

Le myélome multiple : un nouveau cancer induit par un virus ?

Le myélome multiple, qui représente environ 1 % des cancers en France, est une néoplasie B maligne affectant une cellule plasmocytaire immature de la moelle osseuse, productrice d'une immunoglobuline monoclonale. Malgré des progrès thérapeutiques récents, cette maladie qui associe des complications immunitaires, rénales et osseuses, reste constamment fatale. Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS, *monoclonal gammopathies of undetermined significance*) sont également caractérisées par l'accumulation de cellules plasmocytaires monoclonales dans la moelle osseuse mais sans manifestation clinique. Elles évoluent dans 25 % des cas vers un myélome multiple [1]. Les causes de cette évolution de certaines MGUS et, plus généralement, les mécanismes de développement du myélome multiple commencent à être identifiés [2]. Ainsi, de nombreux travaux montrent que le micro-environnement médullaire joue un rôle prépondérant dans l'émergence du clone tumoral, notamment en synthétisant de grandes quantités d'interleukine-6 (IL-6) à action paracrine [3]. Cette cytokine, via l'interaction avec son récepteur spécifique, l'IL-6R α , entraîne l'homodimérisation de la chaîne transductrice gp130 qui déclenche une cascade de signaux associant la voie des Jak/STAT à la voie Ras/MAP kinase. L'IL-6 délivre ainsi un signal de survie et de prolifération aux plasmocytes tumoraux [2]. De nombreux virus codent pour des analogues de cytokines humaines. Parmi eux, un γ herpesvirus, le virus KSHV (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*), également appelé HHV-8 (*human herpesvirus-8*), cloné en 1994 à

partir de lésions de sarcome de Kaposi (KS) (*m/s n° 6, vol. 11, p. 914*) [4], code pour un homologue viral de l'interleukine-6 (IL-6) [5] capable d'activer directement la chaîne gp130, indépendamment de l'IL-6R α [6]. Cette IL-6 virale (IL-6v) induit la survie et la prolifération de la lignée B9 de plasmocytome murin [5] et de lignées humaines issues de myélomes multiples, dépendantes de l'IL-6 [7]. De plus, KSHV, qui est retrouvé dans tous les cas de sarcome de Kaposi, est également associé à deux syndromes lymphoprolifératifs B rares dans lesquels où l'IL-6 joue un rôle prépondérant: le lymphome des cavités et la maladie de Castleman (*m/s n° 11, vol. 11, p. 1605*) [8, 9]. Dans ce dernier cas, il existe même une corrélation entre la détection d'IL-6v dans les lésions et la gravité de la maladie [10]. Sur la base de ces données, plusieurs équipes ont recherché sans succès le virus KSHV dans les cellules tumorales fraîches et les lignées issues de myélome multiple [11].

KSHV et myélome multiple : une hypothèse séduisante

L'équipe de J. Berenson (Los Angeles, CA, USA) a récemment suggéré que KSHV pourrait être un facteur causal du myélome multiple. En effet, elle a pu mettre en évidence la présence du virus dans des cultures de plusieurs semaines de cellules dendritiques stromales médullaires (CD68⁺, CD83⁺, Fascine⁺) chez tous les patients atteints de myélome multiple et chez une partie des patients atteints de MGUS alors qu'il était indétectable dans les aspirations médullaires au moment de la mise en culture [11]. Le modèle proposé est séduisant et original (*figure 1*). En effet, si le méca-

