

ENDOTHÉRAPIE

Michel Geffard

*Institut pour le Développement de la
Recherche en Pathologie Humaine et
Thérapeutique (IDRPHT)*

Sommaire

- **Présentation**
- **Suivi biologique**
- **Endothérapie : les thérapies**
- **Applications**
- **Conclusion**
- **Aide au suivi par Endothérapie**
- **Quelques exemples de suivis**

INTRODUCTION

L'Endothérapie est le résultat de travaux en immunopathologie concernant les maladies chroniques graves : Sclérose en Plaques (SEP), Sclérose Amyotrophique Latérale (SLA), Polyarthrite Rhumatoïde (PR) et autres maladies neurodégénératives et cancers.

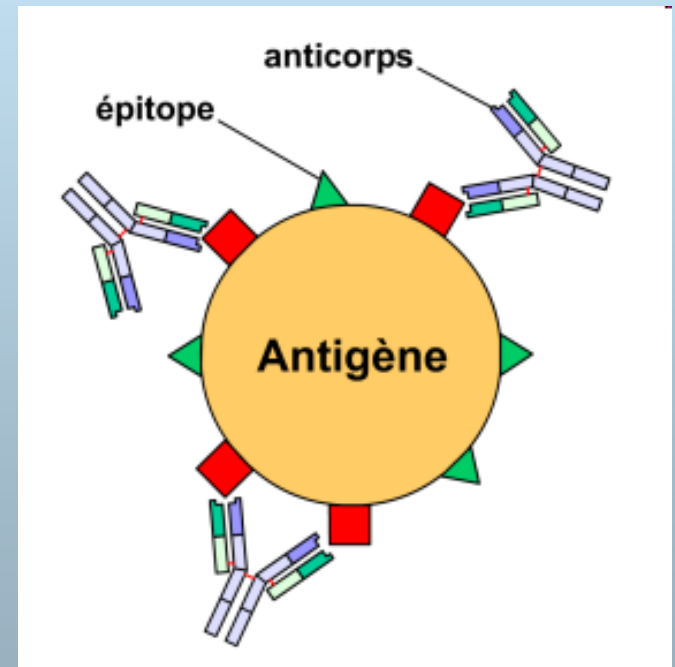
Définition Endothérapie

L'Endothérapie repose sur :

- le suivi biologique : identification d'anticorps spécifiques circulants, détectés dans le sérum des patients;
- L'utilisation d'outils thérapeutiques nouveaux : petites molécules liées à la poly-L-lysine (PLL), leur donnant une réelle activité thérapeutique.

Définitions Anticorps et Antigène

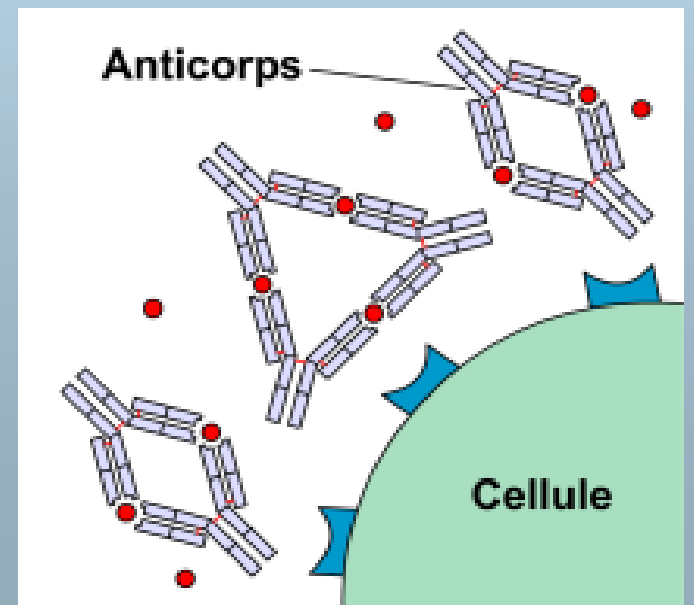
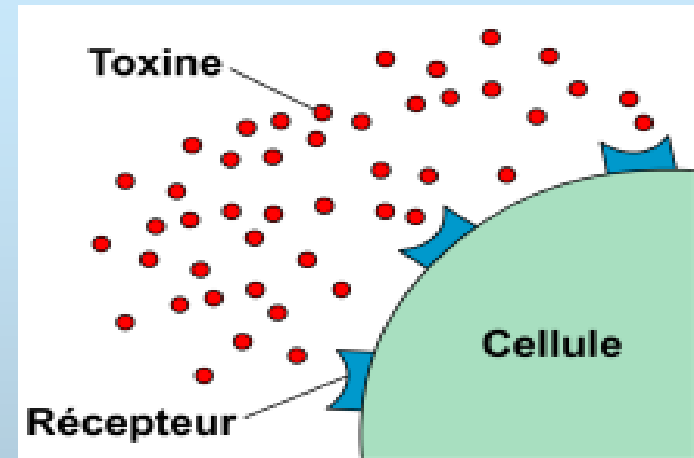
- Un **anticorps** est une molécule physiologique dirigée contre un composé du non soi biologique.
- Son partenaire est l'antigène, partie reconnue par le site anticorps.
- L'**antigène** lié à une macromolécule, provoque la formation d'anticorps spécifiques dirigés contre lui.



Définitions Bactéries

Les anticorps neutralisent **les bactéries** ou **leurs toxines** en les agglutinant et en activant contre elles des enzymes sanguines.

Ce sont des protéines solubles présentes dans le sang. On les appelle également **immunoglobulines**. Elles sont fabriquées par un type particulier de globules blancs, les lymphocytes B. Un litre de **sang humain** contient environ 70 grammes de protéines, dont 10 à 20 grammes d'immunoglobulines (M, G, A, E, D).



SUIVI BIOLOGIQUE

Suivi biologique

- Le suivi des maladies chroniques est basé sur l'identification d'anticorps circulants détectés dans le sérum des patients.
- La méthode ELISA est alors appliquée.
- Dans tous les cas, l'augmentation du titre en l'anticorps circulant est considérée comme un signe d'évolution de la maladie, ainsi que la formation des complexes immuns

Suivi biologique

- Nous évaluons différents isotypes :
- Immunoglobulines A ou IgA, Immunoglobulines M ou IgM, Immunoglobulines G ou IgG.
- Les **immunoglobulines A (IgA)** jouent un rôle critique dans l'immunité de l'inflammation des muqueuses.
- Les IgA sont trouvées dans les sécrétions des muqueuses gastriques, pulmonaires, orales, oculaires, génito-urinaires.
- Les IgA arbitrent une variété de fonctions protectives en interagissant avec les récepteurs spécifiques et les médiateurs immuns (virus et bactéries).

Suivi biologique

- Les **immunoglobulines M (IgM)** sont largement sécrétées et sont produites dans les premières étapes de la réponse immune.
- La présence d'IgM dans le sang indique une activation immunitaire récente en cours.
- C'est la première classe d'immunoglobulines sécrétés par les lymphocytes B activés.

Publications

- Quelques publications

Geffard et al., Anticorps sériques circulants dirigés contre des antigènes modifiés par le NO dans les affections neurologiques et rhumatismales, **1998**.

Salauze et al., Circulating antibodies to cysteinyl catecholamines in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson's patients, **2005**.

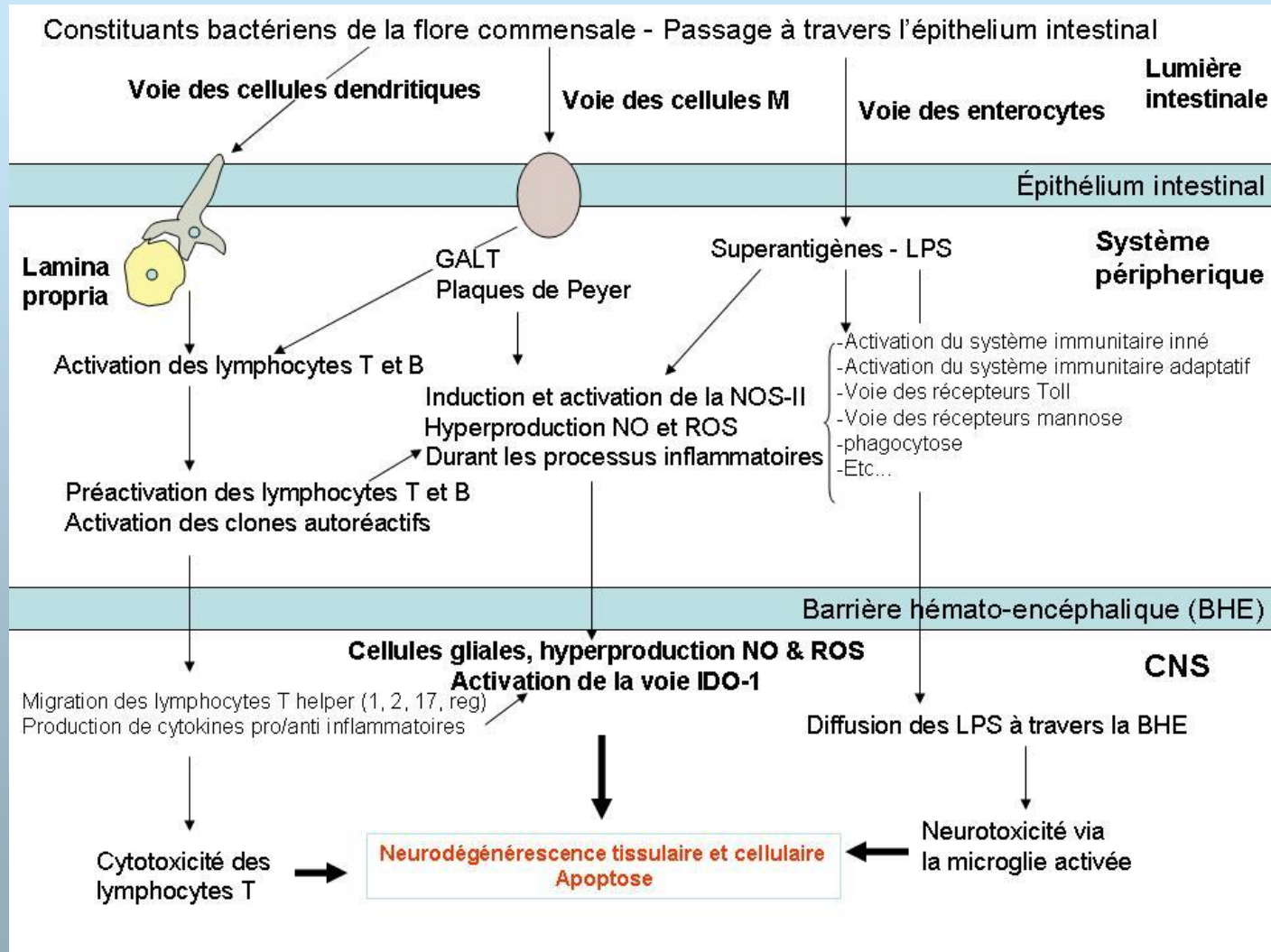
Duleu et al., Circulating antibodies to NO- and ONOO-modified antigens in amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease and multiple sclerosis, **2007**.

Duleu et al., Circulating antibodies to conjugated tryptophan derivatives of IDO pathway in amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and multiple sclerosis patients, **2008**.

Réponse contre les antigènes bactériens

- L'implication des bactéries dans les maladies chroniques :
 - SEP : *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae*;
 - SLA : *Escherichia coli*, *Cyanobacteria*;
 - PR : *Proteus mirabilis* , *Yersinia enterocolitica*, *Helicobacter pylori* , *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Chlamydia pneumoniae*.

