



Projet D-lay MS

SFNR – 30/03/2016 - Paris

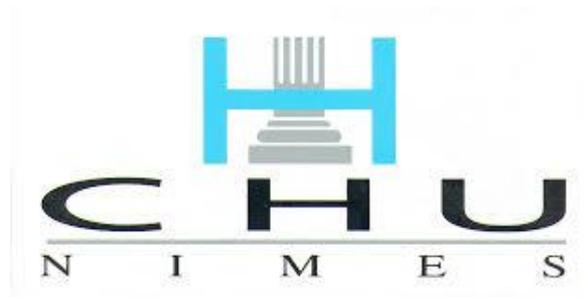


Pr Eric Thouvenot

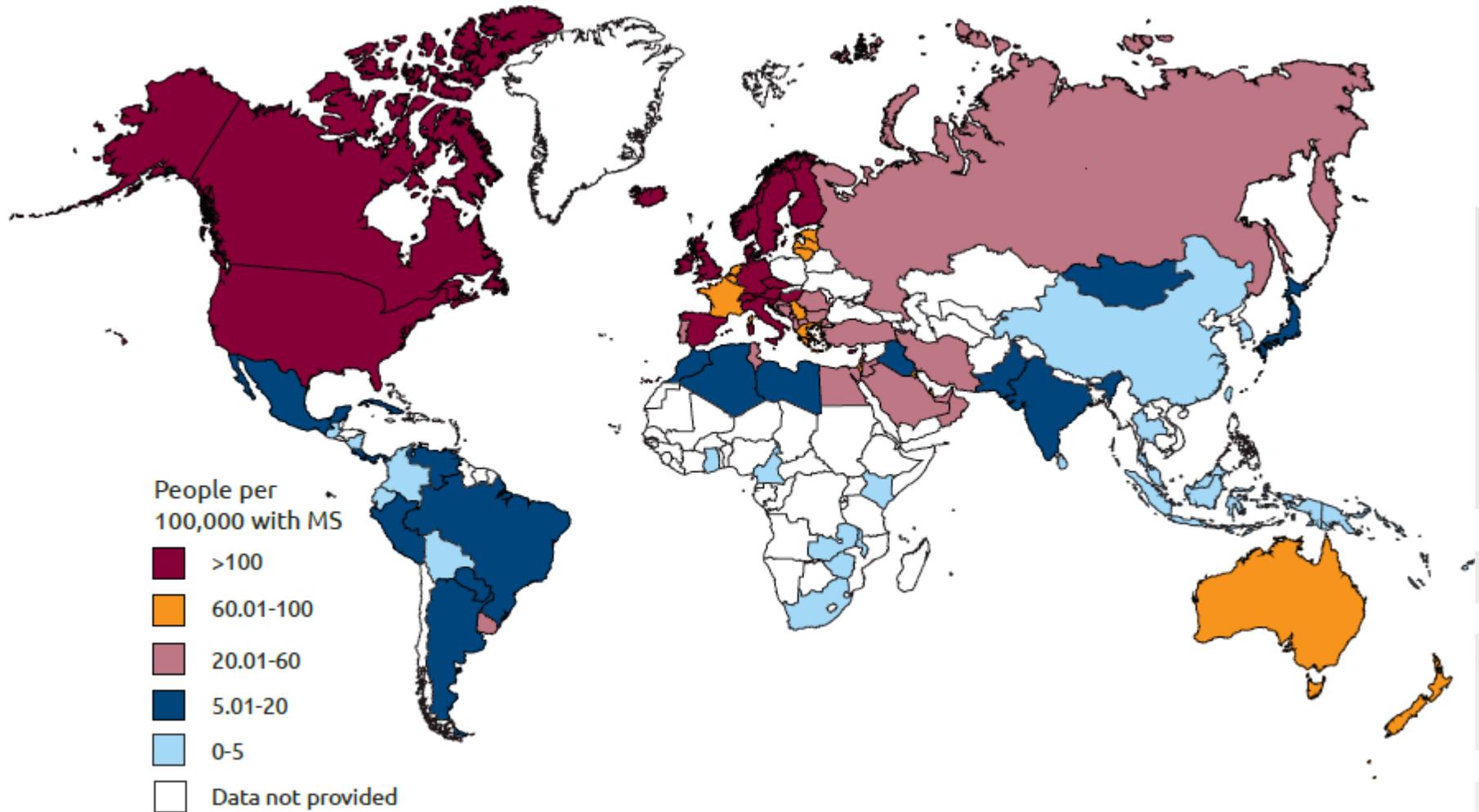
CHU de Nîmes

IGF Montpellier

Université Montpellier



Prévalence de la SEP dans le monde



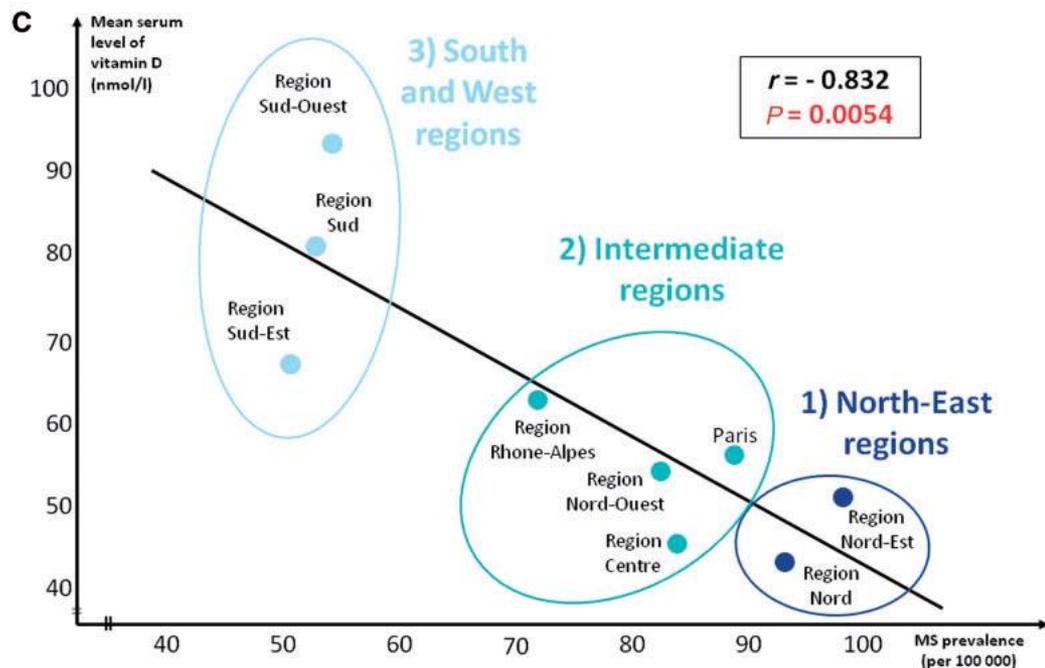
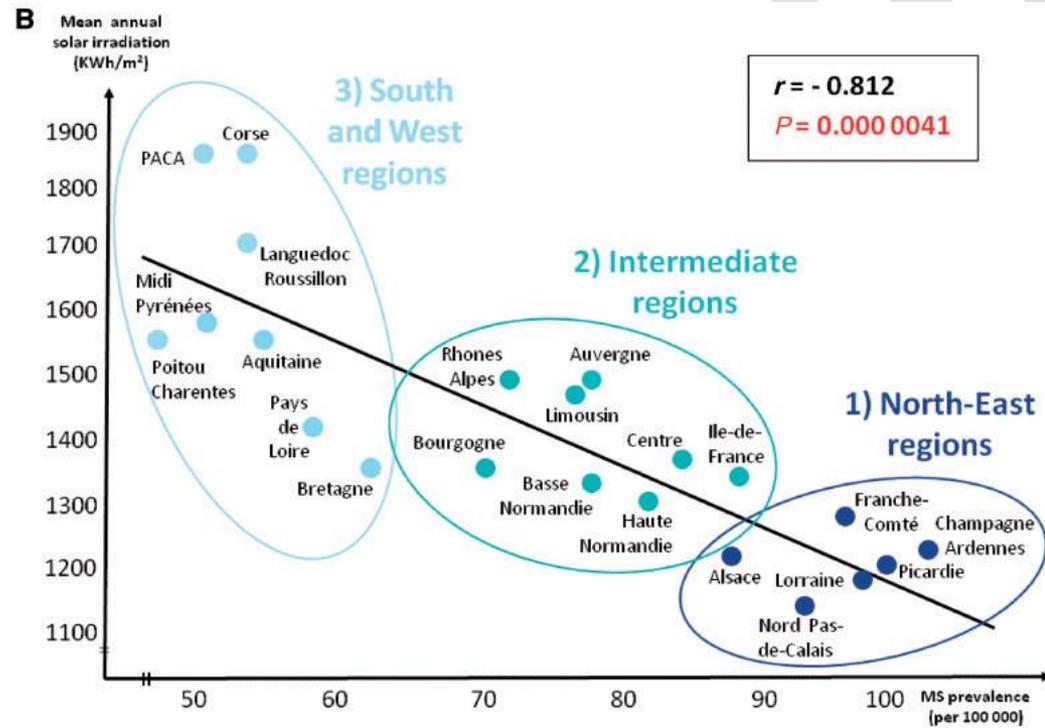
Soleil et Vitamine D

- Lien explicatif
- Mais pas le seul facteur
 - Calcium