nisme exact d'apparition du sarcome de Kaposi est encore mal élucidé, plusieurs travaux montrent que, dans les néoplasies B associées à KSHV (lymphome des cavités et maladie de Castleman), le virus infecte les cellules tumorales elles-mêmes et participe ainsi directement au processus néoplasique en codant pour des analogues d'oncogènes humains, notamment: (1) un analogue de Bcl-2 ayant une activité anti-apoptotique [12]; (2) un analogue de la cycline D capable de phosphoryler la protéine du rétinoblastome et donc de dérégler le cycle cellulaire [13]; (3) un récepteur couplé aux protéines G constitutivement activé [14]; (4) un analogue inhibiteur de la protéine IRF (*interferon response factor*), normalement responsable de la transmission du signal de l'interféron. Cet IRF viral supprime l'induction par l'interféron β de la protéine p21^{WAF1/CIP1} et favorise ainsi une prolifération cellulaire incontrôlée [15]. Au contraire, dans le cas du myélome multiple, le mécanisme de transformation proposé serait de nature paracrine. KSHV, absent des cellules myélomateuses, infecterait, au contact des plasmocytes tumoraux, des cellules de l'environnement tumoral qui produiraient, entre autres, de l'IL-6v (*figure 1*). Rettig *et al.* suggéraient, en outre, que la présence de KSHV dans la moelle osseuse de certains patients atteints de MGUS (3 sur 5 testés) pouvait être impliquée dans la transformation de ces MGUS en myélome multiple [11].

KSHV et myélome multiple : des arguments convaincants

Les travaux de l'équipe de Berenson initialement publiés dans la revue

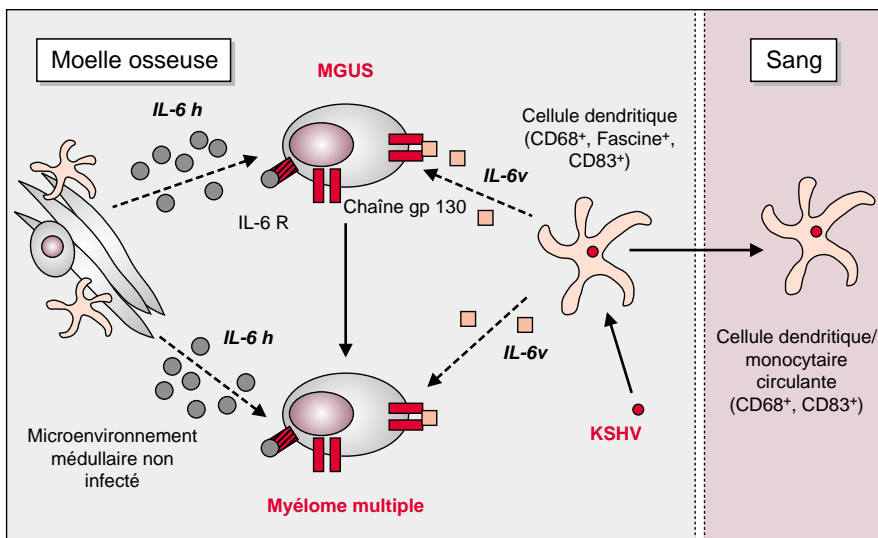


Figure 1. **KSHV, myélome multiple et MGUS : l'hypothèse de Berenson.** Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) sont caractérisées par l'accumulation de cellules plasmocytaires monoclonales dans la moelle. Le virus KSHV (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus) code pour un analogue viral de l'IL-6 (IL-6v) capable d'activer directement la chaîne gp130 du récepteur de l'IL-6, IL-6R. L'équipe de Berenson a suggéré que KSHV pourrait être un facteur causal du myélome multiple : KSHV, absent des cellules myélomateuses, infecterait, au contact des plasmocytes tumoraux, des cellules de l'environnement tumoral qui produiraient, entre autres, de l'IL-6v.

Science, utilisaient à la fois une technique sensible et spécifique de PCR permettant la mise en évidence du génome viral et une RT-PCR prouvant l'existence de transcrits d'IL-6v dans les cellules infectées. En outre, les auteurs avaient réalisé des séquençages répétés de la séquence de 233 bp amplifiée (fragment KS330₂₃₃) et détecté des mutations spécifiques de chaque patient, excluant ainsi le risque d'une contamination [11].