Réponse contre les antigènes bactériens

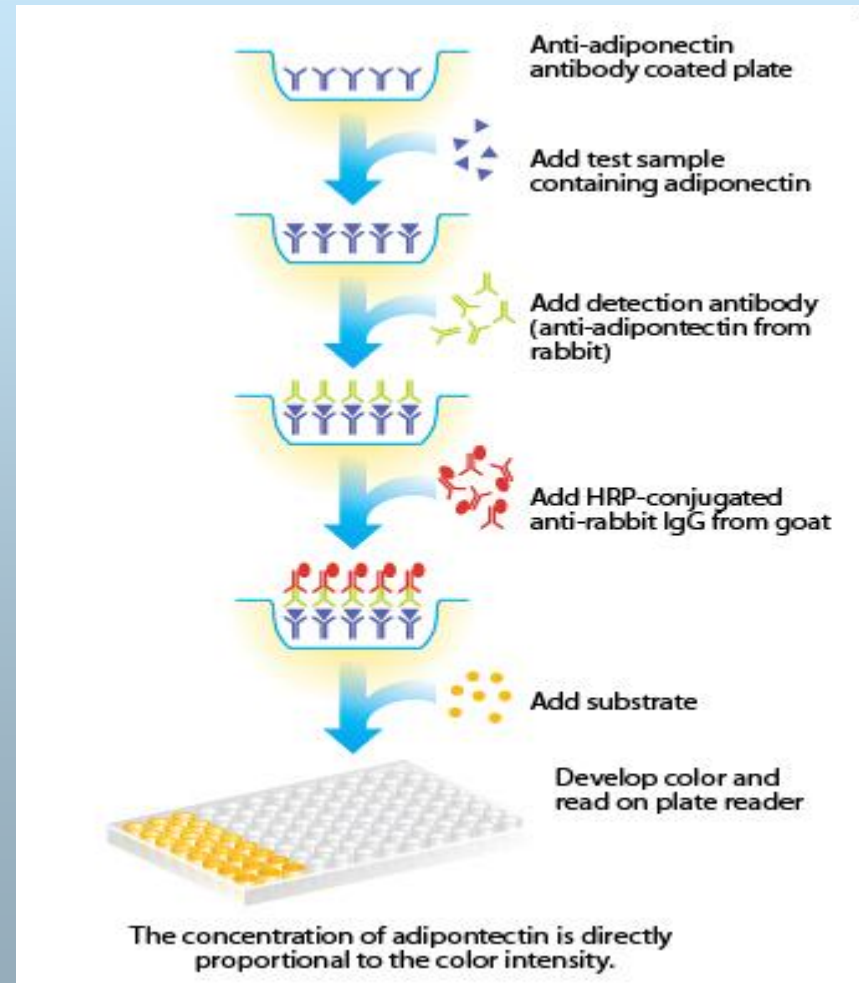
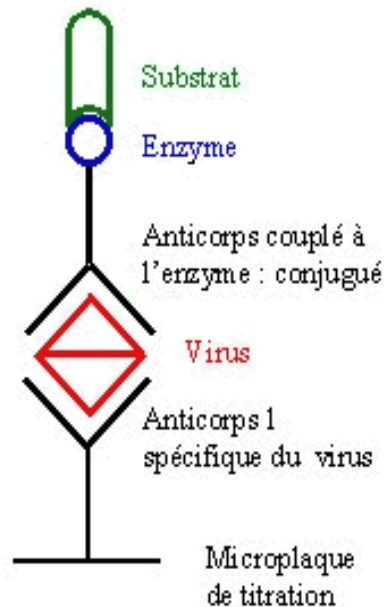


Bilan immunologique

- Le test ELISA permet la détection des anticorps circulants.
- Ces immunoglobulines offrent une visualisation indirecte de la présence d'antigènes.
- Dans le sérum peuvent être identifiés des anticorps circulants dirigés :
 - Contre des molécules conjuguées impliquées dans des mécanismes radicalaires, inflammatoires (par exemple: IgM dirigées contre des acides gras, contre des composés dérivés d'oxydation, et contre des antigènes modifiés);
 - Contre des composés appartenant à des bactéries Gram-négatif, *Enterobacteriaceae bacilli*.

Bilan immunologique

TEST ELISA



ELISA - EROS

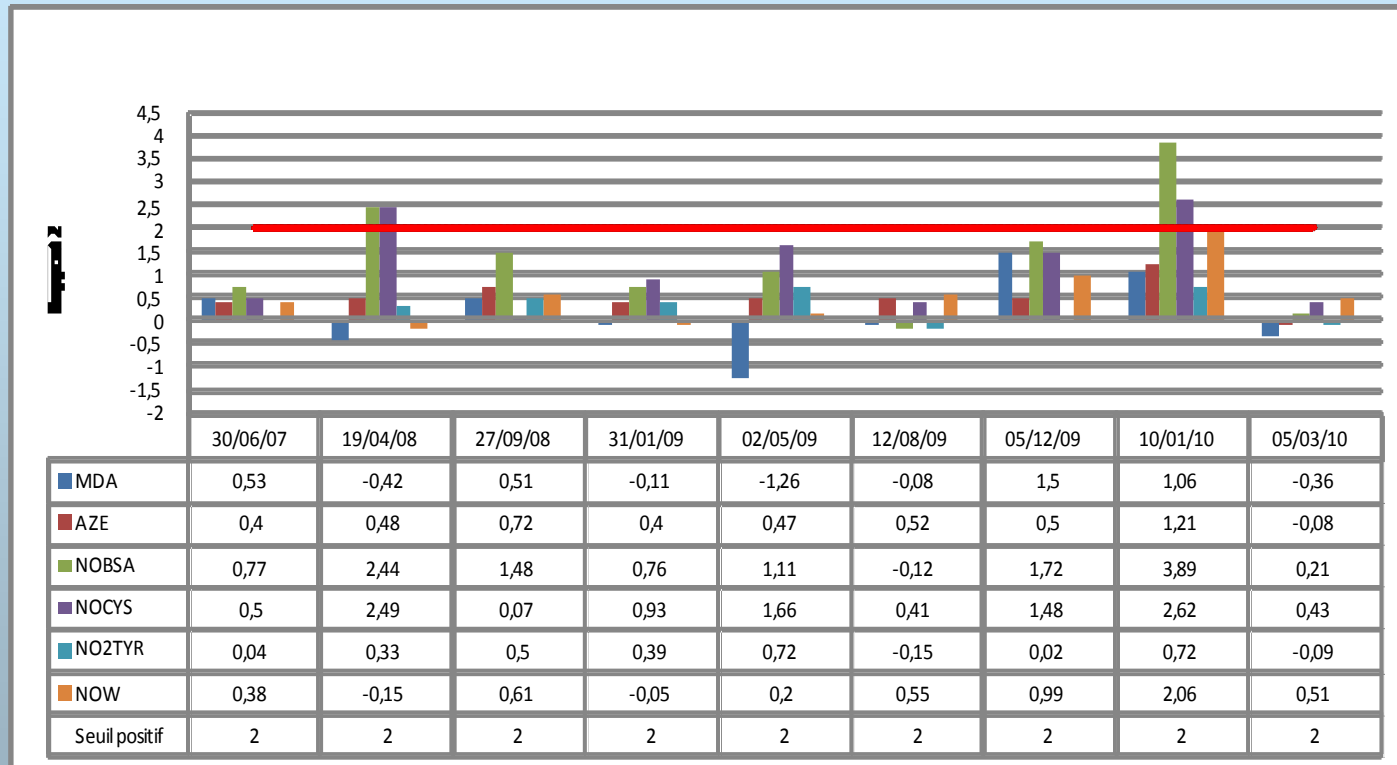
- Il n'existe pas de test biologique pour évaluer le stade évolutif d'une affection chronique et surtout de prévoir les poussées inflammatoires de ces affections comme par exemple les rhumatismes dégénératifs et inflammatoires.
- Les affections pour lesquelles, le test proposé va permettre un meilleur suivi sont :
 - La Polyarthrite Rhumatoïde (PR), la pelvispondylite rhumatoïde, les arthropathies etc.
 - Les affections neuro-dégénératives : La Sclérose en Plaques (SEP), La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA), Les neuropathies atypiques, La maladie de Parkinson.
 - Les maladies autoimmunes.

ELISA - EROS

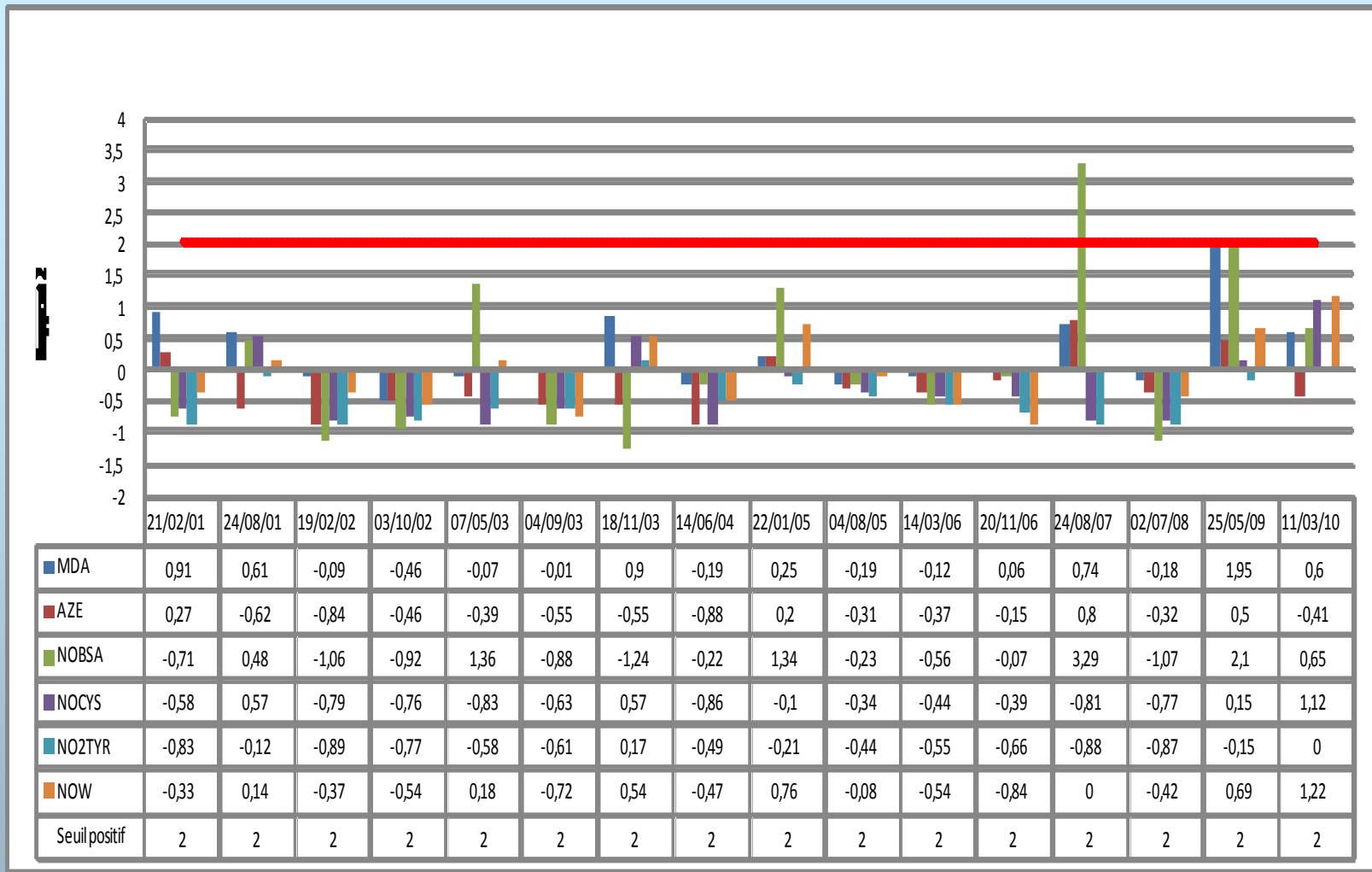
Ce test a pour objectif :

- Evaluer indirectement la production excessive de radicaux libres tels que le monoxyde d'azote (NO) et les Reactives Oxygen Species (ROS),
- Evaluer indirectement la lipoperoxydation, (afin de comprendre les mécanismes associés aux nécroses tissulaires et cellulaires et l'apoptose)

Intérêt du dosage des anticorps circulants pour le suivi de patients



Malade atteinte d'une PR évolutive. Malgré les anti-TNF α , l'état inflammatoire persiste. NB : anti-NOCYS et anti-NOBSA.



Malade atteinte d'une PR bien contrôlée. On note une petite poussée inflammatoire. NB : Les anticorps impliqués sont les anti-NO-BSA.

Exemple de résultats

Pathologies	Isotypes évalués	NO ₂ -Tyrosine	NO-Tryptophane	NO-Cystéine	NO-albumine
SLA (34/18)	G	29.4%	100%	55.8%	52.9%
	M	52.9%	47%	26.4%	17.6%
	A	73.5%	67.6%	14.7%	94.1%
MA (48/20)	G	54.9%	27.4%	13.7%	13.7%
	M	49%	5.8%	13.7%	13.7%
	A	94.1%	52.9%	15.6%	21.5%
SEP rémittente (23/28)	G	8.6%	0%	0%	0%
	M	39.1%	47.8%	13%	26%
	A	8.6%	26%	17.3%	13%
SEP progressive (20/25)	G	0%	0%	0%	15%
	M	10%	15%	65%	50%
	A	10%	15%	35%	10%

EPDT: Evaluation de la production des dérivés du tryptophane.

