

La macroglobulinémie de Waldenström

Un guide pour les options de
traitement :

**Traitements ciblés /
Inhibiteurs de voies**



Introduction

La macroglobulinémie de Waldenström (MW), ou maladie de Waldenström, est un lymphome, c'est-à-dire un cancer du système lymphatique. Ce type de cancer survient dans un type de globule blanc appelé lymphocyte B ou cellule B, qui au dernier stade de maturation, se transforme normalement en plasmocyte qui fabrique des immunoglobulines (également appelées anticorps) afin d'aider l'organisme à lutter contre les infections. Dans la MW, une transformation maligne des cellules B se produit aux derniers stades de maturation et continue de proliférer, formant un clone de cellules identiques, principalement dans la moelle osseuse, mais parfois également au niveau des ganglions lymphatiques et d'autres tissus et organes du système lymphatique. Ces cellules clonales entraînent la surproduction d'une catégorie spécifique d'anticorps appelés IgM.

Observées au microscope, les cellules de la MW présentent à la fois des caractéristiques des lymphocytes B et des plasmocytes, d'où leur désignation de cellules lymphoplasmocytaires. C'est la raison pour laquelle la MW est classée dans la catégorie des lymphomes non hodgkiniens appelés lymphomes lymphoplasmocytaires (LLP). La MW représente près de 95 % des cas de LLP, mais elle demeure une maladie très rare (aux États-Unis 1 800 patients seulement sont diagnostiqués chaque année). La MW est généralement indolente (peu évolutive) et peut être gérée comme une maladie chronique pendant plusieurs années.

Du fait de leur prolifération dans la moelle osseuse et d'autres tissus et organes, les cellules lymphoplasmocytaires de la MW peuvent en perturber le fonctionnement. Dans la moelle osseuse, où sont produites les cellules sanguines, les cellules de la MW supplantent les cellules sanguines normales et peuvent entraîner une réduction de la numération de ces cellules sanguines normales. Les cellules de la MW peuvent provoquer une augmentation du volume des ganglions lymphatiques, de la rate et d'autres organes ainsi que d'autres complications.

La surproduction d'IgM peut également causer un grand nombre des symptômes associés à la maladie. Du fait de leur taille importante, les molécules d'IgM ont tendance à entraîner un épaississement anormal du sang, un syndrome appelé hyperviscosité. Contrairement aux anticorps normaux dont le rôle est de combattre les infections, les IgM produites par les cellules de la MW n'ont aucune utilité.

Malgré les avancées remarquables en biochimie, génétique et recherche médicale, la MW reste une maladie à évolution chronique avec des phases de rémission. Plusieurs options de traitement sont disponibles pour le patient MW et une évaluation minutieuse de toutes les options en consultation officielle avec un ou plusieurs médecins compétents est essentielle avant qu'un traitement soit entrepris. Les recommandations de traitement doivent être adaptées à chaque patient en fonction des caractéristiques de sa maladie.

Ce Guide des options de traitement n'est pas destiné à recommander un protocole spécifique. De telles décisions doivent être prises avec votre médecin et en ayant connaissance des recommandations de traitement en cours. L'objectif principal est de vous fournir certaines informations nécessaires pour discuter intelligemment des options de traitement avec votre médecin et pour faire ces choix difficiles plus facilement.

Traitements ciblés / Inhibiteurs de voies

Un guide pour les options de traitement

Contrairement à de nombreux cancers dont la détection et le traitement précoces sont importants pour la survie, la MW offre souvent mais pas toujours, le luxe du temps : du temps pour rechercher des médecins compétents et du temps pour obtenir une seconde opinion, ce qui est toujours considéré comme une bonne idée quand on est dans le doute ou indécis en ce qui concerne le futur plan d'actions. Un répertoire de médecins internationaux, spécialisés dans la MW, est mis à disposition sur le site Web de l'IWMF via le lien [Répertoire des médecins de la MW](#).

