



SEPTEMBRE 2009

The 2009 Educational Forum

BULLETIN SPECIAL

INTERNATIONAL WALDENSTROM'S MACROGLOBULINEMIA FOUNDATION



Judith May, Présidente

Ce Bulletin Spécial est consacré au 14ème Forum Educatif tenu en Avril dernier à Memphis, Tennessee. Les participants ont eu l'opportunité d'entendre des chercheurs et cliniciens renommés, experts dans l'étude et le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström.

Nous devons à l'Administratrice IWMF Sue Herms et aux membres Ivan McCully et Neal Makens de disposer de ces résumés complets. Nous devons aussi remercier l'Administrateur IWMF Don Lindemann, l'éditrice de *Torch* Alice Riginos et les bénévoles Ron Draftz et Jack Wheelan, qui ont pris le plupart des photos paraissant dans ces pages.

Pour améliorer votre compréhension des présentations ci-après, vous pouvez commander un jeu de DVD en utilisant le Bon de commande situé en fin de bulletin. Les DVD incluent une reproduction en haute définition de la plupart des diapositives projetées par les présentateurs. De plus les DVD comportent plusieurs présentations qui ne sont pas décrites dans ce bulletin imprimé.

Nous espérons que vous nous rejoindrez au Forum Educatif 2010, qui se tiendra en Avril prochain à Las Vegas. Des détails supplémentaires et les formalités d'inscription seront fournies dans les prochains numéros de *Torch* et sur notre site

www.iwmf.com.

Judith May

Présidente de l'IWMF

DANS CE NUMERO

| | |
|---|------|
| INTRODUCTION A LA MW | P 2 |
| COMPRENDRE VOS TESTS SANGUINS | P 3 |
| LES OPTIONS CONVENTIONNELLES DE TRAITEMENTS | P 4 |
| INTRODUCTION A LA GENETIQUE | P 5 |
| TECHNIQUES POUR ETUDIER LES TECHNOLOGIES GENETIQUES | P 7 |
| QUOI DE NOUVEAU DANS LA RECHERCHE SUR LA MW ? | P 10 |
| COMPLICATIONS DE LA MW | P 11 |
| LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES | P 12 |
| HYPERVISCOSITE ET CRYOGLOBULINEMIE | P 15 |
| COMMENT AGISSENT LES CHIMIOETHERAPIES ? | P 16 |
| GREFFES DE CELLULES SOUCHES | P 17 |
| LES MW FAMILIALES | P 18 |

INTRODUCTION A LA MW

Robert Kyle, MD.

Professeur de médecine, Mayo Clinic, Rochester, MN.



Dr Robert A. Kyle

En 1944 le Dr. Jan Waldenström décrivit pour la première fois le cas de deux patients présentant les caractéristiques de ce que nous connaissons maintenant comme étant la Macroglobulinémie de Waldenström. Ces patients souffraient d'anémie, d'une vitesse de sédimentation (VS) élevée, d'une hyperviscosité (épaississement du sang), et d'une immunoglobuline de poids élevé dans leur sérum.

Environ 5 personnes sur 1.000.000 sont nouvellement diagnostiquées chaque année, faisant de la MW une maladie rare. Elle est plus fréquente chez les individus de type Caucasiens que chez les Afro-américains, et plus fréquente chez les hommes que chez les femmes.

Les symptômes typiques de la MW sont la faiblesse, la fatigue, les saignements de nez, une vue brouillée, des infections récurrentes, un engourdissement et des picotements dans les mains et les pieds. Un examen physique peut révéler une pâleur, une augmentation du volume du foie et/ou de la rate et/ou des ganglions lymphatiques, une hémorragie des vaisseaux rétinien. Le fonctionnement rénal et intestinal est généralement normal, et il peut y avoir, rarement, une infiltration pulmonaire ou des effusions pleurales. Les tests de laboratoire révèlent des protéines totales élevées et peuvent montrer un taux d'hémoglobine bas, un taux de cholestérol bas, une vitesse de sédimentation élevée, une numération des globules blancs et plaquettes normale mais parfois diminuée, et un taux de créatinine, qui est un indicateur de la fonction rénale, généralement normal. Moins de 5% des patients MW ont des lésions osseuses destructrices, en contraste avec 80% des patients à myélome multiple.

Une électrophorèse des protéines sériques (EPS) détecte la présence d'une protéine immunoglobuline monoclonale, et une immunofixation montre que la chaîne lourde de protéines monoclonale est IgM, et qu'il y a également des chaînes légères de types kappa ou lambda. Bien que 80% des patients MW soient du type IgM kappa, il semble que cela n'ait pas de signification clinique. De petites quantités de ces chaînes légères, appelées protéines de Bence-Jones, peuvent être trouvées dans l'urine des patients MW mais ne sont généralement pas préoccupantes. Les IgG et IgA sont généralement diminuées chez les patients MW, et environ 5-10% d'entre eux présentent des cryoglobulines. Les IgM peuvent également être mesurées par néphélogéométrie plutôt que par électrophorèse, mais parce que ce sont des procédés de mesure

différents qui donnent des résultats sensiblement différents, le Dr. Kyle souligna qu'on devrait comparer les résultats en utilisant le même procédé plutôt qu'en utilisant alternativement l'un et l'autre.

Une ponction et une biopsie médullaires sont nécessaires pour un diagnostic définitif de la MW. Le pathologiste constatera un accroissement des lymphocytes et des plasmocytes dans la moelle osseuse, ainsi qu'une augmentation des mastocytes. Les cellules MW ont habituellement les marqueurs suivants, déterminés par cytométrie en flux : IgM+, CD5-, CD19+, CD20+, CD23-. L'anomalie chromosomique la plus fréquemment détectable est une délétion partielle du chromosome 6, mais il n'apparaît pas de translocations chromosomiques, contrairement au myélome multiple.

Une partie du diagnostic différentiel de la MW est de distinguer de la MGUS IgM (gammopathie de signification indéterminée), comme du myélome multiple, de la leucémie lymphoïde chronique, et d'autres lymphomes à cellule-B. Les patients à MGUS IgM ont généralement une protéine monoclonale inférieure à 30g/L, avec moins de 10% de cellules lymphoplasmocytaires dans leur moelle osseuse, et aucun symptôme.

La décision de traiter n'est pas basée sur la quantité de protéine monoclonale mais plutôt sur les symptômes. La viscosité sérique normale est d'environ 1,8 cp (centipoises). Les symptômes d'hyperviscosité peuvent inclure les maux de tête, les pertes d'équilibre, la confusion mentale – généralement ces symptômes n'apparaissent qu'avec une viscosité sérique supérieure à 4,0 cp. Cependant il existe des écarts considérables dans la façon dont les patients réagissent ; en conséquence il ne faut pas se préoccuper à l'excès d'une valeur particulière.

La MW indolente devrait être surveillée sans traitement – ces patients ont une protéine monoclonale supérieure à 30g/l ou plus de 10% de cellules lymphoplasmocytaires dans leur moelle osseuse mais sont pour la plupart asymptomatiques. Pour ces patients, le Dr. Kyle recommande des visites de suivi tous les 2-3 mois initialement avec une mesure de l'IgM et de l'hémoglobine pour voir si la maladie est stable ou en progression. Lorsqu'on a une MW indolente, il y a un risque de 11-12 % chaque année pendant cinq ans que la maladie progresse – ensuite, le risque tend à décroître avec le temps.

Les symptômes qui peuvent nécessiter d'entamer un traitement sont les suivants : faiblesse, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, saignements de nez ou de la bouche, vision trouble, ganglions lymphatiques volumineux, foie ou rate très augmentés de volume, hémoglobine inférieure à 100g/L, plaquettes inférieures à 100.000/ μ L, hyperviscosité, neuropathie périphérique sévère, amylose, et cryoglobulinémie symptomatique ou maladie des agglutines froides.

COMPRENDRE VOS TESTS SANGUINS

Megan Andersen, NP

Programme Sang et Greffe de Moelle Rocky Mountains, Denver, Colorado



Megan Andersen, NP

Mme Andersen a présenté une étude de cas d'un patient avec des symptômes MW typiques et ses résultats d'analyse de sang. Elle a noté que, si les résultats des analyses de sang sont importants, ils ne sont cependant qu'une partie du profil entier, qui inclut aussi une histoire et un examen physique. Les patients ne devraient pas se fixer uniquement aux résultats d'analyse de

sang parce qu'ils peuvent varier quelque peu, selon la méthode utilisée, l'erreur de laboratoire possible, le type d'échantillon, l'état global de santé du patient et d'autres facteurs.

Le sang est composé d'une partie solide et d'une partie liquide (le plasma). La partie solide est constituée par les globules rouges (érythrocytes), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes sanguines (thrombocytes). Le plasma contient de l'eau, de l'albumine et d'autres protéines, du sucre, des électrolytes, de l'oxygène, des facteurs de coagulation et aussi des déchets. Les cellules du sang sont fabriquées dans la moelle osseuse ; chez les adultes, la moelle osseuse est trouvée principalement dans le bassin, le sternum et les os longs des jambes. Les cellules du sang se développent initialement à partir des cellules souches hématopoïétiques multipotentes. Ces cellules souches ont la capacité de se diviser en deux lignées de cellules différentes :

1 - les cellules souches myéloïdes qui deviennent en fin de compte des globules rouges, des neutrophiles, des basophiles, des éosinophiles, des mastocytes, des monocytes/macrophages et des plaquettes sanguines

2 - les cellules souches lymphoïdes qui deviennent des lymphocytes B/plasmocytes, des lymphocytes T et des cellules NK (cellules tueuses naturelles). Les formations cancéreuses peuvent se développer n'importe quand au cours du processus de maturation de ces cellules - par exemple le myélome multiple se développe à partir de plasmocytes cancéreux et les lymphomes à cellules B (il en existe environ 36 types différents) à partir de lymphocytes malins.

La MW arrive au cours du processus de maturation des lymphocytes B juste avant qu'ils ne deviennent plasmocytes, donc les cellules MW partagent les caractéristiques des deux stades: lymphocytes et plasmocytes - les cellules lymphoplasmocytaires produisent l'immunoglo-

buline IgM. Chaque cellule normale a une durée de la vie définie et ensuite elle meurt; cependant les cellules cancéreuses, y compris les cellules MW, ont perdu leur capacité de subir cette mort préprogrammée. Les cellules MW, comme elles augmentent et produisent de plus en plus d'IgM, commencent à affecter d'autres parties du corps, y compris d'autres cellules du sang et un peu de la chimie du sang. C'est pourquoi les médecins contrôlent la numération globulaire complète et les composés chimiques du sang comme les protides totaux, les électrolytes, etc.

La numération globulaire et formule sanguine (NG-FS) mesure le nombre de globules rouges, de leucocytes et de plaquettes sanguines. Les globules rouges composent approximativement 40-50 % du sang et leur fonction est de transporter l'hémoglobine, qui se lie à l'oxygène et amène l'oxygène aux tissus du corps; ils enlèvent aussi le gaz carbonique. Les leucocytes représentent environ 1 % du sang et leur fonction est de rechercher et détruire les substances étrangères comme les bactéries, les virus, les champignons et les cellules mortes du corps. Les leucocytes circulent dans le système lymphatique aussi bien que dans le système circulatoire. Les plaquettes sanguines ont pour fonction de permettre au sang de coaguler. La numération globulaire et formule sanguine mesure aussi l'hémoglobine dans les globules rouges et l'hématocrite (exprimé en pourcentage des globules rouges par rapport au volume de sang total), ainsi que bien d'autres indicateurs : la taille des globules rouges et la concentration en hémoglobine. L'hémoglobine et l'hématocrite sont d'habitude les indicateurs les plus étroitement surveillés pour savoir si un patient a une anémie en raison de sa MW

Les examens de chimie du sang incluent : la mesure du glucose (la glycémie); des électrolytes comme sodium, calcium, chlorure, magnésium, potassium, etc.; l'urée sanguine et la créatinine pour contrôler l'état d'hydratation et la fonction rénale; les AST et ALT (*aminotransférases ou transaminases, ndt*) pour contrôler la fonction du foie; et les protides totaux pour mesurer l'albumine et d'autres protéines comme les immunoglobulines, y compris l'IgM. L'un des premiers indicateurs pour un cancer du sang comme la MW est fréquemment un taux de protides totaux élevé. Cela arrive parce que les cellules MW produisent de grandes quantités d'IgM, qui est une protéine d'immunoglobuline. Bien qu'il puisse y avoir d'autres états qui peuvent temporairement augmenter les protides totaux, un niveau élevé est fréquemment soupçonné de révéler des formations cancéreuses du sang. Quand cela arrive, le médecin peut ordonner des tests complémentaires afin de déterminer de quel type particulier de cancer du sang il s'agit et à quelle vitesse il progresse.

