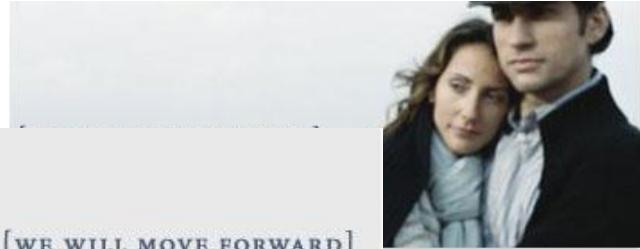


## EM/SFC

- Identifiable
- Traitable
- Finançable



Gordon Broderick, Ph. D.

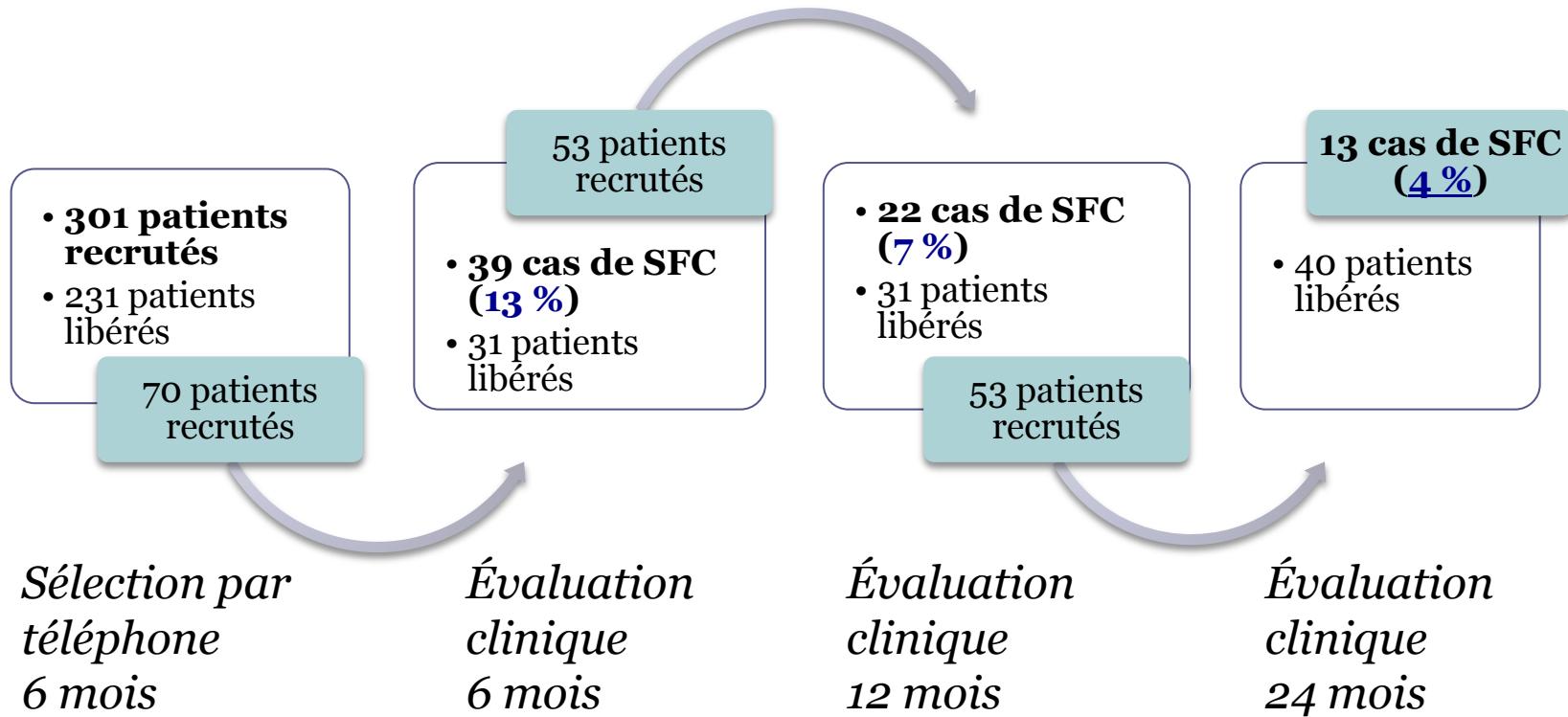
\* CFIDS Association of America

Professeur, Institute for Neuro-Immune Medicine, Université Nova  
Southeastern

Professeur agrégé adjoint, Faculté de médecine, Université de l'Alberta