- Goldberg, P. (1974) Multiple sclerosis: vitamin D and calcium as environmental determinants of prevalence. *International Journal of Environmental Studies*, **6**, 121-129.

- Goldberg, P., Fleming, M.C. & Picard, E.H. (1986) Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Medical Hypotheses*, **21**, 193-200.

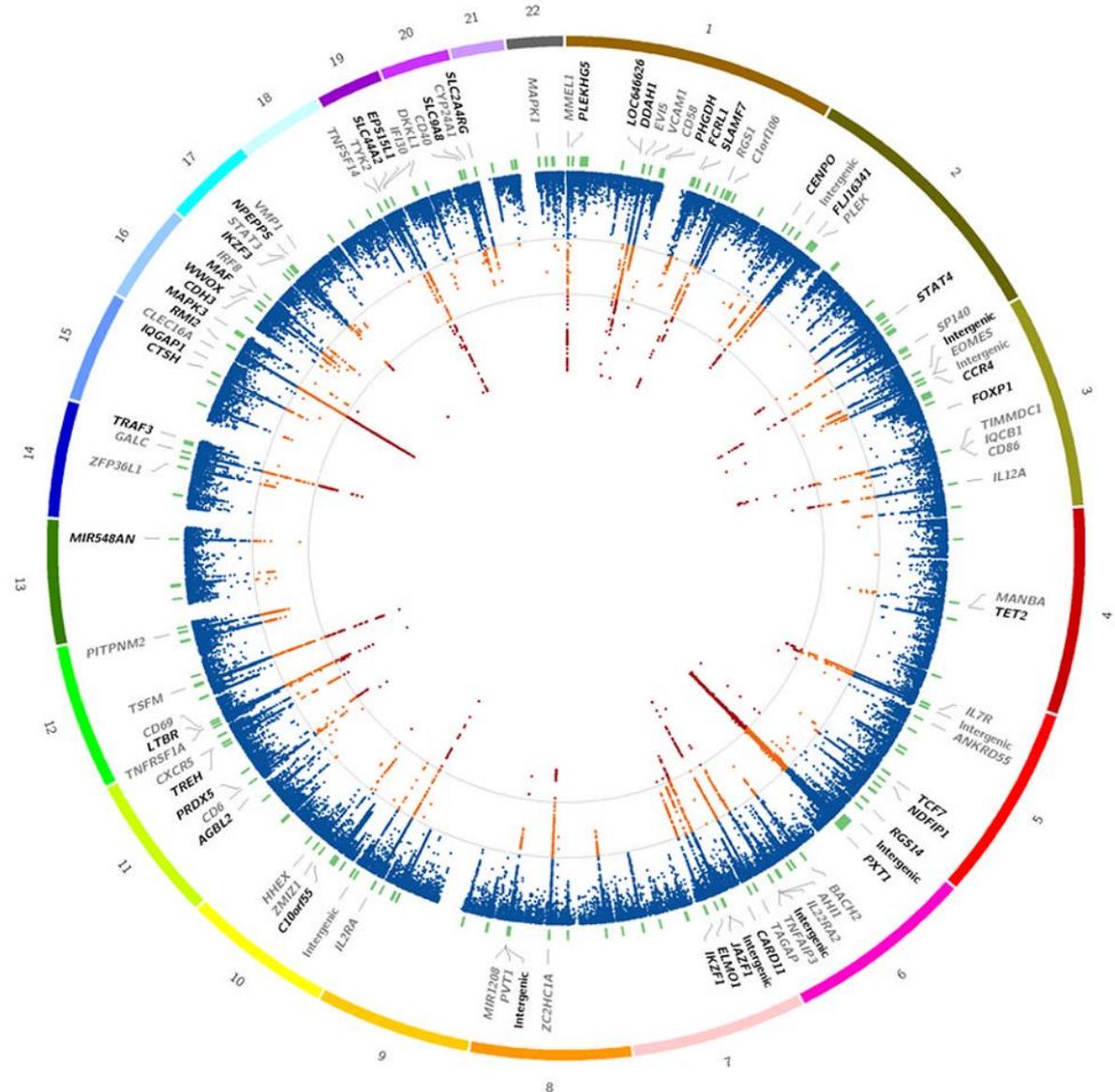
Pierrot-Deseilligny, C. & Souberbielle, J.C. (2010) Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*, **133**, 1869.