Devant l'impossibilité de détecter KSHV directement dans les aspirations médullaires, ce qui faisait envisager un artéfact dû à la culture de ces prélèvements, l'équipe américaine a recherché le virus dans des biopsies osseuses dans lesquelles l'ensemble des cellules stromales médullaires est préservé [16]. KSHV a été détecté par hybridation *in situ* dans 2% à 10% des cellules chez 17/20 patients myélomateux contre 0/21 patients souffrant de lymphomes et leucémies et 0/4 sujets normaux. La PCR a étayé ces résultats (6 cas positifs sur 7 myélomes mul-

tiples testés) et l'immunohistochimie a confirmé le phénotype dendritique des cellules infectées (répartition identique du virus et des cellules Fascine⁺). En outre, le virus était absent uniquement chez 3 patients dont la réponse au traitement était complète. Chez l'un d'entre eux, KSHV n'était plus décelable après greffe alors qu'il l'était avant traitement. Ce dernier résultat conduit à penser que KSHV pourrait jouer un rôle tout au long de l'évolution clinique du myélome multiple. Une équipe française a confirmé en partie ces résultats en retrouvant KSHV dans 18/20 biopsies osseuses de patients myélomateux contre 0/20 biopsies osseuses de sujets souffrant d'autres affections, malignes ou non, sans précision sur la nature et le pourcentage de cellules infectées ni sur le stade clinique des patients [17].

Enfin, plusieurs travaux, présentés au congrès de l'*American Society of Hematology* au mois de décembre 1997 par l'équipe de J. Berenson, sont venus élargir le concept à d'autres maladies

proches du myélome multiple, notamment la maladie de Waldenström [18], et à d'autres types de prélèvements. Ainsi, KSHV a également été retrouvé par PCR: (1) dans des populations cellulaires issues du sang circulant enrichies en cellules CD68⁺, CD83⁺ (25/32 myélome multiple, 4/11 MGUS et 1/21 témoins) [19]; (2) dans des cellules de cytophères obtenues après mobilisation des progéniteurs hématopoïétiques par cyclophosphamide et facteurs de croissance (15/32 myélomes multiples); et même (3) dans certains greffons de cellules CD34⁺ purifiées (3 cas sur 30 testés) [20].

L'ensemble de ces résultats, publiés pour l'essentiel par l'équipe de J. Berenson, démontrent que, chez les malades atteints de gammopathies monoclonales, le virus KSHV infecte un type particulier de cellules dendritiques stromales médullaires adhérentes à l'os et productrices d'IL-6v. Les cellules infectées sont présentes en très faible quantité dans les aspirations médullaires où elles sont indétectables mais s'amplifient fortement *in vitro*. Elles sont capables de passage sanguin et sont mobilisées, après traitement par cyclophosphamide et facteurs de croissance, en même temps que les précurseurs hématopoïétiques. Cette infection jouerait un rôle majeur non seulement dans l'émergence du myélome multiple mais aussi dans son évolution clinique et serait donc à prendre en compte lors de la prise en charge des patients.

KSHV et myélome multiple : des résultats contradictoires

Plusieurs équipes n'ont pas confirmé l'implication du virus KSHV dans la pathogénie du myélome multiple. Les nombreux résultats contradictoires récemment publiés ont suscité une polémique et soulèvent au moins trois interrogations.