Professeur agrégé bénévole, Faculté de médecine, Université de Miami

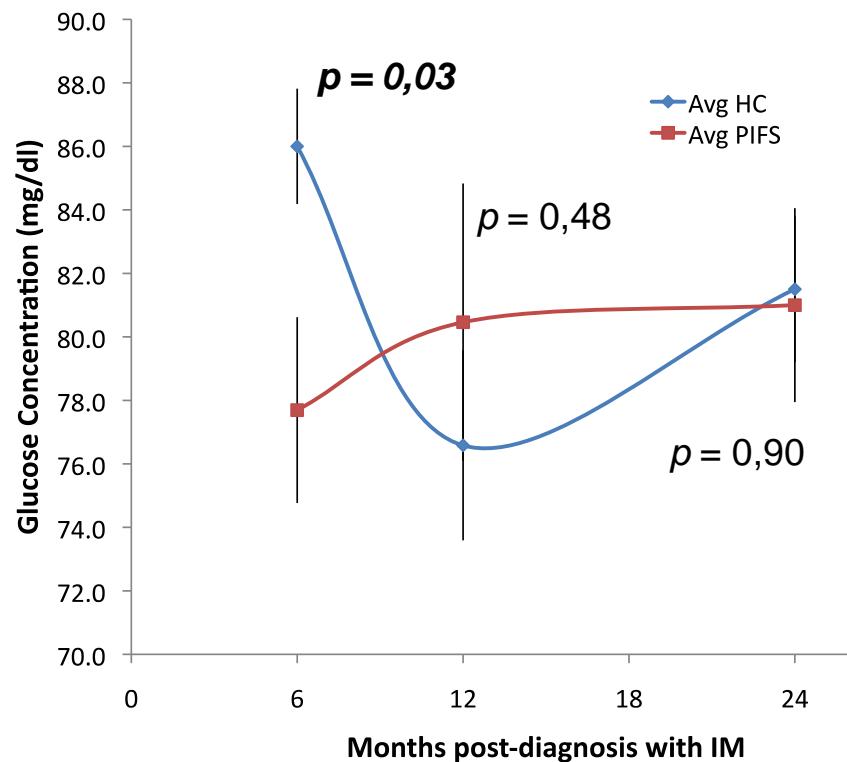
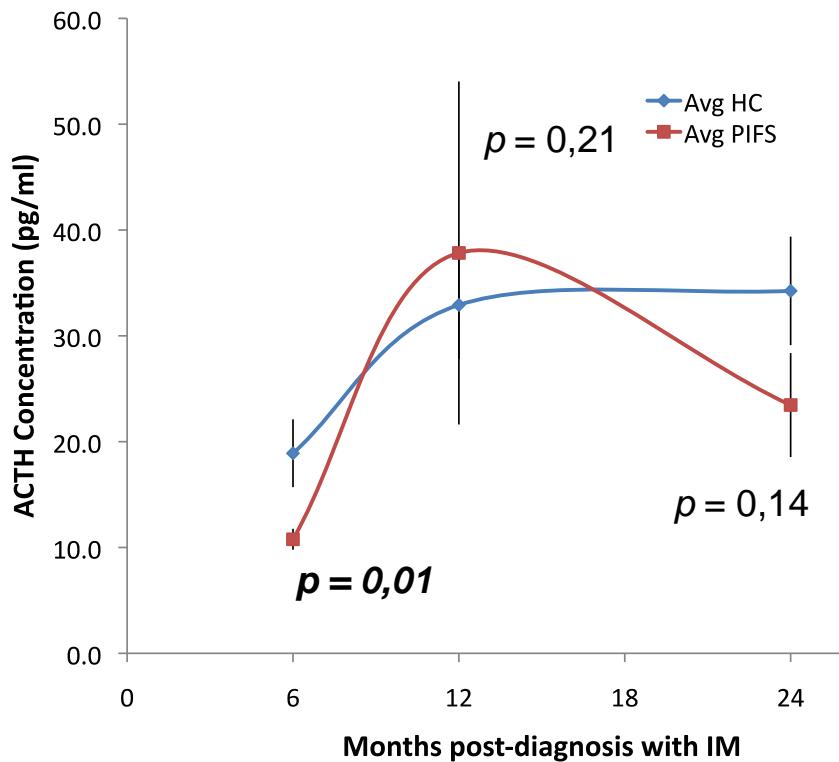
# Regard prospectif sur la mononucléose



- Critères d'exclusion de Fukuda (1994)
- Définition de cas, examen de cas en insu, Jason (2006)

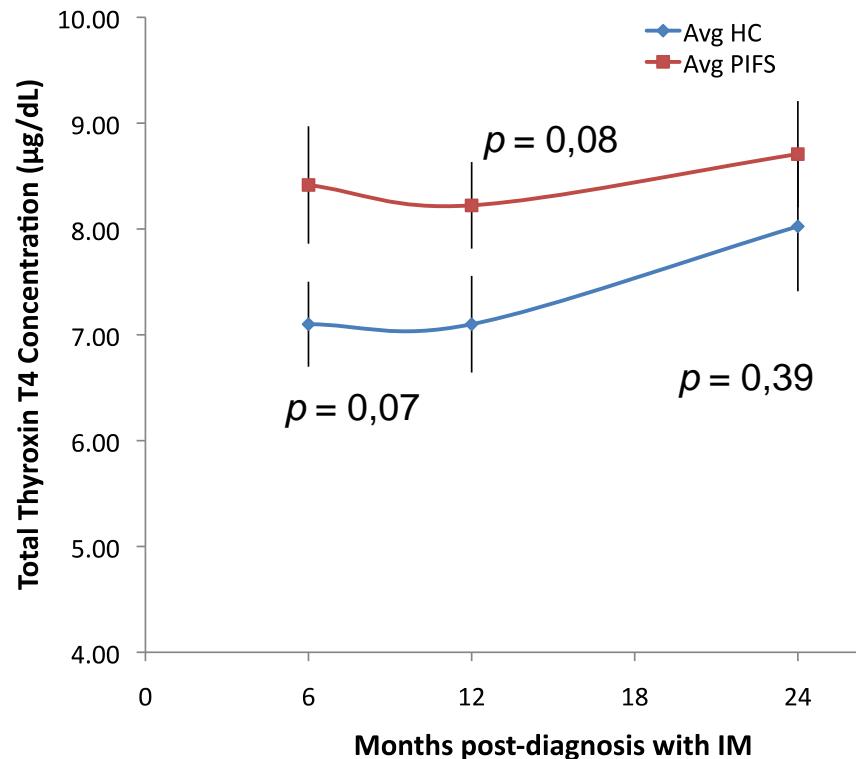
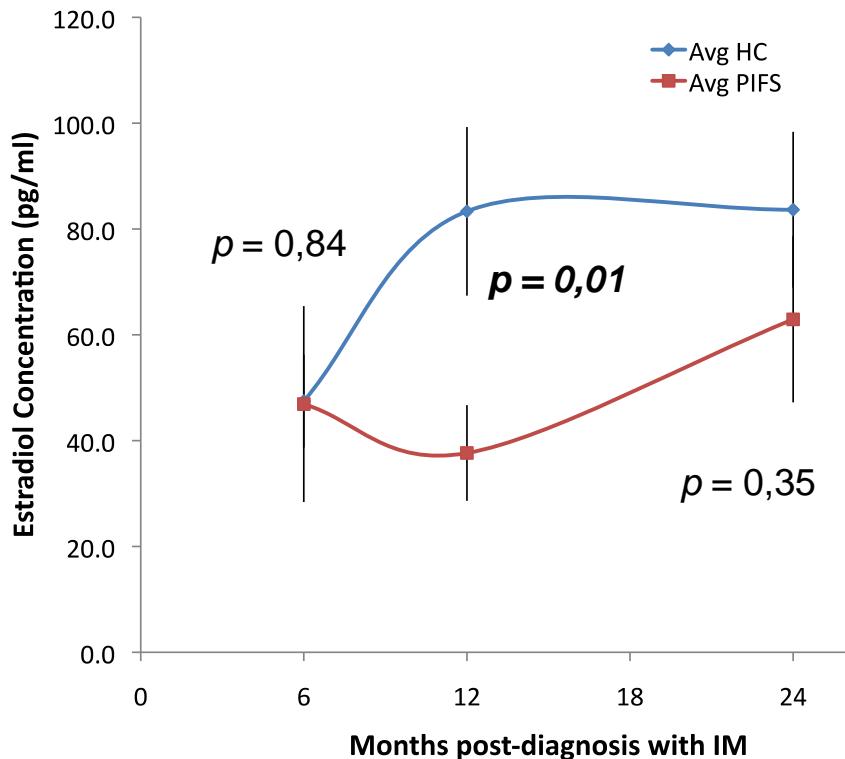
# Possibilités de détection précoce

