



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PAR LA RECHERCHE

Numéro 40
Novembre 2016

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

Tél.: 02/426.49.30
Fax: 02/426.00.70
info@fondation-charcot.org
www.fondation-charcot.org

NN 468 831 484
BE34 6760 9000 9090

© Caïra Édition | Photo: iStock
Editeur responsable: I.Bloem
Av. Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

La recherche, encore et toujours

Ce nouveau bulletin de la Fondation Charcot est consacré à la recherche biomédicale dans ses différentes phases, depuis le laboratoire jusqu'au lit du patient (Prof. Piet Stinissen) et dans le domaine plus spécifique de la sclérose en plaques (Prof. Vincent van Pesch). Il illustre la complexité et la longueur d'un travail innovant, depuis la mise au point de nouveaux outils techniques, la création de **nouveaux concepts thérapeutiques**, les tests de faisabilité dans des modèles expérimentaux animaux, et finalement les tests «grandeur nature» chez l'homme et dans les maladies humaines. Piet Stinissen rappelle fort opportunément que certains nouveaux traitements de la SEP sont des anticorps monoclonaux, dont la découverte remonte à 1975, et qui ont valu le prix Nobel de Médecine à Köhler et Milstein en 1984.

Il existe des facteurs génétiques de susceptibilité à développer la SEP qui, chacun pris séparément, n'ont pas une importance décisive, mais qui, en s'additionnant, augmentent un «score de risque génétique». Une présentation au récent congrès de Londres en septembre 2016 a pratiquement fait doubler ce nombre de **facteurs génétiques** en le portant de 110 à 200. Il faut noter que 23 % de ces facteurs génétiques sont communs à la SEP et d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn, le psoriasis, le lupus érythémateux, le diabète de l'enfant...

Durant ce même congrès, l'**importance des lymphocytes B** (B comme «bone marrow» ou moelle osseuse) dans la pathogénie de la maladie a été à nouveau soulignée alors qu'il y a une vingtaine d'années, la SEP était considérée comme uniquement due à une dérégulation des lymphocytes T (T comme thymus). Les lymphocytes B produisent des anticorps mais aussi coopèrent étroitement avec les lymphocytes T pour les activer en leur faisant reconnaître de possibles auto-antigènes. Une diminution drastique du nombre de lymphocytes B permet d'étouffer la composante inflammatoire de la SEP.

Enfin, deux nouvelles études de phase III de deux produits différents donnent une lueur d'espoir dans les formes primaires progressives (où il n'y a jamais eu de poussées) et dans les formes secondaires progressives (qui apparaissent après une période de poussées et de rémission). Elles montrent en effet une diminution statistiquement significative de la progression, de 25% environ, chez les patients recevant ces produits par comparaison à ceux recevant un placebo. C'est la première fois que de tels résultats sont obtenus après de nombreuses études négatives. Ils doivent être confirmés, en particulier au-delà des 2 ans de durée de ces études, mais ils représentent d'ores et déjà un **nouvel espoir et une éventuelle percée thérapeutique**.

Prof. Christian Sindic
Président



RECHERCHE

Un parcours semé d'embûches

Entre une découverte scientifique et son application chez les patients, il reste un long chemin à parcourir. Il est donc non seulement crucial de continuer à investir dans la recherche fondamentale, mais aussi de veiller à une bonne communication entre les scientifiques et les patients atteints de la SEP.

Quiconque suit les médias aura remarqué que, ces dernières années, de grands progrès ont été accomplis dans le traitement de maladies telles que les infections, le cancer, le rhumatisme, la SEP... Beaucoup de ces nouveaux traitements sont le résultat de nombreuses années de travail et de grandes avancées dans nos connaissances biomédicales. Ils ont également été possibles grâce aux nouvelles technologies qui permettent d'observer les processus des maladies au plus petit niveau, c'est-à-dire cellulaire et moléculaire. Il est nécessaire d'étudier d'abord ces processus dans leurs moindres détails afin d'ouvrir des pistes qui permettront de développer de nouveaux traitements.