GWAS 2013

IMSGC. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. [Nat Genet.](#) 2013 Nov;45(11):1353-60.

- 110 gènes
- Odd Ratios faibles
- Gènes codant pour :
 - **cytokine pathway** (CXCR5, IL2RA, IL7R, IL7, IL12RB1, IL22RA2, IL12A, IL12B, IRF8, TNFRSF1A, TNFRSF14, TNFSF14)
 - **co-stimulatory** (CD37, CD40, CD58, CD80, CD86, CLECL1)
 - **signal transduction** (CBLB, GPR65, MALT1, RGS1, STAT3, TAGAP, TYK2)
 - **vitamin D** (**CYP27B1**, **CYP24A1**)
 - **Natalizumab** (VCAM1)
 - **Daclizumab** (IL2RA)

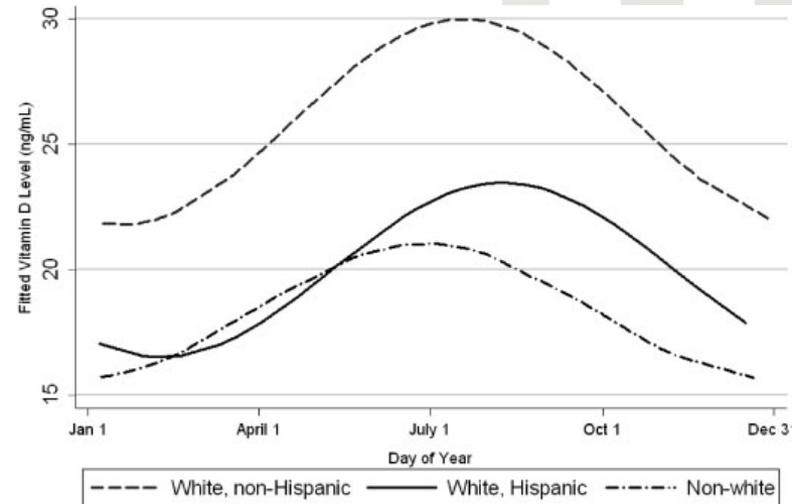


Vitamine D et poussées de SEP

TABLE 2: Rate of Subsequent Relapse in Multivariate Negative Binomial Regression Analysis

Predictor	IRR	95% CI	<i>p</i>
25-Hydroxyvitamin D ₃ level (per 10ng/ml increase) ^a	0.66	0.46–0.95	0.02
Age (per 5-year increase)	0.89	0.58–1.37	0.61
Disease duration (per 1-year increase)	0.95	0.83–1.09	0.45
Female	1.09	0.59–2.01	0.79
Nonwhite race			
Partial (n = 13)	0.71	0.26–1.95	0.51
Full (n = 16)	1.64	0.72–3.75	0.24
Hispanic ethnicity			
Partial (n = 14)	3.96	1.57–9.93	0.003
Full (n = 34)	1.65	0.82–3.31	0.16
On DMT for whole study	1.47	0.67–3.24	0.34

^aAdjusted for season, by race/ethnicity; conversion factor to SI units = 2.496.
IRR = incidence rate ratio; CI = confidence interval; DMT = disease-modifying therapy.



- Mowry 2010:

- Chez des patients SEP ayant fait l'objet dans l'adolescence d'un dosage de vit D (SUNY, UCSF)
- Diminution du risque de poussée
 - De 34 % par tranche de 25 nmol/L d'augmentation de la vitamine D sérique
- Augmentation d'un rapport de 4 du risque de poussée entre les hispaniques (taux moyen de vitamine D plus bas) et les européens (idem maghrebins en France)

Vitamine D et activité IRM

- 469 patients suivis depuis 2004
- Suivi clinique et surtout IRM
- Résultats :
 - Pour chaque tranche d'augmentation de 25 nmol/L de vitamine D
 - On note une réduction des nouvelles plaques
 - de 15 % pour les plaques chroniques
 - de 32% pour les plaques actives (gado+)
 - Mais pas de réduction significative des poussées

Vitamine D et handicap

- VD associée à l'EDSS de manière globale
- Persistance de l'association pour les patients avec EDSS 0 à 3,5
- Non lié au manque d'exposition solaire
- Possible facteur protecteur de l'évolution du handicap neurologique

