes inhibiteurs de la mort cellulaire comme *Bcl-2* et *Bcl-xL*, et gènes porteurs de la mort cellulaire comme *Bax* et *Bad*. L'équilibre dans l'expression de ces deux types de gènes est d'une importance cruciale pour les lymphocytes B et lymphocytes T, parce que ces populations sont régulées de façon à ce qu'une personne, en l'absence d'infection, maintienne un niveau constant de lymphocytes B et lymphocytes T en dépit de la production et de la mort de beaucoup de ces cellules chaque jour. Habituellement, *Bcl-2* et *Bcl-xL* sont surexprimés dans les lymphomes et rituximab paraît capable d'interférer avec leurs voies de signalisation et de réduire leur expression. La surexpression de *Bcl-xL* peut aussi jouer un rôle en rendant les lymphocytes B des lymphomes plus résistants aux autres types de chimiothérapies ; pour cette raison ajouter rituximab au traitement thérapeutique paraît en améliorer l'efficacité. Il y a aussi trois façons principales pour rituximab d'agir de concert avec les cellules du système immunitaire lorsque l'anticorps rituximab est entré dans le circuit sanguin et s'est fixé sur une cellule B. La portion murine située à une extrémité de l'anticorps rituximab est la part qui cible l'antigène CD20 sur le lymphocyte B, alors que l'autre extrémité de l'anticorps est une Ig humaine de type kappa. Quand la portion murine se « verrouille » au « site d'arrimage » CD20 sur le lymphocyte B, la portion humaine de l'autre extrémité attire, ou « recrute » les cellules immunitaires propres à l'individu, aussi appelées cellules effectrices, pour répondre. Ces cellules effectrices incluent les macrophages, les neutrophiles et les cellules NK (natural killer), et elles se fixent sur l'anticorps rituximab à un

endroit spécifique appelé site récepteur Fc. Le site récepteur Fc est important, et on s'y référera plus tard dans la discussion sur la résistance au rituximab.

Dans ce contexte, on peut penser au rituximab comme à un « pont » qui réunit lymphocyte B et cellule effectrice de façon à ce que le lymphocyte B soit détruit. Un moyen ou mécanisme pour le détruire est son ingestion directe par la cellule effectrice dans un processus appelé phagocytose anticorps-dépendante. Dans ce scénario les cellules effectrices sont généralement des macrophages, qui sont des monocytes activés. Plusieurs études ont montré que ce scénario se produit avec des lignées cellulaires en laboratoire, mais d'autres études suggèrent que cela joue un rôle relativement mineur dans la destruction des lymphocytes B du corps humain.

Un second mécanisme plus important paraît être la cytotoxicité cellulaires anticorps-dépendante (ADCC : antibody-dependent cellular toxicity). Dans ce cas le lymphocyte B n'est ni ingéré ni phagocyté. Au lieu de ça, certaines cellules effectrices (généralement les cellules NK et peut-être aussi des macrophages) sont actionnées pour libérer des protéines pore-forming (*ndt* : protéines qui créent des pores dans les membranes cellulaires) qui pénètrent la membrane des lymphocytes B, et des enzymes protéolytiques (*ndt* : ou protéases, qui dégradent les protéines) qui disloquent sa structure et dégradent ses chromosomes. Ce processus cause finalement la mort de la cellule par lyse (destruction de la cellule par dissolution de sa membrane externe).

Un troisième mécanisme important pour la destruction du lymphocyte B est la cytotoxicité complément-dépendante (CDC). Un complément est un système de petites protéines circulant dans le sang qui, lorsqu'il est stimulé, forme des séries d'enzymes pouvant directement attaquer la membrane de la cellule ou la cibler pour une destruction par phagocytose. Son activité est dite de « complément » à l'action des anticorps, d'où son nom. Le rituximab est capable d'adhérer aux protéines du complément pour déclencher sa réponse, dirigée dans ce cas contre les lymphocytes B auxquelles il s'attache. On a pu démontrer que, lorsque le rituximab est perfusé à un patient, le complément se trouve temporairement réduit dans le flot sanguin ou utilisé à cause de ce processus.

Une autre théorie suggère une quatrième voie où rituxan coopère avec le système immunitaire. La proposition est que les lymphocytes B recouverts de rituximab sont capables de stimuler les cellules dendritiques, des cellules spéciales capables de reconnaître les antigènes, de les présenter aux cellule-T et d'activer les cellules-T pour qu'elles attaquent les antigènes, dans ce cas les lymphocytes B recouverts. Ceci peut être l'une des raisons pour laquelle rituximab semble agir durant plusieurs mois après la période de traitement, bien que les niveaux du médicament dans le sang et les tissus ne se situe plus à un niveau thérapeutique.