De la table du labo jusqu'au lit du patient

Cependant, il est fréquent que ces mêmes médias rapportent de nouvelles avancées scientifiques qui n'entraînent aucune amélioration des traitements. Pourquoi? Parce qu'il reste un long chemin à parcourir entre une découverte scientifique et son application chez les patients, ou comme on dit «de la paille au lit du malade». Il s'agit là d'un processus complexe qui ne se déroule pas toujours comme prévu. Cette imprévisibilité est typique de la recherche scientifique – qui consiste à ouvrir des voies inconnues – mais souvent mal comprise du grand public. C'est particulièrement vrai des patients et de leur entourage, qui nourrissent des attentes bien légitimes.

Si nous voulons influencer efficacement un processus pathologique, nous devons étudier tous les aspects de la maladie. C'est pour cette raison qu'il faut déterminer pourquoi, chez les personnes atteintes de SEP, le système immunitaire et le cerveau ne fonctionnent pas comme ils le devraient afin de mieux comprendre les dégâts que cause le système immunitaire dans le tissu cérébral. Dans le labo, nous examinons ce qui arrive au patient. Nous étudions en détail les cellules du système immunitaire ainsi que les molécules qui assurent la communication entre les cellules immunitaires et le cerveau. Pour ce faire, nous utilisons des appareils complexes afin d'analyser individuellement les cellules et les molécules et nous faisons appel à de nombreux spécialistes – en biomédecine, en biologie, en biochimie, mais aussi des ingénieurs, des physiciens et des statisticiens – pour traiter ces informations et leur donner

un sens. Et surtout, il y a les informations fournies par les médecins et le lien avec les données en provenance des patients. C'est pourquoi il est si important d'avoir de bonnes biobanques de tissus de patients.

Un long chemin

Lorsque nous avons identifié un facteur dans la maladie, nous cherchons comment l'enrayer. Ainsi, des protéines ont été identifiées qui, dans le cadre de la SEP, jouent un rôle néfaste dans les processus immunitaires. L'étape suivante est de trouver comment contrer l'effet de ces protéines. Pour ce faire, on utilise de plus en plus des produits biologiques tels que les anticorps. Afin de vérifier si ces anticorps ont les effets souhaités, on commence par les tester en laboratoire avec des cellules ou des tissus en provenance de patients. Si le résultat est positif, une communication est faite à la communauté scientifique par l'intermédiaire d'une publication dans une revue scientifique. Il arrive que les médias s'en emparent et annoncent une avancée médicale très prometteuse. Par contre, il faudra encore du temps pour obtenir un nouveau médicament et il y a «loin de la coupe aux lèvres».

Ensuite, on teste les médicaments potentiels sur des animaux. Il faut en effet vérifier si le produit a également des effets positifs dans des organismes complexes, et surtout s'il n'a pas d'effets indésirables, avant d'en autoriser l'usage chez les patients. Or, la SEP n'existe pas chez les animaux. Les recherches sont donc effectuées sur des rats ou des souris chez lesquels on a créé une maladie semblable à la SEP. Il existe ainsi plusieurs modèles animaux artificiels. L'inconvénient, c'est qu'aucun de ces modèles animaux ne reproduit tous les aspects de la maladie, et par conséquent de nombreux produits actifs chez les animaux peuvent ne pas l'être chez les patients. Pour l'instant, les scientifiques cherchent des modèles qui permettent de mieux prédire l'efficacité d'un médicament.

Lorsque les essais sur les animaux sont satisfaisants, on passe du laboratoire à la clinique. C'est au cours de cette phase que la recherche clinique est effectuée sur un médicament expérimental. Ces recherches coûtent très cher et sont le plus souvent financées par l'industrie. Des essais sont d'abord effectués sur un petit groupe de personnes (phase 1) afin de déterminer si le produit est sans danger. Ensuite (phase 2), son



“ Si nous voulons influencer efficacement un processus pathologique, nous devons étudier tous les aspects de la maladie.