La première touche à l'existence même de l'infection KSHV dans le myélome multiple (Tableau 1). En effet, plusieurs travaux rapportent l'absence ou la faible incidence du virus dans les cultures stromales médullaires de patients myélomateux ce qui s'oppose aux 100% de positi-

Tableau I			
DÉTECTION DU VIRUS KSHV DANS LE MYÉLOME MULTIPLE			
Type cellulaire	Technique utilisée	Résultats positifs	Références
Cellules stromales médullaires cultivées	PCR ORF 26	15/15 MM	[11] [11] [34] [communication personnelle]
	RT-PCR IL-6v	3/3 MM	
	PCR ORF 26	0/5 MM	
	PCR ORF 26	1/7 MM	
Cellules dendritiques engendrées à partir de cytophèreses	PCR ORF 26	1/11 MM	[31]
Biopsies médullaires	PCR ORF 26	6/7 MM	[16]
	Hybridation <i>in situ</i>		
	ORF 72	17/20 MM	[16]
	PCR ORF26	18/20 MM	[17]
	PCR ORF 26	0/3 MM	[communication personnelle]
	Immuno-histochimie IL-6v	0/16 MM	[communication personnelle]
Aspirations médullaires	Nested PCR	0/40 MM	[21]
	PCR ORF 26	0/5 MM	[34]
	PCR ORF 26	0/15 MM	[11]
Aspirations médullaires de sujets immunodéprimés	PCR ORF 26	0/10 MM à 3 reprises après greffe	[résultats non publiés]
Cytophèreses	PCR ORF 26	15/32 MM	[20]
	PCR ORF 26	0/11	[23]
	PCR ORF 26	0/22	[22]
PBMC CD68⁺ CD83⁺	PCR ORF 26	51/74 MM 5/19 MGUS	[19]
Cellules CD34⁺ purifiées	PCR ORF 26	3/30	[20]
	PCR ORF 26	0/8	[23]
	PCR ORF 26	0/4	[22]

PBMC: cellules mononucléées du sang périphérique; MM: myélome multiple; MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; IL-6v: interleukine 6 virale.

tivité initialement décrits dans l'article publié par J. Berenson. Il semblerait que seul un protocole très particulier de culture, non reproductible dans plusieurs laboratoires, permette l'expansion et donc la détection des cellules infectées. Berenson a suggéré que la négativité des PCR réalisées sur aspirations médullaires serait due à la présence d'héparine dans les

prélèvements, ce qui soulève de nombreuses interrogations si l'on tient compte de l'extrême sensibilité de certaines techniques de PCR nichée utilisées [21]. Il est étonnant qu'une cellule aussi peu représentée *in vivo* puisse s'amplifier *in vitro* et/ou infecter d'autres cellules jusqu'à constituer en 4 semaines la majorité des cellules de la culture sachant que les

cellules stromales prolifèrent peu. Le problème des biopsies osseuses est lui aussi complexe. En effet, si les travaux de Brousset *et al.* [17] confirment partiellement ceux de J. Berenson, on peut se demander pourquoi deux PCR de 30 cycles sont nécessaires pour détecter une cellule censée représenter, d'après l'équipe de J. Berenson, 2 % à 10 % du prélèvement. Enfin, nous avons montré, en accord avec les résultats du groupe de Van Riet (Bruxelles, Belgique) [22], que ni les cellules de cytophèreses obtenues après mobilisation par cyclophosphamide et facteurs de croissance (0/11 cytophèreses), ni les cellules CD34⁺ purifiées à partir de ces cytophèreses (0/8 greffon) ne contenaient la séquence KS330₂₃₃ [23]. Les deux arguments majeurs à l'encontre d'une infection KSHV dans le myélome multiple restent d'ordre épidémiologique et sérologique. Le virus KSHV est retrouvé avec une grande fréquence dans certaines régions d'Italie, fréquence corrélée à un taux plus élevé de sarcome de Kaposi non associé au SIDA [24, 25] mais pas à une plus grande fréquence de myélome multiple [26, 27]. De plus, cinq équipes rapportent l'absence d'anticorps contre les antigènes latents et lytiques de KSHV chez les patients myélomateux (Tableau II) alors que ces anticorps sont retrouvés chez 90 % des malades atteints de sarcome de Kaposi et constituent un marqueur précoce de l'infection KSHV [24, 28-30]. Si certains incriminent l'immunosuppression associée au myélome pour expliquer cette séronégativité, on notera que les patients testés avaient des tableaux sérologiques normaux concernant l'EBV (virus d'Epstein-Barr) et le CMV (cytomégalovirus) et que, dans les MGUS lors desquelles l'immunité humorale n'est pas affectée, aucun anticorps anti-KSHV n'est retrouvé. Seule l'existence d'un variant non immunogène de KSHV ou d'un autre virus proche, non encore identifié, pourrait expliquer de tels résultats.