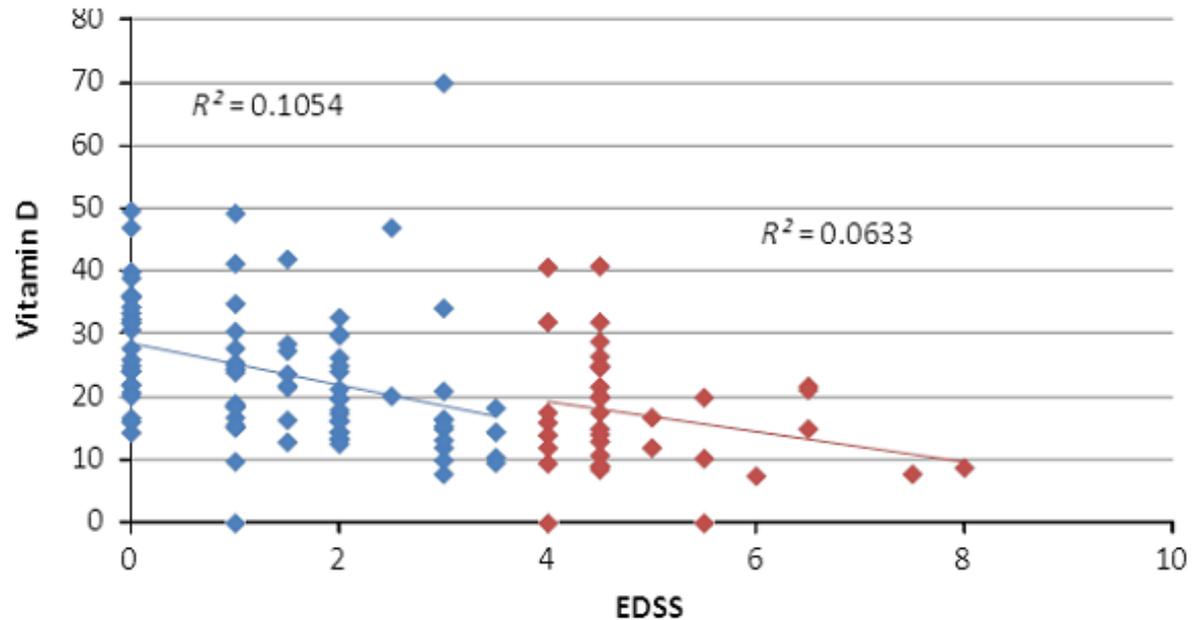
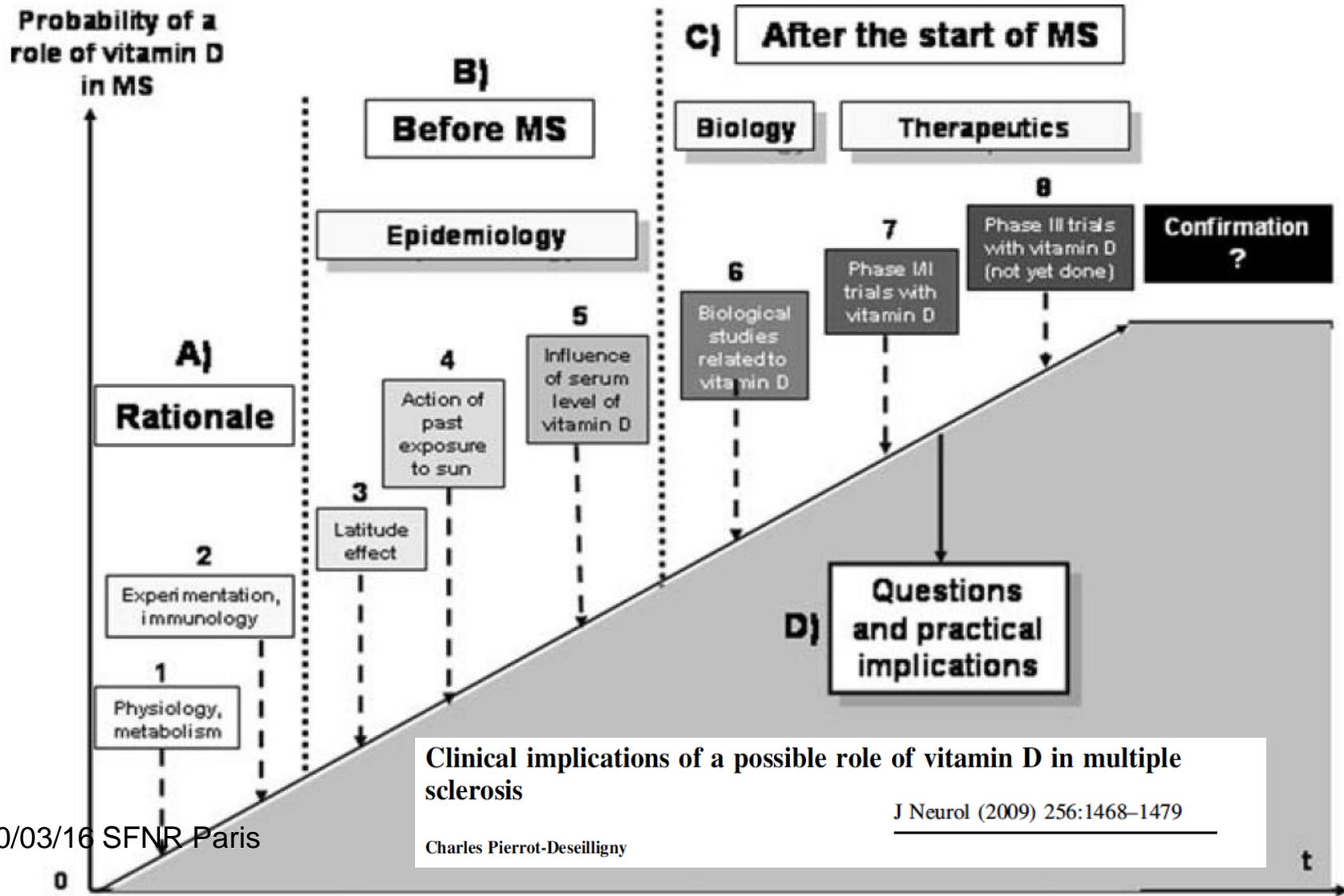


Figure 1 Correlation between Expanded Disability Status Scale (EDSS) and plasma vitamin D levels in fully ambulatory relapsing–remitting multiple sclerosis patients (EDSS < 4) compared with patients with reduced walking (EDSS \geq 4). The correlation coefficient R is indicated for each EDSS range.

La vitamine D, un traitement ?



Comment le démontrer ?

1. Avoir des données solides dans les modèles
 1. In vitro : sur lymphocytes T, macrophages, myéline...
 2. In vivo : EAE chez l'animal
2. Démontrer l'innocuité de la vitamine D chez les patients atteints de SEP = phase I
3. Avoir des études de phase II concordantes
4. Avoir des études de phase III convaincantes

Ou en est-on ?