À six mois, après un diagnostic de mononucléose infectieuse (MI)



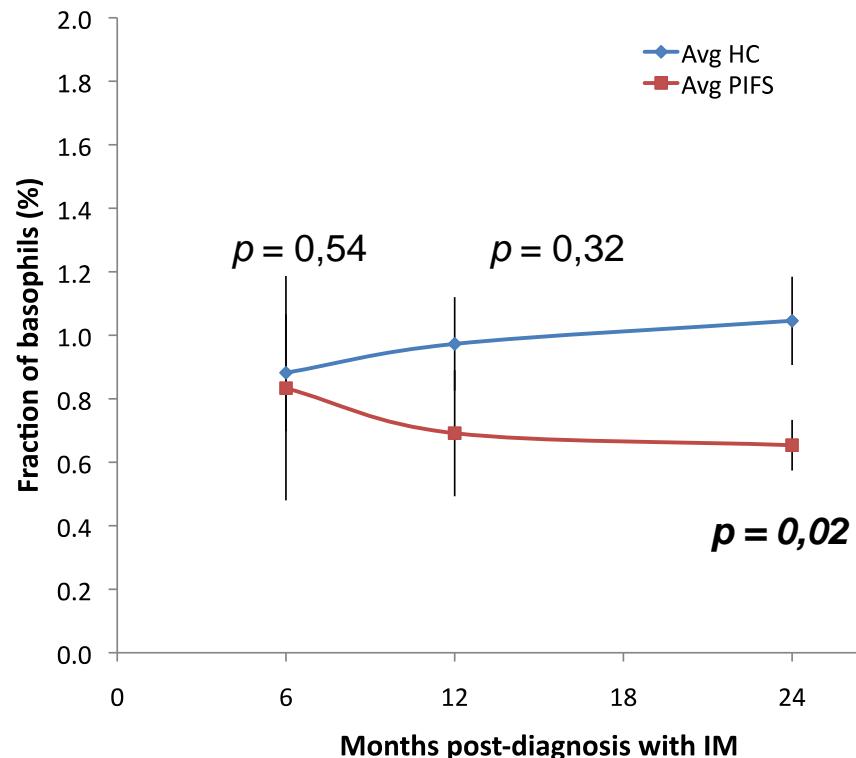
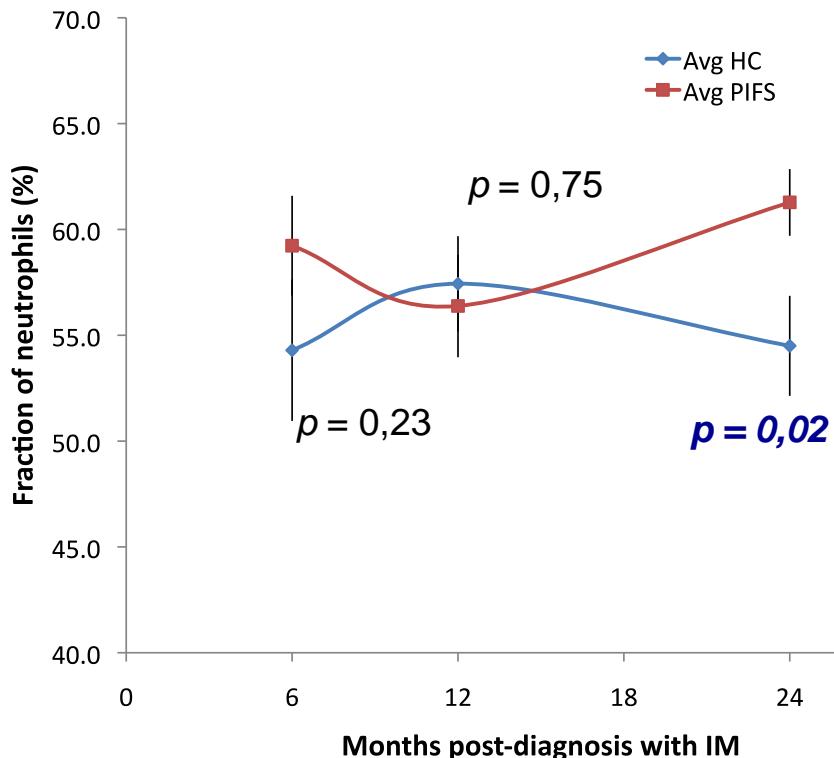
# Possibilités de détection précoce

