



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Numéro 55
1^{er} semestre 2024

En direct sur le front de la recherche

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles
Tél. : +32 (0)2 426 49 30
info@fondation-charcot.org
NN 468 831 484

Photos : iStock & Shutterstock
Éditeur responsable : I. Bloem
Av. Huart Hamoir, 48 - 1030 Bruxelles
© Fondation Charcot 2024



www.fondation-charcot.org
BE43 0001 6000 1601



Rejoignez-nous sur Facebook

Dans ce nouveau bulletin de la Fondation, vous trouverez deux articles rédigés par deux scientifiques ayant bénéficié de fonds Charcot à plusieurs reprises : la professeure Bieke Broux et la professeure Anne des Rieux.

Bieke Broux détaille la complexité du système immunitaire et de ses perturbations conduisant au développement et à la progression d'une SEP. Si globalement les cellules du système immunitaire peuvent être divisées en 3 catégories, les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules myéloïdes, il est apparu que chacune de ces catégories était en fait subdivisée en de multiples sous-populations, certaines ayant des activités pro-inflammatoires, d'autres au contraire diminuant et contrôlant l'inflammation. Dans cette jungle immunitaire, il est donc bien difficile de disséquer l'activité de chaque sous-groupe de cellules immunitaires et d'en connaître soit les effets favorables, soit les effets nocifs et auto-immuns. Une source d'espoir est cependant la mise en évidence de lymphocytes T régulateurs, qui non seulement peuvent réguler l'ensemble du système immunitaire, mais aussi avoir une action réparatrice sur les lésions démyélinisées déjà établies. Il s'agit là d'une amorce de thérapie cellulaire en essayant de prélever et de sélectionner les lymphocytes T régulateurs d'un patient, de les faire proliférer et de les activer, puis de les réinjecter à la même personne. Ce cheminement est encore long, mais représente une réelle source d'espoir.

Par ailleurs, parmi tous les traitements utilisés actuellement dans la SEP, la majorité ne pénètre pas dans le cerveau et n'ont pas d'action directe sur les cellules immunitaires qui y sont déjà présentes. C'est ainsi que le Lemtrada, le Tecfidera, la Copaxone, l'Aubagio, les interférons bêta, le Tysabri, l'Ocrevus, le Kesimpta... n'ont pas d'activité significative prouvée à l'intérieur du cerveau. Seuls le Mavenclad et les modulateurs du récepteur sphingosine 1-phosphate (Gilenya, Zeposia, Ponvory, Mayzent) peuvent pénétrer dans le système nerveux et pourraient y jouer directement un rôle bénéfique. Il est donc très important d'essayer d'améliorer le transfert de nos médicaments vers le cerveau. Une méthode peut être l'utilisation de nanomédecines et le ciblage par voie nasale de la membrane olfactive qui est beaucoup plus perméable que la barrière hémato-encéphalique. Anne des Rieux nous éclaire sur ses recherches actuelles dans ce domaine.

Ces deux articles sont en prise directe sur des recherches très pointues réalisées en Belgique grâce à votre soutien et votre fidélité. Je vous en souhaite bonne lecture.

Prof. Dr Christian Sindic

Président



La jungle des cellules immunitaires : les Treg sont-elles la solution ?

Dans la sclérose en plaques, le cerveau est parsemé de lésions causées par une réaction immunitaire aberrante contre le tissu cérébral, plus précisément contre la myéline. On le sait depuis des décennies, alors pourquoi n'avons-nous pas encore trouvé de remède ?

Des avancées technologiques récentes nous ont enseigné que le système immunitaire est encore plus complexe que nous ne l'avions imaginé. Il y a quinze ans, lorsque j'étais en début de carrière, nous pensions que les lymphocytes T (un type de globule blanc) étaient les principaux responsables de la SEP et qu'ils étaient soit pro-, soit anti-inflammatoires. Aujourd'hui, nous savons que, même au sein de la population des cellules T, il existe des dizaines, voire des centaines de sous-groupes et d'états. Nous savons également qu'une cellule T peut produire à la fois des molécules pro- et anti-inflammatoires, ce qui rend la situation encore plus complexe. Si l'on tient compte du fait que d'autres types de cellules immunitaires (cellules B, cellules NK, neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques, ...) se sont tous avérés être impliqués dans la SEP, on se retrouve face à une jungle impénétrable.

Heureusement, nos outils scientifiques et thérapeutiques ont également évolué. À l'heure actuelle, nous pouvons étudier en profondeur le système immunitaire d'un individu, même au niveau cellulaire. En outre, nous pouvons étudier les interactions entre toutes ces différentes cellules immunitaires et commencer à comprendre leurs modes de communication. Par ailleurs, les succès récents des thérapies ciblées, par exemple à base

d'anticorps qui détruisent les cellules B, nous ont beaucoup appris sur l'immunologie de la sclérose en plaques.

Cependant, malgré ces réussites, la plupart d'entre elles ne sont pas efficaces chez tous les patients SEP, et il reste impossible d'enrayer la progression de la maladie. Il peut y avoir plusieurs raisons à cela. Tout d'abord, les thérapies approuvées n'induisent pas la réparation du cerveau endommagé, et avec l'âge, la capacité inhérente du cerveau à s'auto-réparer se dégrade. Par conséquent, les dommages cérébraux ne peuvent plus être réparés. Ensuite, les chercheurs ont identifié une « progression silencieuse », également appelée « progression indépendante de l'activité de rechute » (PIRA), qui semble être due à un processus de dégradation constante des cellules de la matière grise. Enfin, les thérapies existantes ne rétablissent pas la tolérance immunitaire, ce qui signifie que l'événement déclencheur n'est pas traité.