Tout ceci justifie bien de répéter les termes du premier paragraphe de cette section : à savoir que les mécanismes proposés ne sont pas encore entièrement compris et il est probable qu'ils jouent tous un rôle dans la destruction des lymphocytes B, bien qu'il ne soit pas encore possible de déterminer lequel est dominant.

Pourquoi rencontre-t-on des résistances ?

Malheureusement, en fonction du type de lymphome, 30% à 50% des patients ne montrent aucune réponse à rituximab, en traitement initial comme en seconde intention. Le problème de la résistance au rituximab a été une source permanente d'intérêt et de spéculation, et constitue la cible de beaucoup de recherches. Les mécanismes de la résistance tumorale sont complexes et peuvent être liés à l'hôte ou à la tumeur.

Les facteurs liés à l'hôte peuvent inclure des choses telles que l'efficacité du système du complément et des différentes cellules effectrices (macrophages et cellules natural-killer). On a découvert assez récemment, se rapportant à cette question, le fait que certaines personnes répondent mieux au rituximab en raison de la constitution génétique de leurs cellules effectrices (macrophages et cellules natural-killer). En particulier ceci met en jeu le site récepteur Fc de la cellule effectrice qui s'attache à la portion Ig de la molécule rituximab mentionnée plus haut. Pensez à cela comme à un verrou : plus les cellules effectrices s'adaptent et collent bien au rituximab, mieux celui-ci agira. Des séquences d'acides aminés rassemblent les gènes qui codent pour le site Fc, et les séquences peuvent varier quelque peu d'un individu à un autre. Il a été démontré qu'une partie du site Fc, dénommée FcRIIIa, peut posséder aussi bien l'acide aminé valine que l'acide aminé phénylalanine en position 158 dans la séquence de ses gènes. Etant donné qu'une personne reçoit un gène de son père et un de sa mère, celle qui a deux acides aminés valine dans cette position possède une meilleure réponse au rituximab (40% des patients MW dans une étude) qu'une personne possédant deux phénylalanines (9% de patients MW), une personne possédant une valine et une phénylalanine ayant une réponse intermédiaire entre les deux. La valine semble conférer un meilleur site de liaison, ou mécanisme de « verrouillage » pour la cellule effectrice. A cet égard, un test a été développé qui peut déterminer la configuration du FcRIIIa d'un patient, d'où la possibilité de prédire sa réponse à une thérapie rituximab.

Les facteurs liés à la tumeur qui peuvent influencer la réponse au rituximab incluent la localisation ou l'environnement dans lesquels les cellules tumorales sont localisées. Par exemple, les gros ganglions lymphatiques sont difficiles à traiter avec rituximab car il ne peut y pénétrer aisément. D'une manière générale, une charge tumorale élevée (et/ou le niveau d'IgM chez les patients MW) peut être plus difficile à traiter avec rituximab

qu'une faible charge. On a pensé que les cellules B de lymphomes exprimant le plus fortement CD20, comme c'est le cas dans le lymphome diffus à grandes cellules répondaient plutôt mieux que dans les lymphomes exprimant le moins CD20, comme la leucémie chronique lymphocytaire à cellules B. Le lymphome folliculaire comme la MW se situant quelque part entre les deux. D'autres cellules et facteurs cellulaires peuvent influencer la croissance des lymphomes et ainsi compliquer l'effet du traitement. Dans la MW par exemple, les mastocytes ont été considérées comme des stimulants importants de la croissance des cellules MW. Chez certains patients MW on a rencontré des cellules tumorales résistant aux effets du complément, un phénomène qui est probablement vrai pour d'autres lymphomes. Exactement comme une bactérie peut muter, et devenir résistante aux antibiotiques avec des traitements prolongés, les tumeurs cancéreuses peuvent devenir résistantes au rituximab. Certains lymphomes à lymphocytes B peuvent diminuer leur expression de CD20 après des expositions répétées au rituximab, ou bien la structure même de la molécule CD20 peut être altérée. Si des cellules tumorales ne montrent pas déjà une résistance au complément, elles peuvent la développer. Elles peuvent aussi compenser en développant une expression accrue de *Bcl-2* ou *Bcl-xL* ou peuvent développer d'autres facteurs protecteurs qui réduisent la capacité du système immunitaire à les détruire. Heureusement les chercheurs explorent les voies d'amélioration du rituximab et d'autres anticorps antiCD20 similaires pour contourner ces mécanismes de résistance variés. Ces progrès feront l'objet d'un article dans le prochain numéro de *Torch*. Le présent exposé n'est en aucune façon exhaustif ou approfondi. Quiconque serait intéressé par des compléments ou informations plus techniques concernant ces thèmes est encouragé à contacter l'auteure à suenchas@bellsouth.net. L'auteure souhaite citer avec ses remerciements un article antérieur de Guy Sherwood dans le n° d'été de *Torch* 2006, intitulé « Thérapie de la Macroglobulinémie de Waldenström par anticorps monoclonal – Une brève revue de la littérature ».