La deuxième interrogation, en supposant vraie une implication de KSHV dans le myélome multiple, tient à la nature des cellules médullaires infectées. En effet, aucune expérience

Tableau II
DONNÉES SÉROLOGIQUES CONCERNANT KSHV
ET LE MYÉLOME MULTIPLE

Pays	Séroprévalence de KSHV				Groupe témoin		Références
	MM	MGUS					
	Nombre	%	Nombre	%	Nombre	%	
France	0/23	0	1/3	*	0/13	0	[35]
Grande-Bretagne	2/78	2,5	-	-	2/37	5,4	[36]
États-Unis	0/25	0	0/9	0	1/70	1,4	[communication personnelle] [34]
	2/28	7	-	-	2/24	8	
Italie	1/20	5	-	-	-	-	[37]
	4/37	10,8	2/36	5,5	18/139	12,9	[38]
Total	9/211	4,3	3/45	6,7	23/283	8,1	

* Données non significatives.

MM: myélome multiple, MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance.

fonctionnelle ne permet actuellement de confirmer ou d'infirmier qu'elles appartiennent à la lignée dendritique. Ce problème est important si l'on considère que les cellules dendritiques, par leurs capacités uniques de présentation d'antigènes y compris aux lymphocytes T naïfs, constituent un enjeu majeur pour l'immunothérapie des cancers et notamment du myélome multiple. Nous avons montré qu'il était possible d'obtenir de grandes quantités de cellules dendritiques pures et pleinement fonctionnelles à partir des cellules adhérentes de cytophères chez les patients myélomateux, en présence de GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) et d'interleukine-4. Les cellules ainsi obtenues portent, entre autres, le marqueur CD68 dont la présence est décrite sur les cellules médullaires et sanguines infectées [31]. Plus récemment, nous n'avons pu mettre en évidence le virus KSHV dans les cellules dendritiques de 10 malades sur 11, obtenues en culture à usage thérapeutique en milieu sans sérum de veau; la très sensible technique de PCR utilisée permet de détecter moins de 5 copies du génome viral dans 1 µg d'ADN génomique (150 000 cellules environ); elle était réalisée en aveugle dans deux laboratoires différents. Pour 1 patient

sur 11, une faible positivité était retrouvée dans les cellules dendritiques alors que le virus était indétectable dans la cytophère initiale [23]. Ce résultat pourrait refléter le taux d'infection basal retrouvé chez les individus sains par étude sérologique (2 % à 20 % selon les études) [24, 28, 29, 32], sachant que les cellules adhérentes du sang, d'où proviennent les cellules dendritiques analysées, sont un réservoir naturel du virus [33]. Ces résultats permettent donc d'envisager, dans le cas du myélome multiple, d'utiliser des cellules dendritiques dans des essais cliniques.

Enfin, la dernière question concerne la signification physiopathologique de l'infection KSHV et son éventuel rôle causal dans le myélome multiple. Pour l'évaluer, nous avons utilisé le modèle de la double greffe autologue de cellules souches CD34⁺ purifiées, qui induit, chez les sujets myélomateux traités, une immunosuppression sévère et prolongée (moins de 200 T CD4/mm³ pendant 1 an) associée à la survenue fréquente d'infections, notamment dues à des réactivations d'herpesvirus (varicelle, zona, herpès, infections à CMV). Nous avons recherché KSHV, par PCR nichée, dans les moelles osseuses de dix patients 90, 180 et 360 jours après la deuxième greffe et montré l'absence