Ces examens complémentaires incluent une aspiration de moelle osseuse et une biopsie, l'électrophorèse des protéines du sérum (EPPS) et l'immunofixation, la quantification des immunoglobulines (le total IgM, IgA, IgG), la viscosité du sérum et le dosage des chaînes légères. La biopsie de moelle osseuse est la seule façon définitive de diagnostiquer la MW et de déterminer jusqu'à quel niveau la moelle osseuse est affectée.

Parce que c'est une procédure invasive et coûteuse, elle n'est pas utilisée en routine pour contrôler l'activité de la maladie. Au lieu de cela, l'EPPS et d'autres tests mentionnés ci-dessus

sont utilisés, comme des marqueurs de substitution de la maladie.

Mme Andersen a précisé que les patients ne devraient pas regarder les résultats spécifiques des tests et penser qu'ils ont besoin d'un traitement en se fondant sur ces seuls résultats. Au lieu de cela, il est important pour le patient et le médecin de déterminer comment les symptômes sont corrélés avec les résultats des examens et si les symptômes sont assez sérieux pour justifier un traitement.

LES OPTIONS CONVENTIONNELLES DE TRAITEMENT

Stephen Ansell, MD., Ph.D.

Professeur associé de médecine à la Mayo Clinic, Rochester, MN.



Stephen Ansell, M.D., Ph.D.

Le Dr Ansell fit la liste des options de traitements les plus habituellement utilisées pour la MW : surveillance sans traitement, traitement avec un médicament unique, traitement avec une combinaison de médicaments, essais cliniques avec de nouveaux médicaments, et greffes de cellules souches. Dans sa présentation il s'est concentré sur toutes les op-

tions sauf les deux dernières, indiquant que les traitements conventionnels sont définis comme ceux communément utilisés en thérapie de première et seconde intention qui ont été approuvés pour d'autres types de lymphomes à cellule-B ou myélomes multiples.

Il présenta l'étude de cas de deux patients, approximativement du même âge, à des stades très différents de la maladie lors du diagnostic. L'un était un homme en bonne santé et asymptomatique. Il vint pour des examens de routine et fut trouvé faiblement anémique avec un taux d'hémoglobine de 12,8g/dl. Son médecin procéda à des examens complémentaires et découvrit une infiltration de la moelle osseuse par des cellules lymphoplasmocytaires comprise entre 5-10% , une production accrue d'immunoglobuline IgM, mais aucune anomalie dans son scanner. Le second patient était un homme atteint de fatigue sévère, de nausées, de problèmes visuels, de confusion mentale, de somnolence, de saignement des gencives et d'ulcères cutanés. Son hémoglobine était de 8,8g/dl et ses plaquettes de 96.000/ μ L. Il avait un taux élevé de protéines IgM, une viscosité sérique élevée, une infiltration médullaire de 85%, des

hémorragies rétinienne, et un scanner montrant une augmentation de volume des ganglions lymphatiques et de la rate.

Le Dr Ansell utilisa les cas de ces deux patients pour illustrer quand et comment traiter avec des thérapies traditionnelles. Le premier patient avait probablement une MGUS à IgM ou une MW indolente, qui n'exigeait pas de traitement et il pouvait être maintenu en surveillance sans traitement ; en fait, un pourcentage significatif (10-15%) de ceux dans ce cas n'ont toujours pas besoin de traitement dix années plus tard. Il dit qu'il fallait envisager le suivi sans traitement comme une thérapie d'observation. Le second patient nécessitait un traitement immédiat et avait probablement besoin d'une plasmaphérese pour réduire son taux d'IgM avant d'entreprendre une thérapie conventionnelle. Le point de vue avancé par le Dr Ansell fut qu'il n'existait pas de « traitement type » convenant à tous et que les médecins ne veulent pas non plus utiliser toutes les options de traitement en une seule fois mais seulement par étapes lorsque les patients requièrent un traitement basé sur les symptômes.

Les symptômes habituels qui requièrent un traitement incluent la fièvre, les sueurs nocturnes, l'amaigrissement, l'augmentation de volume des ganglions lymphatiques et de la rate, une hémoglobine inférieure à 100g/l, des plaquettes inférieures à 100.000/ μ L, l'hyperviscosité, l'amylose, l'insuffisance rénale, la cryoglobulinémie symptomatique et la neuropathie périphérique.

Il y a cinq catégories de médicaments utilisés en thérapies conventionnelles et chacun d'eux peut être employé seul ou en combinaison :

Les agents alkylants – médicaments anciens comme chlorambucil, cyclophosphamide et melphalan, qui endommagent l'ADN et provoquent la mort cellulaire.

Les analogues de purines – incluant fludarabine, pentostatine et cladribine, qui ressemblent à des portions moléculaires d'ADN, mais qui, lorsqu'ils sont incorporés dans l'ADN, interrompent sa duplication.

Les anticorps monoclonaux – rituximab (Rituxan) et alemtuzumab (Campath), qui retournent le système immunitaire contre lui-même.

Les inhibiteurs du protéasome – bortezomib (Velcade), qui provoquent une accumulation de protéines dans la cellule et l'empoisonnent

Les autres (immunomodulateurs) – thalidomide et lenalidomide (revlimid), qui, en affectant l'environnement des cellules MW dans la moelle osseuse, diminuent leur croissance et leur survie.

Le Dr Ansell choisit un agent commun dans chacune des catégories ci-dessus pour comparer leur efficacité et leurs inconvénients. Il choisit une réponse égale à 50% d'amélioration de l'état de la maladie (c'est-à-dire 50% de réduction de l'IgM ou 50% de réduction de grosseur des ganglions lymphatiques) pour comparer les divers agents. Par exemple, chlorambucil, un médicament alkylant oral, atteint ce niveau d'amélioration de la maladie chez environ 70/80 % des patients ; cependant son délai de réponse est long et les améliorations majeures peuvent n'être constatées que six mois après la fin du traitement. Ses inconvénients majeurs incluent une diminution des éléments de la numération sanguine et un dommage potentiel à la moelle osseuse en emploi

prolongé. Fludarabine, injection intraveineuse d'analogue de purine, donne un taux de réponse significatif chez 40-80% des patients. Il peut, aussi, provoquer une baisse de la numération sanguine et endommager la moelle osseuse. Rituximab, injection intraveineuse d'anticorps, atteint une réponse significative chez 30-60% des patients, mais le délai de réponse peut être long – un an dans certains cas – et il existe une possibilité de « flare » (augmentation brutale du taux d'IgM). Bortezomib, injection intraveineuse d'inhibiteur du protéasome, produit une amélioration significative chez 25 à 50% des patients, mais son inconvénient majeur est le développement de neuropathies. Un agent immunomodulateur comme thalidomide produit une amélioration significative chez 25% des patients, mais peut provoquer fatigue, constipation et neuropathies.

Nombre de ces médicaments peuvent être combinés, c'est-à-dire que les alkylants ou analogues de purines peuvent être associés l'un avec l'autre et/ou avec des anticorps monoclonaux. Les inhibiteurs du protéasome peuvent aussi bien être combinés avec des anticorps monoclonaux.

Le patient nouvellement diagnostiqué a trois options : s'il est très asymptomatique, il devrait choisir la surveillance sans traitement ; un patient avec une maladie agressive et très symptomatique choisira probablement une thérapie combinée, avec ou sans plasmaphérèse (en fonction de la présence d'une hyperviscosité) ; et le patient en situation intermédiaire, avec des symptômes, peut désirer choisir une monothérapie, avec ou sans plasmaphérèse (en fonction de la possibilité d'un flare d'IgM significatif).

Le patient qui a été précédemment traité mais nécessite un re-traitement pour rechute pourra envisager un essai clinique avec un nouvel agent, ou il peut désirer renouveler son traitement initial s'il a eu une bonne réponse (rémission supérieure à deux ans), ou il peut vouloir utiliser un autre traitement de première intention, si la réponse à sa thérapie initiale a été inférieure à deux années.

D'autre part le Dr Ansell n'a pas recommandé la maintenance rituximab pour plusieurs raisons. Parce que la réponse au rituximab peut être lente, il estime qu'il est préférable d'attendre l'évaluation de la réponse à la thérapie initiale plutôt que de débiter aussitôt la maintenance. Il dit aussi qu'il existe un risque de développer une résistance au rituximab et qu'il n'y a pas eu d'études jusqu'à présent démontrant que la maintenance améliore le taux global de survie. Cependant il recommande rituximab en re-traitement si nécessaire.

Le Dr Ansell a également insisté sur la détermination du nombre de sessions d'un traitement que l'on devrait recevoir, en thérapie simple ou combinée. A titre d'exemple, il a choisi une situation dans laquelle un patient est programmé pour un traitement de six sessions d'analogue de purine : si le patient a obtenu une réponse significative après 3 ou 4 sessions, lui-même administrerait probablement une session supplémentaire, puis arrê-

terait, parce qu'il ne voudrait pas sur-traiter et risquer le développement d'effets secondaires significatifs.

INTRODUCTION À LA GÉNÉTIQUE

Brian Van Ness, Ph.D.

Directeur, Division de Genomics Médical, Université du Minnesota



Brian Van Ness, Ph.D.

REGULATION GENETIQUE DE LA FONCTION CELLULAIRE

Le flux cellulaire d'information génétique va normalement de l'ADN à l'ARN et à la protéine. Une séquence d'ADN correspondant à un gène est transcrite dans le noyau vers une molécule d'ARN messager (ARNm). Cette molécule d'ARNm va jusqu'au cytoplasme où sa séquence codée de bases est traduite en une molécule de protéine spécifique.

Ces molécules de protéine agissent comme des « usines » qui font fonctionner la machinerie du métabolisme cellulaire. Des individus différents peuvent produire des protéines avec de légères différences et ces différences peuvent aboutir à un gain ou à une perte de fonctions. Le Dr. Van Ness a comparé de tels bénéfices ou pertes à des usines avec deux ou quatre "cheminées" au lieu des trois habituelles. Bien que la séquence du gène soit la même dans le noyau de chaque cellule, le code génétique est exprimé de façon différente dans des types de cellules différents, comme les cellules des muscles, du cœur ou du cerveau.

En plus de leur fonctionnement interne, les cellules répondent aux changements de leur environnement immédiat; c'est-à-dire que les cellules du corps ne fonctionnent pas de façon isolée. Des signaux extra cellulaires comme des hormones s'attachent aux récepteurs sur la surface cellulaire. Les récepteurs à leur tour signalent à la cellule qu'il lui faut activer certains gènes de la cellule pour commencer à produire des ARNm. Cela déclenche le processus de production de protéine.

Nous voulons comprendre ce qui se passe dans une cellule normale, mais aussi ce qui se passe quand les cellules se comportent anormalement : quand elles prolifèrent comme elle ne devraient pas, se développent dans des parties du corps où elles n'ont pas leur place et interfèrent dans la fonction d'autres cellules.

Le code génétique est universel. L'ADN des plantes, des souris et des hommes est semblable et les processus biochimiques génétiquement déterminés sont similaires pour les plantes, les vers, et les humains. L'utilisation d'organismes modèles comme la levure, les vers et les souris pour la recherche génétique de base se sont révélés inestimables pour la compréhension de la génétique humaine. Le génome hu-

main (presque complet) a été publié pour la première fois en 2001. (Pour toute nouvelle information sur le Projet de Génome Humain, voir :

http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/about.shtml

Le génome d'un homme est la totalité de l'ADN de cette personne, contenant la séquence entière d'environ trois milliards de paires de base, environ 30.000 gènes. **Le génotype** est le mot habituellement utilisé pour définir cette séquence de paires de bases (la composition génétique) Les humains ont des séquences identiques à 99,9%. La séquence de **paires de base (bp)** d'une personne diffère de celle d'une autre personne d'environ 1 bp sur 1000 à 3000 bp, ce qui représente au total plus d'un million de différences dans les bp. Dans l'ADN, **le phénotype** se réfère à toutes les caractéristiques observables d'un individu, comme la couleur de cheveux, la couleur des yeux et la physiologie qui émanent du génotype. Chaque personne est unique.

LES VARIATIONS GÉNÉTIQUES AFFECTENT LE RISQUE ET LA REPONSE A LA MALADIE

Des variations génétiques influencent les risques relatifs à diverses maladies auxquelles les patients individuels feront face ainsi que leurs réponses thérapeutiques et les effets défavorables de leurs traitements. Quelles sont **les sources de variation génétique** ? En plus **de l'héritage des parents, les facteurs exogènes** sont importants (l'alimentation, le fait de fumer, l'exposition au soleil, etc). **La chance ou la malchance** sont aussi une source de variation génétique : pendant le processus de réplication de l'ADN, des erreurs aléatoires occasionnelles surviennent. La plupart des erreurs sont silencieuses ou neutres, mais quand il y a un changement considérable de la fonction d'un gène, l'effet va probablement être défavorable.