Approche pour le traitement

L'objectif du traitement de la MW est de contrôler la maladie et donc d'améliorer la qualité et la durée de vie. Ce guide, ainsi que les autres guides de notre série Options de traitement, porte sur les traitements médicamenteux utilisés pour contrôler la maladie. Il n'existe pas de traitement standard unique pour traiter la MW, mais un grand nombre d'options de traitement sont disponibles pour les patients atteints de MW, telles que :

- **Chimiothérapie** par alkylants comme le chlorambucil, le cyclophosphamide et la bendamustine, ou par analogues nucléosidiques comme la fludarabine et la cladribine ;
- **Corticostéroïdes**, tels que la prednisone et la dexaméthasone ;
- **Anticorps monoclonaux** tels que le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab ;
- **Immunomodulateurs** tels que le thalidomide et la lénalidomide ;
- **Inhibiteurs du protéasome** tels que le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib ;
- **Traitements ciblés/inhibiteurs de voies** sur les voies de signalisation des cellules B, notamment l'ibrutinib, l'évérolimus, l'acalabrutinib, le zanubrutinib et le vénétoclax.

Certains de ces médicaments peuvent être utilisés en tant qu'agents uniques (monothérapie). Cependant des combinaisons de médicaments sont bien plus utilisées, comme en témoignent des réponses globales au traitement améliorées, que ce soit pour le traitement initial (de première intention, d'induction ou primaire) ou pour le traitement de sauvetage (après la première rechute).

Le traitement est uniquement requis lorsque les patients atteints de la MW deviennent symptomatiques et il ne doit pas être initié sur la base des résultats des examens sanguins uniquement. Cela concerne non seulement le traitement de première intention, mais également le traitement de sauvetage. Initier un traitement précoce au cours de la maladie chez un patient asymptomatique ne prolonge pas la survie et peut entraîner tout une série d'effets secondaires désagréables, voire même graves ; par conséquent, le traitement est retardé jusqu'à l'apparition de la maladie symptomatique. Certains patients peuvent rester stables et continuer d'être asymptomatiques pendant des années.

Les symptômes et conditions suivants sont considérés comme étant des raisons appropriées pour commencer un traitement :

- Syndrome d'hyperviscosité (épaississement excessif du sang causé par un niveau élevé d'IgM).
- Anémie (faible taux de globules rouges et d'hémoglobine) due à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules de MW. L'anémie est la condition la plus fréquente conduisant au traitement pour

Traitements ciblés / Inhibiteurs de voies

Un guide pour les options de traitement

la MW. De manière générale, un niveau d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL peut être utilisé pour indiquer le lancement du traitement.

- Une numération plaquettaire inférieure à <100 000 (appelée thrombocytopénie) due à l'infiltration de la moelle osseuse.
- Des symptômes constitutionnels : faiblesse, fatigue, sueurs nocturnes, fièvre ou perte de poids.
- Une cryoglobulinémie symptomatique, une maladie des agglutinines froides ou une neuropathie périphérique sévère. L'amyloïdose systémique doit être traitée même lorsqu'elle est asymptomatique. De plus amples informations relatives à ces conditions sont disponibles sur le site Web de l'IWMF, dans la section [Signes et symptômes](#).
- Augmentation symptomatique et progressive des ganglions lymphatiques, du foie ou de la rate.
- Maladie rénale (néphropathie) liée à la MW.
- Des masses de cellules de la MW en dehors de la moelle osseuse (masses extramédullaires) : le traitement peut être initié selon l'emplacement, la taille et le taux de croissance des masses.

Étant donné que la MW reste une maladie très hétérogène et qu'il n'y a pas deux patients identiques, les patients et les cliniciens doivent décider du traitement à utiliser en fonction de la situation et des caractéristiques de la maladie de chaque patient. Ces caractéristiques peuvent inclure la présence d'une ou plusieurs cytopénies (diminution de la production de cellules sanguines), la nécessité de contrôler rapidement l'agressivité de la maladie, l'âge, les comorbidités (autres états de santé chroniques), l'état de santé général, ainsi que la possibilité pour le patient d'avoir une transplantation autologue de cellules souches.