Dosage des anticorps circulants anti-dérivés du tryptophane. Relation de ces dérivés dans les maladies inflammatoires autoimmunes et dégénératives.

- Ce test a pour objectifs :
- L'exploration de la voie d'oxydation du tryptophane via la voie de l'indolamine 2,3-dioxygénase (IDO-1),
- La production indirecte de ces composés dans les maladies inflammatoires, autoimmunes et dégénératives. Dosage des IgA

EPDT: Evaluation de la production des dérivés du tryptophane.

Pathologies	Isotype	Conjugués								
		Kyn	3-OHKyn	Kyna	Quina	Quinald	3-OHAnthra	Anthra	Xantha	Pico
SLA (34/18)	G	20.6%	10.3%	13.7%	24.1%	6.8%	34.4%	6.8%	20.6%	20.6%
	M	17.2%	3.4%	10.3%	3.4%	13.7%	13.7%	10.3%	3.4%	13.7%
	A	65.5%	41.3%	65.5%	68.9%	62%	51.7%	37.9%	24.1%	24.1%
MA (48/20)	G	25.4%	10.9%	10.9%	7.2%	16.3%	9.0%	14.7%	20.0%	12.7%
	M	29%	9.0%	18.1%	7.2%	32.7%	14.5%	21.8%	21.8%	23.6%
	A	38.1%	58.1%	61.8%	65.4%	43.6%	50.9%	54.5%	63.6%	65.4%
MP (20/19)	G	15.0%	15.0%	15.0%	5.0%	5.0%	10.0%	10.0%	5.0%	20.0%
	M	20.0%	25.0%	15.0%	20.0%	20.0%	5.0%	30.0%	15.0%	15.0%
	A	25.0%	20.0%	25.0%	15.0%	20.0%	20.0%	30.0%	35.0%	25.0%
SEP rémittente (23/28)	G	10.7%	10.7%	46.4%	75.0%	39.2%	10.7%	50.0%	71.4%	14.2%
	M	21.4%	21.4%	39.2%	57.1%	89.2%	14.2%	46.4%	39.2%	28.5%
	A	32.1%	35.7%	42.8%	32.1%	96.4%	50.0%	57.1%	46.4%	7.1%
SEP progressive (20/25)	G	22.7%	0.0%	59.0%	63.6%	9.0%	0%	50.0%	59.0%	13.6%
	M	19.6%	4.5%	45.5%	9.0%	81.8%	0%	4.5%	45.4%	0.0%
	A	13.6%	54.5%	50.0%	45.4%	100.0%	50.0%	54.5%	59.0%	9.0%

EHMI: Evaluation de l'Hyperperméabilité des Muqueuses.

Objectifs :

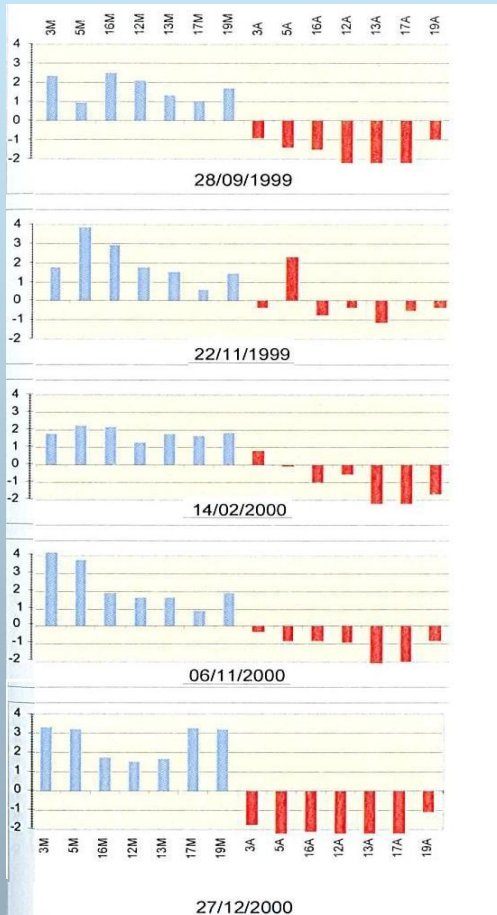
- évaluer la perméabilité, le passage de constituants bactériens et quantifier l'activation immune sous mucoale.
- Dosage des anticorps circulants anti-constituants bactériens.

EHMI: Evaluation de l'Hyperperméabilité des Muqueuses.

Ici, nous présentons les antigènes bactériens testés :

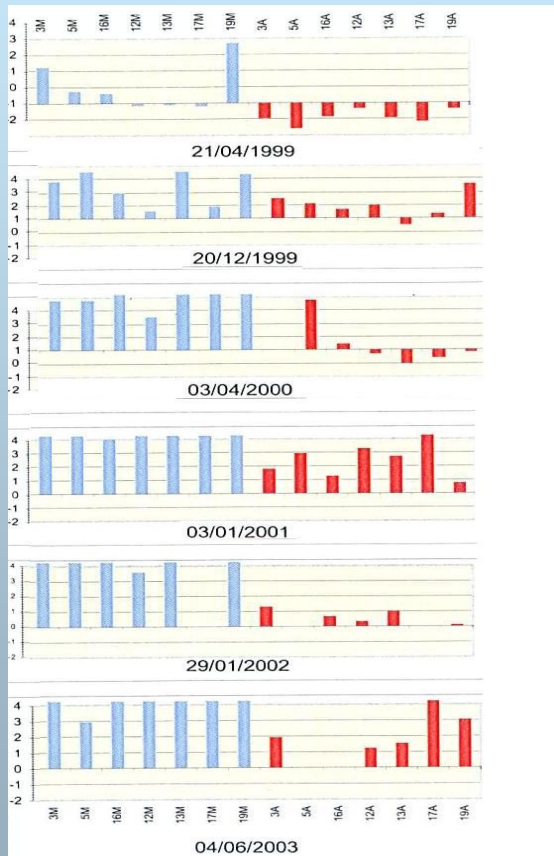
3M	5M	16M	12M
IgM anti- <i>Hafnia alvei</i>	IgM anti- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IgM anti- <i>Pseudomonas putida</i>	IgM anti- <i>Morganella morganii</i>
13M	17M	19M	3A
IgM anti- <i>Proteus mirabilis</i>	IgM anti- <i>Citrobacter koseri</i>	IgM anti- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	IgA anti- <i>Hafnia alvei</i>
5A	16A	12A	13A
IgA anti- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IgA anti- <i>Pseudomonas putida</i>	IgA anti- <i>Morganella morganii</i>	IgA anti- <i>Proteus mirabilis</i>
17A	19A		
IgA anti - <i>Citrobacter koseri</i>	IgM anti – <i>Klebsiella pneumoniae</i>		

EHMI: Evaluation de l'Hyperperméabilité des Muqueuses.



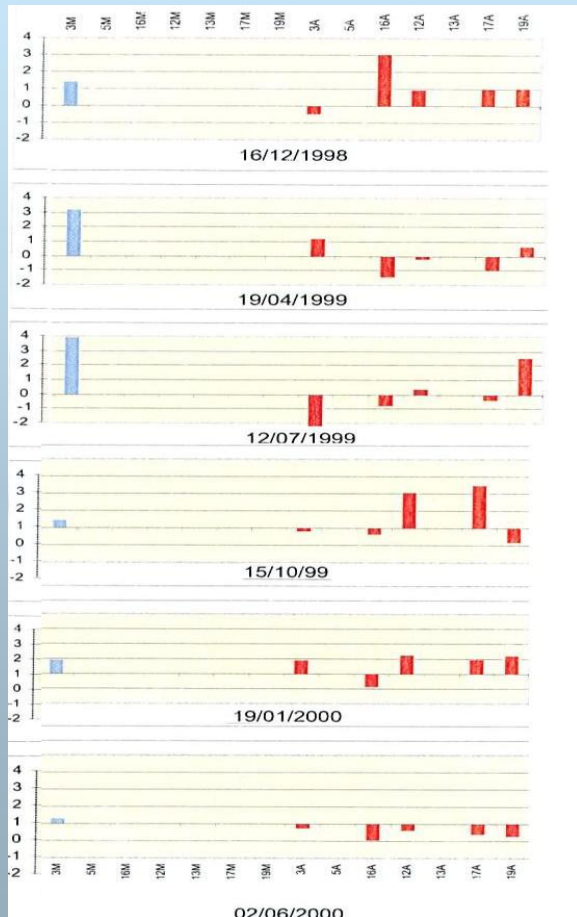
Cette patiente suivie sur un an, est atteinte d'une forme rémittente de SEP avec des poussées très fréquentes. La maladie se traduit par une atteinte oculaire et une paralysie bilatérale importante. Les poussées sont visualisées sur le profil antigénique par des taux en IgM importants sur la plupart des prélèvements. En revanche, on constate qu'il n'y a jamais de titre significativement positif sur les antigènes bactériens en isotypie A. Ce suivi biologique est en accord avec la forme évolutive rémittente de la maladie.

EHMI: Evaluation de l'Hyperperméabilité des Muqueuses.



Cette patiente a été suivie de 1999 à 2003. Elle est atteinte d'une SEP progressive et a été traitée par Bétaféron entre 1996 et 2000. Sur les premiers prélèvements, on observe un profil avec des IgM et peu d'IgA malgré la forme progressive de la maladie. Sur le reste du suivi, les titres en IgA réapparaissent et fluctuent en fonction du traitement. Nous avons ici un exemple de SEP qui oscille entre une forme rémittente et une forme progressive.

EHMI: Evaluation de l'Hyperperméabilité des Muqueuses.

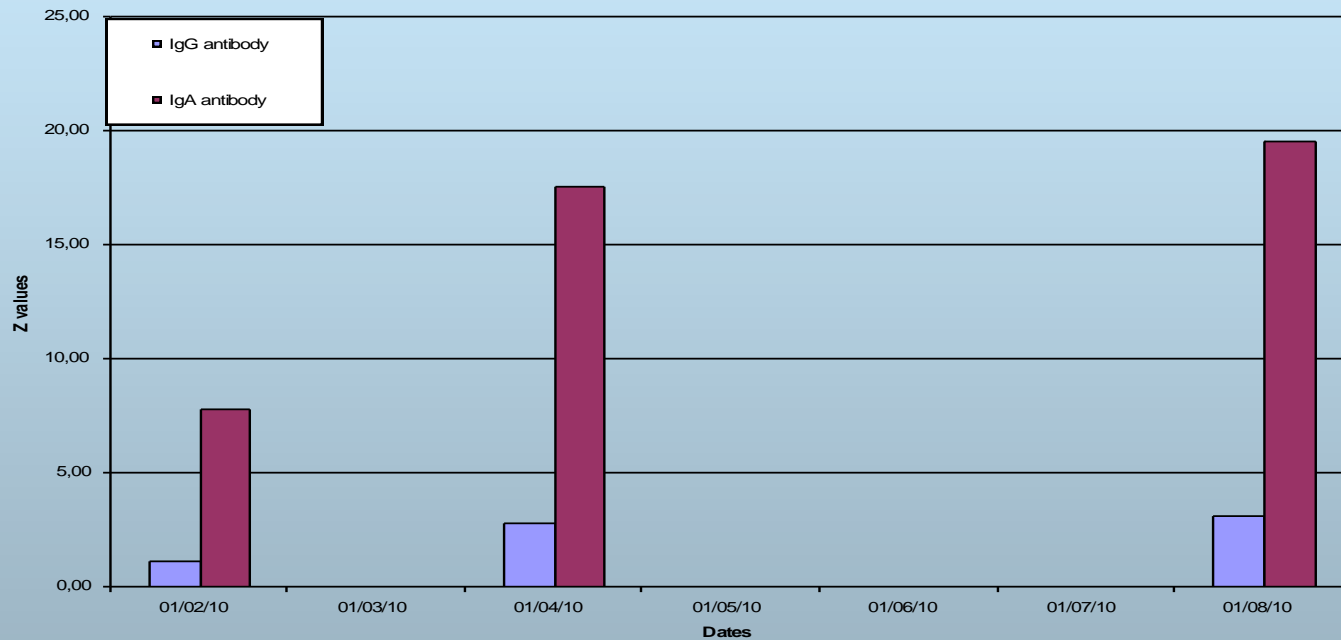


Cette patiente a été suivie de décembre 1998 à septembre 2000 et était cliniquement considérée dans une forme rémittente. Le premier profil antigénique à notre disposition montre un taux en IgA significativement positif sur un antigène bactérien ce qui témoignerait plutôt d'un passage en forme progressive qui n'est pas confirmé par les données cliniques. Le prélèvement de janvier 2000 montre une élévation en IgM, cette modification du profil semble prédictive d'une poussée qui s'est déclenchée en avril. L'état clinique de la patiente s'est amélioré les mois suivants et on peut noter que les titres en anticorps sont alors redevenus faibles.