À 12 mois



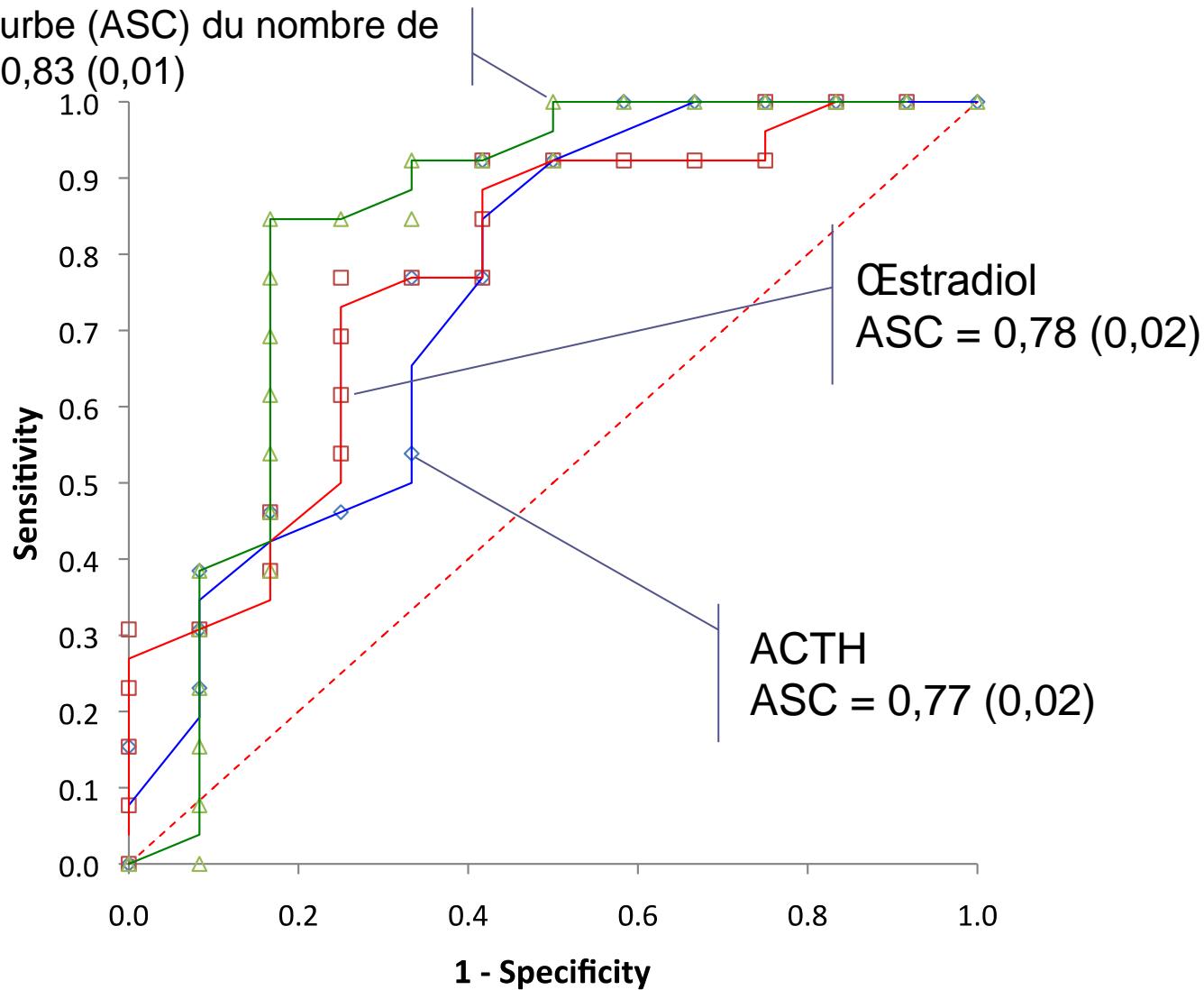
# Possibilités de détection précoce

À 24 mois

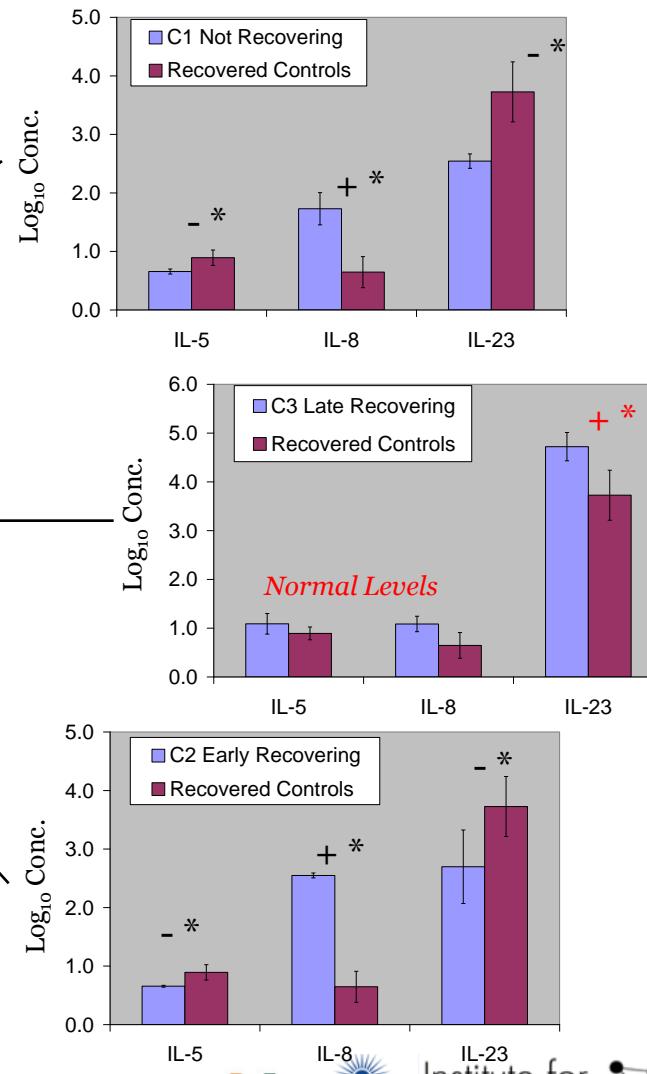
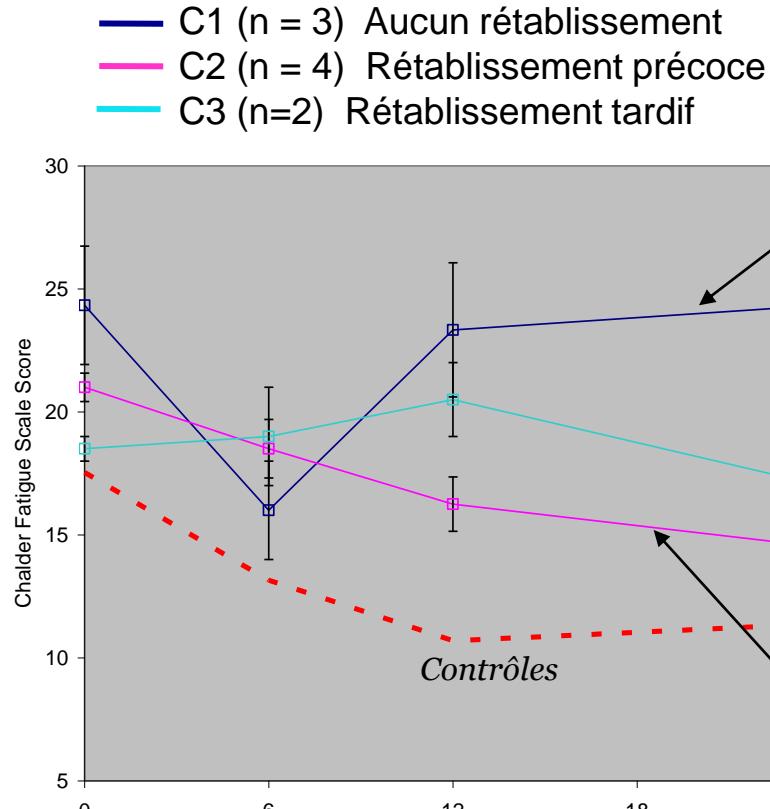