Le traitement peut généralement être administré en consultation externe ou au domicile du patient, par voie orale, par injection intramusculaire ou sous-cutanée, ou par traitement intraveineux. Afin d'atténuer les effets secondaires associés, certains traitements exigent la prise de certains médicaments la veille ou le jour du traitement. Le traitement est habituellement administré par cycles de plusieurs semaines ou mois, selon le type de traitement choisi. Certains traitements ciblés plus récents comme l'ibrutinib se prennent par voie orale en doses régulières journalières ou plusieurs fois par semaine, jusqu'à la survenue d'une rechute ou d'effets toxiques importants.

En dehors des essais cliniques, le choix d'un traitement de sauvetage après une rechute dépend de l'utilisation du traitement de première intention, de la qualité et de la durée de la réponse obtenue au cours de ce traitement, ainsi que d'autres variables telles que l'âge, la tolérance du traitement initial, la candidature potentielle à une transplantation de cellules souches, etc. La réutilisation d'une monothérapie de première intention ou d'une combinaison d'agents est raisonnable si un patient a obtenu une réponse qui a duré pendant au moins 2 ans ; pour les patients qui avaient des réponses ou une résistance plus courte(s) au traitement de première intention, le traitement de sauvetage peut être constitué d'agents d'une classe différente, utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments.

Lors des ateliers internationaux sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Workshops on Waldenström's Macroglobulinemia - IWWM) biennaux, un groupe d'experts internationaux de la MW est nommé pour mettre à jour les recommandations pour le traitement de première intention et le traitement de sauvetage pour les patients atteints de la MW. Ces recommandations sont élaborées après un examen approfondi des essais cliniques publiés et en cours pour la MW. Un ensemble similaire de

Traitements ciblés / Inhibiteurs de voies

Un guide pour les options de traitement

directives de pratique clinique pour le traitement de la MW/LLP est régulièrement mis à jour par le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN[®]), une alliance à but non lucratif de plusieurs des principaux centres anti-cancer à travers le monde. Les recommandations discutées dans ce Guide de traitement sont basées sur les deux ensembles de directives.

Voici une étude de la catégorie de médicaments connue sous le nom de **traitements ciblés/inhibiteurs de voies pour les voies de signalisation des cellules B**. Les autres options de traitements pharmacologiques répertoriées ci-dessus sont discutées dans une série de Guides des options de traitement disponibles sur le site Web de l'IWMF, via le lien [Publications et vidéos](#).

Traitements ciblés/inhibiteurs de voies utilisés dans la MW

Pour vivre et se multiplier, les cellules B dépendent d'une série très complexe de signaux moléculaires par l'intermédiaire de protéines sur leur surfaces, qui à leur tour, initient une série de réactions pour permettre aux cellules d'exécuter leurs fonctions normales. Cette cascade de signalisation est également une exigence essentielle pour la survie des cellules B malignes, et dans de nombreux cas, plusieurs de ces signaux sont améliorés, supprimés, ou activés et désactivés par des cellules B malignes qui peuvent ainsi survivre et se développer. Les recherches ayant permis de faire des découvertes approfondies sur l'expression des gènes et de leurs protéines dans la MW, nous commençons à comprendre les voies complexes impliquées dans la maladie et à développer des traitements qui ciblent et affectent des portions spécifiques de ces voies, interférant ainsi avec la survie et la croissance des cellules de MW.

Ces traitements sont différents des traitements traditionnels pour diverses raisons, et ces différences ont des implications importantes pour les patients. Ils sont plus spécifiques pour les cellules tumorales que la chimiothérapie, qui détériore souvent les cellules normales. La majorité d'entre eux sont des médicaments oraux administrés quotidiennement ou plusieurs fois par semaine, ce qui signifie qu'ils peuvent être pris à domicile. Ils sont donc plus pratiques, mais cela signifie aussi que les patients doivent respecter le calendrier et le mode de prise de leurs médicaments. Ces traitements ne détériorent pas les cellules souches de la moelle osseuse, même s'ils ont tous des effets secondaires susceptibles de conduire les patients à interrompre leur utilisation. Ils peuvent améliorer remarquablement l'état de santé, mais ils semblent ralentir ou stopper la croissance des cellules tumorales au lieu d'éliminer totalement le cancer. Cela signifie que, lorsque les patients commencent ces traitements, ils peuvent avoir à les poursuivre jusqu'à ce que les traitements ne fonctionnent plus ou que les effets secondaires deviennent intolérables. Ceci représente un changement significatif par rapport aux thérapies plus anciennes qui sont généralement administrées de manière cyclique pendant une période, puis interrompues dès qu'un patient obtient une réponse.