ESMT: Evaluation d'une sur infection à *Mycobacterium tuberculosis*.

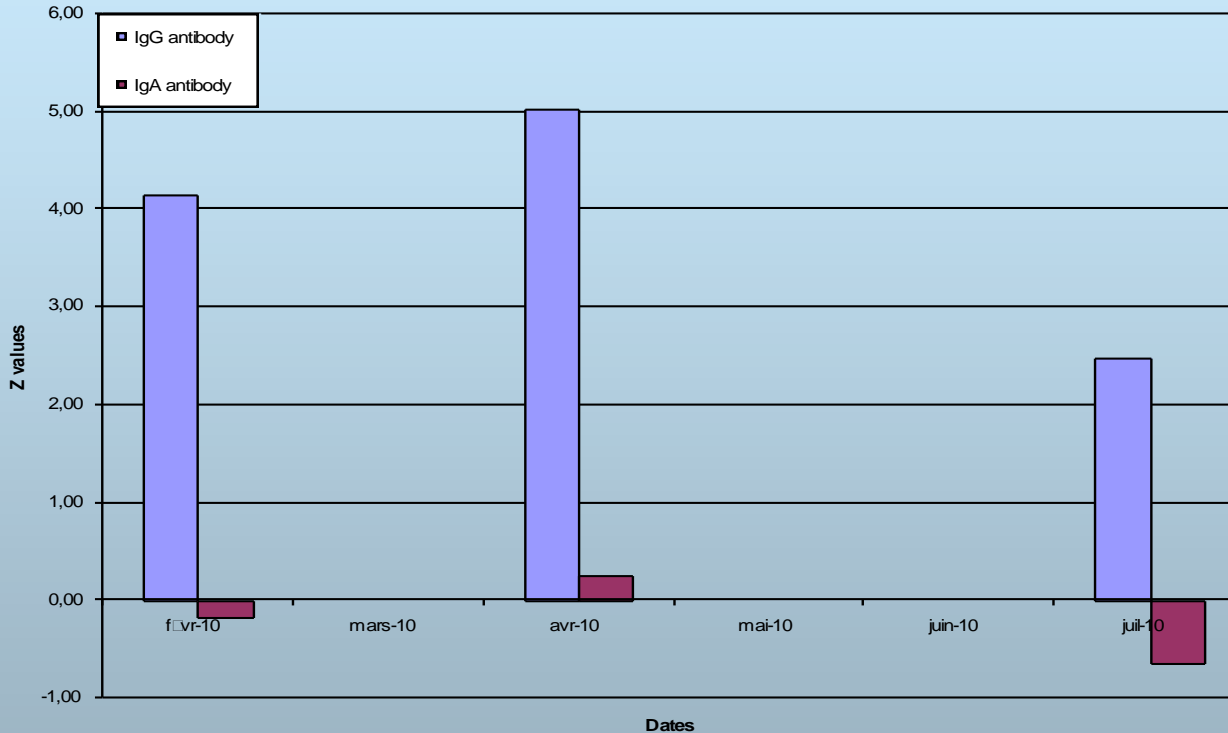
- Dosage des anticorps circulants (IgG et IgA).
- Evaluer indirectement le rôle de *Mycobacterium tuberculosis* comme agent pathogène dans la tuberculose et agent de surinfection opportuniste dans certaines affections chroniques (PR, Crohn).

ESMT: Evaluation d'une sur infection à *Mycobacterium tuberculosis*.



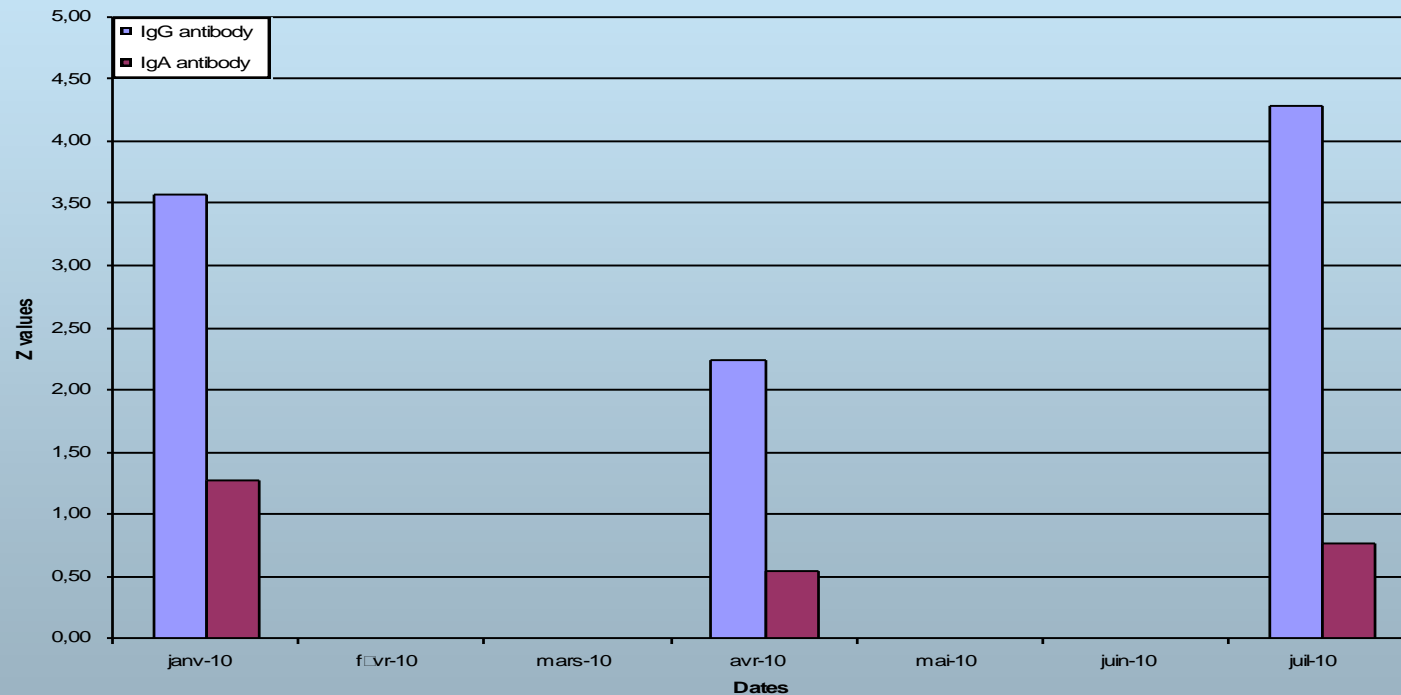
Patiente ayant une tuberculose rénale. Nous observons des titres en IgA toujours très élevés. La valeur Z est calculée comme décrite précédemment en ordonnées et en abscisse sont exprimées les dates de prélèvement.

ESMT: Evaluation d'une sur infection à *Mycobacterium tuberculosis*.



Patient jeune atteint d'une PR. Les titres en IgG sont très élevés. Il est intéressant de noter que le diagnostic biologique classique de la PR n'était pas significatif.

ESMT: Evaluation d'une sur infection à *Mycobacterium tuberculosis*.



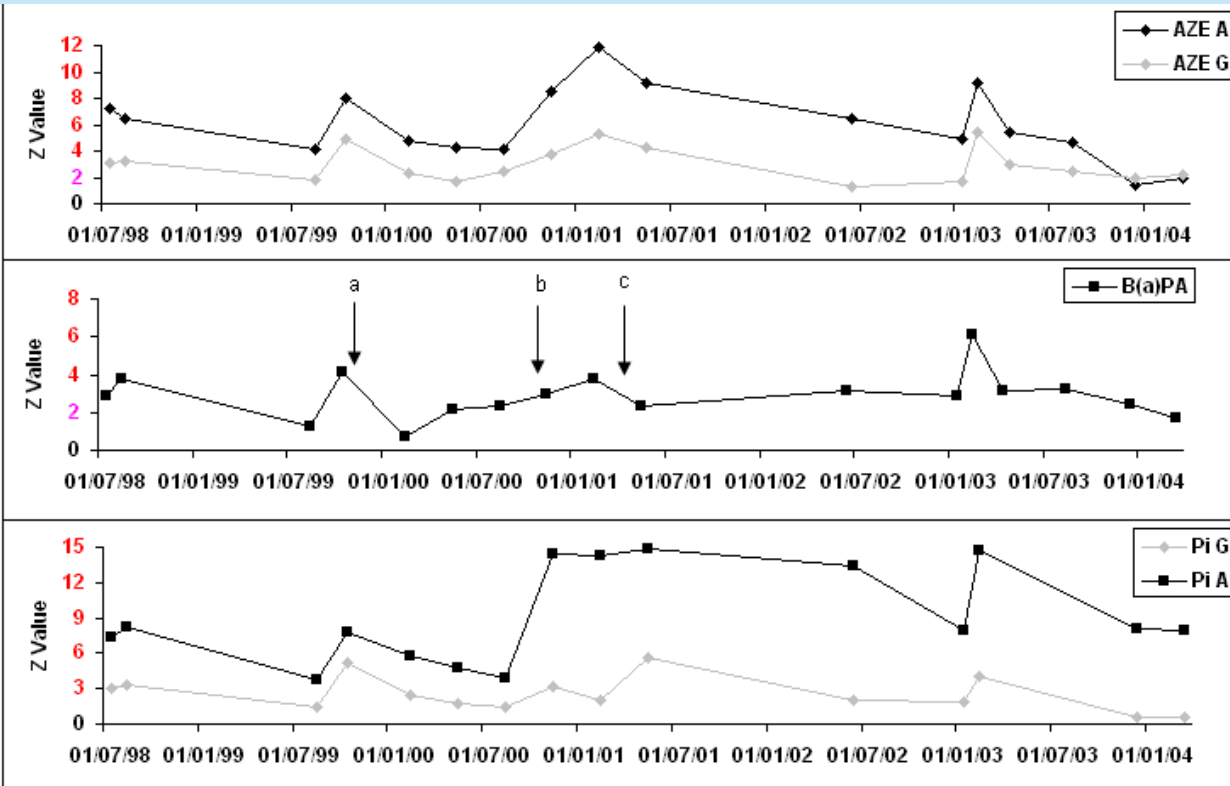
Patient atteint d'une SLA depuis mars 2008. On note des titres en IgG élevés.

Autres tests en développement

CAN: Pathologies prolifératives. Dosage des anticorps circulants anti- benzo(a)pyrène, acide azélaïque et phosphatidyl-inositol.

- Evaluer la présence d'anticorps circulants dirigés contre des structures de type benzo(a)pyrène et phosphatidylinositol dans le sérum de patients atteints de cancers et évaluer indirectement la lipoperoxydation chez ces patients.