Un nucléotide dans l'ADN consiste en une base (adénine, guanine, thymine, cytosine), une molécule de sucre (deoxyribose) et un groupement phosphate. La base adénine 'A' se lie ou s'apparie avec la thymine 'T' et la base guanine 'G' s'apparie avec la cytosine 'C'. On dit de telles bases collées ou appareillées 'A-T' ou 'G-C' qu'elles sont **complémentaire**. Le terme **paire de base** se réfère à une paire de bases collées et est parfois utilisée pour nommer la paire de nucléotides, qui, côte à côte, sont jointes par leurs bases complémentaires. Deux brins de nucléotides ainsi appariés sont dits complémentaires l'un de l'autre. Le double lien d'ADN consiste en deux longs brins de nucléotides complémentaires qui forment une double hélice. **Des polymorphismes nucléotidiques simples**, ou **SNP** (prononcer « snips ») sont des substitutions individuelles à l'intérieur de l'ADN d'un nucléotide par un autre qui contient une base différente.

La moitié de la constitution génétique est héritée d'un parent et la moitié de l'autre parent. Pour la plupart des gènes, une copie est héritée de chaque parent. **Une minorité de maladies est déterminée par des gènes uniques**. Les exemples de telles maladies sont : la maladie

de Huntington, la fibrose kystique, la dystrophie musculaire de Duchenne et l'anémie falciforme (drépanocytose). Des maladies génétiques **récessives** se manifestent quand on hérite de deux copies du gène altéré, un de chaque parent. Les parents asymptomatiques qui portent une copie du gène altéré sont dits porteurs. Les maladies **dominantes** se manifestent quand on hérite une copie du gène altéré de l'un ou de l'autre parent.

La majorité des maladies sont dues à des influences génétiques multiples. Dans de tels cas, le gène unique altéré ne cause pas de maladie par lui-même, mais il augmente le risque de développer la maladie. Par exemple, dans l'affection **xeroderma pigmentosum il y a un gène de réparation de l'ADN qui est défectueux**. Le résultat est qu'un individu qui en est affecté est incapable de réparer les dégâts de la peau causés par la lumière du soleil et est extrêmement enclin à développer un cancer de la peau après l'exposition à la lumière du soleil. D'autres variations de gène unique qui augmentent le risque sont **le gène APC de cancer du côlon, les gènes Brca1 et Brca2 qui prédisposent au cancer du sein et de l'ovaire et des gènes suppresseurs de tumeur comme p53 qui, quand ils sont altérés, prédisposent à de multiples affections cancéreuses différentes**. Si on a le gène APC, cela ne signifie pas que l'on aura le cancer du côlon, mais le risque est augmenté; des examens du côlon plus précoces et plus fréquents pourraient faire qu'on détecte plus tôt la survenue d'un tel cancer.

PHARMACOGENOMIQUE

L'absorption d'un médicament, sa distribution, son métabolisme et son élimination (ADME) dépendent des fonctions de cellules génétiquement programmées incluant des récepteurs, des canaux d'ions, des molécules de transport, des sentiers de signalisation et des sentiers métaboliques. Le but est d'avoir le bon médicament à la dose requise pour un patient donné. En plus de comprendre la génétique du métabolisme du produit, nous voulons comprendre la biologie moléculaire des cellules tumorales dans le contexte de leur environnement. Par exemple, les plasmocytes néoplasiques du myélome multiple se fixent préférentiellement sur les cellules stromales de la moelle osseuse. **Des cellules tumorales comme celles du myélome peuvent inciter des cellules proches qui ne sont pas malignes à aider les cellules du myélome à proliférer en communiquant via des messagers moléculaires et des récepteurs**. Les cellules saines ainsi « réquisitionnées » peuvent alors ne plus être en mesure de fournir l'appui métabolique nécessaire à d'autres cellules normales, par exemple celles qui forment les cellules du sang.

Environ 2 millions **d'effets adverses dus aux médicaments** sont recensés chaque année aux EU. Avec environ 100 000 morts annuels, les effets adverses des médicaments y sont la 4^{ème} cause de mortalité. De façon traditionnelle, une dose standard de médicament a été utilisée pour tous les patients. Certains patients répondent favorablement à ce médicament, certains n'auront aucune réponse et certains pourraient présenter une toxicité sévère avec ce produit. En plus, des influences génétiques sur la réponse aux médicaments, les facteurs comportementaux du médecin et du patient sont également importants : la nécessité d'un diagnostic correct,

l'adhésion du patient aux programmes de traitement, l'occurrence d'interactions chez les patients multi-traités. La prise non régulée de suppléments, herbes ou nutriments, ainsi le Millepertuis peut interférer avec certaines prescriptions thérapeutiques.

Pour certaines personnes, les dosages de médicaments doivent être modifiés selon leur réponse au traitement et leur capacité à métaboliser cette drogue. Par exemple, le **gène CYP2D6** contrôle le métabolisme d'un certain nombre de médicaments dans le foie, y compris le Prozac; chez certaines personnes les **allèles** (formes alternatives d'un gène) de CYP2D6 sont des métaboliseurs rapides et d'autres des métaboliseurs lents. Chez les femmes qui ont un traitement substitutif hormonal, celles qui ont une forme anormale du facteur **V** appelé **facteur V de Leiden**, ont un risque 2 à 7 fois plus élevé de présenter des thromboses veineuses si elles ont 1 copie du gène défectueux et ce risque est augmenté plus de 80 fois si elles ont 2 copies du gène défectueux. Dans le cas du melphalan, utilisé pour traiter le myélome multiple, 40 % de la population a une variante **du gène GST** qui génère un métabolisme lent, aboutissant à un risque accru de toxicité mais aussi à une meilleure réponse au traitement, tandis qu'une variante supplémentaire du gène produit un métabolisme plus rapide, avec un renversement du risque de toxicité et de la probabilité d'une réponse améliorée.

Dans l'ère pré-génomique, l'accent était mis sur la description de la maladie, la classification uniforme, l'homogénéité des patients et la thérapie uniforme. Dans l'ère post-génomique, l'accent portera sur les mécanismes de la maladie, l'hétérogénéité de la maladie, la variabilité individuelle et les thérapies ciblées.

LA GENETIQUE DANS LE SYSTEME DES SERVICES MEDICAUX-POLITIQUES ET QUESTIONS SUR LES SOINS

Les tests génétiques soulèvent des questions concernant la vie privée et l'éthique. Ils peuvent entraîner une stigmatisation sociale. Ils peuvent affecter la possibilité d'être assuré. Néanmoins, l'information génomique deviendra de plus en plus importante dans les soins médicaux au cours de la décennie qui vient. L'informatique médicale, la numérisation de l'information médicale, seront très importantes dans l'avenir. Peut-être dans le futur l'information génétique des patients pourra-t-elle être chargée sur des cartes d'identité médicales de petit format qui pourront être scannées.

PROFIL GÉNOMIQUE

Il existe des sociétés commerciales qui pour environ 99 \$ exécuteront un test génomique limité sur la salive pour fournir des évaluations de risque pour certains états de santé comme les maladies osseuses ou cardiovasculaires. D'autres (par exemple, *23and me* <https://www.23andme.com/howitworks/>)

Fourniront, pour des honoraires plus élevés une évaluation plus approfondie. Souvent ces analyses ne sont pas définitives et sont d'une utilisation limitée en absence

des services d'un conseiller/généticien formé en génétique et un médecin n'est pas capable de conseiller des patients sur la signification des données fournies sans en référer à un généticien.

"Bank on a Cure", avec lequel le Dr. Van Ness est associé <http://myeloma.org/main.jsp?type=article&id=670>, aspire à créer une banque d'échantillons d'ADN de patients de myélome multiple et à développer des corrélats avec le risque de maladie, sa progression, la réponse et les toxicités associées aux thérapies, le but ultime étant de procurer des soins individualisés avec un avantage maximal et un risque minimal.

TECHNIQUES POUR ÉTUDIER LES TECHNOLOGIES GÉNÉTIQUES

Brian Van Ness, Ph.D.

Directeur, Division de la Genomique Médicale, Université du Minnesota



Brian Van Ness, Ph.D.

ÉTUDE D'ANOMALIES GÉNÉTIQUES

L'analyse de pedigree étudie des familles où une maladie est retrouvée plusieurs fois. (*Voir, par exemple, Pedigree of three WM Families: McMaster, et al., Amer J Human Genetics 2006, 79:695-701*). les échantillons sont obtenus auprès des personnes qui présentent la maladie et auprès des membres de leur famille pour une analyse cytogénétique et une analyse de gé-

nétique moléculaire.

L'analyse de liaison (ou **linkage**) relie une région d'un chromosome avec un caractère de maladie.

La cytogénétique utilise la technique d'analyse du caryotype. Un **caryotype** est la constitution du chromosome d'un individu, le plus souvent représenté dans un schéma montrant les chromosomes appariés d'une cellule, rangés dans un ordre standard. Les techniques de caryotypage permettent l'identification de régions anormales dans un chromosome, aussi bien que le gain ou la perte d'un chromosome entier.

L'étude spectrale du caryotype est une technique de codage en couleur pour visualiser simultanément toutes les paires de chromosomes dans des couleurs différentes.

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Caryotype>. Ceci permet une localisation plus facile des secteurs de rupture et de réarrangements chromosomiques grâce à des sondes colorées spécifiques pour des chromosomes particuliers. Les améliorations de la technologie de caryotypage ont abouti au codage couleur et à la détection de régions de plus en plus petites des chromosomes qui ont supporté des pertes ou des bénéfices segmentaires. Les individus ont 23 chromosomes appariés qui restent stables dans des conditions normales. Cependant,

les cellules cancéreuses ont une instabilité inhérente et les erreurs vont beaucoup plus probablement arriver pendant le processus de reproduction du chromosome. Les chromosomes peuvent se casser individuellement et se réarranger dans des combinaisons différentes. Si, par ce processus, des gènes qui n'auraient normalement aucune interaction mutuelle (par exemple, un gène d'un chromosome impliqué dans la prolifération cellulaire et un gène régulateur d'un chromosome différent) se sont assemblés sur le même chromosome, le résultat sera probablement délétère.

Le Myélome multiple est caractérisé par une instabilité génétique. Les caryotypes des patients avec un myélome révèlent habituellement de nombreuses cassures et sec-teurs de réarrangement de segments chromosomiques.

La Macroglobulinémie de Waldenström (MW), de son côté, a beaucoup moins d'instabilité génétique. L'anomalie la plus commune dans la MW est un effacement (délétion) d'une partie du chromosome 6 et elle n'est pas présente chez tous les patients. Moins fréquemment on peut trouver dans la MW une délétion d'une partie du chromosome 20.

L'Hybridation génomique comparative (CGH) se déplace au-delà de la résolution microscopique du caryotype conventionnel vers le **niveau moléculaire de l'ADN**. CGH détecte des changements **du nombre de copie de segments d'ADN** (chacun pouvant contenir des millions de paires de base avec des centaines de gènes) là où se situent des anomalies des chromosomes quand on les compare avec des chromosomes des individus qui n'ont pas la maladie.

http://fr.wikipedia.org/wiki/Hybridation_g%C3%A9nomique_comparative

Si le nombre de copies est augmenté, on dit que le secteur affecté du chromosome est amplifié; si le nombre de copie est diminué, on dit que le secteur affecté a subi une délétion. Les techniques les plus sophistiquées ont une résolution basse au niveau du gène. C'est un outil important pour la première détermination des régions d'un chromosome qui pourraient être associées à un caractère de la maladie et ensuite pour la recherche de gènes spécifiques dans ces régions.

Les profils d'expression de gène sont des tableaux qui contiennent l'activité mesurée simultanément ou « expression » de milliers de gènes. Ils déterminent l'activité des gènes en mesurant la quantité **d'ARN messenger (ARNm)** plutôt que le nombre de copies des gènes(ADN). Ces gènes qui sont activement exprimés seront transcrits en ARNm. Les différences dans le nombre de copies d'ARNm vont probablement refléter la quantité de protéine qui est traduite par l'ARNm. Si beaucoup de copies d'un gène sont exprimées, ou au contraire s'il y en a trop peu, c'est anormal. Nous comparons les profils d'expression de gène de cellules cancéreuses à ceux de cellules normales à l'aide de *microarrays* (microtableaux), qui peuvent évaluer l'activité de milliers de gènes simultanément. Les puces (comme l'Affymetrix GeneChip Probe Array) qui contiennent des *spots* (petites quantités) d'ADN haute densité sont préparées pour

la collecte de données microscopiques automatisées et leur analyse informatique. Les spots d'ADN sur la puce peuvent représenter jusqu'à 30.000 gènes. Chaque spot d'ADN consiste en groupe de sondes d'oligonucléotide complémentaire (un court brin de nucléotides) qui ensemble couvrent une molécule individuelle. Des échantillons de tumeur de patients traités (les cibles des investigations) sont étiquetés avec un produit fluorescent ou un autre type d'étiquetage et présentés dans la puce. L'intensité du signal de l'étiquette dans chaque point est proportionnelle au niveau d'expression de l'ARNm. Un programme informatique code le modèle d'expression avec des couleurs différentes. La puce codée en couleur est rangée avec un gène différent dans chaque rangée et un échantillon différent dans chaque colonne. Un algorithme de groupe est employé par l'ordinateur pour grouper les couleurs qui distinguent le mieux un caractère d'un autre (par exemple, des plasmocytes normaux par rapport à des plasmocytes de myélome multiple.) Nous pouvons maintenant nous concentrer sur des gènes dont l'expression est amplifiée ou supprimée.