Les agents oraux novateurs coûtent très cher et ne sont pas remboursés par toutes les compagnies d'assurance. Ils ne sont pas disponibles dans tous les pays. Les réglementations fédérales et nationales américaines sont en cours de modification pour que Medicare, Medicaid et les compagnies d'assurance privées puissent enfin avoir l'obligation de couvrir leur coût de la même manière qu'elles couvrent les médicaments par voie intraveineuse et injectables (les lois sur la « parité orale »), mais pour le moment,

la disponibilité et le coût restent des problèmes récurrents pour de nombreux patients cancéreux aux États-Unis et au niveau international.

Ibrutinib (Imbruvica) – Inhibiteur de la BTK

L'ibrutinib est un inhibiteur d'une enzyme présente dans les voies de signalisation des cellules B appelée la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Il y avait de bonnes raisons de commencer à tester ce médicament chez les patients MW car la BTK est activée par la MYD88 L265P, une mutation génique détectée chez environ 90 à 95 % des patients MW. La BTK activée améliore la survie des cellules MW par l'activation subséquente d'une protéine importante appelée NF kappa-B dans les cellules B. L'ibrutinib a été approuvé pour la MW en 2015 par la FDA. Il s'agit du seul médicament jusqu'à présent à avoir reçu une approbation spécifique pour le traitement de la MW. Il a ensuite été approuvé par Santé Canada et par l'Agence européenne des médicaments pour les patients MW non-candidats à la chimiothérapie. La dose standard d'ibrutinib pour les patients atteints de la MW est de 420 mg/jour.

L'essai clinique qui conduisit à l'approbation était une étude de phase II de l'ibrutinib chez 63 patients MW symptomatiques ayant reçu au moins un traitement préalable. La durée de réponse moyenne était de 4 semaines. Le taux de réponse globale était de 91 %, avec un taux de réponse majeur de 73 %. Les effets secondaires liés au traitement de niveau 2 (modérés) ou supérieur incluaient une neutropénie (faible numération des neutrophiles) à 22 %, une thrombocytopénie (faible numération plaquettaire) à 14 %, des hémorragies post-intervention à 3 %, des saignements de nez associés à l'utilisation de suppléments d'huile de poisson à 3 %, et une fibrillation auriculaire associée à des antécédents d'arythmie (5 %). Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études.

Une autre étude de phase II a évalué l'ibrutinib auprès de 30 patients MW symptomatiques n'ayant jamais été traités auparavant. Le taux de réponse globale était de 100 %, avec un taux de réponse majeure de 83 %. Les effets indésirables rapportés dans cette étude incluaient des arthralgies (douleurs articulaires), ecchymoses, une neutropénie, des infections des voies respiratoires supérieures, des infections des voies urinaires, une fibrillation auriculaire et de l'hypertension (tension élevée).

De manière générale, le traitement par ibrutinib est bien toléré chez les patients MW. Des patients ont rapporté des éruptions cutanées et des altérations de la peau et des ongles. Un effet sur l'agrégation plaquettaire, entraînant des complications hémorragiques, a été décrit. L'utilisation de l'ibrutinib chez les patients nécessitant des anticoagulants ou des produits thérapeutiques inhibant la fonction plaquettaire peut augmenter le risque d'hémorragie. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation d'un traitement anticoagulant. La maladie de von Willebrand acquise est un trouble hémorragique et peut survenir avec un niveau d'IgM élevé. Il est recommandé d'envisager de tester l'activité de von Willebrand chez les patients MW ayant des antécédents hémorragiques avant de démarrer un traitement par ibrutinib.

Dans une série de 112 patients MW traités par ibrutinib, le risque cumulé de fibrillation auriculaire à 1, 2 et 3 ans était de 5,4 %, 7,1 % et 8,9 %, respectivement. Les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire avaient une période plus courte jusqu'à la récurrence par rapport à ceux n'ayant pas de tels antécédents. Presque tous les patients ayant développé une fibrillation auriculaire ont pu poursuivre le traitement par ibrutinib suite à une intervention cardiaque et/ou une réduction de dose

d'ibrutinib. Chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pré-existante nécessitant un traitement anticoagulant, il faut envisager des options de traitement alternatives à l'ibrutinib.