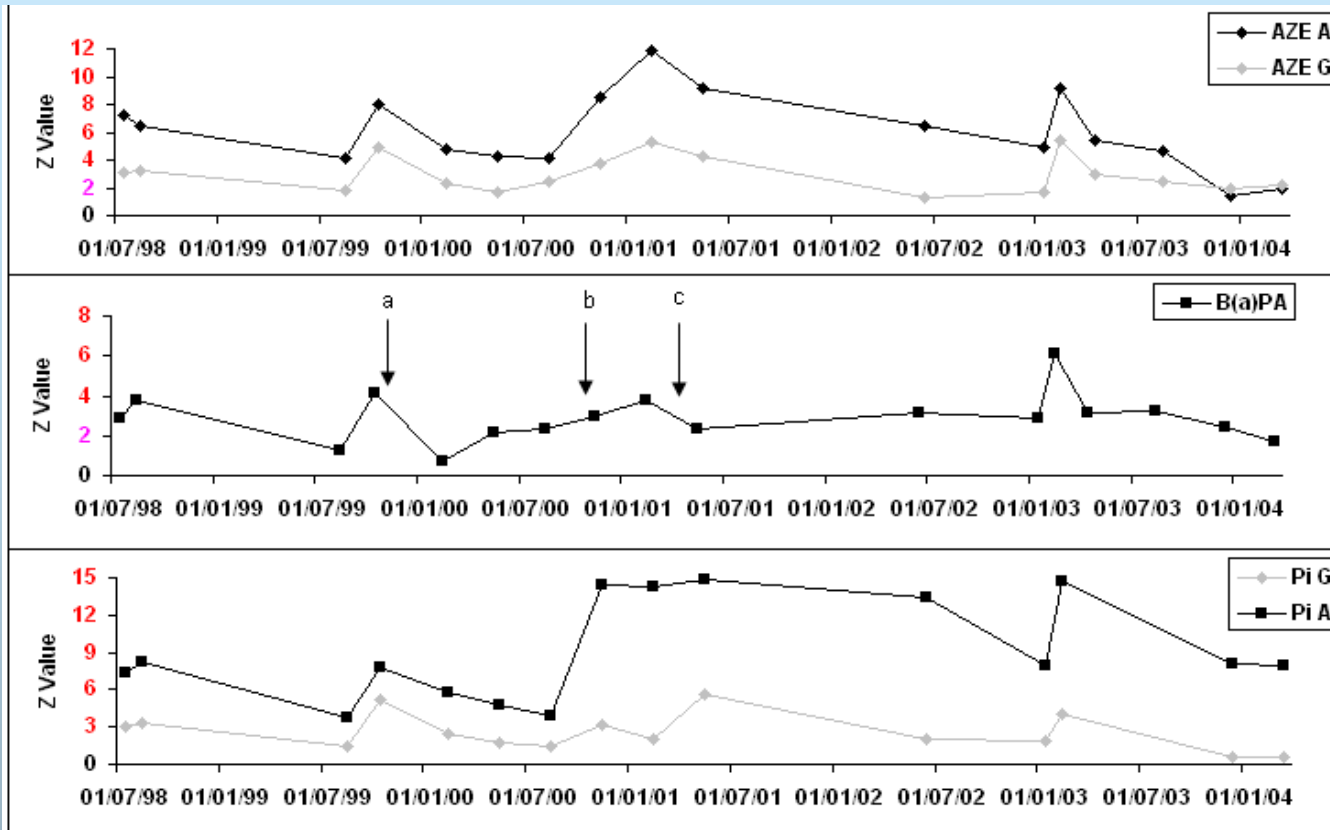
Suivi de patient



Au début du suivi, la patiente a été opérée d'une troisième récurrence d'un cancer du sein. Sont détectés, en "a", une tumeur suspecte; en "b" un angiome et en "c" des polypes utérins mais sans récurrence du cancer du sein. Sur les 2 dernières années la patiente est en apparente rémission. Pendant cette période la patiente a été traitée avec du tamoxifène et un adjuvant vitaminique. Nous notons que le signal est élevé pendant la phase active du cancer et que le signal immunologique diminue progressivement, pendant la phase de rémission, pour atteindre un niveau basal.

Suivi du signal immunologique au cours de l'évolution de la maladie d'une patiente non ménopausée atteinte d'un cancer du sein.

Suivi de patient



Au début du suivi la patiente est opérée du cancer du sein (15 ganglions enlevés). Le signal immunologique est élevé juste a prés l'opération puis baisse graduellement durant la phase de rémission. Aucune rechute a été observée

Suivi du signal immunologique au cours de l'évolution de la maladie d'une patiente ménopausée atteinte d'un cancer du sein

Endothérapie : Les thérapies

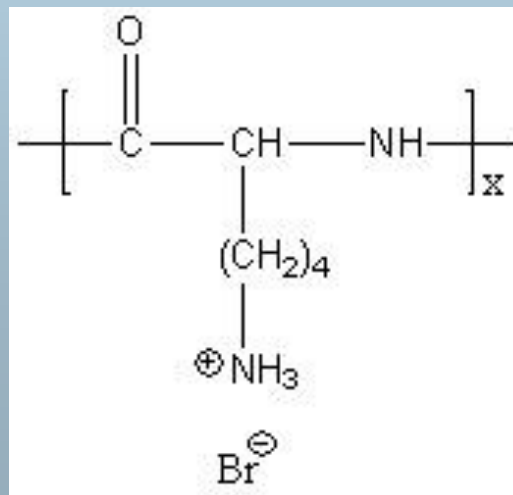
Produits thérapeutiques

- Le but de la thérapie pour les maladies chroniques :
 - ralentir l'évolution de la maladie,
 - et induire une réparation des lésions.
- La thérapie utilise :
 - La Poly-L-lysine (PLL),
 - Des petites molécules : acides gras, vitamines, acides aminés, dérivés de neurotransmetteurs.

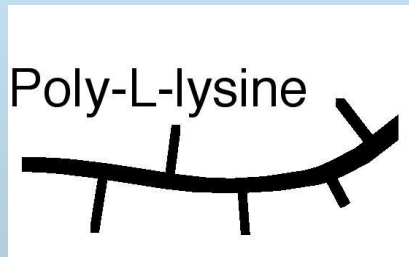
Produits thérapeutiques – Poly-L-lysine (PLL)

- Elle est et a été utilisée comme vecteur de système et transporteur de médicaments.
- PLL et ses dérivés : soluble dans l'eau, non-toxique pour l'homme et l'environnement,
- Alpha-PLL est un polymère linéaire de lysine.

Structure chimique de la
poly-L-lysine



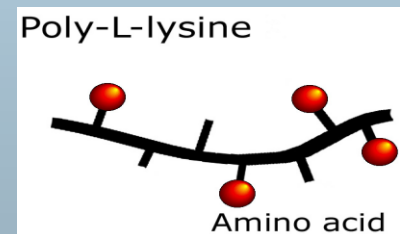
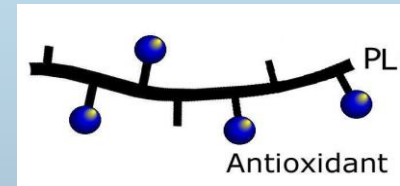
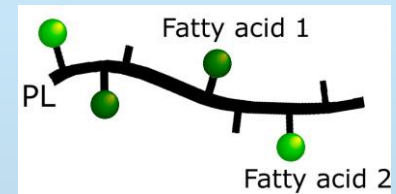
Que sont les composés PLL ?



+ Acides Gras

+ Anti-Oxydants

+ Amino-Acids



- poids d'une molécule PLL : 20,000 daltons.
- Les petites molécules biologiques actives (acides gras, anti-oxydants, piègeurs, amino acides...) sont liés à la PLL

Synthèse des composés Poly-L-lysine (PLL)

Liaison de la ϵNH_2 Poly-L-Lysine à des petites molécules.

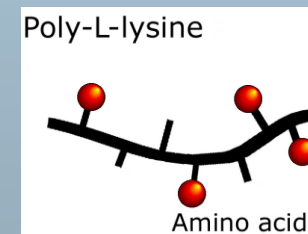
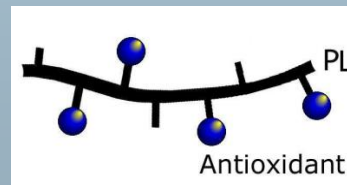
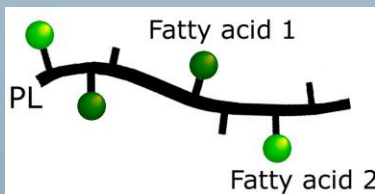
Chaque étape est contrôlée:

pesée

solubilisation

activation intermédiaire,

liaison



Produits thérapeutiques - Résultats

- 1) les acides gras exercent une activité anti-inflammatoire puisqu'ils génèrent un environnement naturel ("effet leurre") par blocage des sites d'accrochage des germes ou de leurs composés dans l'intestin;
- 2) les anti-oxydants et les pièges à radicaux libres contrôlent les processus oxydatifs et radicalaires;
- 3) les neurotransmetteurs ont un rôle anti-radicalaire et trophique.

Produits thérapeutiques – avantages des composés PLL

- Préparation en comprimé sublingual.
- Avantages du greffage :
 - 1) ralentit la dégradation métabolique des molécules actives liées;
 - 2) augmente la demi-vie des petites molécules actives;
 - 3) donne une grande stabilité aux molécules liées;
 - 4) augmente la perméabilité membranaire;
 - 5) inhibe les processus d'induction des composés viraux et bactériens;
 - 6) permet une action anti-oxydante;
 - 7) contrôle du processus oxydatifs;
 - 8) induit une réduction de l'inflammation;
 - 9) induit la neuroprotection et la réparation.

APPLICATIONS

Applications

- L'Endothérapie a été évaluée par essais cliniques pour les pathologies :
 - Sclérose en Plaques (SEP),
 - Polyarthrite Rhumatoïde (PR).
- Une évaluation interne a été faite pour la SEP et la Sclérose Amyotrophique Latérale (SLA).

Applications

Définitions

- **SEP** : infection inflammatoire provoquant la démyélination des nerfs. La myéline est une substance lipidique qui isole les nerfs, agissant un peu comme la gaine d'un fil électrique en permettant la transmission rapide de l'influx nerveux. C'est grâce à la vitesse et au rendement de transmission de l'influx nerveux qu'il est possible à un individu d'exécuter des mouvements rapides et coordonnés sans efforts conscients
- **PR** : Maladie inflammatoire générale se traduisant principalement par des arthrites périphériques, bilatérales et symétriques, liées à une synovite proliférante et agressive, et d'étiologie inconnue.
- **SLA** : fait partie des amyotrophies progressives neurogènes et incurables. C'est une maladie dégénérative du système nerveux due à une perte progressive des motoneurones entraînant des troubles moteurs progressifs. La perte des fonctions motrices est la conséquence d'une dégénérescence des motoneurones, qui commandent les muscles volontaires.

Applications–Essai Clinique PR

- **Définition** : La polyarthrite rhumatoïde ne peut être considérée actuellement comme une maladie auto-immune mais comme une maladie avec des éléments d'auto-immunité, sans que ces éléments jouent un rôle primitif dans le déclenchement de la maladie.
- Un protocole MG1/RA établi avec le laboratoire Aguetant (Lyon, France).
- La composition du produit actif MG1/RA administré aux patients est constituée des dérivés PLL avec pour objectifs :
 - Limiter les processus inflammatoires,
 - Supprimer les effets des facteurs de chronicité,
 - Effets anti-oxydantes (pièges et anti-oxydants-PLL),
 - Activité réparatrice (acides aminés-PLL).

Applications–Essai Clinique PR

Résultats

- 21 patients ont reçu 2 injections sous-cutanées de MG1/RA pendant 90 jours.
- Les critères de Paulus ont permis de suivre l'amélioration des patients. Après analyse statistique, les résultats sont les suivants :
- 61% des patients ont été améliorés.
- L'innocuité a été considérée totale. Aucun effet clinique ou biologique n'a été observé ou lié au traitement.

Essai Clinique SEP SP

Essai clinique réalisé par le laboratoire GEMACBIO.

- 26 patients dont le score EDSS = 3.5 et 6.5
- Durée moyenne de la maladie : 15,2 (\pm 9,11) ans, de 2,1 à 40,3 années.

Applications–Essai Clinique SEP

Résultats (Phase IIa)

- Produit administré : GEMSP par voie orale
- Après 6 mois de traitement
- Avec une dose faible du produit GEMSP (0,75 mg/jour)
- 55% des patients ont eu leur score EDSS stable.
- 18% des patients ont eu une diminution de la valeur EDSS.

Applications–Essai Clinique SEP

Observations

GEMSP = aucun effets secondaires.