Dans une étude de profil d'expression (*Chng, WJ, et al., Blood 2006, 108:2755-63*) on a trouvé que les profils de la LLC (Leucémie Lymphoïde Chronique) étaient plus semblable à ceux de la MW qu'à ceux du myélome multiple. L'analyse informatique a aussi identifié des gènes exprimés dans la MW qui n'étaient pas exprimés dans la LLC ou le myélome. Dans la MW, le gène qui code pour IL6 était surexprimé et une grande quantité d'IL6 avait été produite. IL6 a une fonction dans l'inflammation et comme facteur de croissance; trop d'IL6 interfère dans le développement des cellules normales du sang, ce qui conduit à l'anémie. On a découvert que l'IL6 venait des cellules de tumeur MW. L'IL6 peut être une cible de thérapie.

IMPACT DES TECHNOLOGIES D'ANALYSE DU GENOTYPE

Le profil d'expression de gène peut mener à la découverte de nouveaux gènes, de cibles thérapeutiques et de modèles d'expression de gènes pour des sous-groupes de maladie. Les applications cliniques des profils incluent la détermination du risque de maladie, le diagnostic et le pronostic, l'élaboration de meilleurs choix thérapeutiques et le contrôle de la progression de la maladie, sa rechute, aussi bien que la réponse au traitement.

Le polymorphisme simple nucléotidique ou analyse SNP implique la détection de variations nucléotidiques simples dans l'ADN et leurs effets sur la maladie. Les applications de cette technologie sont semblables à celle des profils d'expression génique.

Le Dr. Van Ness a étudié des souris qui avaient été génétiquement déterminées pour exprimer les gènes qui sont surexprimés chez les patients humains qui ont un myélome. Les plasmocytes tumoraux des souris ont montré la même instabilité génétique que les cellules de myélome humaines. Le gène *Myc*, qui est associé à la prolifération des cellules tumorales et l'instabilité génétique, est un gène important dans le modèle de souris. Les gènes anti-apoptotiques (qui s'opposent à la mort) sont importants aussi quand ils sont surexprimés : ils rendent les cellules cancéreuses immortelles car elles deviennent insensibles aux signaux programmés de la mort cellu-

laire. Les souris avec *Myc* et des gènes anti-apoptotiques ont toutes développé des tumeurs et sont mortes. Les profils d'expression des plasmocytes tumoraux de souris sont semblables à ceux des patients humains avec un myélome. Comme dans le myélome multiple, il y a eu des variations dans la réactivité au traitement des plasmocytes tumoraux des souris, dans ce cas précis, avec dexaméthasone.

Le Dr. Van Ness planifie de développer des profils d'expression de gène pour des plasmocytes tumoraux de souris contre un panel de produits pour identifier des sentiers qui distinguent le mieux les tumeurs qui répondent de celles qui ne le font pas.

L'AVENIR

Il existe des bases de données publiques qui contiennent les dépôts de lignées cellulaires tumorales humaines pour lesquelles l'expression des gènes, l'étude chromosomique et des modèles de SNP ont déjà été réalisés. Les chercheurs peuvent obtenir des cellules venant de ces dépôts pour évaluer des réponses aux médicaments. Pour le myélome multiple, il existe 40 lignées cellulaires humaines. Nous employons des méthodes multiples pour étudier ces lignées cellulaires en déterminant qui est sensible à une drogue particulière et qui est résistant. Si nous identifions qu'un même jeu de gènes définit une résistance avec chaque méthode, alors les gènes identifiés vont probablement être ceux-là même qu'il faut tester chez les patients pour la résistance au médicament. Si dans une population de patients nous pouvons toujours distinguer les patients qui répondent de ceux qui ne le font pas, confirmant notre mise à l'épreuve initiale, nous pouvons alors passer au profil d'expression génique chez les patients individuels avant de commencer leur traitement. Beaucoup de produits de traitement pour le myélome multiple sont aussi utilisés pour la WM, mais quelques produits utiles dans le traitement de la MW, comme rituximab, ne sont pas utilisés dans le myélome. Néanmoins, la technique d'utiliser des panels d'expression dans des systèmes modèles évalués avec des produits différents peut être utilisée pour une large variété de maladies.

Nous planifions d'utiliser ces technologies pour dresser la carte des chromosomes, identifier des régions chromosomiques associées aux caractères d'une maladie, ou à une réponse, pour reconnaître avec des profils d'expression de gène par puces à ADN les identificateurs d'une bonne réaction d'un patient à une drogue. Ces techniques nous donnent l'opportunité de choisir le médicament qu'il faut pour un patient donné, et à la juste dose...

QUESTIONS ET RÉPONSES

Q: Utilisez-vous dès maintenant ces techniques pour évaluer les patients?

A: Nous évaluons actuellement des patients mais seulement dans des expérimentations cliniques.

Q: Regardez-vous les différences dans les profils de patients individuels avec un myélome, avant et après le traitement, et comparez-vous cette information avec celle d'autres patients ayant la maladie ?

A: Le Dr. John Shaughnessy à l'Université de l'Arkansas réalise la part de travail la plus importante de ce secteur. Il évalue des profils d'expression de gène pour thalidomide, Revlimid et Velcade. Il a maintenant un modèle de 70 expressions de gène pour le myélome, qui semble avoir un pouvoir prédictif pour la survie et la réponse. L'étape suivante devrait être d'utiliser le modèle de 70 expressions de gène dans une expérimentation clinique, pour stratifier les patients recevant des thérapies différentes et on verrait si vraiment cette approche aboutit à ce que les patients obtiennent la meilleure thérapie.

Le Dr. Van Ness a fait l'analyse SNP d'anomalies chromosomiques du même groupe de patients que celui sur qui John Shaughnessy a évalué les profils d'expression de gène. Les Dr. Van Ness et Shaughnessy combinent actuellement ces deux jeux de données pour voir s'ils peuvent en tirer encore un meilleur modèle prédictif.

Q: Est-ce que vous ferez aussi la corrélation des symptômes et signes présentés par les patients avec les données génétiques ?

A: Ce que j'envisage de faire, c'est de prendre chaque facteur pronostique et de le relier à un profil d'expression de gène qui pourrait mieux prévoir des choses telles que l'atteinte osseuse ou l'hyperviscosité. On le fait déjà dans une certaine mesure mais l'étude devra être réalisée sur un grand nombre de patients pour distinguer les résultats statistiquement significatifs de ceux liés à une variation génétique aléatoire chez quelques patients.

Q: Est-ce que le Dr. Shaughnessy n'avait pas à l'origine un schéma qui divisait les patients en 7 catégories ? Alors quel-qu'un regarde-t-il ce que font les 70 gènes ?

A: Le Dr. Shaughnessy a remplacé le système à 7 catégories par le modèle à 70 gènes. Parmi les 70 il y a des gènes impliqués dans la réponse de croissance et dans la voie de signalisation WNT dans la moelle osseuse.

Q: Il y avait une question sur le mécanisme d'action de Velcade.

A: Velcade est un produit qui bloque le protéasome, celui-ci a pour fonction normale de dégrader les protéines défectueuses pour que leurs composants puissent être réutilisés. S'ils y a suffisamment de protéines défectueuses qui s'accumulent au lieu d'être dégradées, la cellule meurt. Si la fonction du protéasome a été bloquée, les cellules malignes doivent produire plus de protéines défectueuses que les cellules normales, ce sont donc elles qui ont plus de chance de mourir. Le problème c'est que des cellules normales de certains secteurs tels que le système nerveux et l'appareil gastro-intestinal se trouvent aussi affectés de manière défavorable. Un type plus récent de produit appelé « inhibiteur d'immunoprotéasome », qui est spécifique aux cellules lymphoïdes, est développé par Millennium Pharmaceuticals.

Q: Y a-t-il des ressemblances dans les profils d'expression de gène chez des patients avec des lymphomes différents et de telles ressemblances pourraient-elles accélérer potentiellement l'approbation de produits qui, à l'origine, ont été destinés à traiter un lymphome, pour le traitement d'autres lymphomes ?

A: Oui aux deux questions.

QUOI DE NOUVEAU DANS LA RECHERCHE SUR LA MW ?

Irène Ghobrial, M.D.

Professeur adjoint, Dana-Farber Institut de Cancer



Irène Ghobrial, M.D.

Cette présentation recouvrait les traitements émergents pour la MW qui sont appelés thérapies « bombe intelligente » parce qu'ils ciblent des protéines spécifiques et des microARN qui sont sur-exprimés dans les cellules WM, mais pas dans les cellules normales ou dans d'autres maladies comme le myélome multiple.

Les chimiothérapies traditionnelles, comme chorambucil, fludarabine et cladribine, ne procurent pas d'habitude un grand pourcentage de réponses complètes (absence de maladie) mais des réponses partielles. En même temps, elles peuvent aussi endommager les cellules normales et causer des effets secondaires sérieux : numérations globulaires basses qui peuvent entraîner des infections, mais aussi syndrome myélodysplasique et leucémie. Les thérapies plus récentes, en visant principalement les cellules anormales, offrent l'espoir de meilleures réponses sans ces toxicités sévères.

Plusieurs des thérapies les plus récentes sont actuellement en cours d'expérimentation ou bien ont terminé les essais de phase II. L'une d'entre elles est la Perifosine, qui inactive une protéine fortement exprimée dans les cellules WM, appelées Akt. La Perifosine est un médicament par voie orale (trois comprimés chaque soir) et les résultats des essais de phase II ont montré un taux de réponse globale, ou de stabilisation de la maladie, de 89%. Les effets secondaires principaux étaient : diarrhées, nausées et vomissements; les dosages ont été diminués pour réduire ces effets secondaires. Perifosine a semblé prolonger le temps de survie sans progression d'un an ou plus. L'espoir est de développer des drogues semblables à Perifosine avec une meilleure activité et moins d'effets indésirables.

RAD001 (Everolimus) a été approuvé par la FDA pour le cancer du rein et il s'est révélé actif contre les cellules MW dans des études précliniques ciblant le sentier mTOR. C'est aussi un médicament par voie orale, et dans une étude menée en collaboration entre *Dana Farber Cancer Institute* et *Mayo Clinic*, il a procuré un taux de réponse de 70 %. Les principaux effets indésirables étaient la diminution des plaquettes sanguines et des ulcérations de la bouche, ces deux effets ont eu tendance à se résoudre pendant que l'étude progressait. Un plus grand nombre d'essais pour RAD001 sont en projet, parmi lesquels un essai associant RAD001 et rituximab

pour des patients ayant une forme plutôt indolente de la maladie et un autre essai utilisant RAD001 avec rituximab et bortezomib (Velcade) pour des patients avec une forme plus agressive de la maladie. On s'attend à ce que ces expérimentations soient soutenues par un groupe privé américain appelé *U.S Oncology* et ils seront accessibles dans plusieurs lieux géographiques.

Bortezomib (Velcade), un inhibiteur du protéasome, cible le sentier NFκB dans la MW. Il a été combiné avec rituximab, et a donné un taux de réponse global de 83 %, dont 6 % étaient des réponses complètes, un pourcentage exceptionnellement élevé. Le dosage de cette médication orale a été réduit de deux fois à une fois par semaine, ce qui a diminué le nombre de neuropathies, qui étaient l'effet indésirable principal de ce traitement. Des inhibiteurs du protéasome plus récents, comme carfilzomib et NPI0052, ne semblent pas causer de neuropathie. On les administre actuellement par voie intraveineuse mais ils vont être formulés pour être administrés par voie orale et seront testés en expérimentation l'année prochaine.

Enzastaurin, un médicament administré en une seule prise quotidienne par voie orale, qui inhibe une protéine appelée PKC, a produit des réponses de 60-70 % avec des effets secondaires minimaux. Cet essai a été étendu et recrute activement des volontaires. Puisque il est toujours en cours, il est encore trop tôt pour déterminer quelle sera la durée des réponses à cette thérapie.