LE COMITE SCIENTIFIQUE CONSULTATIF DE L'IWMF

Par Robert Kyle

Le Comité Scientifique Consultatif de l'IWMF est constitué de quatorze médecins/scientifiques qui possèdent une expérience de la macroglobulinémie de Waldenström. La majorité d'entre eux continue de suivre des patients atteints de cette maladie. Trois des quatorze membres ne sont pas des américains. Les propositions de recherches sont adressées à Robert Kyle, Président, qui les envoie ensuite à trois ou quatre critiques possédant une expertise particulière dans le domaine. Le Président envoie fréquemment pour critique ces propositions de recherches à des scientifiques qui ne sont pas membres du Comité Scientifique Consultatif, parce que certaines propositions sont complexes et requièrent l'examen d'un spécialiste du domaine. Les critiques sont réalisées anonymement, ce qui est une pratique identique à celle des critiques de l'Institut National de la Santé (National Institutes of Health (NIH)). Une liste de questions spécifiques est adressée au critique et on lui demande de répondre à toutes. Les comptes-rendus sont adressés à tous les membres du Comité Recherche de l'IWMF (Président Tom Myers) pour examen. Le Comité Recherche est composé de neuf personnes, sept d'entre elles sont médecins ou scientifiques. La décision finale de financement est prise par le Conseil d'Administration de l'IWMF, sur recommandation du Comité Recherche. Le critique ou le Comité Recherche demandent fréquemment au chercheur de fournir des données supplémentaires ou des informations concernant des aspects spécifiques du projet. Si le complément d'information est substantiel, il est demandé au critique initial du Comité Scientifique Consultatif de dire si le chercheur a répondu de façon satisfaisante à ces interrogations. Les chercheurs peuvent soumettre des projets allant des sciences fondamentales aux aspects cliniques de la MW.

LE RAPPORT DU TRESORIER au 30 JUIN 2008

Par Bill Paul

Les finances de l'IWMF sont gérées au moyen de deux fonds séparés : le Fonds Recherche et le Fonds d'Exploitation.

Le Fonds Recherche est alimenté par toutes les contributions reçues pour la recherche et n'est débité que des fonds devant être consacrés à des projets de recherche approuvés.

Le Fonds d'Exploitation est alimenté par les contributions des membres et d'autres rentrées qui ne sont pas destinées à la recherche, comme les cotisations des adhérents. Ce Fonds est débité de toutes les dépenses relatives aux services qui sont rendus aux membres et de toutes les charges d'exploitation, dont aucune n'est supportée par le Fonds Recherche.

Ce qui suit est le résumé des résultats financiers des six premiers mois de l'année 2008, en dollars :

	Recherches	Exploitation	Total
Recettes	220.000	161.000	381.000
Dépenses	60.000	195.000	255.000
Solde net	160.000	-34.000	126.000

Les rentrées du Fonds Recherche sont inférieures de près de \$100.000 à ceux de la même période 2007. Cependant ce Fonds est encore en situation saine du fait qu'aucun projet de recherche n'a été approuvé durant les six premiers mois de 2008. Notre seule dépense a été de \$60.000 pour l'Atelier de Stockholm en octobre.

Le résultat du Fonds d'Exploitation montre une perte de \$34.000 pour les six premiers mois. Bien que cela soit préoccupant, il convient de noter que cette perte constitue néanmoins un progrès, comparée à plus de \$100.000 sur la même période de 2007. De plus, il faut garder présent à l'esprit le fait que notre campagne annuelle d'adhésions se situe au cours des derniers mois de l'année. Les contributions des membres vont aider à surmonter le manque de \$34.000 et nous placeront de nouveau en situation bénéficiaire.

S'il vous plaît, tenez compte de ce déficit lorsque vous recevrez une lettre sollicitant votre contribution de membre. Les cotisations alimentent le Fonds d'Exploitation. Vous avez aussi reçu un bulletin IWFM spécial en juillet exposant les diverses méthodes que vous pouvez employer pour contribuer au Fonds Recherche comme au Fonds d'Exploitation. En tant que Fondation de bénévoles, l'IWFM est presque exclusivement autofinancée et dépend de votre soutien.