Applications – Endothérapie et SEP

Observation des patients suivis SEP (hors protocole)

Description

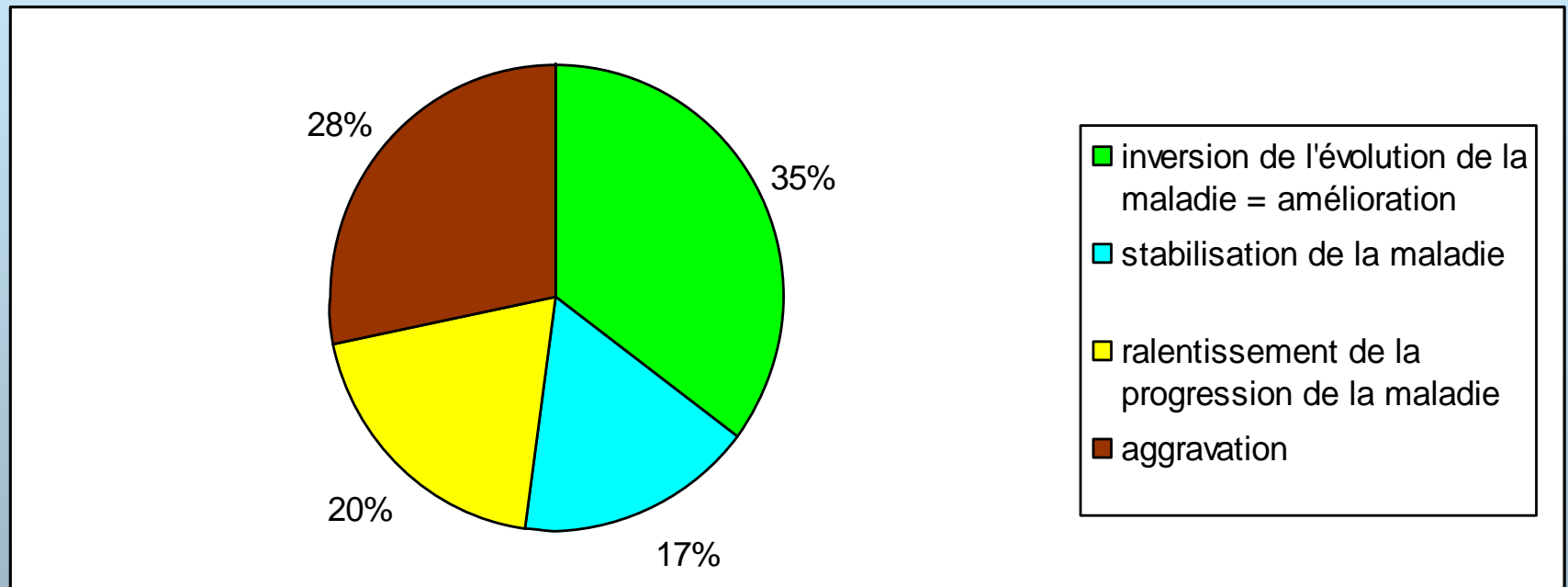
- Produit administré : préparations SEP par voie sublinguale.
- Efficacité évaluée sur 102 volontaires souffrant de SEP (toutes formes confondues).
- Evaluation clinique basée sur l'évolution du score EDSS (score d'invalidité).
- Score initial EDSS score des 102 patients : entre 0 et 9.

Applications – Endothérapie et SEP

Description

- Durée du traitement SEP Endothérapie = de 3 mois à 15 ans.
- Déterminer l'effet du traitement par Endothérapie selon les critères d'observation des patients.
- Comparaison de l'efficacité du traitement SEP Endothérapie avec l'efficacité des autres médicaments couramment prescrit pour la SEP.

Applications – Endothérapie et SEP



Répartition de l'ensemble des patients sous traitement par endothérapie selon l'évolution de la maladie (n= 102).

Applications – Endothérapie et SEP

Conclusion

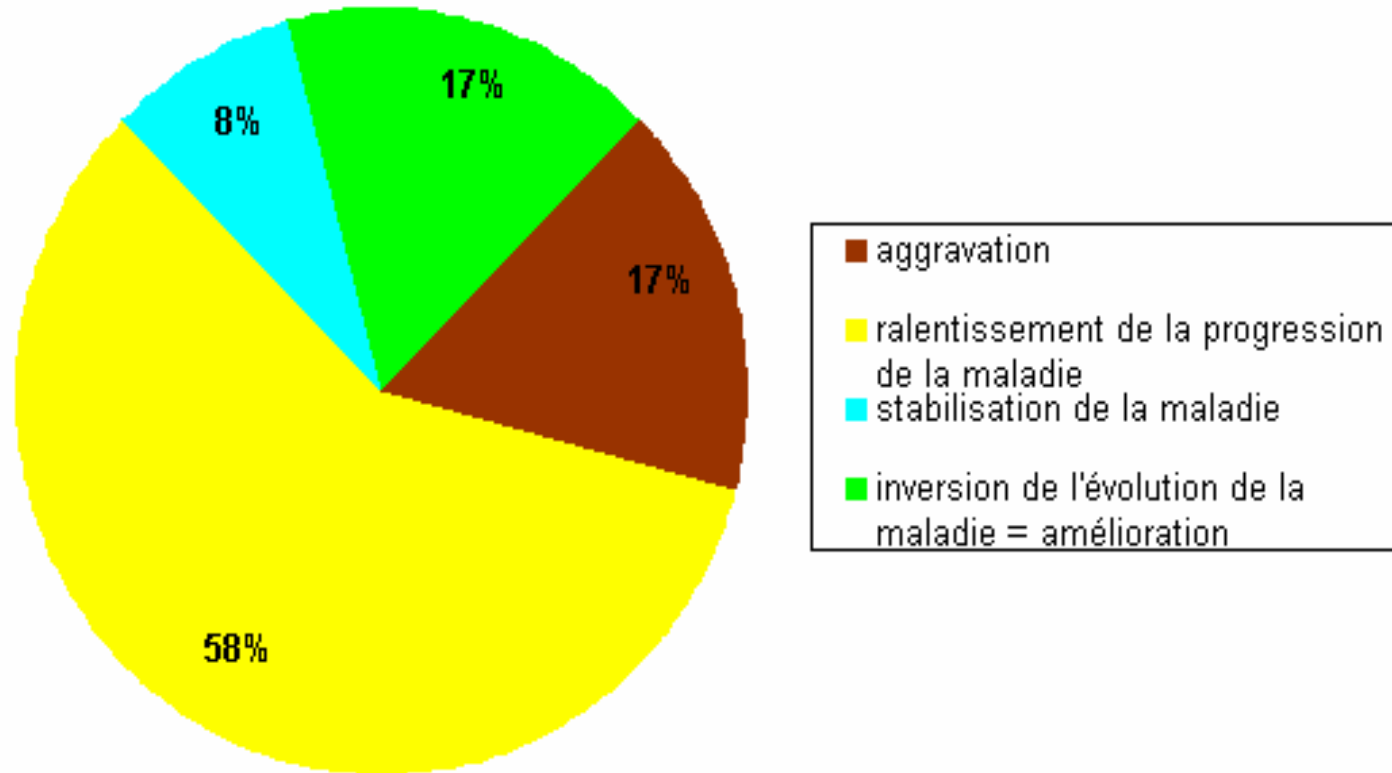
- Les résultats de l'évaluation des effets du traitement par endothérapie sur les 102 patients volontaires a montré un apport considérable pour traiter la SEP.
- Endothérapie est le premier traitement pour la SEP ayant une absence d'effets iatrogènes.

Applications – Endothérapie et SLA

Description

- 12 patients volontaires.
- L'évolution de la maladie est suivie grâce au score ALSAQ-40.
- L'échelle ALSFRS (ALS Functional Rating Scale)
= outil pour évaluer les capacités fonctionnelles des patients atteints de SLA.
- Période du traitement *Endothérapie SLA* : entre 3 mois et 71 mois (5.92 years).

Applications – Endothérapie et SLA



Répartition des patients sous traitement par Endothérapie SLA selon l'évolution des capacités fonctionnelles (n=12).

Applications – Endothérapie SLA

Discussion

- Patients atteints de SLA sont traités avec Riluzole, ayant de modestes effets.
- Sur une durée de traitement de 12 mois, le Riluzole réduisait de 33,4 % la détérioration de la fonction musculaire mais ne prolongeait la survie que de 2,77 mois en moyenne.
- Il n'existe aucun traitement efficace pour stopper ou inverser la progression naturelle de la maladie et on s'interroge sur la pertinence d'utiliser le Riluzole pour ralentir la progression de la SLA dans d'autres cas que le stade précoce de la forme dite bulbaire de la SLA.

Applications – Endothérapie et SLA

Discussion

- Par Endothérapie SLA, on observe une évolution favorable de l'état de 83 % des patients traités qui se traduit par :
 - un ralentissement de la perte des capacités fonctionnelles,
 - une stabilisation des capacités fonctionnelles,
 - une amélioration des capacités fonctionnelles.
- Par Endothérapie SLA, l'effet moyen du traitement sur l'ensemble des patients est un ralentissement de la perte des capacités fonctionnelles de 50,07% qui correspond à un gain de 52,57 mois (soit 4,38 années) en moyenne, par rapport à l'évolution normale de la maladie.

CONCLUSION

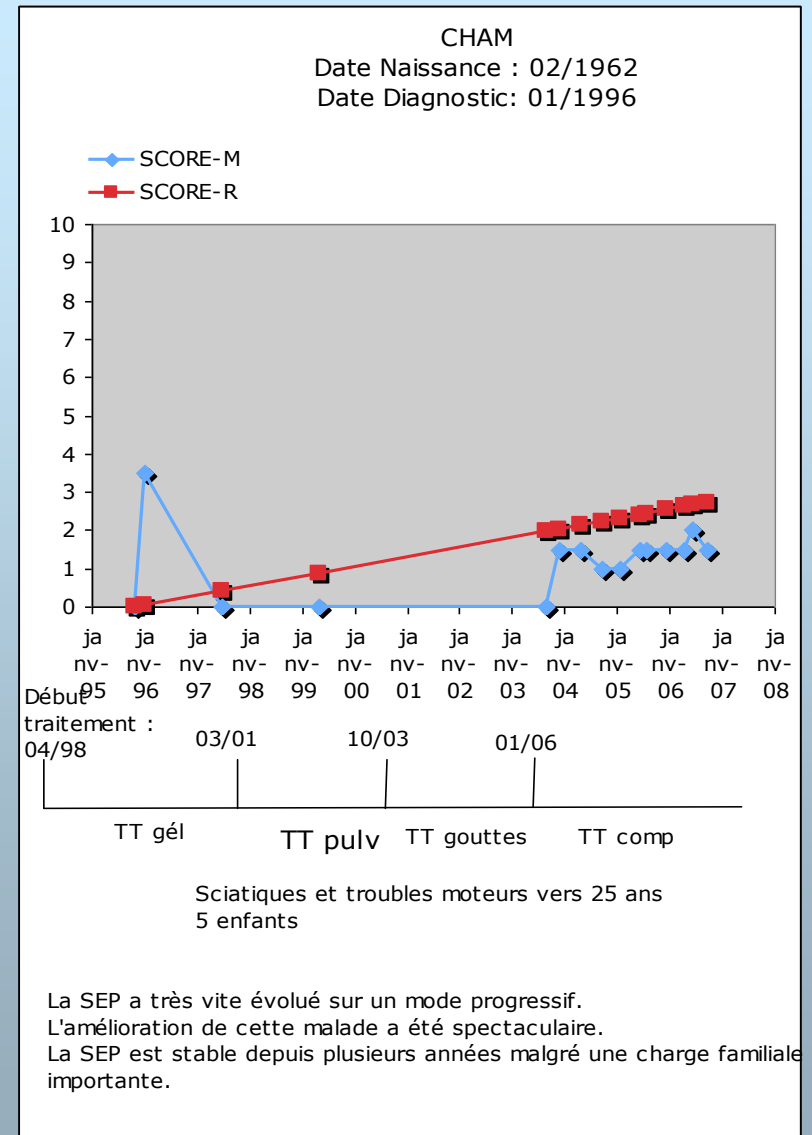
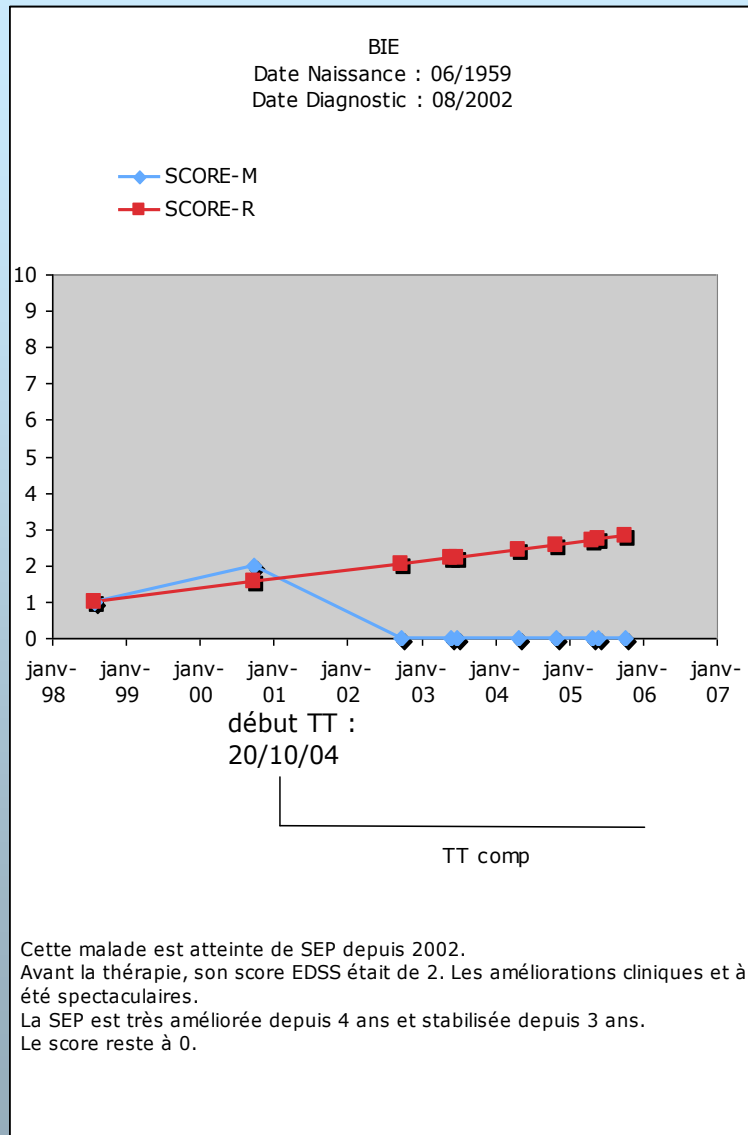
Conclusion