Les mutations de MYD88 et CXCR4 peuvent avoir un impact sur les réponses globales et majeures à l'ibrutinib. Les patients atteints de la MW qui ont une maladie MYD88 (sans mutation) de type sauvage ont un taux de réponse globale plus faible et une absence de réponses majeures, comparés aux patients avec une mutation de MYD88. Les patients atteints de la MW avec des mutations de CXCR4 ont un taux de réponse globale plus faible et moins de réponses majeures, ainsi que des réponses retardées, par rapport aux patients sans mutation de CXCR4. Il est recommandé d'intégrer le test de la moelle osseuse pour la mutation de MYD88 L265P par AS-PCR (réaction en chaîne par polymérase spécifique d'allèles) comme étant une partie essentielle du bilan initial des patients nouvellement diagnostiqués et que les patients avec un état mutationnel de MYD88 et CXCR4 inconnu soient testés pour les deux mutations avant de démarrer le traitement par ibrutinib.

La prise d'ibrutinib ne doit pas être interrompue, sauf de manière temporaire pour les interventions chirurgicales, à moins qu'une toxicité ou une évolution de la maladie ne survienne. Une augmentation des IgM sériques et une diminution de l'hémoglobine peuvent survenir si le traitement par ibrutinib est temporairement suspendu et ne doivent pas nécessairement être considérées comme un échec du traitement. Il est actuellement recommandé d'interrompre la prise d'ibrutinib pendant une semaine pour les procédures chirurgicales majeures, pendant trois jours pour la chirurgie mineure et aucune interruption n'est nécessaire pour les procédures telles que les opérations de la cataracte, les interventions dentaires mineures et la coloscopie sans biopsie.

La combinaison de l'ibrutinib et de l'anticorps monoclonal rituximab (Rituxan) a été homologuée pour la MW par la FDA (Food and Drug Administration) en 2018. L'ibrutinib seul et la combinaison de l'ibrutinib et du rituximab sont inclus dans la liste des directives du NCCN[®] contenant les schémas thérapeutiques préférés pour le traitement de la MW récidivante/réfractaire ; ils ne sont pas envisagés comme des schémas privilégiés pour les traitements de première intention, mais peuvent être utilisés comme des options alternatives.

La résistance à l'ibrutinib a été décrite chez des patients atteints de la MW et des recherches sont encore en cours. Les inhibiteurs de BTK nouvelle génération sont en cours de développement afin d'améliorer les réponses, de réduire certains des effets secondaires liés à l'ibrutinib et de vaincre la résistance. L'acalabrutinib (Calquence), qui a été approuvé pour le lymphome du manteau récidivant/réfractaire, et le zanubrutinib sont tous deux plus longs à développer que les autres et font l'objet d'essais cliniques auprès de patients atteints de la MW. Aucun n'a encore été approuvé par la FDA pour la MW.

Vénétoclax (Venclexta ou Venclyxta) – Inhibiteur de la BCL2

Le vénétoclax est un inhibiteur de la BCL2, qui appartient à la famille BCL2 des protéines qui régulent la mort cellulaire (apoptose). Il a été approuvé aux États-Unis pour le traitement du lymphome lymphocytaire chronique (LLC) et le lymphome à petits lymphocytes (LPL) chez des patients ayant reçu au moins un traitement antérieur. Le vénétoclax fait actuellement l'objet d'un essai de phase II pour la MW récidivante/réfractaire, où il montre des résultats prometteurs précoces.

Évérolimus (Afinitor) – Inhibiteur de la mTOR

L'évérolimus bloque la mTOR, une protéine de la voie PI3K/AKT qui favorise la croissance et la survie cellulaires. Utilisé, entre autres, pour traiter le cancer avancé du rein et du sein, l'évérolimus peut également stopper le développement par les tumeurs de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qui permet de limiter leur croissance.