Un nouveau produit, appelé LBH589, fabriqué par Novartis, cible une enzyme appelée histone déacétylase. Un essai de cette thérapie devait commencer en mai et on administrera ce médicament trois fois par semaine.

Une autre nouvelle cible potentielle pour la thérapie est un microARN appelé miRNA155. Les microARN sont les petites molécules d'ARN qui régulent l'expression génique. Le *Dana-Farber* cherchera des patients MW qui présentent un niveau élevé de miRNA155 dans leurs échantillons de moelle osseuse et travaillera sur un nouveau produit actif contre ce microARN particulier.

Le Dr.Ghobrial a présenté une liste de plusieurs drogues, toujours en développement ou en cours d'évaluation dans des expérimentations cliniques, qui semblent en mesure de produire des réponses meilleures et plus longues, avec des effets secondaires moindres.

Elle a souligné combien il était important que les patients MW participent aux expérimentations cliniques et a dit que les Instituts nationaux de Santé (NIH), l'Organe de certification des aliments et des médicaments (FDA) et d'autres organisations, ainsi que les fabricants de médicaments, seront plus intéressés par le financement d'expérimentations cliniques si les patients manifestent de l'intérêt. Le Dr. Ghobrial a remercié le NIH, l'IWMF, le Laboratoire Kirsch pour la MW, l'Association Heje pour la MW, les patients des expérimentations cliniques et les membres du personnel du *Dana-Farber* qui ont rendu possible le développement et l'évaluation de ces nouveaux traitements.

Les membres de l'auditoire ont posé beaucoup de questions, plusieurs d'entre elles se rapportant au processus d'expérimentation clinique. La plupart des essais du Dr.Ghobrial sont en cours de phase II, ce qui signifie que les

profils de sécurité de ces médicaments ont déjà été définis et qu'on étudie maintenant leur efficacité contre la MW. Généralement, ces essais ne prévoient pas de limite d'âge, tant que les patients sont en bonne condition et capables de tolérer des traitements. Elle a reconnu que le petit nombre de lieux où sont menés les expérimentations cliniques a été un problème. Il est difficile de multiplier les lieux où les essais sont organisés, parce que l'investigateur principal de l'essai est le responsable de toutes les tâches administratives : obtenir le financement, obtenir l'approbation de la FDA pour l'essai et réunir les équipes qui suivront les patients. Il est aussi plus coûteux de mener des expérimentations dans plusieurs lieux à cause du personnel complémentaire nécessaire à chaque endroit. Historiquement, il a été difficile d'obtenir l'approbation FDA pour des médicaments destinés à traiter la MW parce que l'agrément d'un médicament fait habituellement suite à une phase III d'essais favorables ayant normalement inclus un grand nombre de patients, une situation difficile à réaliser dans des maladies rares comme la MW.

COMPLICATIONS DE LA MW

Rafat Abonour, M.D

Professeur Associé, Indiana University Medical Center



Rafat Abonour, M.D.

La plupart des complications majeures de la MW est provoquée par un excès de cellules lymphoplasmocytaires produisant trop d'IgM. Il y a quatre catégories majeures de complications qui en résultent : infiltration tumorale directe, IgM circulant, dépôt tissulaire d'IgM, et problèmes liés au traitement.

L'infiltration tumorale directe par les cellules MW peut provoquer un envahissement de la moelle osseuse conduisant à une anémie, une diminution des plaquettes, et, finalement, une neutropénie. Les cellules tumorales peuvent provoquer une augmentation du volume des ganglions lymphatiques au point de comprimer des organes vitaux. Les cellules tumorales peuvent provoquer une augmentation du volume du foie et/ou de la rate et interférer avec leur fonctionnement propre. Exceptionnellement, les cellules tumorales MW peuvent infiltrer le système nerveux central et conduire à une altération de l'état mental.

L'IgM circulante peut provoquer une hyperviscosité ou ralentissement de la circulation sanguine. Une cryoglobulinémie peut se produire chez environ 10% des pa-

tients MW. C'est une situation dans laquelle la protéine d'IgM précipite de façon réversible à basse température, conduisant à des engourdissements temporaires et une décoloration des extrémités (Syndrome de Raynaud), un purpura, ou, rarement, des dommages aux reins (glomérulonéphrites). La protéine IgM peut aussi provoquer la maladie des agglutines froides, dans ce cas, la protéine adhère aux globules rouges, accélérant leur destruction et provoquant une anémie. L'IgM peut attaquer les tissus, comme les nerfs périphériques auxquels elle peut adhérer en provoquant des dommages à l'extérieur du nerf, appelé myéline ou endommager le nerf lui-même, appelé axone. La neuropathie résultante peut causer des engourdissements, des douleurs, des picotements, des brûlures, et éventuellement des pertes d'équilibre, de la faiblesse, ou une atrophie musculaire. Jusqu'à 50% des patients expriment des signes de neuropathie plus ou moins importants.

L'IgM ou des morceaux de l'immunoglobuline appelés chaînes légères, peuvent se déposer dans le cerveau, le cœur, le foie, les poumons, les reins, la peau ou les intestins, conduisant à une situation appelée amylose, qui interfère avec le fonctionnement de ces divers organes.

Enfin, les traitements de la MW peuvent avoir des effets secondaires ou peuvent exacerber des situations préexistantes, comme la neuropathie. Tous les traitements entraînent des risques d'effets secondaires, et les médecins ont besoin de peser ces risques en regard des bénéfices attendus du traitement. Beaucoup d'effets secondaires peuvent être évités, et le Dr. Abonour recommanda avec insistance aux patients de communiquer au plus vite avec leurs médecins s'ils éprouvent des effets secondaires de façon à ce qu'ils puissent être minimisés ou éliminés, soit en modifiant les doses, en suspendant temporairement le traitement, ou éventuellement en changeant de traitement.

Le Dr. Abonour insista également sur le traitement de certaines des situations suivantes. Pour l'hyperviscosité, on devrait en règle générale utiliser une plasmaphérèse pour réduire les IgM. Dans certains cas, les patients qui ont été lourdement traités ou ont une numération sanguine basse, peuvent utiliser les seules plasmaphérèses comme moyen de contrôler leur maladie ; dans d'autres cas, la plasmaphérèse peut être utilisée avant ou pendant d'autres traitements. Dans le cas de l'anémie, il mit en garde les médecins et patients, qui ne devraient pas présumer qu'elle résulte a priori de la MW. Il existe beaucoup de raisons qui peuvent provoquer une anémie, et d'avantage de tests devraient être effectués pour en déterminer la cause sous-jacente. Par exemple, si l'anémie d'un patient est provoquée par une carence alimentaire en fer ou autre, l'administration d'érythropoïétine (Procrit, Aranesp) ne règlera pas le problème.

Contrôler la neuropathie chez les patients MW peut s'avérer très difficile, et les traitements habituels incluent la plasmaphérèse, la diminution d'IgM par chimiothérapie, en perfusions, ou en administrant des médicaments pour réduire l'inconfort.

L'une des conséquences les plus déprimantes du cancer, négligée et insuffisamment évoquée, est la fatigue. La fatigue peut résulter du cancer ou être la conséquence du traitement. La fatigue du cancer est différente de celle normalement ex-

périmentée après une activité physique soutenue ; au contraire, elle n'est pas corrélée avec une activité, mais constitue une lassitude ou une somnolence qui interfère avec la vie quotidienne normale et n'est pas allégée par le repos. Elle peut provenir d'une anémie, d'une sous nutrition, ou d'un sommeil médiocre dû au traitement et au stress, des modifications hormonales apportées par le traitement, et de l'inflammation chronique associée aux cytokines produites par le cancer, pour ne citer que quelques causes. Le Dr. Abonour recommanda que, en plus de traiter les conditions sous-jacentes causant la fatigue, les patients essaient d'accomplir des activités, compatible avec leur état de santé et de pratiquer une méditation ayant pour objectif de réduire le stress. Cela peut être un long chemin que de minimiser la fatigue associée au cancer.

LES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES

Par Todd Levine, MD

*Professeur assistant de neurologie clinique, université d'Arizona, Phoenix, AZ
Neurologue au Phoenix Neurological Associates*



Todd Levine, M.D.

DEFINITION ET TYPES DE NEUROPATHIES AUTOIMMUNES

La Neuropathie périphérique est définie comme une maladie ou un processus qui endommage les nerfs sortant de la moelle épinière, par opposition aux nerfs du système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Un neurologue a d'abord besoin de distinguer la neuropathie péri-

phérique d'autres troubles, comme un problème aux pieds, par exemple un névrome de Morton (*Douleurs apparaissant au dos de l'avant-pied, secondaires à une petite tumeur bénigne située sur la racine d'un filet nerveux passant entre le troisième et le quatrième orteil., nt*) ou la fasciite plantaire (*affection sous-calcanéenne douloureuse, est le résultat d'une inflammation ou d'une contracture de l'aponévrose profonde de la plante du pied*) ou un pincement de nerf dorsal. Ayant déterminé qu'il existe une neuropathie périphérique, les étapes suivantes consistent à déterminer sa cause et quel composant du nerf est endommagé, puis ensuite à déterminer le traitement approprié.

Le Dr Levine compara les nerfs périphériques à des lignes téléphoniques. Le composant central, l'**axone**, correspond au fil conducteur. La **gaine de myéline** qui en-

veloppe le nerf correspond à l'isolant entourant le fil conducteur. Lorsque la gaine de myéline est perdue sur certaines portions du nerf, la transmission du signal est perturbée. Les symptômes de la neuropathie périphérique incluent l'engourdissement, les fourmillements, des douleurs comme les brûlures, les sensations de piqûres d'aiguilles, les tremblements, une faiblesse musculaire et des problèmes d'équilibre. La douleur est le symptôme le plus commun qui conduit à consulter un neurologue. La faiblesse est moins fréquente.

Types de neuropathies périphériques

Ils incluent la neuropathie idiopathique (de cause inconnue) pour 60/70% ; les diabètes pour environ 25% ; les déficiences vitaminiques comme une déficience en B12 ; l'exposition aux toxiques chimiques comme la chimiothérapie ; les déficiences thyroïdiennes ; l'alcoolisme ; et les maladies auto-immunes dans lesquelles le système immunitaire du patient attaque les nerfs périphériques avec des anticorps anormaux, habituellement de types IgG ou IgM (immunoglobulines G ou M) .

L'évaluation d'un patient consiste à déterminer :

1 - si le processus de la maladie est démyélinisant ou axonal, en utilisant des techniques comme l'électromyographie pour évaluer les potentiels électriques musculaires et les tests de conduction pour évaluer la vitesse de conduction nerveuse.

2 - s'il existe ou non des anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes neuronaux présents dans les tests sanguins. Certains antigènes spécifiques ne peuvent pas être détectés parce qu'il n'existe pas de tests valables pour eux.

3 - quelle est la progressivité et le handicap de la neuropathie. Des biopsies nerveuses peuvent être pratiquées sur les patients dont la progression de neuropathie a entraîné une faiblesse musculaire et des problèmes de marche.

4 - si la neuropathie est due à la MW ou à une autre cause comme le diabète, une déficience en B12, etc.

Le Dr Levine a mené **une étude sur des patients MW lors du Forum Educatif de Reston, VA, en 2003.** (Levine et al., J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006 ; 77 :224-228) **pour déterminer l'incidence de la neuropathie périphérique (NP).** 119 patients et 57 témoins contrôles de même âge (épouses) furent évalués, incluant l'histoire clinique, l'examen nerveux, l'étude de la conduction nerveuse, et les sérologies pour anticorps antagonistes des antigènes neuronaux Les observations cliniques incluaient les pertes distales symétriques de sensations aux piqûres d'aiguilles et à la température, la prédominance des déficits sensoriels (la force restant souvent normale) ; les désordres de la démarche étaient fréquents ; la faiblesse fut presque exclusivement rencontrée chez les patients MW avec anticorps MAG (**myelin-associated glycoprotein**) et/ou neuropathies démyélinisantes ; 48% des patients avaient des NP ; 9% avaient des auto anticorps (MAG 5% ; sulfatide 4%) ; **19% des épouses avaient aussi des NP (les NP spontanées sont plus communes en avançant en âge)** ; la moitié seulement avait été précédemment diagnostiquée comme ayant une neuropathie ; **8% seulement avaient une neuropathie démyélinisante ; la NP était habituellement axonale, provoquant des douleurs et d'autres symptômes sensoriels.**

NEUROPATHIES AUTOIMMUNES

Les neuropathies d'origine autoimmunes constituent environ 5 à 8% des neuropathies, et les anticorps associés avec les affections malignes telles que le myélome multiple ou les lymphomes constituent 1% ou moins des neuropathies. Les neuropathies autoimmunes peuvent être de natures sensorielles, motrices ou sensori-motrices. Dans le cas du myélome multiple ou des lymphomes, les anticorps sont des paraprotéines (provenant d'un ou deux clones de cellules). Les anticorps IgG endommagent généralement les axones et s'ils sont d'origine maligne, ils sont associés au myélome multiple. Les anticorps IgM avec une spécificité contre les antigènes neuronaux, comme les anti-MAG et les anticorps anti-sulfatides, sont souvent démyélinisants et s'ils sont malins, ils sont associés à la MW ou au lymphome. En plus d'attaquer la myéline, d'autres mécanismes d'action des neuropathies liées à l'IgM incluent le dépôt d'IgM dans les tissus environnant les nerfs et l'hyperviscosité. Une infiltration directe des nerfs par les cellules de lymphomes provoque rarement une neuropathie.