© iStock

efficacité est évaluée sur un groupe de personnes plus important. Enfin, une étude à grande échelle (phase 3) est menée à divers endroits dans le monde afin de confirmer les résultats chez un grand nombre de patients. Même à ce stade, le résultat peut être décevant. Il est fréquent que des résultats positifs en phase 2 ne soient pas confirmés en phase 3. Près de 90% des médicaments qui atteignent le stade clinique ne franchissent pas cette étape. Ce n'est que lorsque le résultat de la phase 3 est favorable qu'un médicament (une fois que l'autorisation officielle a été délivrée) peut être utilisé chez les patients. Pour cette raison, on cherche aussi à rendre plus performantes les méthodes de recherche clinique.

Alimenter le « pipeline »

Le chemin qui mène de la découverte scientifique à la nouvelle application médicale est donc long, complexe et semé d'embûches. Il a fallu du temps pour mettre au point les anticorps monoclonaux qu'on utilise aujourd'hui pour traiter entre autres la SEP et les rhumatismes. Développée dans les années 80, puis mise au point, cette technologie a entraîné un « boom » dans le domaine des nouveaux médicaments biologiques.

Compte tenu du fait que les nouveaux produits actuellement en cours d'essai clinique mettent beaucoup de temps à sortir du laboratoire, il est essentiel de continuer à alimenter le « pipeline », et donc crucial de continuer à investir dans la recherche fondamentale. Les connaissances acquises aujourd'hui formeront la base des médicaments de demain, peut-être même dans de nombreuses années. Nous devons investir dans la formation de jeunes chercheurs qui effectueront ce travail essentiel dans le cadre d'une coopération internationale. Je suis convaincu que la recherche fondamentale soutenue par la Fondation Charcot dans les domaines de la génétique, de

l'immunologie, de la neurologie, de la nutrition, du mouvement et du microbiome mènera à des découvertes qui formeront la base de nouveaux concepts thérapeutiques pour soigner la SEP.

Mais il est tout aussi important que la communication entre les scientifiques et les patients atteints de SEP soit bonne, afin que nous puissions apprendre les uns des autres et déterminer les progrès réalisés en recherche. Une initiative telle que la table ronde sur la SEP organisée depuis plusieurs années déjà par MS Network Limburg montre que la collaboration entre les patients, les thérapeutes, les médecins et les chercheurs est indispensable si nous voulons trouver ensemble de nouvelles solutions à la SEP.

Prof. Piet Stinissen

Président, MS Network Limburg

Doyen de la Faculté de médecine et des sciences de la vie, Université de Hasselt

**DÉCOUVREZ NOTRE
NOUVEAU SITE WEB**



www.fondation-charcot.org

VOUS Y TROUVEREZ:

- L'actualité de la Fondation Charcot
- Le détail de toutes les recherches subsidiées par le Fonds Charcot
- Le livre «SEP, maladie, espoir et réalité», informations sur la maladie
- Des informations générales sur la Fondation et son fonctionnement
- Comment nous aider
- Des liens utiles

Avec le soutien de:



**Suivez-nous
sur Facebook**



ACTUALITÉS

La recherche en sclérose en plaques : où en est-on?

La recherche en sclérose en plaques (SEP) est très active, comme en témoignent le foisonnement de communications dans les congrès nationaux et internationaux ainsi que le nombre de publications concernant cette maladie. Cet article a pour but d'illustrer brièvement certaines avancées récentes dans ce domaine.

1. Facteurs génétiques

Une étude génétique récente allemande a identifié plusieurs nouveaux variants génétiques, dont l'un est proche d'un gène appelé SHMT1, qui intervient dans des modifications chimiques de notre ADN. Il s'agit d'une découverte importante qui confirme le lien crucial entre la susceptibilité génétique et les facteurs environnementaux. En Belgique, l'équipe du Prof. An Goris a pu montrer que ces variants génétiques sont corrélés à certaines caractéristiques cliniques de la maladie, telles que le taux de poussée annuel et la survenue plus rapide de poussées ultérieures après le début de la maladie. Cette année, pour la première fois, un gène (NR1H3) a été identifié comme impliqué dans les formes familiales de sclérose en plaques d'évolution progressive. L'étude des fonctions de ce gène pourrait donner des pistes thérapeutiques dans le futur.