Avantages de l'Endothérapie :

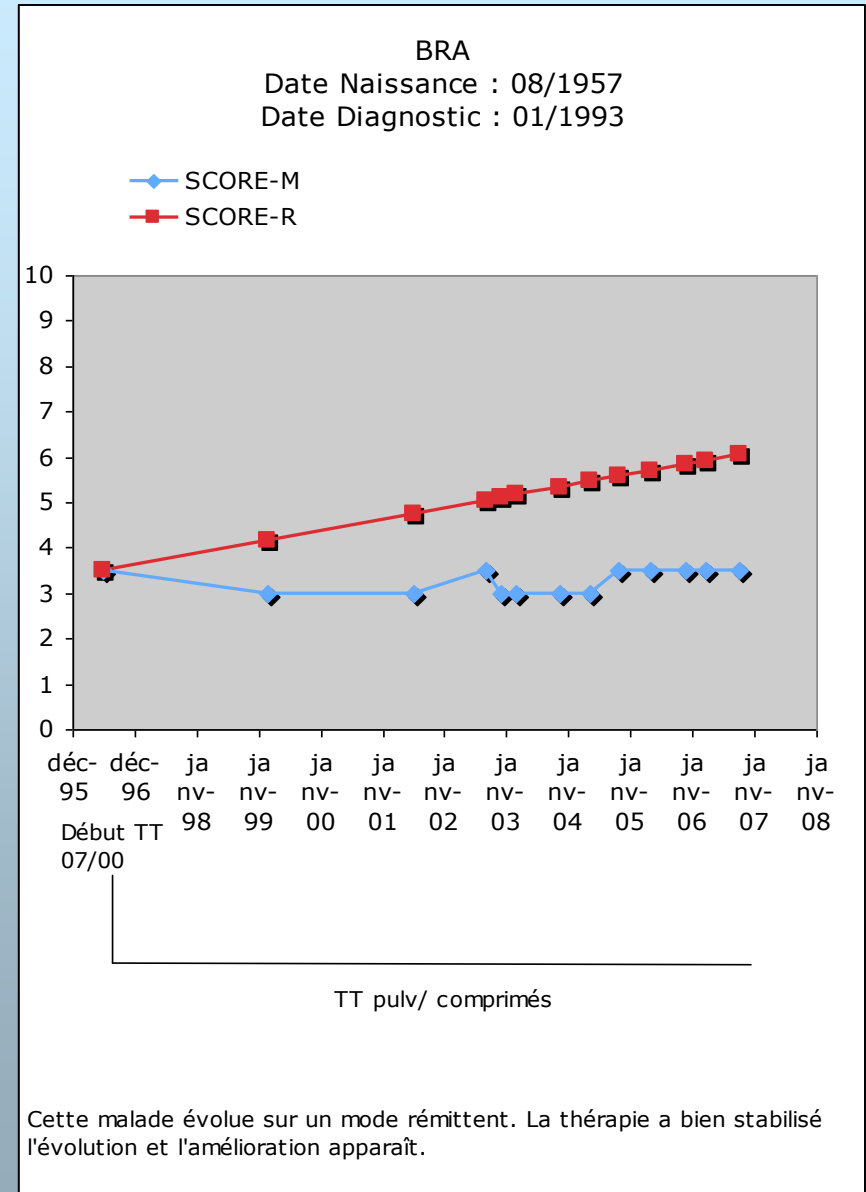
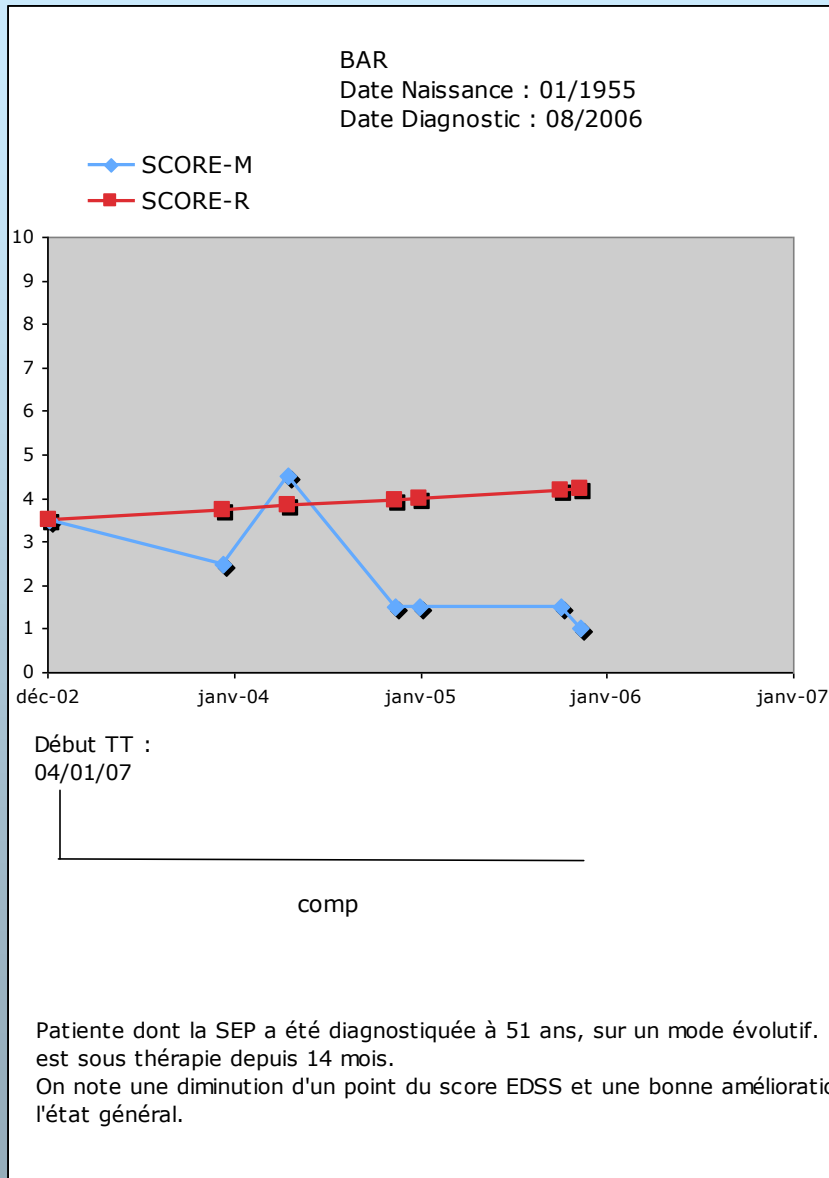
- Suivi biologiques des patients
- Les produits dérivés Polylysine sont des composés bien incorporés par l'organisme.
- Les essais cliniques ont démontré un bon profil d'innocuité, induisant ni toxicité, ni effets adverses.
- L'Endothérapie peut intervenir pour plusieurs pathologies.
- L'action thérapeutique permet d'inhiber la chronicité, le stress oxydatif, l'inflammation et la neurotoxicité.

QUELQUES EXEMPLES DE SUIVIS

Exemples de suivis SEP (EDSS <3)

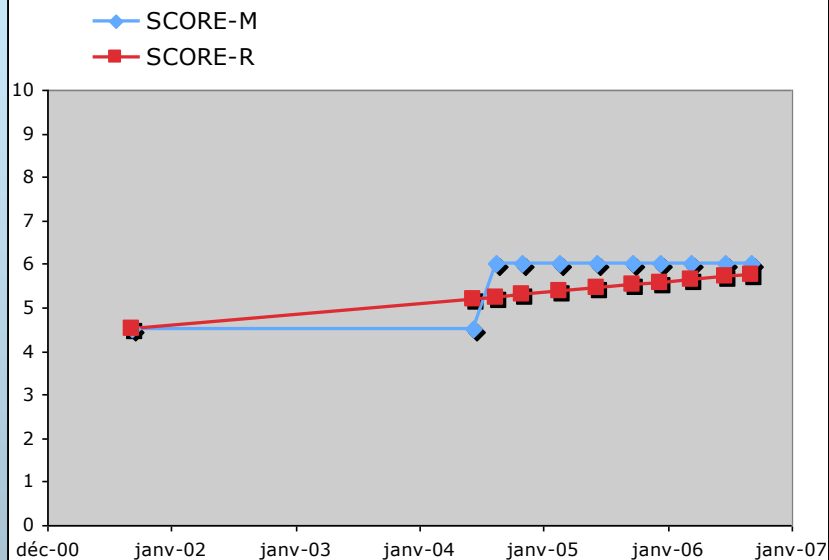


Exemples de suivis SEP 3<EDSS<6



Exemples de suivis SEP 3<EDSS<6

CHO
Date Naissance : 11/1947
Date Diagnostic : 08/2005

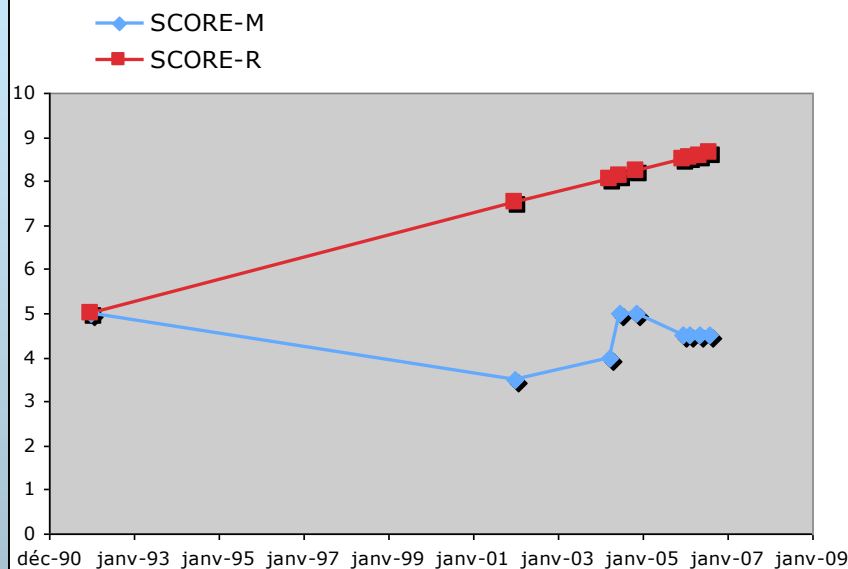


Début TT :
06/2008

comprimés

Après un début plutôt difficile, on note une bonne stabilisation.