# De simples marqueurs?

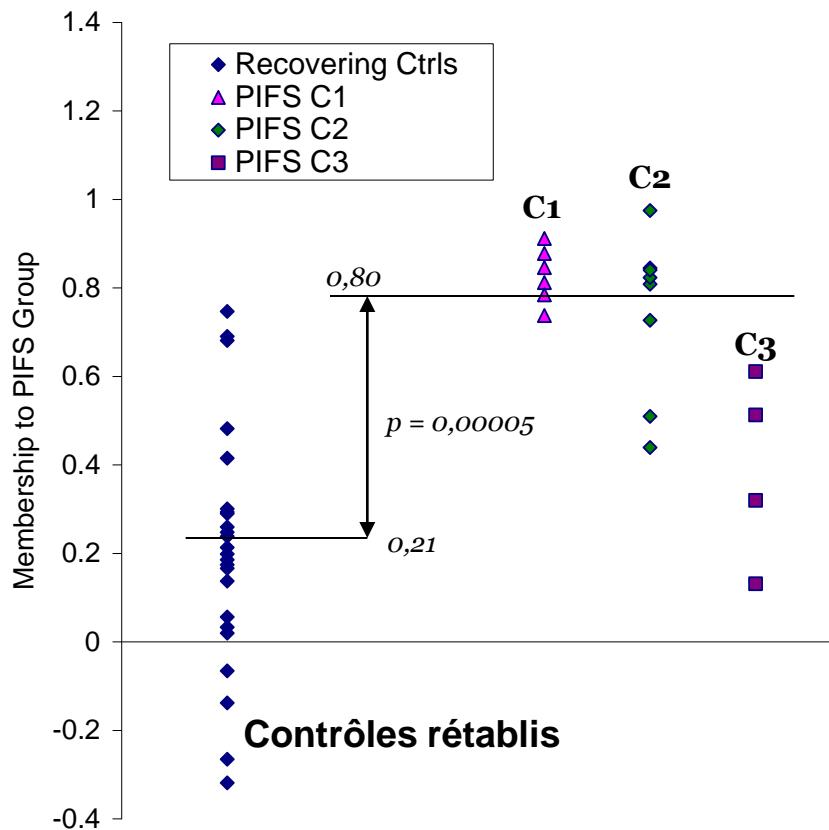
Aire sous la courbe (ASC) du nombre de neutrophiles = 0,83 (0,01)