Sur un plan personnel, je voudrais remercier Jim Bunton pour sa patience, sa compétence et sa coopération pour m'aider à réaliser une transition en douceur au poste de Trésorier. Jim a servi l'IWFM d'une manière exemplaire durant huit ans comme Trésorier, et je suis heureux qu'il ait accepté de rester au Conseil d'Administration comme Secrétaire. Quelqu'un m'a demandé si j'allais remplacer Jim et je l'ai informé que Jim ne pouvant être remplacé, j'essaierai de maintenir sa qualité de travail de mon mieux. Alors, suivant l'exemple de Jim durant toutes ces années, notez je vous prie que mes adresses téléphoniques et e-mail sont à votre disposition si vous avez quelque question, commentaire, doléance ou suggestion à formuler. Vous pouvez me joindre au 901-767-6630, ou via

Billpaul@Juno.com

QUESTIONS ADMINISTRATIVES

Par Roy Parker, Vice-président pour l'Administration

Edition électronique de *Torch*. *Torch* est disponible sous forme électronique. Vous pouvez maintenant le consulter et l'imprimer dès qu'il est placé sur notre site Web. L'utilisation de l'envoi postal est extrêmement coûteuse, spécialement pour nos membres outre-atlantique. Si vous voulez bien aider l'IWFM à faire des économies en imprimant *Torch* via votre ordinateur, indiquez s'il vous plaît au Bureau par e-mail votre désir de recevoir *Torch* électroniquement et d'économiser les \$2.00 que l'envoi de votre copie coûte maintenant. Souvenez vous que l'édition de *Torch* la plus en avance est *Torch* électronique.

Les DVD du forum 2008 disponibles en octobre. Après chaque Forum Educatif, l'IWFM produit des enregistrements vidéo au bénéfice de ses membres, particulièrement pour ceux qui ne peuvent y participer. Les DVD du Forum de mai 2008 incluent les présentations effectuées par les médecins et chercheurs exceptionnels qui y ont pris la parole. Tous les responsables de groupes de soutien recevront un exemplaire supplémentaire pour le présenter lors de leurs réunions et le prêter aux membres de leur groupe, spécialement aux nouveaux membres et à ceux qui n'ont pu y assister. Bien que beaucoup d'entre nous aient participé au Forum et assisté à l'ensemble des présentations, on peut apprendre plus encore en visionnant le DVD dans un groupe de support ou à la maison. Dans les réunions de groupes de support, par exemple, ceux qui n'ont pas assisté au Forum peuvent poser des questions et demander des éclaircissements à ceux qui y étaient. De bons échanges peuvent naître durant de telles réunions. Les DVD de Los Angelès peuvent être délivrés depuis octobre. Si vous en désirez une copie, remplissez s'il vous

plaît le formulaire inclus dans ce numéro et adressez le au Bureau de Floride. Chaque jeu coûte \$35, port compris. A noter : si vous avez pré commandé un jeu lors du Forum de LA, votre commande est déjà enregistrée. Vous n'avez pas besoin de la renouveler.

Retenez cette date !

**Le Forum Educatif IWWMF 2009 a été fixé au week-end du 24-26 avril à Memphis, Tennessee.
Consultez le prochain numéro de *Torch* pour détails et précisions.**

L'IWWMF FELICITEE

La Présidente Judith May a reçu la lettre suivante de Sue Bliss, Présidente de la

Lymphoma Research Association (LRA)
(Association de recherche sur le lymphome)

Chère Judith,

Quel honneur et quelle joie de vous adresser cette lettre de félicitations pour la dixième année de l'IWWMF depuis sa création en tant qu'organisation à but non lucratif. Mon premier contact avec votre Fondation fut à l'initiative de Ben Rude qui me félicita avec son merveilleux sourire et une accolade lors de la première réunion de *l'American Society of Hematology* (la Société Américaine d'Hématologie) à laquelle j'assistais en tant que nouvelle dirigeante de la *Lymphoma Research Foundation*, en décembre 2001. Nous nous sommes rencontrés au rez-de-chaussée du hall d'exposition et cette rencontre initiale s'épanouit ensuite en une merveilleuse camaraderie et une solide relation professionnelle. En raison de sa sagacité et de son enthousiasme à coopérer au cours des années, je sais que nos deux organisations ont progressé et ce fut un plaisir de collaborer officiellement avec vous et l'IWWMF ces dernières années au North American Educational Forum (Forum pédagogique Nord Américain). Au LRA, nous attendons tous les futures opportunités de travailler ensemble pour éradiquer les cancers du sang dont nous nous préoccupons si passionnément.

Renouvelant les félicitations de la LRA pour votre dixième anniversaire !

Sue Bliss,

Présidente de la *Lymphoma Research Association*.