de réactivation virale décelable dans les aspirations médullaires pendant cette période. Nous avons vérifié que, dans les conditions de prélèvements utilisées, aucun inhibiteur de PCR n'était présent. Il semble donc que, au moins dans la population de malades que nous avons étudiée, KSHV ne s'amplifie pas en réponse à une immunosuppression importante. Il reste, bien sûr, envisageable que le temps de latence de KSHV soit particulièrement long chez les patients myélomateux et qu'une période plus longue soit nécessaire pour mettre à jour son éventuelle réactivation. Cependant, sur les 10 patients étudiés, 4 ont rechuté dans l'année suivant la seconde greffe sans que nous puissions mettre en évidence KSHV dans leurs moelles osseuses avant ou au moment de cette rechute, ce qui suggère que KSHV n'est pas impliqué de façon majeure dans ces rechutes après traitement. En outre, les sarcomes de Kaposi survenant après transplantation d'organes, dus généralement à des réactivations virales, surviennent pour leur majorité dans ce délai de 12 mois après la greffe.

Conclusion

Depuis la mise en évidence par l'équipe de J. Berenson du virus KSHV dans des cellules médullaires chez les patients atteints de myélome multiple, et la suggestion de son implication dans la physiopathologie de cette maladie, les travaux de plusieurs équipes invitent à considérer cette hypothèse avec prudence, tant sur la base d'arguments sérologiques et épidémiologiques que devant la difficulté de reproduire les résultats initiaux. Au-delà de ces contradictions pour l'instant inexplicables, il semble important de dégager plusieurs points : (1) KSHV, ou éventuellement un variant non détecté par les tests sérologiques existants, pourrait infecter, au moins chez certains patients myélomateux, un petit contingent de cellules médullaires, infection décelable uniquement dans des biopsies osseuses; (2) de nombreuses interrogations demeurent quant au nombre et à la nature exacte des cellules infectées. En particulier, sont-elles contrôlées *in vivo* par le système immunitaire

et, sinon, comment expliquer leur si faible fréquence? De toute façon, les cellules dendritiques destinées à un usage thérapeutique ne sont pas infectées par le virus; (3) les rares cellules infectées restent indétectables sur des aspirations médullaires lors d'une immunosuppression sévère ce qui laisse ouverte la question de son éventuel rôle dans l'émergence du myélome multiple. Si les résultats de l'équipe américaine pouvaient être confirmés dans l'avenir par la majorité des équipes, à savoir l'identification du rôle éventuel de KSHV ou d'un variant dans les cellules de l'environnement tumoral des malades atteints de myélome multiple, ce concept deviendrait un élément essentiel pour progresser dans la compréhension et le traitement de cette maladie ■

Karin Tarte

Étudiante en doctorat.

Bernard Klein

Directeur de l'unité de recherche U. 475 de l'Inserm.

Inserm U. 475, 99, rue Puech-Villa,

34100 Montpellier, France,

Unité de thérapie cellulaire, CHU Saint-Éloi, avenue Bertin-Sans, 34056 Montpellier, France.