Les gaines de myéline sont organisées en segments avec des rétrécissements réguliers, analogues à un cordon de saucisses (plutôt qu'en recouvrement continu des nerfs à la manière d'un fil téléphonique). Cette organisation permet aux impulsions électriques descendant le long du nerf de progresser par petits sauts de nodosité en nodosité. Si la démyélinisation se produit, le signal doit se propager en continu le long de l'axone. C'est considérablement plus lent. Ce retard peut être vérifié par l'étude de la conduction nerveuse. Les anticorps anti-MAG ont tendance à être associés à des problèmes d'équilibre, de douleur, et de perte de sensibilité distale qui sont plus importantes que les pertes motrices (faiblesse musculaires). Les anticorps-anti-MAG peuvent être mis en évidence au microscope sur et dans la gaine de myéline avec des techniques immunologiques de colorations.

Les thérapies potentielles de neuropathie avec anticorps IgM démyélinisants sont :

1- Injections intraveineuses d'immunoglobulines avec des gammaglobulines « poolées » (*c'est-à-dire préparées avec du plasma « tout venant », non spécifique*, nt) – avec un traitement prolongé, il y a une diminution progressive du taux d'anticorps anormaux. Le flot sanguin est envahi d'anti-corps, dont certains sont présumés bloquer ceux provoquant la maladie. Le traitement doit être répété toutes les 4 semaines. Une année de traitement coûte environ \$250.000.

2 – une réduction du taux des anticorps entraîne une amélioration du cours de la maladie. Le Rituxan (rituximab) s'est montré efficace dans deux essais pilotes ouverts. Un essai plus important mené en aveugle (*en utilisant deux produits sans que le patient ni l'expérimentateur sache quel patient reçoit quel produit*, ndt) est en cours au NIH.

Le Dr Levine a lui-même mené un essai ouvert (*au cours duquel les participants sont tenus informés du traitement administré*, ndt) dans lequel 21 patients avec anticorps

IgM furent traités au Rituximab (*Pestronk et al., J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2003;74:485-489*). Le traitement de la neuropathie MAG avec Rituximab améliora la force distale et réduisit le taux d'anticorps. La réponse peut prendre deux ans. La thérapie peut améliorer la démarche. Il y eut peu de changement dans les symptômes sensoriels.

3 – Si Rituximab est inefficace, la plasmaphérèse conjuguée avec Cytoxan (cyclophosphamide) est également efficace. Une dose égale à la moitié de la durée de vie admissible de cyclophosphamide est requise ; les symptômes peuvent réapparaître dans les 3-5 ans. Ce protocole entraîne un risque d'affections malignes secondaires.

NEUROPATHIES AXONALES

Si la neuropathie est axonale, le traitement est plus problématique. Si les axones sont très endommagés jusqu'aux extrémités, ils doivent repousser vers la périphérie depuis la moelle épinière jusqu'aux pieds et mains, à la vitesse d'environ 1mm/jour, aussi la repousse complète d'un axone d'un mètre se chiffre en années. **Les neuropathies chimiothérapeutiques** ont tendance à être axonales et en

conséquence de longue durée. Adriamycin, cisplatine et thalidomide en sont des causes bien connues. **Bortezomib (Velcade)** est aussi connu pour causer des neuropathies, mais, si le traitement est stoppé au début des symptômes, les neuropathies de la majorité des patients disparaît avec le temps.

Les nerfs périphériques peuvent être classés en trois groupes par leurs dimensions. Le diamètre est déterminé par la quantité de myéline entourant le nerf, pas par la dimension des axones. Plus il y a de myéline, plus le nerf est gros. Les plus gros nerfs contrôlent l'équilibre et sont les plus rapides. Les nerfs de taille moyenne sont moteurs et contrôlent la force musculaire. **Les petits nerfs ont peu ou pas de myéline et sont les plus lents.** Les petites fibres terminales des nerfs Aδ (faiblement myélinisés) et C (sans myéline) aboutissent dans la peau et innervent les glandes sudoripares et les vaisseaux sanguins ; ils transmettent la douleur et les sensations thermique et contrôlent la sudation et le tonus vasculaire.

NEUROPATHIE DES PETITES FIBRES

Les symptômes de neuropathie des petites fibres incluent les engourdissements, les paresthésies, et souvent la douleur. L'examen peut être normal sauf de petites piqûres d'aiguille ou des sensations de froid à certains moments. Une minorité de cas concerne le système nerveux autonome, comme une sudation anormale, un dysfonctionnement érectile, et des vertiges en station debout dus à une chute de pression sanguine. Les électrodiagnostics standards sont généralement normaux. Les causes de neuropathie des petites fibres incluent les diabètes ; les infections telles qu'avec le HIV ; les maladies auto-immunes comme la Maladie de Sjogren (*Infiltration lymphoplasmocytaire des glandes salivaires*, nt) et le Lupus érythémateux systémique (*syn. disséminé, maladie auto-immune susceptible d'entraîner l'atteinte d'organes variés, spécialement la peau, les articulations, le système hématopoïétique et les reins*, nt) ; d'autres maladies auto-immunes comme l'amylose, la vasculite (*attaque auto-immune de la paroi des vaisseaux sanguins*, nt) et les désordres paraprotéïnémiques comme la MW. Une biopsie de la

peau avec des techniques spéciales d'immuno-coloration montre une diminution des fibres de petits nerfs, et un dépôt d'IgM peut être observé sur les petites fibres nerveuses.

Un examen de 93 cas de neuropathie des petites fibres nerveuses confirmées par biopsie a été conduit par Levine et al. (manuscrit en préparation en 2008) 7 des patients avaient un MGUS à IgM avec des niveaux d'IgM de 45 à 90g/l, et 2 patients avaient des IgM de 29 et 45 g/l. Les patients ressentaient des douleurs et des diesthésies (sensations anormales désagréables). La conduction nerveuse était normale. Il n'y avait pas d'anticorps identifiable.

Dans une petite étude séparée (Levine et al., ANS présentations 2007-2008) pour chercher si une diminution du niveau d'IgM serait bénéfique **pour les patients sans anticorps auto-immuns spécifiques démontrable, cinq cas de neuropathies des petites fibres induites par les IgM** (2 patients avec WM indolente, 3 patients avec MGUS) **ont été traités avec Rituximab**, deux doses hebdomadaires de 375mg/m², suivies par une seule dose tous les trois mois pendant 12 mois. Le niveau de douleur décroit en même temps que celui des IgM. Le niveau d'IgM des cinq patients diminua en moyenne de 44%. Le nombre des lymphocytes B demeura proche de 0 pendant un an.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Si la réponse au Rituximab est insatisfaisante, on essaie des traitements symptomatiques. (Noter qu'il n'existe aucun traitement pour les engourdissements). L'une des approches consiste à **réduire la transmission ascendante des signaux de la douleur vers le cerveau avec des médicaments antiépileptiques comme gabapentin (Neurontin) ou pregabalin (Lyrica)**, qui sont supposés bloquer/ moduler les canaux calcium des synapses nerveuses (jonctions) dans la moelle épinière, diminuant ainsi la libération de neurotransmetteurs. Une autre approche est de **réduire la perception centrale de la douleur en augmentant l'efficacité de la voie inhibitrice descendant du cerveau** (qui module les signaux ascendants évoqués précédemment) par **l'emploi d'antidépresseurs comme duloxetine (Cymbalta) qui bloque la recapture de sérotonine et de norépinéphrine aux jonctions des nerfs de la voie descendante**. Cymbalta réduit la douleur de moitié environ après 12 semaines de traitement. Une troisième approche est l'emploi d'opiacés à action prolongée pour les fortes douleurs non soulagées par les médicaments précédents.

Suppléments alimentaires

En ce qui concerne l'emploi de suppléments pour le traitement des NP, il n'y pas de certitudes scientifique qu'ils puissent aider. Cependant il existe quelques raisons de penser que les suivants peuvent aider dans une neuropathie diabétique :

- **acide alpha lipoïque** 600 mg/jour; l'effet dans le soulagement de la douleur est constaté après six à douze mois de traitement ; 27% des patients à la dose de 600

mg ont développé des effets secondaires incluant nausée, vomissements et vertiges.

- **acetyl L-carnitine** 500 mg à 1000 mg trois fois par jour; 22% de réduction de la douleur à la dose de 500mg trois fois par jour, et 42% de réduction de la douleur à la dose de 1000mg trois fois par jour, comparé à un placebo.

- Neurovitality.org

La compagnie qui va sponsoriser ce site est en train de développer un supplément composé, conçu pour améliorer la fonction nerveuse, contenant de l'acide alpha lipoïque, de l'acetyl L-carnitine, N-acetylcysteine, B12, acide folique, extrait de pépins de raisins, Coenzyme Q-10, et vitamine B6.

- Le Dr Levine travaille avec cette société pour tester ce supplément composé chez les patients traités avec Bortezomib afin de voir si en débutant le traitement avec ce supplément avant Bortezomib améliore ou non leur NP. Un essai avec des patients ayant une neuropathie des petites fibres est aussi programmé.

Un inconvénient potentiel est le coût, car les suppléments peuvent représenter un coût important.

Questions et Réponses :

Une question concernait l'acupuncture pour les douleurs de NP. Le Dr Levine dit que bien qu'il n'existe aucune bonne étude contrôlée placebo concluant à son efficacité (pas d'évidence significative d'effet avec une fausse acupuncture), il n'y a pas de contre-indication médicale et il la recommande volontiers. Le seul inconvénient est le coût du traitement.

Une autre question concernait les **douleurs nerveuses à long terme consécutives à un zona**. Le Dr Levine déclara qu'il était douteux que la MW ou une chimiothérapie succédant à un zona aient une influence sur la persistance de la douleur. Il nota que la majorité des patients récupéraient d'une attaque de zona sans séquelles permanentes mais que 20/25% de ces patients conservaient quelques séquelles nerveuses douloureuse permanentes.

Une autre question concernait la signification des **engourdissement et picotements liés aux phases de la lune (entre lune montante et lune descendante)**. Cela suggère une neuropathie débutante des petites fibres. En ce qui concerne l'exercice, c'est bon pour l'état général et le bien être, mais il n'y a pas de preuve que cela améliore la guérison de la neuropathie.

Neurontin et Cymbalta peuvent affecter l'équilibre. Les prendre durant la journée implique d'évaluer le bénéfice de la réduction de douleur en regard des effets secondaires. Si nécessaire, le médicament peut être pris juste au moment du coucher pour contrôler les symptômes durant la nuit.

HYPERVISCOSITE et CRYOGLOBULINEMIE

Marvin Stone, M.D.

Baylor University Medical Center



Marvin Stone, M.D.

Lorsque le Dr Jan Waldenström décrivit pour la première fois en 1944 deux patients atteints de ce que nous nommons maintenant Macroglobulinémie de Waldenström, il nota qu'il était difficile d'effectuer un prélèvement sanguin de ces patients en raison d'un sang épais. Il adressa des échantillons de leur sang au laboratoire de Theodor Svedberg, inventeur d'un analyseur centrifuge

mesurant la dimension des molécules, et il fut déterminé que ce qui provoquait la viscosité sérique était une molécule géante (identifiée plus tard comme l'IgM) avec un poids moléculaire d'environ 1.000.000 de daltons.

L'épaisseur ou viscosité d'une substance fluide détermine sa résistance à l'écoulement. Lorsque la viscosité augmente, l'écoulement diminue. Dans la MW, la viscosité sérique dépend de la quantité d'IgM monoclonale présente dans la circulation sanguine. Une quantité importante d'IgM peut provoquer un accroissement significatif de viscosité sérique, et affecter ainsi le débit sanguin. Lorsque des signes et symptômes se développent en raison d'une viscosité sérique élevée, ceci est identifié comme syndrome d'hyperviscosité. Les symptômes d'hyperviscosité incluent les saignements dans la peau (purpura et bleus) ; les saignements de muqueuses (saignements de nez, et saignements gastro-intestinaux) ; un engorgement veineux de la rétine peut provoquer des désordres visuels. Des désordres neurologiques variés peuvent aussi intervenir, allant de modérés à sévères, et peuvent même conduire au coma. Les manifestations cardiovasculaires sont rares.