Méta-analyse des études de phase II

- E. James et al, MSJ, 2013

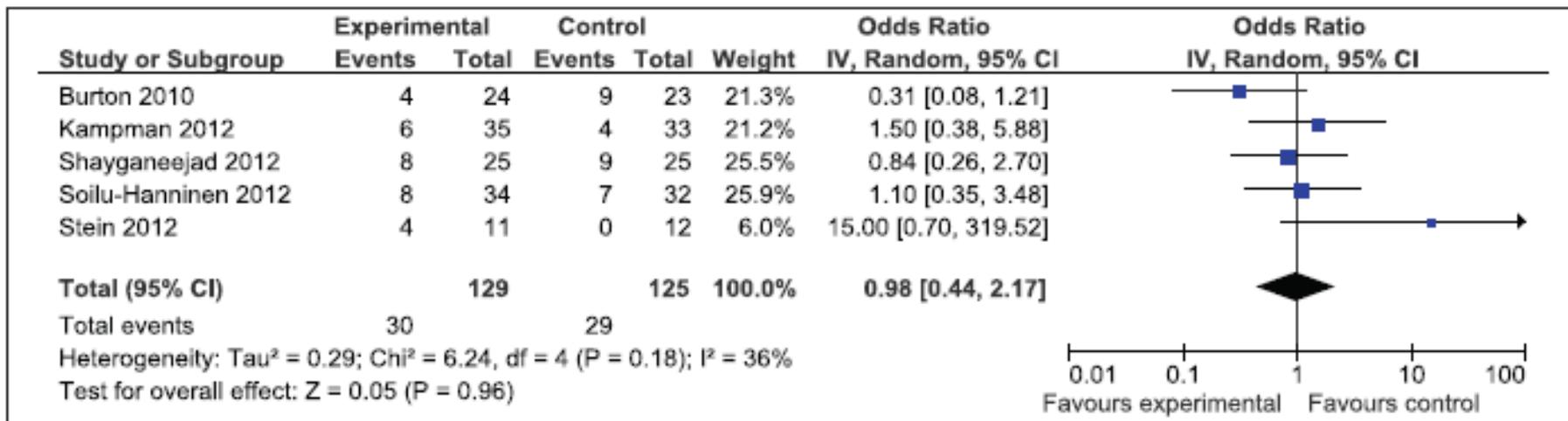


Figure 2. Number of patients who experienced relapses in any vitamin D intervention group vs. control-treated group.

Un total de 129 patients randomisés seulement pas vraiment concluant.....

Table 3. Currently ongoing vitamin D treatment trials among MS patients

Randomized clinical trials

	SOLAR	The effects of IFN beta combined with vitamin D on relapsing-remitting MS patients	CHOLINE	Cholecalciferol as an add-on treatment to subcutaneously administered IFN beta-1b for treatment of MS
Locations	Europe (Belgium, Denmark, Estonia, Finland, Germany, Hungary, Latvia, Lithuania, Norway, Switzerland, The Netherlands, Italy)	Israel	France	Finland
Study dates	2/2011–2/2012	10/2010–10/2011	1/2010–12/2013	3/2008–6/2011
Target enrolment	348	100	250	70
Age at recruitment	18–50	18–65	18–65	18–55
Treatment arms	Active: IFN beta-1a 44 ug sc 3x/wk + 7000 IU/d cholecalciferol 4 weeks, escalating to 14,000 IU/d 92 weeks non-active: IFN beta-1a 44 ug sc 3x/wk + placebo	Active: 800 IU/d cholecalciferol + 75,000 IU cholecalciferol every 3 weeks non-active: 800 IU/d cholecalciferol + placebo solution every 3 weeks	Active: IFN beta-1a 44 ug sc 3x/wk + 100,000 IU cholecalciferol 2x/mo non-active: IFN beta-1a 44 ug sc 3x/wk + placebo	Active: 20,000 IU/week cholecalciferol non-active: once weekly placebo
Endpoints	Primary: mean number of combined unique active lesions on MRI at week 48; proportion of relapse free patients at 96 weeks; Secondary: proportion of relapse free patients at 46 weeks; time to first relapse; relapse rate	Primary: occurrence and severity of IFN beta related flu-like symptoms and injection site reactions. Secondary: EDSS progression, relapse rate, immunological changes	Primary: reduction in relapse rate Secondary: time to first relapse, mean number of relapses per subject, per year; new lesions on MRI	Primary: proportion of patients with P-PTH<20ng/L and 25(OH)D>85nmol/L at 6 and 12 months; Secondary: number of Gd+ lesions or new lesions at 12 months vs. baseline
Duration	96 weeks	52 weeks	96 weeks	52 weeks
Trial number	NCT 01285401	NCT01005095	NCT01198132	NCT01339676

Etudes terminées
Résultats ??

D-lay MS

Étude multicentrique, randomisée en double aveugle *versus* placebo évaluant l'efficacité d'un traitement par Cholécalférol (Vitamine D3) pour retarder la conversion en SEP après un syndrome cliniquement isolé (SCI).

Pr Eric THOUVENOT

PHRC NATIONAL 2012

Promoteur CHU de Nîmes

Hypothèse principale

Le cholécalciférol (vitamine D3) à fortes doses permettrait de retarder l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM ou de nouvelles poussées comparativement au placebo, différant ainsi la conversion en SEP après un SCI à haut risque de SEP.

Objectifs du PHRC

- **L'objectif principal**
 - Evaluer l'efficacité d'un traitement par Uvédose® (cholécalférol, vitamine D3) à 100.000 U / 14 jours
 - Monothérapie vs. placebo sur 2 ans
 - **Diminuer le taux de conversion** après un SCI selon McDonald 2005 (indication des traitements de fond)
 - **Clinique**: 2^{ème} poussée
 - **Radiologique**: nouvelles lésions = analyse qualitative
- **Les objectifs secondaires**
 - Taux annualisé de **poussées**, type, sévérité
 - **IRM** (Université de Strasbourg): Analyse volumétrique (FLAIR, T1Gd, atrophie)
 - **Handicap** (EDSS, FSS), **QoL**, **Fatigue**, **Dépression**, **Cognition**
 - Tolérance

Schéma du PHRC

- Multicentrique, randomisée, en double aveugle, versus placebo, phase III
- Population:
 - Patients ayant présenté un SCI typique
 - Dans les 90 jours avant la randomisation
 - Dissémination spatiale McDonald 2010 en IRM = critères de Swanton
 - Au moins une lésion dans un moins 2 territoires (JC, PV, ST, ME)
 - Vitamine D inférieure à 100nM
- 316 patients prévus pour randomisation (P=90%, alpha 5%)
- 30 centres
- Randomisation 1:1 par blocs selon Gd+ IRM référence
- Durée de suivi : 24 mois