RÉFÉRENCES

- Kyle RA. « Benign » monoclonal gammopathy – after 20 to 35 years of follow up. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 26-36.
- Hallek M, Bergsagel PL, Anderson KC. Multiple myeloma: increasing evidence for a multistep transformation process. *Blood* 1998; 91: 3-21.
- Klein B, Bataille R. Interleukine-6 et myélome multiple chez l'homme. *Med Sci* 1991; 7: 937-43.
- Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
- Moore PS, Boshoff C, Weiss RA, Chang Y. Molecular mimicry of human cytokine and cytokine response pathway genes by KSHV. *Science* 1996; 274: 1739-44.
- Molden J, Chang Y, You Y, Moore PS, Goldsmith MA. A Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded cytokine homolog (vIL-6) activates signaling through the shared gp130 receptor subunit. *J Biol Chem* 1997; 272: 19625-31.
- Gramatzki M, Burger R, Neipel F, Fleckenstein B. Human herpesvirus type 8 (HHV-8) interleukin-6 homologue is functionally active on human myeloma cells. *Blood* 1997; 90: 87a.
- Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-91.
- Soulier J, Grollet L, Oksenhendler E, Cacoub P, Cazals-Hatem D, Babinet P, d'Agay MF, Clauvel JP, Raphael M, Degos L. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in multicentric Castlemann's disease. *Blood* 1995; 86: 1276-80.
- Parravicini C, Corbellino M, Paulli M, Magrini U, Lazzarino M, Moore PS, Chang Y. Expression of a virus-derived cytokine, KSHV vIL-6, in HIV-seronegative Castlemann's disease. *Am J Pathol* 1997; 151: 1517-22.
- Rettig MB, Ma HJ, Vescio RA, Pold M, Schiller G, Belson D, Savage A, Nishikubo C, Wu C, Fraser J, Said JW, Berenson JR. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection of bone marrow dendritic cells from multiple myeloma patients. *Science* 1997; 276: 1851-4.
- Sarid R, Sato T, Bohenzky RA, Russo JJ, Chang Y. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional Bcl-2 homologue. *Nat Med* 1997; 3: 293-8.
- Chang Y, Moore PS, Talbot SJ, Boshoff CH, Zarkowska T, Godden-Kent, Paterson H, Weiss RA, Mittnacht S. Cyclin encoded by KS herpesvirus. *Nature* 1996; 382: 410.
- Cesarman E, Nador RG, Bai F, Bohenzky RA, Russo JJ, Moore PS, Chang Y, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus contains G protein-coupled receptor and cyclin D homologs which are expressed in Kaposi's sarcoma and malignant lymphoma. *J Virol* 1996; 70: 8218-23.
- Gao SJ, Boshoff C, Jayachandra S, Weiss RA, Chang Y, Moore PS. KSHV ORF K9 (vIRF) is an oncogene which inhibits the interferon signaling pathway. *Oncogene* 1997; 15: 1979-85.
- Said JW, Rettig MR, Heppner K, Vescio RA, Schiller G, et al. Localization of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in bone marrow biopsy samples from patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90: 4278-82.
- Brousset P, Meggetto F, Attal M, Delsol G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and multiple myeloma. *Science* 1997; 278: 1972.
- Vescio RA, Ma HJ, Moss T, Schiller G, Said JW, Berenson J. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in the dendritic cells of Waldenstrom's macroglobulinemia and primary amyloidosis patients. *Blood* 1997; 90: 86a.
- Vescio RA, Moss T, Ma HJ, Schiller G, Berenson J. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in the peripheral blood of multiple myeloma patients. *Blood* 1997; 90: 587a.
- Vescio RA, Wu C, Rettig MR, Stewart AK, Ballester OF, et al. The detection of KSHV is increased by mobilization chemotherapy and reduced in autografts by CD34-selection. *Blood* 1997; 90: 563a.
- Parravicini C, Lauri E, Baldini L, Neri A, Poli F, Sircchia G, Moroni M, Galli M, Corbellino M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection and multiple myeloma. *Science* 1997; 278: 1969-70.
- De Greef C, Bakkus M, Heirman C, Schots R, Lacor P, De Waele M, Van Camp B, Van Riet I. The absence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) DNA sequences in leukapheresis products and *ex vivo* expanded CD34⁺ cells in multiple myeloma patients. *Blood* 1997; 90: 86a.
- Tarte K, Olsen SJ, Lu ZY, Legouffe E, Rossi JF, Chang Y, Klein B. Clinical grade functional dendritic cells from patients with multiple myeloma are not infected with Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Blood* 1998; 91: 1852-7.
- Gao SJ, Kingsley L, Li M, Zheng W, Parravicini C, et al. KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma. *Nat Med* 1996; 2: 925-8.
- Geddes M, Franceschi S, Barchielli A, Falcini F, Carli S, Cocconi G, Conti E, Crognani P, Gafa L, Giarelli L. Kaposi's sarcoma in Italy before and after the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994; 69: 333-6.
- Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 225-47.
- Masala G, Di Lollo S, Picoco C, Crosignani P, Demicheli V, et al. Incidence rates of leukemias, lymphomas and myelomas in Italy: geographic distribution and NHL histotypes. *Int J Cancer* 1996; 68: 156-9.
- Simpson GR, Schulz TF, Whitby D, Cook PM, Boshoff C, et al. Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* 1996; 348: 1133-8.
- Lennette ET, Blackburn DJ, Levy JA. Antibodies to human herpesvirus type 8 in the general population and in Kaposi's sarcoma patients. *Lancet* 1996; 348: 858-61.
- Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, Spira TJ, Rinaldo CR, et al. Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 233-41.