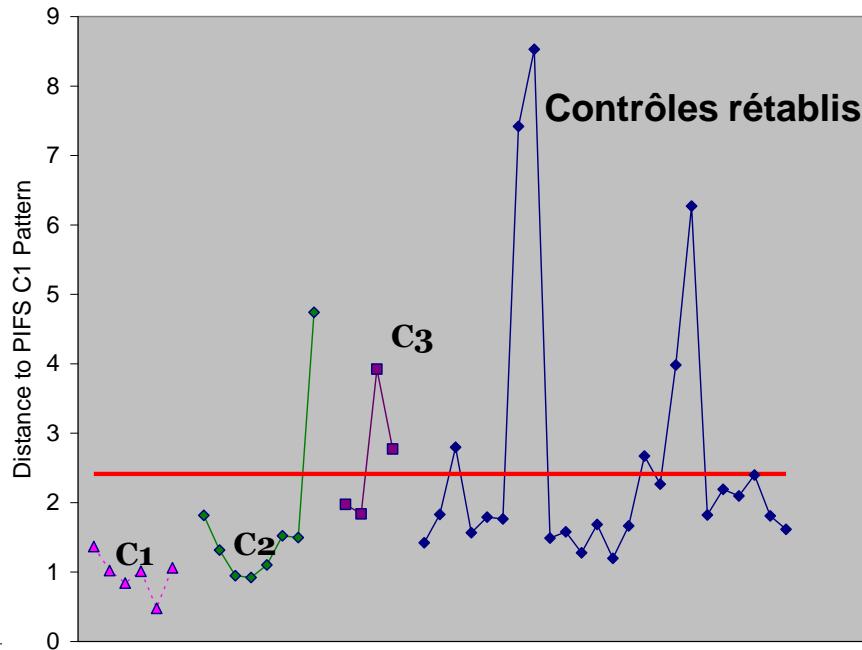
# Changement de signaux immunitaires



# Ajout de contexte

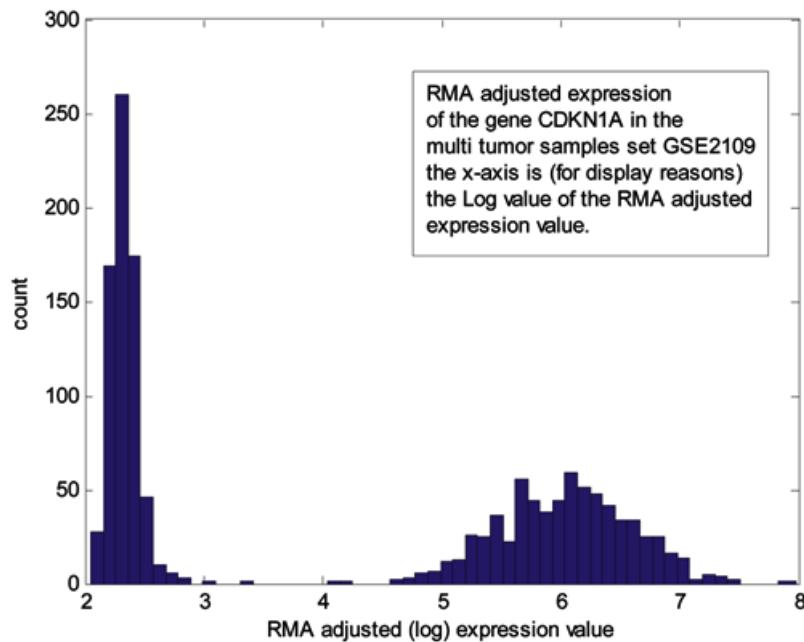


IL-6 et IFNg améliorent la séparation



C3 beaucoup plus semblables

# Poussons l'analyse plus loin

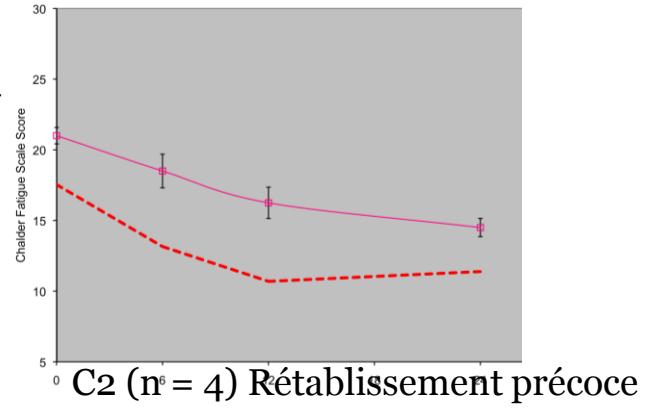
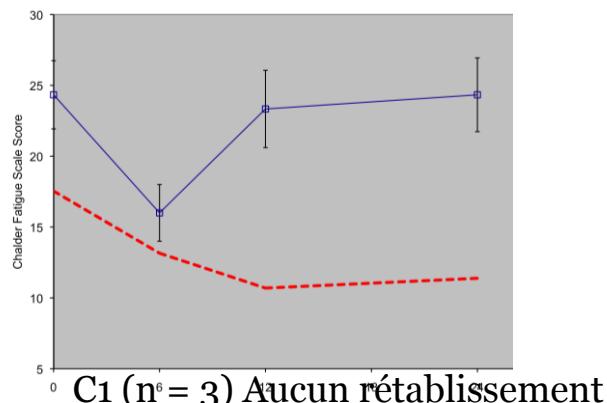
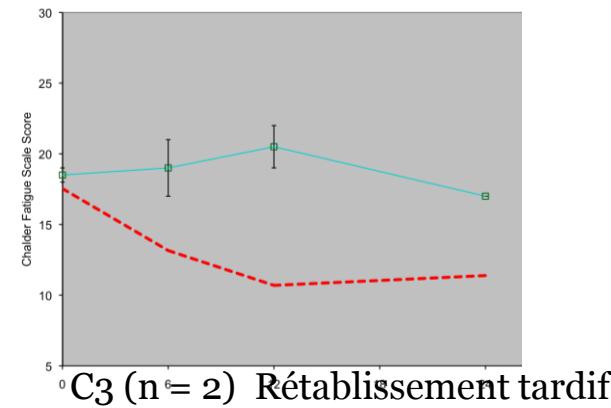
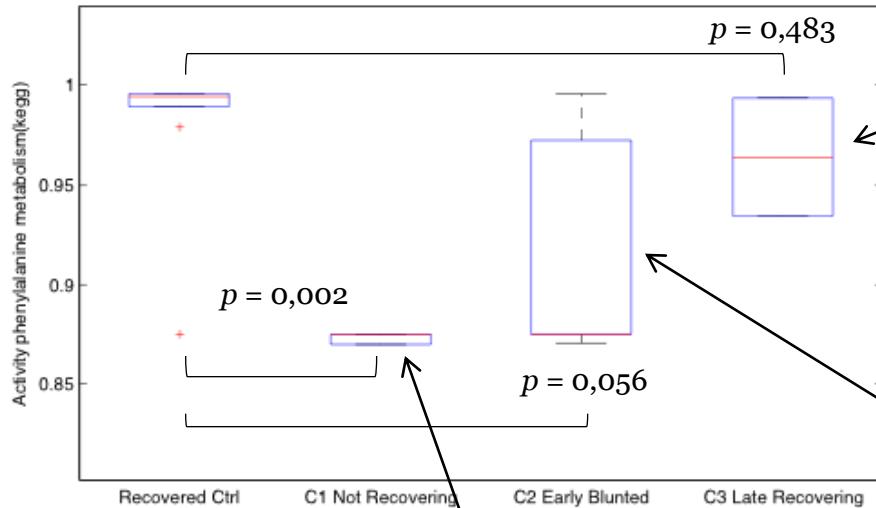


- Faire correspondre chaque gène à un état (régulé à la hausse/régulé à la baisse) *dans chaque échantillon distinct*
- Modéliser les valeurs d'expression à un mélange de distributions gamma

<sup>1</sup> Efroni S, Schaefer CF, Buetow KH. Identification of key processes underlying cancer phenotypes using biologic pathway analysis. PLoS One. 2007 May 9;2(5):e425.

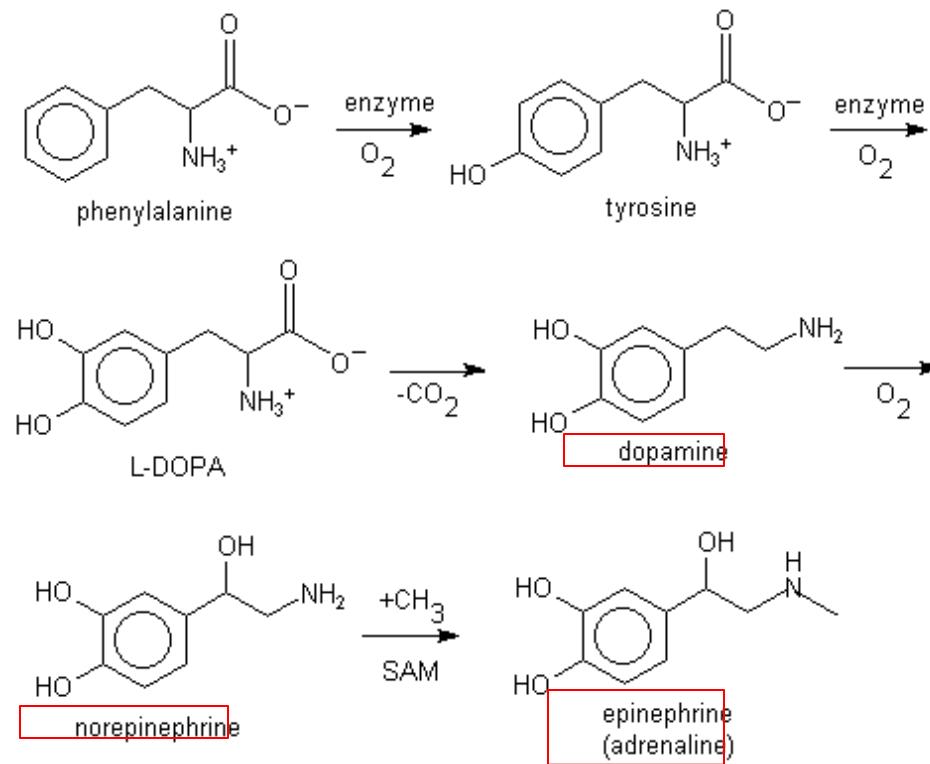
# Évolution de la maladie au niveau de la voie