Après une exposition à un antigène, l'IgM est la première immunoglobuline formée. Elle tend à développer des pentamères, structures constituées de cinq molécules d'IgM liées, et la forme pentamérique de l'IgM pèse en moyenne 925.000 daltons, ce qui est remarquablement proche de la mesure initiale de l'IgM effectuée par Svedberg. Cependant il existe des variations dans le poids moléculaire de l'IgM. Ces variations sont en partie causées par la séquence aminoacide de la région variable (la région qui adhère à l'antigène) de l'IgM monoclonal, qui diffère pour chaque individu et peut intervenir dans la différenciation des niveaux de viscosité symptomatiques entre eux. Mais pour un même patient, les symptômes tendront à réapparaître au même niveau de viscosité

lors de chaque nouvelle augmentation de viscosité succédant à une plasmaphérèse ou à une rechute après traitement. D'une façon générale, les patients auront un risque accru de développer une hyperviscosité lorsque leur niveau d'IgM excèdera 30g/l ou que leur viscosité sérique excèdera 4.0 centipoises.

Dans 80/90 % des cas, l'hyperviscosité est due à la MW. Les autres causes sont rares et incluent le myélome multiple, l'arthrite rhumatoïde, la polyglobulie (*augmentation de la masse de globules rouges dans le sang, nt*) et la leucémie. L'accroissement de viscosité qui se produit dans certaines de ces maladies est due à un nombre excessif de cellules dans le sang, plutôt qu'à la présence d'une protéine anormale.

L'examen du fond d'œil à l'ophtalmoscope est un diagnostic du syndrome d'hyperviscosité, qui cause un engorgement des veines rétiniennes, leur donnant l'apparence de « saucisses ».

Parce que 80% de l'IgM est intra vasculaire, c'est-à-dire dans le flot sanguin plutôt que dans les tissus, le syndrome d'hyperviscosité peut être traité efficacement (mais temporairement) par la plasmaphérèse. Cette procédure prend environ deux heures et implique le retrait du sang par la veine d'un bras, sa circulation dans une centrifugeuse à débit continu qui en extrait une portion notable d'IgM, et sa réinjection par une veine de l'autre bras. Il n'est généralement pas nécessaire de réduire la viscosité sérique au niveau normal (< 1,9 centipoise) pour soulager les symptômes. Parfois, lorsque le patient présente une neuropathie IgM, une cryoglobulinémie, une maladie des agglutines froides, ou un autre dysfonctionnement organique lié aux IgM, il peut être nécessaire de chercher à obtenir une viscosité sérique plus proche de la normale.

Le Rituxan, lorsqu'il est utilisé seul, provoque un accroissement significatif mais de courte durée du taux d'IgM (flare) dans 30 à 70% des cas (selon les études) et peut nécessiter le recours à une plasmaphérèse pour prévenir les symptômes d'hyperviscosité. Dans quelques cas, une plasmaphérèse peut se justifier avant de donner la dose suivante de Rituxan. Ce flare semble se produire moins fréquemment lorsque le Rituxan est donné en combinaison avec d'autres agents chimiothérapeutiques.

En décrivant ses deux premiers patients le Dr Waldenström nota que l'un d'eux avait un sérum qui prenait en gel à 7 degrés centigrades. Ce patient avait aussi une cryoglobulinémie associée à sa MW.

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent ou se gélifient à une température inférieure à celle du corps (37° C) et inversement se re-dissolvent lorsque la température remonte à nouveau. Les cryoglobulines sont présentes chez 10% des patients MW. La cryoglobuline généralement observée dans la MW est causée par l'IgM monoclonal, et classée Cryoglobuline de Type 1. Les cryoglobulines de Type 2 et Type 3 mixte ne sont pas dues à une seule immunoglobuline mais à un anticorps complexe comme IgM-IgG. Certains patients avec une cryoglobulinémie n'ont pas de symptômes, mais chez d'autres les symptômes peuvent être significatifs parce que les complexes anticorps peuvent affecter la peau (doigts bleus ou blancs, orteils, lobes des oreilles et extrémité du nez), les articulations, le système nerveux central, les reins, le foie et la rate. La principale prévention

d'une cryoglobulinémie symptomatique est d'éviter l'exposition au froid.

L'Hépatite C joue un rôle causal significatif dans la cryoglobulinémie mixte, et on a pu déterminer que beaucoup de cas de cryoglobulinémie de Type 2, autrefois appelée « idiopathique », sont associés à une infection chronique due à l'Hépatite C. Environ 10% de ces patients vont développer un lymphome à lymphocytes B, incluant la MW. On a fait l'hypothèse que ce type d'exposition chronique à un antigène pouvait provoquer le développement d'une population de lymphocytes B malins producteurs d'un anticorps monoclonal.

Un patient ayant à la fois syndrome d'hyperviscosité et cryoglobulinémie a doublement « la poisse », parce que lorsqu'il est exposé au froid, la précipitation de la cryoglobuline va encore accroître la viscosité sérique et ses symptômes associés.

COMMENT AGISSENT LES CHIMIOTHÉRAPIES

Morie Gertz, M.D.

*Professeur de Médecine et
Président Emérite d'Hématologie,
Mayo Clinique, Rochester, MN*



Morie Gertz, M.D.

Le Docteur Gertz a décrit trois groupes d'agents chimiothérapeutiques, avec des exemples pour chacun :

1. Anticorps monoclonaux - rituximab (Rituxan)
2. Agents alkylants- chlorambucil (Leukeran), melphalan (Alkeran) et cyclophosphamide (Cytoxan)
3. Analogues de nucléosides (antimétabolites) - fludarabine et cladribine

ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps, aussi connus sous le nom d'immunoglobulines, sont des protéines qui, principalement, protègent le corps de l'exposition aux envahisseurs étrangers comme les bactéries et les virus, en les attaquant et les détruisant.

La structure d'un anticorps consiste en une « terminaison active » qui se lie à la protéine étrangère (antigène) en question (par exemple la grippe ou la protéine de poliomyélite) et une autre terminaison qui contribue à la destruction de l'envahisseur étranger en recrutant les cellules immunisées propres au sujet. Arrivés à l'âge adulte nous avons été exposés à des milliers d'antigènes

et nous avons également fabriqué des milliers d'anticorps différents.

Au début du 18ème siècle, on avait remarqué que les fermières qui avaient été infectées par la « cowpox" (variole des vaches) étaient protégées et ne développaient pas la maladie quand elles étaient exposées à la variole. On sait maintenant que la variole de la vache et la variole sont des virus semblables et l'anticorps produit par les fermières contre la variole de la vache était aussi capable d'attaquer et tuer le virus de la variole.

Avant que la vaccination par l'anatoxine tétanique soit largement répandue, les patients qui avaient été infectés par le tétanos recevaient du sérum de cheval contenant des anticorps contre la toxine du tétanos. Cette forme passive d'immunisation, c'est-à-dire l'administration d'un anticorps fait par un autre animal à un homme, a deux inconvénients principaux : l'anticorps animal lui-même est une protéine étrangère au patient humain, qui potentiellement peut causer une réaction significative appelée « maladie de sérum » et la ressource d'anticorps est limitée par le grand nombre d'animaux dont il faudrait disposer pour produire assez d'anticorps pour immuniser la population humaine exposée.

Pour résoudre ce problème, le premier hybridome, résultat de la fusion d'une cellule de rate de souris et d'une cellule cancéreuse de souris, a été développé il y a environ 30 ans. La cellule de rate de souris est une source riche d'anticorps contre un antigène étranger parce que la souris a été précédemment immunisée avec un antigène particulier auquel on s'intéresse. La cellule cancéreuse ne meurt jamais, mais continue à se diviser. La fusion qui en résulte est une cellule qui vit à perpétuité et fabrique une provision inépuisable d'anticorps monoclonal.

Pour empêcher qu'un receveur ait une réaction allergique significative à l'anticorps « tout-souris » et neutraliser ainsi son effet, la majeure partie de l'anticorps (à part la partie de souris qui reconnaît l'antigène) est remplacé par de la protéine humaine. En conséquence, le contenu de l'anticorps est souris pour 10 % et homme pour 90 %. On appelle un anticorps de ce type « anticorps chimérique » parce qu'il est constitué de parties appartenant à des espèces : différentes, ici, souris et être humain..

Toutes les cellules ont des protéines multiples sur leurs surfaces et presque tous les lymphocytes B, y compris la cellule MW, expriment la protéine CD20. Rituxan est un anticorps chimérique contre CD20 et quand on l'injecte par voie intraveineuse chez un patient WM il attaque et tue les cellules-B, aussi bien les lymphocytes B normaux que les cellules WM.

Parce que rituximab contient de la protéine de souris, il n'est pas rare que des patients présentent des réactions allergiques à Rituxan, particulièrement au cours de la première perfusion. C'est pourquoi un anticorps monoclonal humanisé appelé *Ofatumumab* a été développé, qui est une protéine humaine à 100 % et qui s'attache à une partie de la protéine CD20 légèrement différente de celle de Rituxan.

On espère que cet anticorps plus récent réduira les réactions au cours de la perfusion en maintenant toujours l'efficacité thérapeutique. Il est possible que la combinaison *Ofatumumab* et Rituxan puissent aboutir à une destruction encore meilleure des lymphocytes B.

AGENTS ALKYLANTS

On avait remarqué au cours de la Première Guerre Mondiale que les soldats qui avaient échappé à l'attaque initiale de l'exposition à l'ypérite (la moutarde au soufre) sont morts postérieurement d'hémorragies et d'infection. À l'autopsie on a remarqué que leur moelle osseuse était "vide" et que la rate et les ganglions avaient aussi été détruits. Les chercheurs ont reconnu le potentiel de la moutarde au soufre comme agent anticancéreux et la molécule de moutarde au soufre a été manipulée pour former la moutarde d'azote, un liquide cristallin plutôt que du gaz, qui pourrait alors être injecté par voie intraveineuse chez des patients. C'était le premier agent alkylant. Par la suite, chlorambucil, melphalan et cyclophosphamide ont été développés comme agents alkylants plus stables et plus efficaces.

Les agents alkylants empêchent la réplication de l'ADN, lorsqu'une cellule se divise pour faire deux copies. Pour illustrer ce mécanisme, le docteur Gertz a décrit l'ADN déplié comme "une échelle avec poteaux et des échelons." Les échelons c'est l'alphabet d'ADN contenant seulement quatre bases, A (l'adénine), G (guanine), T (thymine) et C (cytosine). Les bases s'alignent pour que G sur un côté de l'échelon soit toujours apparié avec C de l'autre côté du même échelon et de la même façon A est toujours apparié avec T. Quand une cellule normale se divise pour faire deux cellules, l'échelle "ouvre la fermeture éclair" au milieu et les deux échelons sont séparés, chaque moitié formant finalement une nouvelle échelle d'ADN. (nt : pour plus d'informations, on peut consulter

http://fr.wikipedia.org/wiki/R%C3%A9plication_de_l'ADN)

La moutarde à l'azote empêche l'ADN d'ouvrir la fermeture éclair, en conséquence la cellule ne peut pas se répliquer et meurt.

Parce que les agents alkylants ciblent tout l'ADN, ils affectent non seulement les cellules cancéreuses qui se divisent rapidement, mais aussi les cellules normales qui se divisent, causant des effets indésirables comme la chute des cheveux, des ulcères de la bouche et des problèmes gastro-intestinaux. Leur effet sur la production des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes sanguines peut mener à l'épuisement de ces cellules et exiger une thérapie positive comme la transfusion.

ANALOGUES DE NUCLEOSIDES (ANTIMETABOLITES)

Les analogues de nucléosides s'opposent également à la réplication de l'ADN. En continuant sa comparaison de la structure d'ADN à une échelle, le Dr. Gertz a expliqué que normalement quand l'ADN ouvre la fermeture éclair, chaque moitié forme un gabarit qui permet la duplication des molécules d'ADN flottant dans le noyau de la cellule. C'est-à-dire qu'une échelle complète se divise et devient deux échelles complètes. Les drogues chimiothérapeutiques telles que fludarabine et cladribine ont été formulées pour ressembler très fortement aux molécules d'ADN et elles « trompent » l'enzyme qui aide à

former l'échelle d'ADN en les incorporant à la place des molécules d'ADN réelles. L'incorporation de fludarabine ou cladribine inactivent l'ADN, il n'y a plus de réplication et la cellule qui se divise meurt.