RÉFÉRENCES

31. Tarte K, Lu ZY, Fiol G, Legouffe E, Rossi JF, Klein B. Generation of virtually pure and potentially proliferating dendritic cells from non-CD34 apheresis cells from patients with multiple myeloma. *Blood* 1997; 90: 3482-95.
32. Davis DA, Humphrey RW, Newcomb FM, O'Brien TR, Goedert JJ, Straus SE, Yarchoan R. Detection of serum antibodies to a Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-specific peptide. *J Infect Dis* 1997; 175: 1071-9.
33. Blasig C, Zietz C, Haar B, Neipel F, Esser S, Brockmeyer NH, Tschachler E, Colombini S, Ensoli B, Sturzl M. Monocytes in Kaposi's sarcoma lesions are productively infected by human herpesvirus 8. *J Virol* 1997; 71: 7963-8.
34. Masood R, Zheng T, Tulpule A, Arora N, Chatlynne L, Handy M, Whitman J. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and multiple myeloma. *Science* 1997; 278: 1970-1.
35. Marcelin AG, Dupin N, Bouscary D, Bossi P, Cacoub P, Ravaud P, Calvez V. HHV-8 and multiple myeloma in France. *Lancet* 1997; 350: 1144.
36. Mackenzie J, Sheldon J, Cook G, Schulz TF, Jarret RF. HHV-8 and multiple myeloma in the UK. *Lancet* 1997; 350: 1144-5.
37. Parravicini C, Lauri E, Baldini L, Neri A, Poli F, Sirchia G, Moroni M, Galli M, Corbellino M. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and multiple myeloma. *Science* 1997; 278: 1969.
38. Whitby D, Boshoff C, Luppi M, Torelli G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and multiple myeloma. *Science* 1997; 278: 1971-2.

TIRÉS À PART

B. Klein.



INSTITUT COCHIN DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

XV^e Journée Jean-Claude Dreyfus de Génétique et de Pathologie Moléculaires

GÉNOMIQUE FONCTIONNELLE

Vendredi 18 septembre 1998

Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine Cochin Port-Royal
24, rue du Faubourg-Saint-Jacques – 75014 PARIS, France

SESSION 1

Modérateur : Marie-Anne FELIX, Institut Jacques Monod, PARIS
Caenorhabditis elegans, il a tout d'un grand

SESSION 2

Modérateur : Margaret BUCKINGHAM, Institut Pasteur, PARIS
La souris n'a pas dit son dernier mot

SESSION 3

Modérateur : Piotr SLONIMSKI, UPR 9061, CNRS, GIF-sur-YVETTE
La levure, outil et modèle

SESSION 4

Modérateur : Bertrand JORDAN, U. 136 INSERM, MARSEILLE
Transcriptome, signatures d'hybridation et puces à ADN

Renseignements auprès du secrétariat d'Axel KAHN
Tél.-fax : 01 44 41 24 41