## Métabolisme de la phénylalanine

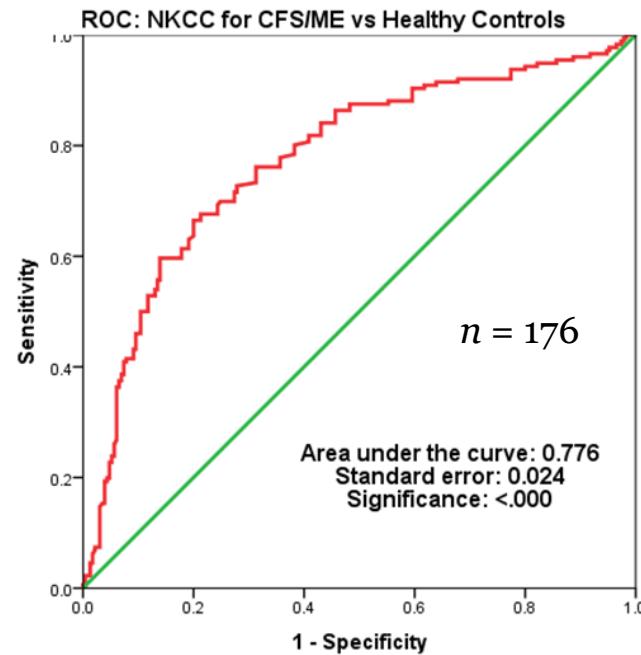
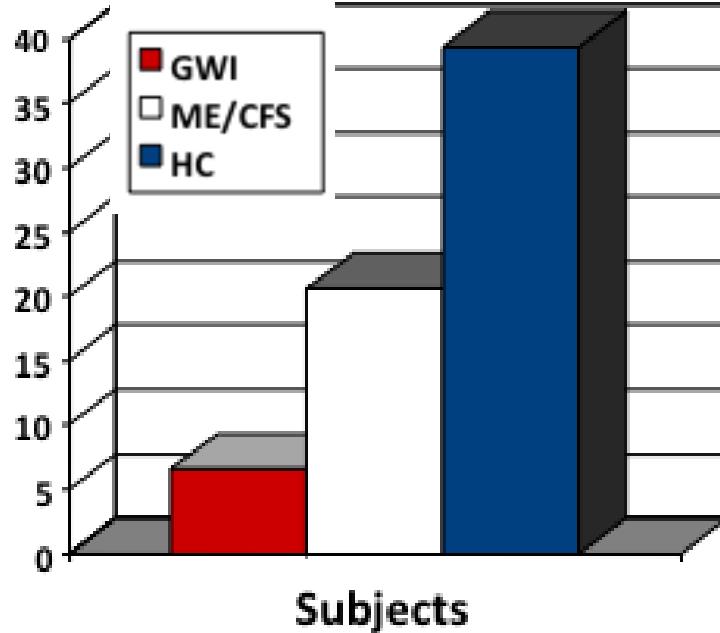


# Gros plan sur la phénylalanine

- Acide aminé essentiel dans la production de la L-DOPA, qui est ensuite convertie en dopamine, en noradrénaline et en adrénaline.



# Changements de fonction



- La cytotoxicité des cellules tueuses naturelles (NK) a fortement baissé chez les sujets atteints de SFC/EM (également le syndrome de la guerre du Golfe [SGG])
- Offre un biomarqueur mécanique crédible

Fletcher MA, et al. (2010) Biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome: Evaluation of Natural Killer Cell Function and Dipeptidyl Peptidase IV/CD26. PLoS ONE 5(5): e10817. doi:10.1371/journal.pone.0010817

# Traitements possibles : ciblage des lymphocytes B

OPEN  ACCESS Freely available online



## Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study

Øystein Fluge<sup>1\*</sup>, Ove Bruland<sup>1,2</sup>, Kristin Risa<sup>1</sup>, Anette Storstein<sup>3</sup>, Einar K. Kristoffersen<sup>4</sup>, Dipak Sapkota<sup>1</sup>, Halvor Næss<sup>3</sup>, Olav Dahl<sup>1,5</sup>, Harald Nyland<sup>3</sup>, Olav Mella<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Department of Oncology and Medical Physics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, <sup>2</sup> Department of Medical Genetics and Molecular Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, <sup>3</sup> Department of Neurology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway, <sup>4</sup> Department of Immunology and Transfusion Medicine, Haukeland University Hospital, and The Gade Institute, University of Bergen, Bergen, Norway, <sup>5</sup> Institute of Internal Medicine, Section of Oncology, University of Bergen, Bergen, Norway

(2011)

- Étude de phase II à double insu et contrôlée par placebo : n = 30 patients atteints d'EM/SFC
- Administration aléatoire de rituximab à raison de 500 mg/m<sup>2</sup> ou d'une solution saline, deux fois à deux semaines d'intervalle, avec un suivi à 12 mois.
- Chez **10 des 15 patients** (67 %) traités par le rituximab, on a observé une réduction de la fatigue, comparativement aux 2 patients (13 %) traités par placebo ( $p = 0,003$ ).

# Traitements possibles : ciblage de la fonction NK

OPEN  ACCESS Freely available online

 PLoS one

## A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Clinical Trial of the TLR-3 Agonist Rintatolimod in Severe Cases of Chronic Fatigue Syndrome