Schéma du PHRC

Interférer le moins possible avec la PEC habituelle

24 mois

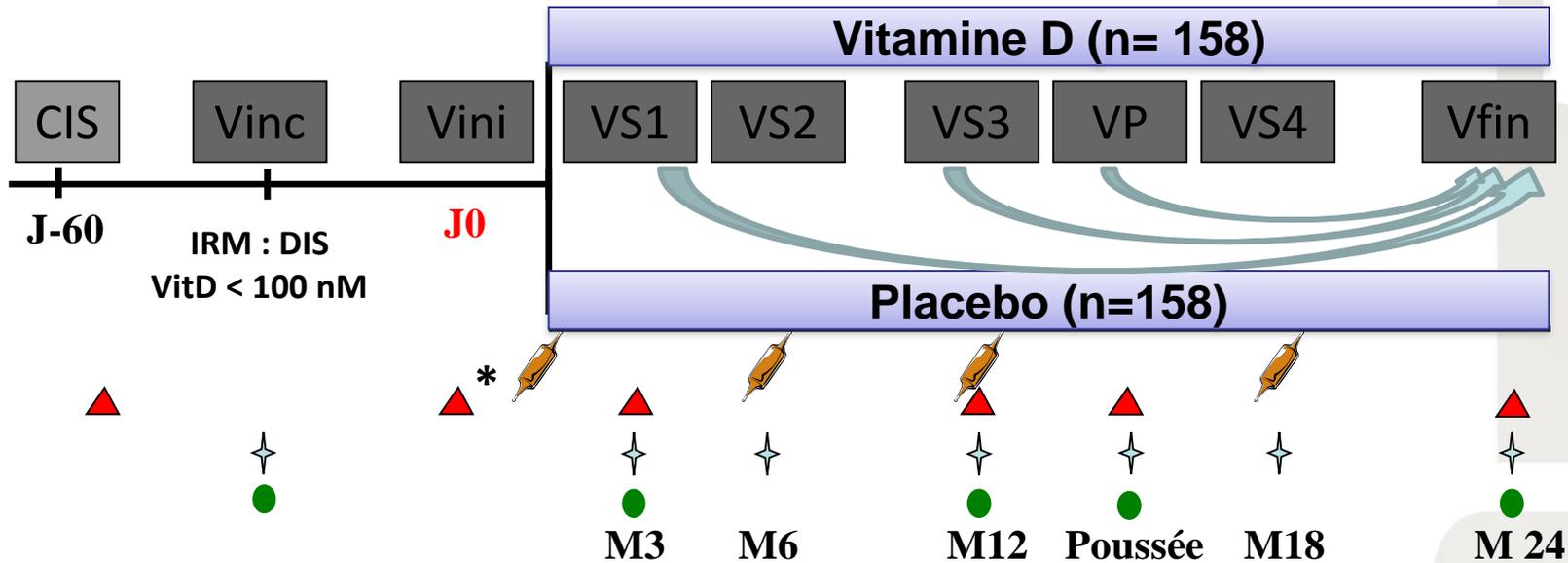


Schéma thérapeutique :

= 100.000 UI tous les 15 jours (dose journalière équivalente à 7.142 UI/j)
= 52 ampoules



✦ = Biologie (Vitamine D, calcémie ...)

● = Visite neurologue

▲ = IRM cérébro-médullaire

▲* = IRM supplémentaire / PEC habituelle

↪ Si conversion clinique ou IRM : arrêt Tt et Vfin

Protocole IRM \cong OFSEP

IRM cérébrale :

- séquence T1 3D Axial MPRAGE – fast SPGR dans le plan Bicalleux
- séquence DWI et ADC Axial dans le plan bicalleux
- séquence 3D FLAIR dans le Plan Bicalleux à partir de C4 médullaire, d'épaisseur de coupe de 3 mm* (* **OFSEP**: les séquences 3D FLAIR et 2D T2* sont inversées)
- séquence 2D T2-SE axial* (* **OFSEP**: 2D DP/T2 TSE)
- Injection de Gadolinium
- séquence 2D T2* Axial après injection de Gadolinium*
- séquence 3D T1 Axial MPRAGE – fast SPGR après injection de Gadolinium dans le plan Bicalleux

IRM médullaire (à la suite de l'IRM cérébrale) :

- séquence T1 sagittal après injection de Gadolinium
- séquence T2 sagittal après injection de Gadolinium
- **Optionnel**: séquence T2 axial sur les lésions éventuelles après injection de Gadolinium* (* **OFSEP**: Sagittal STIR, axial T2* MEDIC en cervical, axial T2 en thoracique et axial T1 Gd)

Analyse qualitative

Stéphane Kremer, CHRU Strasbourg

PHRC National 2012

D-lay MS

N° d'inclusion : C |__|__| P |__|__|__|

IRM de référence

Images interprétables

Oui Non

	T2/PD/FLAIR	T1/Gado	Trous noirs
Nombre de Lésions	Nombre de Lésions	Nombre de Lésions	Nombre de Lésions
Périventriculaire	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2
Juxtacorticale	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2
Médullaire	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2
Fosse postérieure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> ≥2
Nbre total de lésions	<input type="checkbox"/> <9, préciser __ <input type="checkbox"/> ≥ 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> <9, préciser __ <input type="checkbox"/> ≥ 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> <9, préciser __ <input type="checkbox"/> ≥ 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes

Protocole IRM = OFSEP

Comparaison de l'IRM de suivi par rapport à l'IRM de référence

Visite : 3 mois 12 mois 24 mois conversion

Images interprétables Oui Non

	T2/PD/FLAIR		T1/Gado	Trous noirs
Nouvelles lésions ou lésions augmentant de volume	Nouvelles lésions	Lésions augmentant de volume	Nouvelles lésions	Nouvelles lésions
Périventriculaire	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2
Juxtacorticale	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2
Médullaire	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2
Fosse postérieure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> >2
Nbre total de nouvelles lésions	<input type="checkbox"/> <9, préciser __ <input type="checkbox"/> > 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> <9, préciser __ <input type="checkbox"/> > 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> <9, préciser __ <input type="checkbox"/> > 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes	<input type="checkbox"/> <9, préciser __ <input type="checkbox"/> > 9 <input type="checkbox"/> Lésions confluentes

Analyses quantitatives

Jean-Paul ARMSPACH, Julien Lamy, Université de Strasbourg

- **Le suivi par imagerie à 3, 12 et 24 mois**
- Nombre de **nouvelles lésions cérébrales en FLAIR et/ou médullaires en T2**
- Nombre de **lésions cérébrales FLAIR augmentant de taille**
- Nombre de **nouvelles lésions T1 prenant le contraste (Gadolinium)**
- Nombre de **nouveaux « trous noirs »** (lésions en hyposignal T1)
- **Charge lésionnelle** (mm^3) pour chaque IRM cérébrale en séquence FLAIR-3D
- **Nombre total de lésions rehaussées au gadolinium** sur les images pondérées en T1 (mesure catégorielle : 0, 1, >1)
- **Volume cérébral normalisé (SIENAX)** (mm^3) obtenu en séquence T1-3D
- **Modification du volume cérébral global** (mm^3) entre l'examen 1 et l'examen 4 (SIENAX) à partir de la séquence T1-3D
- **Nombre total de lésions rehaussées au gadolinium** sur les images pondérées en T1 (mesure semi automatique)