2. Immunologie

Il est depuis longtemps connu que 95% des personnes atteintes de SEP ont une réponse immunitaire détectable dans le liquide céphalo-rachidien, sous formes d'immunoglobulines G oligoclonales spécifiques. Une étude récente a montré que certains auto-antigènes étaient des protéines intracellulaires, indiquant que la réponse immunitaire dans la SEP est en partie secondaire à la destruction cellulaire. Une publication prestigieuse récente montre que les microARNs sont impliqués dans le dysfonctionnement des cellules T régulatrices. Les microARNs sont des molécules de petite taille qui jouent un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques. Ils pourraient être des biomarqueurs ou même des agents thérapeutiques potentiels dans le futur.

3. Traitements en cours d'étude

a) Sur des modèles animaux

Le traitement par un anticorps anti-sémaphorine atténue l'encéphalomyélite expérimentale chez l'animal (un modèle animal relativement proche de la SEP), favorise la remyélinisation et la migration des précurseurs des oligodendrocytes (cellules qui produisent la myéline) vers les lésions. Un anticorps (le glunomab) bloquant une protéine particulière située à la surface interne des vaisseaux sanguins du cerveau, empêche la migration des cellules sanguines inflammatoires à travers la paroi de ces vaisseaux et atténue la maladie chez l'animal. C'est la paroi de ces vaisseaux qui constitue la barrière hémato-encéphalique et qui est ainsi rendue moins perméable.

**UN LEGS EN FAVEUR DE
LA FONDATION CHARCOT
POUR FAIRE AVANCER
LA RECHERCHE CONTRE
LA SCLÉROSE EN PLAQUES**



En prévoyant la Fondation Charcot dans votre testament, vous saurez que votre influence perdurera dans le futur. Les progrès sont considérables, de nouveaux médicaments apparaissent et de nouvelles pistes prometteuses s'ouvrent aux chercheurs. La recherche a besoin de votre générosité.

UN LEGS PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE. PENSEZ-Y!

Que vous ayez des héritiers ou pas, vous pouvez prévoir un legs ou une donation pour soutenir la recherche. Plusieurs formules de legs existent. Pour plus d'information, contactez votre notaire ou contactez Isabelle Bloem, responsable des dons et legs à la Fondation Charcot, par téléphone (02/732.74.41) ou par email (isabelle.bloem@fondation-charcot.org). Nous sommes là pour vous conseiller et trouver ensemble la formule qui vous conviendra le mieux.

www.fondation-charcot.org
«Le guide du testament» est disponible
gratuitement sur demande au 02/426.49.30
ou info@fondation-charcot.org





“ Cette année, pour la première fois, un gène a été identifié comme impliqué dans les formes familiales de Sep d'évolution progressive.

b) Thérapies neuroprotectrices et remyélinisantes

Dans le cadre de la recherche sur des thérapies remyélinisantes, deux études cliniques concernant des molécules antihistaminiques (clemastine et GSK239512) sont en cours. La clemastine est capable d'induire in vitro la différenciation de cellules précurseurs en oligodendrocytes. L'effet potentiellement neuroprotecteur de la phénytoïne, un médicament antiépileptique, a été étudié dans la neuropathie optique. Les résultats ont montré qu'il y avait un effet protecteur d'environ 30% sur l'épaisseur des fibres nerveuses rétiniennes périphériques, ouvrant ainsi la voie à de futures études et peut-être à des applications thérapeutiques.

4. Imagerie

De nouvelles techniques d'analyse de l'imagerie par résonance magnétique sont en cours d'étude: par exemple, l'analyse spectrale en IRM permet de distinguer le degré de (dé)myélinisation des lésions multifocales de SEP au niveau cérébral. L'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) est une technique IRM qui permet d'établir la tractographie des fibres nerveuses afin d'analyser la connectivité intracérébrale. Il s'agit d'une technique en pleine expansion, corrélée à la progression de l'invalidité, aux troubles cognitifs ou à la fatigue des personnes atteintes de SEP. Une étude récente a corrélé les altérations de connectivité à l'accumulation de dépôts ferriques intracérébraux. Cette observation est en lien avec les mécanismes de progression de la SEP, qui impliquent l'accumulation de fer dans le dysfonctionnement de la fabrication d'énergie des cellules neuronales (au niveau des mitochondries), qui entraîne la dégénérescence axonale.