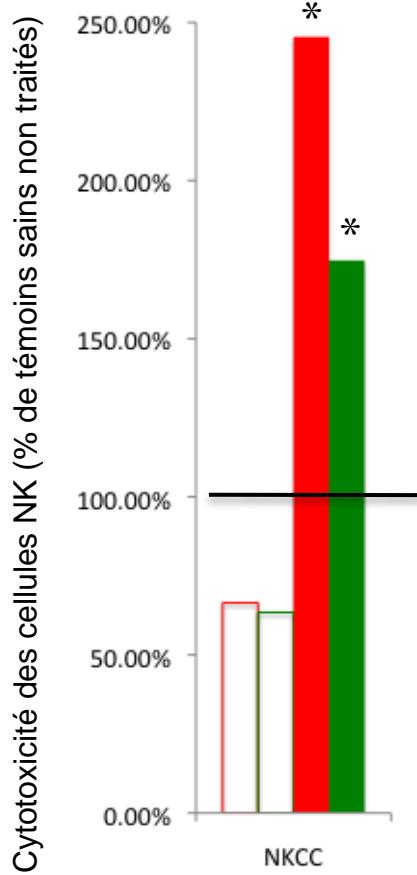
David R. Strayer<sup>1\*</sup>, William A. Carter<sup>1</sup>, Bruce C. Stouch<sup>2</sup>, Staci R. Stevens<sup>3</sup>, Lucinda Bateman<sup>4</sup>, Paul J. Cimoch<sup>5</sup>, Charles W. Lapp<sup>6</sup>, Daniel L. Peterson<sup>7</sup>, the Chronic Fatigue Syndrome AMP-516 Study Group<sup>1</sup>, William M. Mitchell<sup>8\*</sup>

<sup>1</sup> Hemispherx Biopharma, Inc., Philadelphia, Pennsylvania, United States of America, <sup>2</sup> BCS Consulting, Philadelphia, Pennsylvania, United States of America, <sup>3</sup> University of the Pacific, Stockton, California, United States of America, <sup>4</sup> Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake City, Utah, United States of America, <sup>5</sup> Center for Special Immunology, Fountain Valley, California, United States of America, <sup>6</sup> Hunter-Hopkins Center, Charlotte, North Carolina, United States of America, <sup>7</sup> Sierra Internal Medicine Associates, Incline Village, Nevada, United States of America, <sup>8</sup> Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, United States of America

(2012)

- Étude de phase III multicentrique (12), à double insu et contrôlée par placebo : n = 117 patients atteints d'EM/SFC.
- Critère d'évaluation principal : tolérance à l'effort (temps nécessaire pour atteindre l'effort maximal).
- Administration aléatoire de rintatolimod ou de solution saline, à raison de 200 mg par voie intraveineuse, deux fois par semaine.
- Amélioration de la tolérance à l'effort (> 25 %) par un facteur de 1,9 chez les patients traités.

# Traitements possibles : et plus encore...



## Ciblage des cellules NK par des cytokines :

- L'IL-15 exogène produit un rétablissement important de l'activité cytotoxique des cellules NK *in vitro* et de l'expression des lymphocytes CD26 dans l'EM/SFC et le SGG.
- Preuve préliminaire du rétablissement des profils de signalisation des cytokines.
- Des propositions d'études précliniques et de phase I/II à l'intention des organismes de financement fédéraux américains sont en cours de préparation.

# Financement : un enjeu de santé publique reconnu

Bourses de recherche sur l'EM/SFC accordées depuis 1998 :

- Office of Research on Women's Health (ORWH)
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID),
- National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS),
- National Institute for Diabetes and Digestive Diseases (NIDDK)
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)

En 2011, le **département de la Défense des États-Unis** a ajouté à son programme de recherche médicale évaluée par les pairs l'EM/SFC comme thème de recherche pouvant bénéficier d'un financement; 750 000 \$ sur trois ans.

Prolongation accordée NIH R01 (Katz, Jason, Stewart et Broderick)

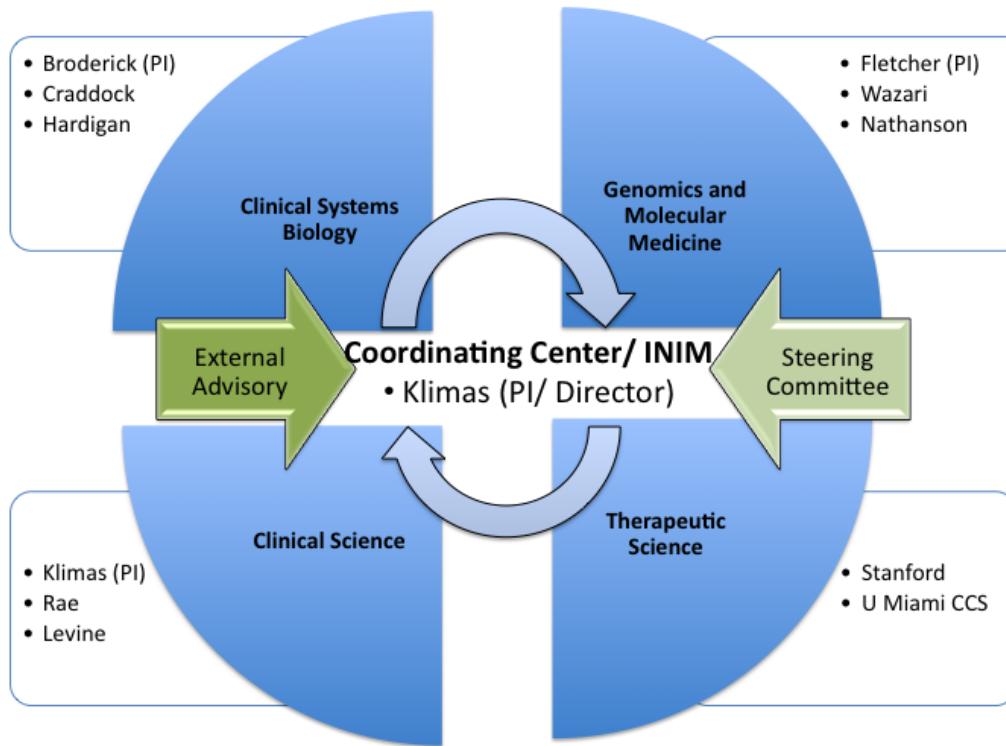
# Regard vers l'avenir

Selon les données probantes, l'utilisation de marqueurs sanguins permet :

- d'établir un diagnostic fondé sur la signalisation et la fonction immunitaires;
- de réaliser des épreuves de détection fondées sur l'expertise dans le domaine de l'immunité et de l'endocrinologie;
- d'explorer des pistes d'intervention précoce pouvant mener à des résultats durables.

Des outils/protocoles deviennent disponibles pour permettre à l'ASPC d'assurer une meilleure surveillance de cette maladie et de son évolution (étude longitudinale).

# Masse critique : Intégration des disciplines



- Les efforts sont centrés sur la mise en valeur des points forts de huit institutions (> 10 millions de dollars)
- Les modèles informatiques et expérimentaux sont *intégrés* aux essais in vitro en vue de concevoir des essais cliniques de traitement.

# Commandite