Parce que beaucoup de ces agents détruisent les bonnes cellules aussi bien que les cellules cancéreuses, la tâche du cancérologue est de déterminer comment moduler le dosage de ces drogues pour causer l'effet maximal contre les cellules cancéreuses en réduisant au minimum les effets toxiques sur d'autres cellules du corps. Même Rituxan, qui est une thérapie plus ciblée, peut causer des problèmes parce qu'il épuise les lymphocytes B normaux aussi bien que les cellules MW et il peut entraîner un plus grand risque d'infection.

Le Dr. Gertz a aussi indiqué le risque de développer un syndrome myélodysplasique (MDS), une leucémie aiguë ou la transformation en lymphomes plus agressifs à la suite de l'utilisation à long terme de certains de ces agents. Parce que des agents alkylants endommagent l'ADN, 5 % approximativement de patients lourdement traités avec ces produits développent un MDS;

Il a été suggéré dans quelques études que le même risque pouvait être réel avec les analogues de nucléosides.

Il n'était pas si sûr que la transformation arrive suite au traitement puisque des patients non traités avec ces produits ont aussi développé une maladie agressive, probablement comme une progression naturelle de la maladie. Puisque les patients vivent plus longtemps parce qu'ils ont été traités, il pourrait apparaître que le traitement est la cause de la transformation alors que, en réalité, le risque de la transformation augmente avec la longévité de la maladie.

LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES

Rafat Abonour, M.D.

Professeur Associé, Indiana University Medical Center



Rafat Abonour, M.D.

Doit-on envisager une greffe dans la MW ? Qui devrait être greffé(e) ? Comment mesure-t-on le succès d'une greffe ? Devrait-on stocker des cellules souches pour les mauvais jours ? Ce sont quelques unes des questions importantes à se poser en envisageant la greffe dans la MW.

Il y a deux types de greffes de cellules souches hématopoïétiques : autologue et allogénique. La greffe autologue implique de collecter les cellules souches du patient, soit dans sa moelle osseuse, soit dans sa circulation sanguine, de procéder à leur purification et à leur concentration, de les cryogéniser dans du

DMSO (*diméthyl sulfoxyde, solvant organique utilisé comme agent cryoprotecteur lors de la congélation de cellules, ndt*) et de l'azote liquide, d'administrer au patient une dose élevée de chimiothérapie et/ou de radiations pour détruire toutes les cellules de sa moelle osseuse, de réinjecter les cellules souches, et de fournir une protection au patient jusqu'à ce qu'il retrouve une composition sanguine normale. D'habitude, la collecte des cellules souches s'effectuait directement dans la moelle osseuse ; maintenant, on administre plus fréquemment une hormone appelée G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor, facteur de croissance granulocytaire, ndt*) pour entraîner les cellules souches hors de la moelle osseuse vers le sang périphérique où elles peuvent être collectées plus facilement. La greffe allogénique requiert des opérations quasi identiques, sauf que les cellules souches sont collectées chez un donneur.

Les greffes de cellules souches sont devenues plus courantes avec l'amélioration des processus. Ces progrès comprennent : un meilleur conditionnement chimiothérapique qui minimise le dommage collatéral causé aux cellules normales, des produits sanguins plus sûrs, de meilleurs remèdes pour traiter les effets secondaires comme les mycoses, de meilleurs antibiotiques et autres agents anti-infectieux, et de meilleurs médicaments immunosuppresseurs pour prévenir la maladie du greffon contre l'hôte, une complication de la greffe allogénique qui se produit lorsque les cellules souches du donneur identifient les cellules du receveur comme étrangères et les attaquent. La maladie du greffon contre l'hôte peut être un effet secondaire très fragilisant et parfois fatal de la greffe allogénique. Un autre développement récent favorable pour la greffe allogénique est la greffe d'intensité-réduite ou « mini-allo transplant ». Ce type de greffe n'exige pas des doses de chimiothérapie aussi intenses qu'une greffe allogénique conventionnelle ; la chimio réduction réduit certains des effets secondaires post-greffe qui se produisent en même temps qu'ils permettent aux cellules du donneur d'éliminer toute cellule cancéreuse résiduelle subsistant dans la moelle osseuse.

Les candidats à une greffe de moelle osseuse doivent satisfaire plusieurs conditions :

Age (généralement jusqu'à 70 ans pour une greffe autologue et jusqu'à 60 ans pour une greffe allogénique)

Un fonctionnement organique compatible (cœur, reins, poumons)

Absence de maladie infectieuse

Les femmes ne doivent pas être enceintes ou en période d'allaitement

La maladie doit être sensible à la chimiothérapie utilisée dans le traitement de conditionnement.

(*Conditionnement greffe : préparation du destinataire de la greffe avec divers traitements tels que : l'irradiation, les sérum immun, la chimiothérapie et/ou les agents immunosuppresseurs, réalisée avant la greffe. ndt*).

Les complications résultant d'une greffe qui sont susceptibles de se produire sont : celles liées au traitement de conditionnement, celles liées à la collecte des cellules souches (sensibilité au DMSO ou maladie du greffon

contre l'hôte), les complications immunitaires dues à une faible numération sanguine après greffe, et les effets adverses liés aux traitements de soutien.

Les données portant sur les greffes avec MW sont limitées, bien que des données soient disponibles dans les études de lymphomes de bas grade et de myélome multiple, où la greffe améliore la survie globale en regard du traitement chimiothérapique standard. Une étude européenne sur la greffe autologue dans la MW a donné une mortalité liée au traitement de 8% avec une survie sans rechute de 33% et une survie globale de 61%. Une autre étude européenne sur la greffe allogénique dans la MW a indiqué une mortalité liée au traitement de 27%, une survie sans rechute de 48% et une survie globale de 63%. Une étude U.S. a indiqué une mortalité liée au traitement de 17%, et une survie sans rechute de 61%. Le Dr Abonour déclara qu'on avait besoin de confirmer les données avec plus d'études et que les meilleurs traitements de conditionnement ne sont pas encore déterminés. Nous avons besoin, a-t-il dit, de mieux identifier les patients à faible risque, de considérer la conservation des cellules souches à long terme comme une option, et de développer de nouveaux traitements de conditionnement. Actuellement il envisage la greffe autologue comme une option potentielle pour une population sélectionnée des plus jeunes patients MW mais croit que, en raison de la mortalité liée au traitement, la greffe allogénique devrait être effectuée dans le cadre d'un essai clinique dans un centre de transplantation expérimenté.

ETUDE DES MW FAMILIALES

Mary L. McMaster, M.D.

National Cancer Institute



Mary L. McMaster, M.D.

L'étude du Dr. McMaster tente de répondre à plusieurs questions concernant la génétique de la MW. Pourquoi la MW atteint-elle parfois plusieurs membres d'une même famille ? La MW dans ces familles diffère-t-elle de la non-familiale ? Quels sont les facteurs génétiques et/ou environnementaux qui contribuent à une susceptibilité envers la MW ?

Le Dr. McMaster expliqua les bases de la génétique. L'ADN est le « livre de cuisine » de chaque cellule et contient la « recette » du développement des protéines dont les cellules ont besoin pour se développer et survivre.

L'ADN est organisé en unités appelées gènes, il y a environ 30.000 gènes dans le corps humain. Les gènes sont contenus dans des brins appelés chromosomes qui sont enroulés dans chaque noyau cellulaire, et ces chromosomes sont associés par paires. Il y a 23 paires de chromosomes chez l'être hu-

main. Les gènes ne sont pas tous actifs dans toutes les cellules à tout moment. Une cellule normale active seulement ceux des gènes qui sont nécessaires à ses besoins particuliers, et désactive les autres. Aussi, à certains moments du développement cellulaire, certains gènes sont activés et pas les autres.

Les gènes peuvent être modifiés de nombreuses façons. Un gène modifié peut être hérité d'un parent, l'exposition à un facteur environnemental peut altérer un gène, ou une modification peut intervenir lorsqu'un gène est copié durant la préparation d'une multiplication cellulaire. Parfois ces changements peuvent provoquer des maladies, comme le cancer. Dans le cas du cancer, la modification du gène fait que les cellules qui devraient normalement se multiplier de façon contrôlée se mettent à croître de manière incontrôlable. Plusieurs modifications d'un même gène peuvent être nécessaires pour provoquer un cancer, car il résulte généralement d'une accumulation de modifications génétiques.

Dans un cancer familial, une personne naît avec une modification génétique qui la prédispose au développement d'un cancer, et elle peut potentiellement transmettre ce gène à ses descendants. Cependant le fait d'hériter de cette prédisposition ne signifie pas que l'on développera nécessairement un cancer.

La configuration la plus fréquente que le Dr. McMaster a rencontrée dans la MW familiale est que deux personnes d'une même famille en soient atteintes ; la MW n'apparaît que très rarement chez de multiples membres de la famille. Son étude au *National Cancer Institute* (NCI) a tenté d'identifier :

1 – des familles ayant au moins deux membres vivants atteints de MW, ou l'un de MW et un autre d'IgM MGUS.

2 – des familles ayant un membre atteint de MW et au

moins un parent avec un autre cancer du sang ou des ganglions lymphatiques.

3 – des familles ayant un membre diagnostiqué de la MW autour de 40 ans, car l'apparition précoce de cette maladie est fréquemment associée à un type de cancer hérité.

Elle a découvert à sa grande surprise que la MW familiale est plus fréquente qu'initialement supposé : il y a maintenant 92 familles à MW dans le registre du NCI.

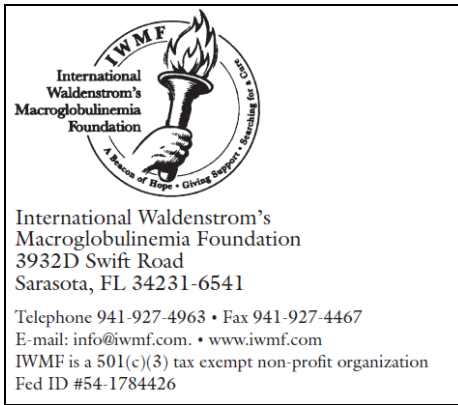
Lorsqu'une famille est identifiée comme candidate potentielle au registre, le NCI doit confirmer le diagnostic, chaque membre de la famille doit remplir un questionnaire, puis une évaluation clinique avec prise de sang est effectuée pour chaque participant. Ceci peut représenter un long processus, et qui doit être répété avec d'autres familles de manière à valider les données. Le but de l'étude est d'identifier un ou plusieurs gènes prédisposant à la MW. Un fois atteint, il pourrait être possible de détecter la maladie plus précocement, de conseiller les gens sur leurs facteurs de risque, peut-être de fournir des cibles pour le traitement, et avec de la chance, de développer des stratégies préventives.

L'IgM MGUS pourrait être un désordre potentiellement précurseur de la MW ; cependant l'évolution vers la MW ne se produit pas systématiquement lorsque l'on a une IgM MGUS. Elle peut aussi conduire à d'autres lymphomes à cellule-B, et ainsi elle n'est pas spécifique de la MW.

Jusqu'à maintenant, l'étude du Dr. McMaster a découvert des anomalies chromosomiques variées dans la MW familiale. Le spectre de ces anomalies est similaire à celui de la MW non familiale et on n'a pas rencontré un plus grand nombre de délétions 6q dans la MW familiale, comparées aux MW non familiales. De la même façon, différents membres d'une même famille ont des anomalies chromosomiques différentes. Les analyses chromosomiques et des liaisons entre gènes suggèrent qu'il existe des gènes dans les chromosomes 1, 3, 4 et 6 qui paraissent liés au développement de la MW.



Les participants à la session plénière



Les DVD de l'Ed Forum sont maintenant disponibles

Pour améliorer votre compréhension de la présentation résumée de l'EdForum, nous sommes maintenant prêts à expédier un lot de six DVD qui ont été habilement enregistrés et édités par notre équipe de bénévoles du team audiovisuel. L'enregistrement comporte les reproductions, faciles à lire, de la plupart des diapositives projetées par les présentateurs médicaux, telles celles des Drs. Morie Gertz, Irene Ghobrial, Robert Kyle et d'autres. Les premiers commentaires ont été très positifs !

Pour commander un lot, remplissez s'il vous plaît le formulaire ci-dessous et adressez le au bureau. Son coût est de \$35 U.S pour les 6 DVD, frais d'envoi inclus.

ORDER FORM

for DVDs of the 2009 EDUCATIONAL FORUM – MEMPHIS - TN

The cost is \$35 per set, including postage.

Send this form to:

IWMF Business Office -3932D Swift Road - SARASOTA, FL 34231-6541 USA

Or FAX to 941-927-4467)

I would like to order _____ set(s) of DVDs

Name and Address (Please Print)

Check Attached Credit Card Payment VISA Master Card American Express
Amount\$ _____

Card No. _____ Expiration Date _____

Signature of Cardholder _____ Date _____