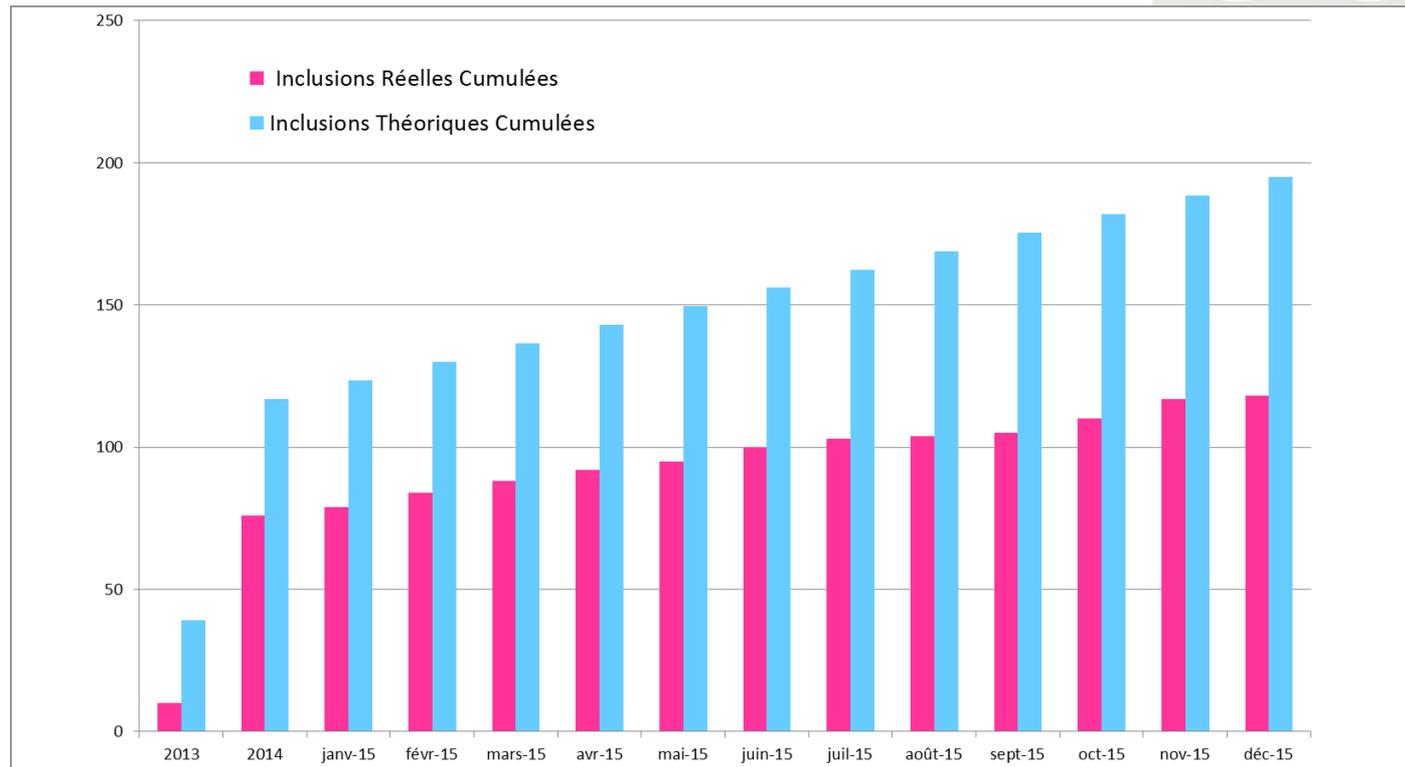
Avancement de l'étude au 30/3/16

- **135 patients inclus sur 214 théoriquement attendus à ce stade de l'étude.**
- Fin des inclusions initialement en juillet 2017... à prolonger

Etat des centres : au 01/01/2016

Centres actifs (inclusions):

Nîmes (23)
Nantes (13)
 Saumur (8)
 Nice (8)
Rennes (7)
 Strasbourg, Limoges (6)
 Reims, Poissy (5)
 Rouen, Versailles,
 Perpignan, Tours,
 Grenoble (4)
 Fondation Rothschild
 Dijon Caen (3)
 Clermont, Toulouse (2)
 CHRU de Lille, GHICL,
 Lyon, **Quimper (1)**, Nancy
 (1)





