



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com/en



ORIGINAL ARTICLE/ARTICLE ORIGINAL

Iron depletion induced by bloodletting and followed by rhEPO administration as a therapeutic strategy in progressive multiple sclerosis: A pilot, open-label study with neurophysiological measurements



Déplétion en fer induite par saignées suivie par l'administration d'EPO comme stratégie thérapeutique dans la sclérose en plaques progressive : étude pilote, ouverte avec évaluations neurophysiologiques

A. Créange^{a,b,1,*}, J.-P. Lefaucheur^{a,c,1},
M.-O. Balleyguier^d, F. Galactéros^e

^a EA 4391, université Paris-Est, Créteil, France

^b Service de neurologie, groupe hospitalier Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France

^c Service de physiologie explorations fonctionnelles, groupe hospitalier Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France

^d Laboratoire de biochimie et génétique, groupe hospitalier Henri-Mondor, AP-HP, Créteil, France

^e Unité des maladies génétiques du globule rouge, groupe Hospitalier Henri Mondor, AP-HP, Université Paris Est, Créteil, France

Received 13 May 2013; accepted 30 September 2013

Available online 26 October 2013

KEYWORDS

Axonal degeneration;
Erythropoietin;
Excitability;
Iron;
Multiple sclerosis;
Progression

Summary

Objectives. – To evaluate the concept that iron depletion (ID) induced by bloodletting and followed by recombinant human erythropoietin (rhEPO) administration could be a therapeutic strategy in progressive multiple sclerosis (PMS) and that it could be assessed by neurophysiological measurements.

* Corresponding author. Service de neurologie, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France. E-mail address: alain.creange@hmn.aphp.fr (A. Créange).

¹ These authors equally contributed.

Patients and methods. – In four patients with PMS, bloodletting was performed until ID was induced, and then rhEPO was administered (300 UI/kg/week). The changes induced by the treatment were assessed by clinical scores, biological tests, and neurophysiological study of cortical excitability using transcranial magnetic stimulation techniques.

Results. – The treatment was well tolerated except for muscle cramps and one popliteal vein thrombosis in a patient confined to chair. ID was obtained within 28 weeks and was associated with endogenous production of EPO. No bloodletting was further required during a six-month period after introduction of rhEPO. At the end of the follow-up (up to one year), fatigue and walking capacities tended to improve in two patients. Neurophysiological changes were characterized by an increased cortical excitability, including a decrease of motor thresholds and an enhancement of intracortical facilitation and cerebellothalamocortical inhibition.

Conclusions. – The combined ID-rhEPO therapy could authorize a prolonged administration of rhEPO in PMS patients, able to modify cortical excitability of the glutamatergic and gabaergic circuits. These preliminary data are encouraging to design a larger, controlled therapeutic trial to assess the value of such a strategy to improve functional symptoms in PMS patients, and maybe to prevent axonal degeneration. Neurophysiological measurements based on cortical excitability studies could provide sensitive parameters to evaluate treatment-induced changes in this context.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

Dégénérescence axonale ;
Érythropoïétine ;
Excitabilité ;
Fer ;
Sclérose en plaques

Résumé

Objectifs. – Évaluer le concept que la déplétion en fer (DF) induite par des saignées répétées et suivie par l'administration d'érythropoïétine recombinante humaine (EPO-rh) pourrait être une stratégie thérapeutique dans la sclérose en plaques progressive (SEP-P) et que ceci peut être évalué par des mesures neurophysiologiques.

Patients et méthodes. – Chez quatre patients atteints de SEP-P, des saignées ont été effectuées jusqu'à ce qu'une DF soit induite, puis l'EPO-rh a été administrée (300 UI/kg par semaine). Les changements induits par le traitement ont été évalués par des scores cliniques, des tests biologiques et l'étude neurophysiologique de l'excitabilité corticale à l'aide des techniques de stimulation magnétique transcrânienne.

Résultats. – Le traitement fut bien toléré en dehors de crampes et de la thrombose d'une veine poplitée chez un patient confiné au fauteuil. La DF a été obtenue dans un délai de 28 semaines maximum et fut associée à la production endogène d'EPO. Aucune saignée ne fut nécessaire dans les six mois suivant l'introduction de l'EPO-rh. A la fin du suivi (jusqu'à un an), la fatigue et les capacités de marche tendaient à être améliorées chez deux patients. Les changements neurophysiologiques étaient caractérisés par une augmentation de l'excitabilité corticale, incluant une diminution des seuils moteurs et une amélioration de la facilitation intracorticale et de l'inhibition cérébello-thalamocorticale.

Conclusions. – L'association thérapeutique DF-EPO-rh pourrait permettre une administration prolongée d'EPO-rh chez les patients SEP-P, capables de modifier l'excitabilité corticale des circuits glutamatergiques et gabaergiques. Ces données préliminaires sont encourageantes pour concevoir un essai thérapeutique contrôlé de plus grande ampleur, afin d'évaluer la valeur d'une telle stratégie pour améliorer les symptômes fonctionnels de patients atteints de SEP-P et peut-être de prévenir la dégénérescence axonale. Les mesures neurophysiologiques basées sur l'étude de l'excitabilité corticale pourraient fournir des paramètres sensibles pour évaluer les changements induits par le traitement dans ce contexte.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

The current concept of the natural history of multiple sclerosis (MS) refers to a combination of two phenomena underlying the two phases of MS that are an inflammatory process in the remitting phase and a neurodegenerative process in the progressive phase. The secondary progressive phase of MS is caused by axonal degeneration that follows demyelination. To date, no disease modifying drugs have been shown to have an impact on the natural course of the progressive phase.

Demyelination and oxidative stress induce morphological and physiological changes in axonal membrane properties and action potential propagation. One of the major consequences of demyelination is the intra-axonal Na⁺ overload associated with action potential initiation along the demyelinated axons. In turn, this leads to a constraint of additional energy and ATP production in the mitochondria to allow the Na⁺/K⁺ pumps to extrude the Na⁺ ions from axons and maintain transmembrane concentration gradients of Na⁺. Such additional energy may be lacking owing to concomitant oxidative stress. In case of significant energetic resource failure, Na⁺ extrusion requires an involvement of

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3082286>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3082286>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)