OLI
Date Naissance : 02/1978
Date Diagnostic : 01/1996



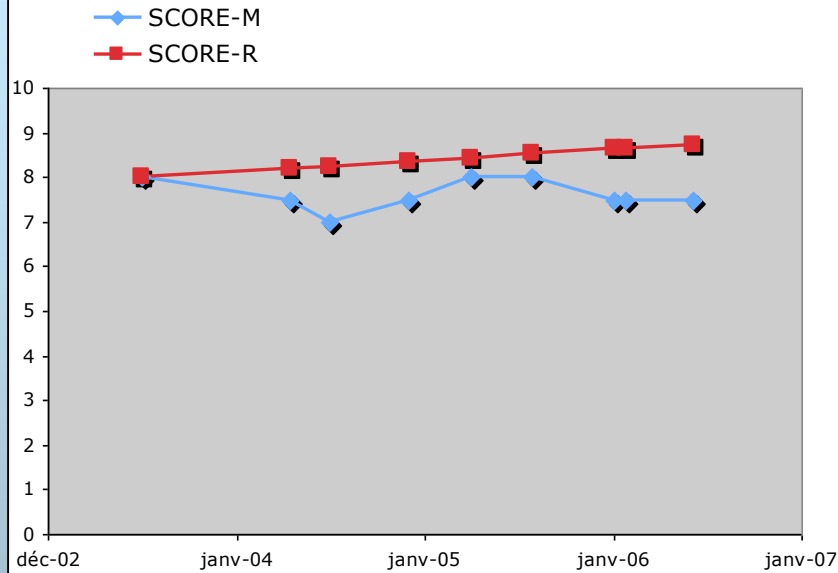
Début TT :
04/2005

comprimés

On note une nette amélioration chez cette patiente pourtant bien évoluée

Exemples de suivis SEP 6<EDDSS

DELA
Date Naissance : 12/1960
Date Diagnostic : 2002



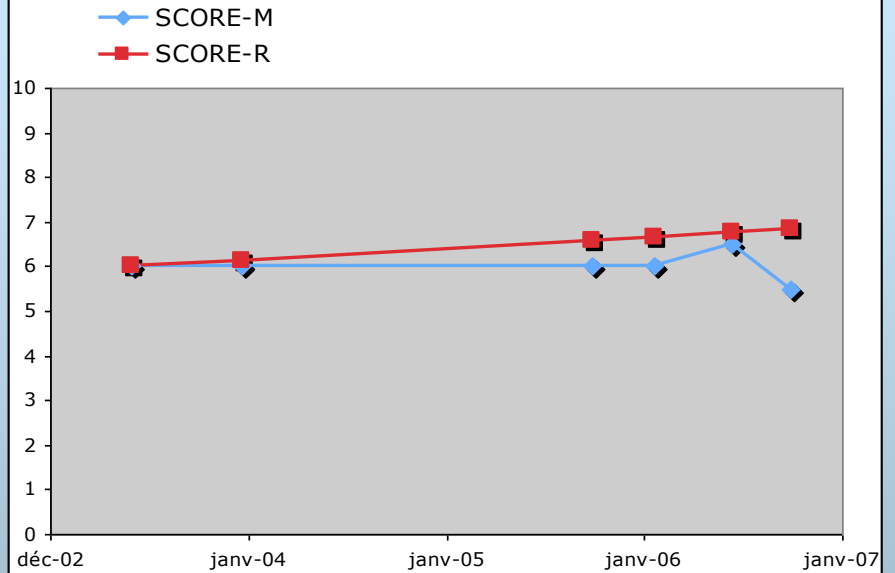
Début TT :
04/2005



comprimés

L'évolution de la SEP a été rapide depuis le diagnostic.
La thérapie n'a permis que de stabiliser.

GES
Date Naissance : 11/1969
Date Diagnostic : 01/1995



Début TT :
04/2004
12/2004

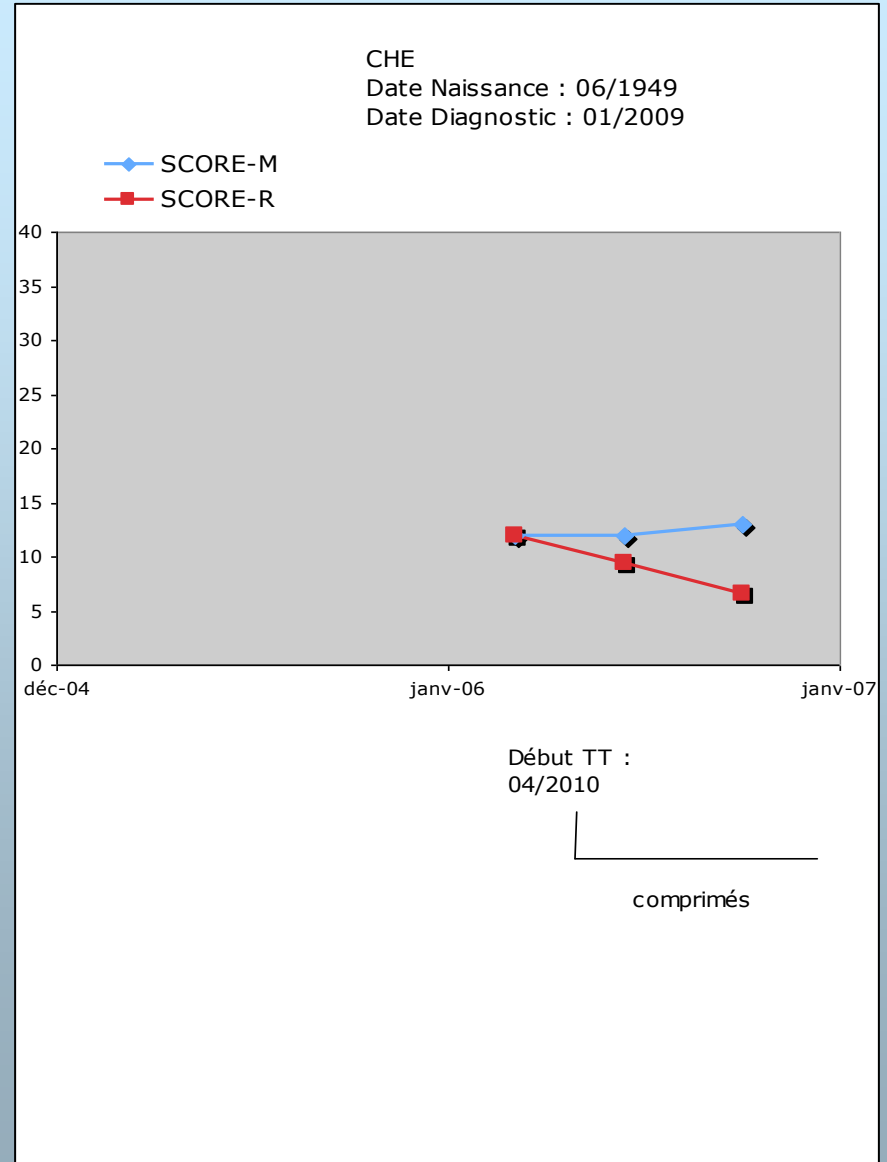
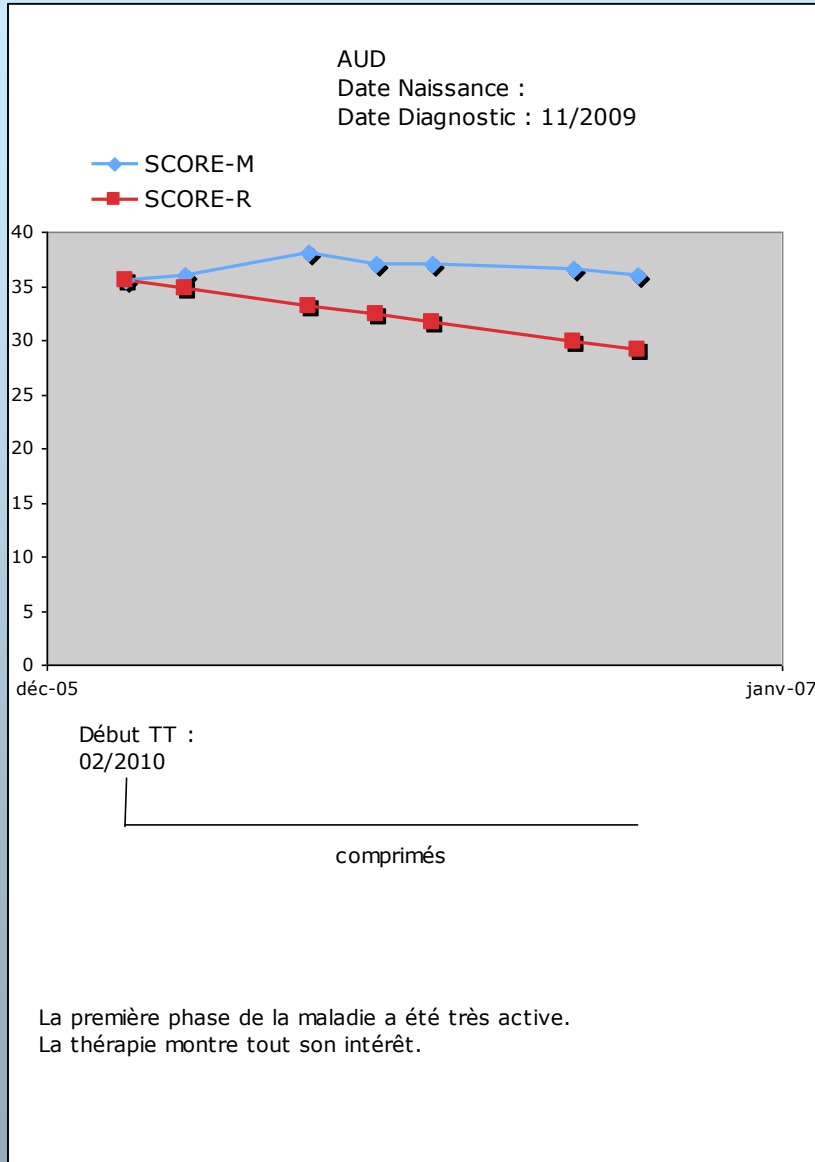


pulv

comprimés

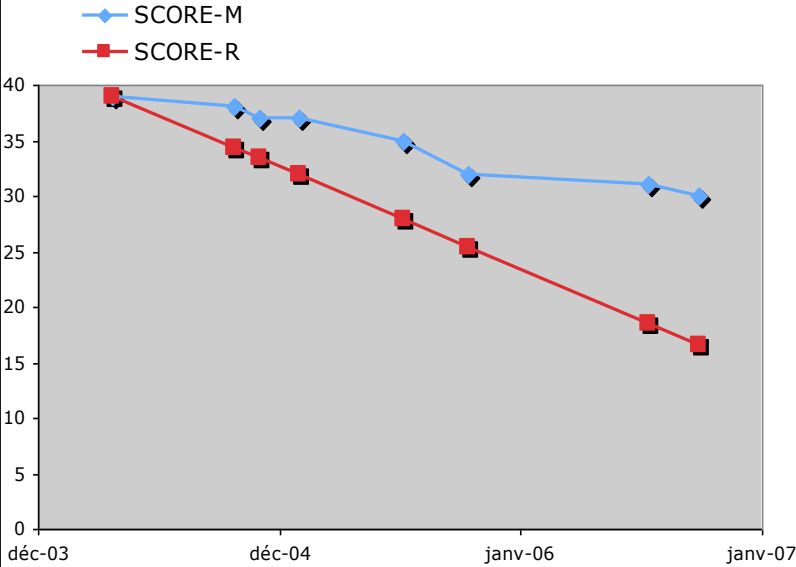
Malade en phase très évolutive.
Le suivi reste trop court pour apprécier si l'évolution va s'améliorer.

Exemples de suivis SLA



Exemples de suivis SLA

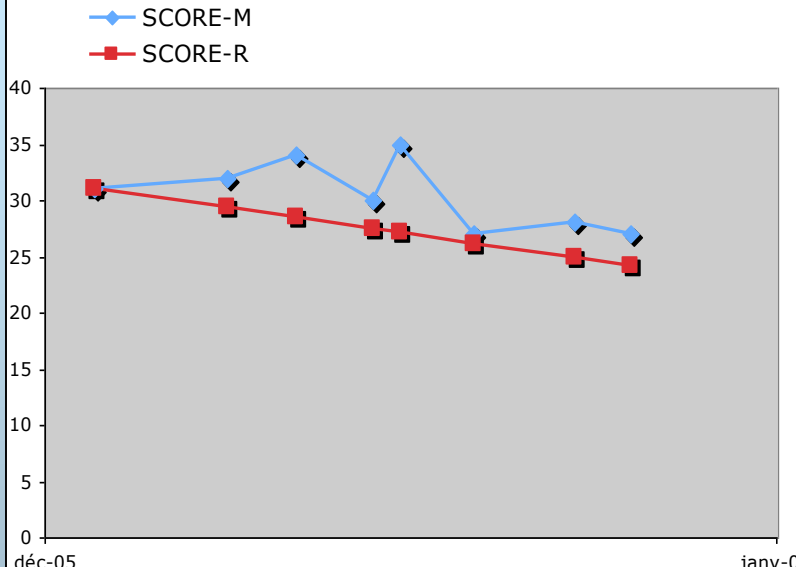
IBA
 Date Naissance : 07/1961
 Date Diagnostic : 01/2007



Début TT :
05/2008

comprimés

MAN
 Date Naissance : 09/1963
 Date Diagnostic : 03/2008



Début TT :
03/2010

comprimés