Contact de l'étude

Pr Eric THOUVENOT / Investigateur coordonnateur

06 19 55 74 42

ethouvenot@hotmail.com

Marion CHEVRON MARTINEZ / ARC

04 66 68 37 73 / 06 31 47 07 91

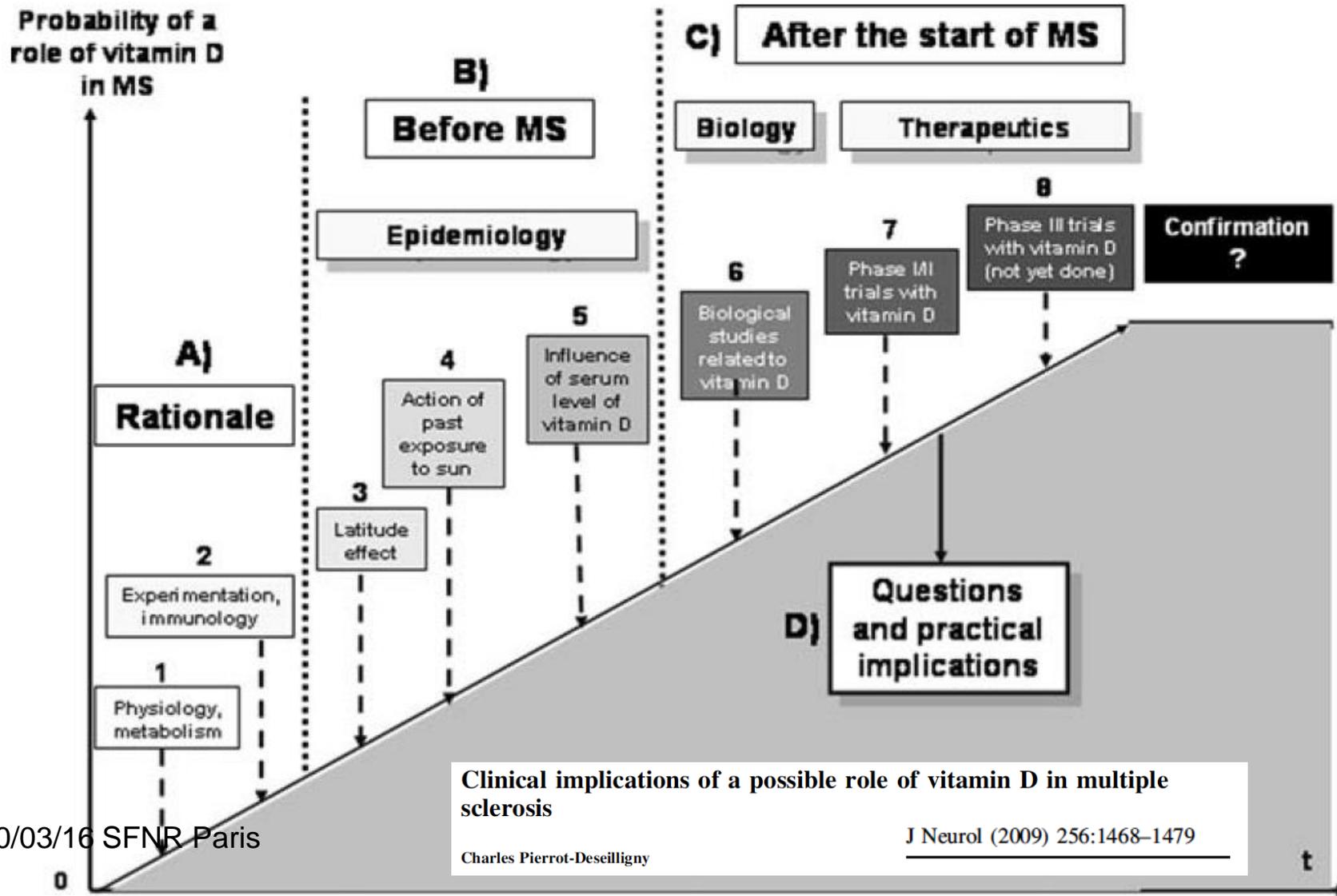
marion.martinez@chu-nimes.fr

Brigitte LAFONT / Chef de projet

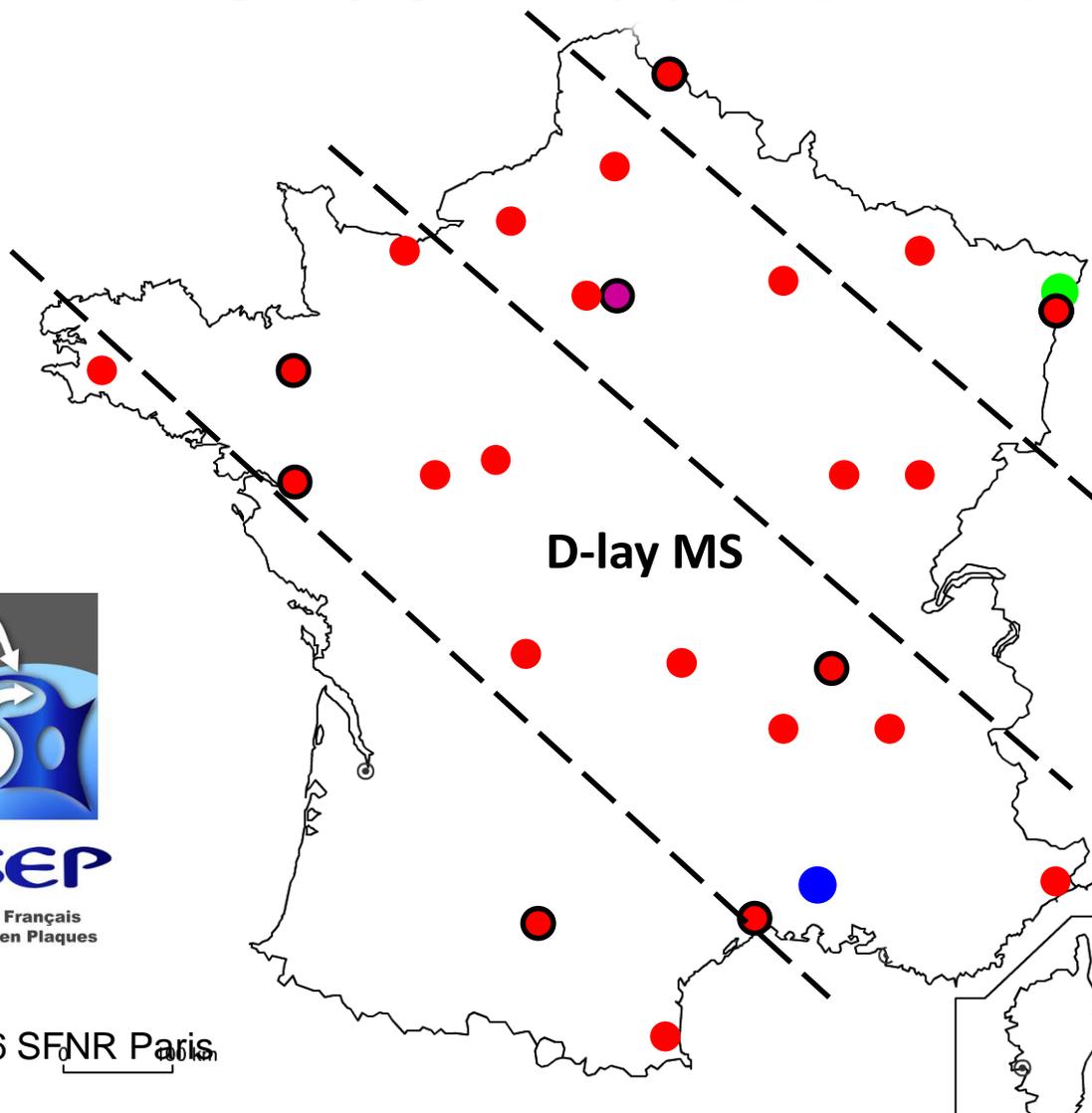
04 66 68 67 15

brigitte.lafont@chu-nimes.fr

Pas encore une réalité...mais on y travaille



135 patients inclus Rendez-vous en 2019...



- Centre investigateur
- Biobanque
- Promoteur et Biologie
- Imagerie
- Génétique





Merci

PHRC national D-lay MS
ethouvenot@hotmail.com



Pr Eric Thouvenot
CHU de Nîmes
IGF Montpellier
Université Montpellier