5. Registres

Le registre international MSBase, auquel participent plus de 30.000 personnes atteintes de SEP publie régulièrement des études à large échelle et apporte une contribution significative à la caractérisation de l'épidémiologie ou de l'évolution à long terme de la maladie. Le registre permet également de réaliser des comparaisons indirectes entre les nombreux traitements actuellement disponibles. En Belgique, la Fondation Charcot apporte son soutien à la création d'un registre semblable pour les patients belges, appelé BELTRIMS.

6. Conclusion

La recherche dans le domaine de la SEP est en perpétuelle évolution et donne espoir de contribuer significativement à modifier la compréhension, le diagnostic et la prise en charge future de cette maladie.

Prof. **Vincent van Pesch**
Cliniques Universitaires Saint-Luc

Les références de toutes les études citées sont disponibles sur demande à la Fondation Charcot.

**SOUTENEZ LA RECHERCHE
CONTRE LA SCLÉROSE
EN PLAQUES**

FAITES UN DON



BE34 6760 9000 9090

Déduction fiscale pour tout don à partir de 40€.

Pourquoi ne pas étaler votre aide?

Sans alourdir votre budget, vous pouvez nous aider:

Donnez un ordre permanent

7€ par mois pendant une année
= 1 journée de recherche



CHARCOT FELLOWSHIP 2016-2020

Une première en Belgique
dans la recherche en sclérose
en plaques



Dans le cadre de sa mission d'utilité publique, la Fondation joue un rôle majeur dans le financement de la recherche contre la sclérose en plaques en Belgique, tant au niveau de la recherche fondamentale (Fonds Charcot) que de la recherche translationnelle et clinique.

200.000€ pour agrandir le potentiel de recherche

A l'occasion de son 30^e anniversaire, la Fondation Charcot a décidé de proposer des mandats de recherche fondamentale et translationnelle en sclérose en plaques tous les 2 ans à partir de l'année académique 2016-2017.

Le but de ces mandats est de renforcer le potentiel de recherche des équipes intéressées par la sclérose en plaques en Belgique. En s'adressant à de jeunes chercheurs (moins de 30 ans) qui souhaitent réaliser une thèse de doctorat, le mandat vise des effets à long terme sur la recherche contre cette maladie.

Lauréate

La première Charcot Fellowship (2016-2020) est attribuée à Elien Grajchen de l'Université de Hasselt. Ms Grajchen a démarré son projet de recherche le 1^{er} octobre 2016. Elle a intégré l'équipe du Professeur Jerome Hendriks dans son groupe de recherche en immunologie et biochimie.

La Charcot Fellowship a été officiellement présentée au monde académique et à la presse le 11 octobre 2016.

Découvrez tout le détail et les vidéos sur www.fondation-charcot.org

“*Durant les 4 prochaines années, je vais concentrer ma recherche sur le rôle des cellules immunitaires dans la pathologie de la SEP.*”
Elien Grajchen, Charcot Fellowship 2016-2020.

“*Avec cette première Charcot Fellowship, vous donnez un très beau signal pour l'enseignement. La science est bien évidemment d'une grande importance.*”
Hilde Crevits, Vice-Ministre Président de la Région Flamande, Ministre flamande de l'enseignement.

“*On accorde aujourd'hui beaucoup d'importance à la recherche appliquée mais nous ne devons pas oublier que la recherche fondamentale reste indispensable pour comprendre le développement d'une maladie et certainement dans le cas des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques. Les fonds nécessaires pour cette recherche sont difficiles à trouver. Je soutiens donc complètement la mission de la Fondation Charcot, qui ne finance pas seulement la recherche clinique mais aussi la recherche fondamentale.*”
Elke Sleurs, Secrétaire d'Etat à la Politique scientifique.

Photo ci-dessus: Dr. Jeroen Bogie (co-promoteur), Elien Grajchen (Fellow 2016-2020), Prof. Jerome Hendriks (promoteur) – UHasselt.

COUREZ AU PROFIT DE LA FONDATION CHARCOT!



Rejoignez notre équipe pour les 20km de Bruxelles 2017!

Inscrivez-vous dès maintenant sur www.fondation-charcot.org et courez pour la recherche le 28/05/2017.