Un essai de phase II de l'évérolimus chez 60 patients MW récidivants ou réfractaires a rapporté un taux de réponse partielle de 50 % et un taux de réponse majeure de 23 %. La durée de réponse moyenne était de 2 mois, et la survie sans progression moyenne était de 21 mois. La toxicité était hématologique, avec une anémie de niveau 3-4 (sévère) à 27 % et une thrombocytopenie à 20 %. Une toxicité pulmonaire telle qu'une pneumonie a également été rapportée. Parmi les patients MW symptomatiques précédemment non traités, les taux de réponses globale et majeure étaient de 72 % et 60 %, respectivement. Un désaccord (absence d'accord) entre les niveaux d'IgM sériques et la réponse de la moelle osseuse était fréquent et rendait difficile l'évaluation de la réponse. Les patients présentaient souvent des ulcères buccaux, et une solution de dexaméthasone buccale de rinçage à recracher était utile.

Une étude de phase I/II de l'évérolimus en combinaison avec le rituximab, et avec ou sans bortézomib, chez 46 patients MW a rapporté un taux de réponse globale de 89 % et une survie sans progression moyenne de 21 mois chez les 36 patients ayant reçu une dose complète.

L'évérolimus est actuellement recommandé comme option pour le traitement de sauvetage chez les patients MW, même si en raison des toxicités qui lui sont associées, l'évérolimus peut être davantage envisagé chez les patients réfractaires ou ayant progressé après plusieurs autres traitements mieux tolérés. Des biopsies de moelle osseuse en série peuvent aider à clarifier la réponse de la maladie à l'évérolimus. Le médicament est actuellement accessible aux États-Unis pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette pour la MW. Cependant, il n'est pas disponible pour la MW dans de nombreux autres pays.

Autres traitements ciblés / inhibiteurs de voies en cours de développement

Il existe plusieurs autres inhibiteurs de voies en cours de développement pré-clinique et dans des essais cliniques pour le lymphome non hodgkinien des cellules B et la leucémie lymphoïde chronique, et certains sont également en cours d'évaluation spécifiquement pour la MW. Il ne reste plus qu'à voir s'ils seront sûrs et efficaces et s'ils seront approuvés par la FDA ou s'ils auront une utilisation non indiquée sur l'étiquette pour la MW. Ces inhibiteurs incluent le duvelisib (inhibiteur de la PI3K), l'umbralisib (inhibiteur de la PI3K), le copanlisib (inhibiteur de la PI3K α), le GS-4059 (inhibiteur de la BTK), le fostamatinib (inhibiteur de la SYK), l'entospletinib (inhibiteur de la SYK) et le cerdulatinib (inhibiteur des SYK, JAK1, JAK3 et TYK2), entre autres.

Remerciements

L'IWMF remercie les contributions importantes apportées aux directives de traitement discutées ici et publiées par les Ateliers internationaux sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia - IWWM) et le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN®). L'IWMF remercie également le professeur Robert A. Kyle, pour l'expertise qu'il a bien voulu apporter au présent document.

À propos de l'IWMF

La Fondation internationale sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation - IWMF) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3) aux États-Unis) fondée par des patients, dirigée par des bénévoles et investie d'une mission importante : offrir un soutien et un encouragement mutuels aux membres de la communauté touchés par la maladie de Waldenström et à tous ceux intéressés par la maladie, fournir des informations et des programmes éducationnels en réponse aux préoccupations des patients, et promouvoir et soutenir la recherche nécessaire à l'élaboration de meilleurs traitements et en définitive, à la découverte d'un remède.

Pour obtenir de plus amples informations sur la macroglobulinémie de Waldenström, ainsi que sur les services et le support fournis par l'IWMF et ses organisations affiliées, veuillez consulter notre site Internet www.iwmf.com.

L'IWMF compte sur les dons pour poursuivre sa mission, c'est pourquoi votre soutien est très apprécié. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Ce bureau peut être contacté par téléphone au +1 941-927-4963, par fax au +1 941-927-4467, ou par e-mail à l'adresse info@iwmf.com.

Les informations présentées ici sont fournies à titre éducatif uniquement. Elles ne peuvent remplacer l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en accord complet et sous la surveillance d'un médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser des informations contenues dans le présent document sans en parler au préalable à leur médecin spécialiste.