Depuis quelques années, la thérapie cellulaire attire de plus en plus l'attention des médecins. Par exemple, la thérapie cellulaire CAR-T utilise les propres cellules T du patient, qui sont génétiquement modifiées en laboratoire puis restituées au patient. Ce type de thérapie est désormais autorisé pour le lymphome B et fait l'objet d'études pour plusieurs autres cancers. Dans le domaine de l'auto-immunité, les chercheurs se sont intéressés aux cellules T régulatrices (Treg) comme moyen potentiel de sortir de la jungle immunologique. Les Treg sont intrinsèquement équipées pour atténuer les réponses immunitaires, mais sont moins fonctionnelles chez les patients SEP.



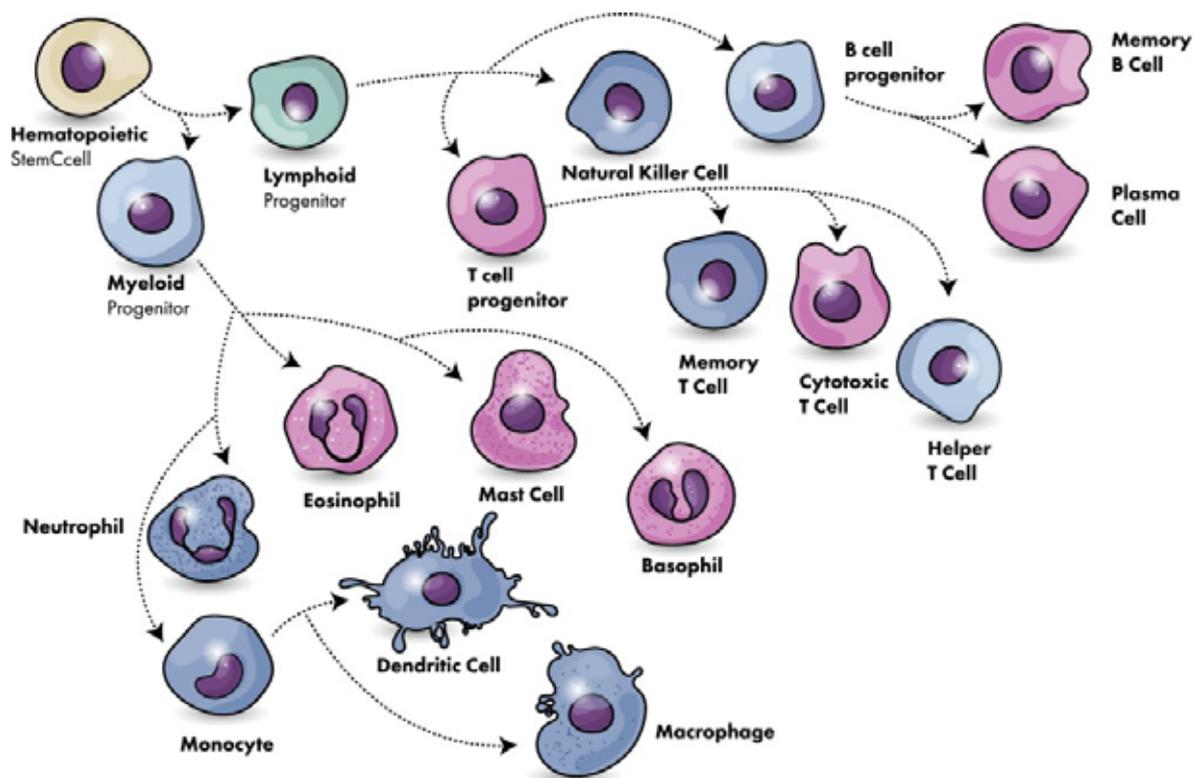
**7 € PAR MOIS PENDANT UNE ANNÉE
= 1 JOURNÉE DE RECHERCHE**

En donnant un ordre permanent de 7€ par mois, vous soutiendrez très concrètement la recherche en sep dans notre pays.

BE43 0001 6000 1601



Tout don de 40 € ou plus vous donne droit à une attestation fiscale.



Immune Cells

“ Les Treg sont également capables d’induire la réparation des tissus et, mieux encore, la réparation de la myéline dans le cerveau

Récemment, on a mis au jour une nouvelle fonction des Treg : elles sont également capables d’induire la réparation des tissus et, mieux encore, la réparation de la myéline dans le cerveau. Cette découverte a suscité un regain d’intérêt pour ces cellules,

et plus précisément pour l’idée de les utiliser en thérapie cellulaire. En théorie, l’administration de Treg fonctionnelles à un patient SEP pourrait rétablir sa tolérance immunitaire, stoppant ainsi les attaques cérébrales, et favoriserait la réparation des tissus cérébraux endommagés.

Bien sûr, il faudra attendre longtemps avant que cela n’aboutisse à une thérapie. Tout d’abord, nous devons nous assurer que les Treg que nous restituons à un patient sont fonctionnelles et le restent lorsqu’elles sont dans l’organisme. Par exemple, notre laboratoire a récemment découvert que les Treg changent et deviennent dysfonctionnelles lorsqu’elles traversent la barrière hémato-encéphalique, qui est la porte d’entrée du cerveau.

Il faut aussi tenir compte de la sécurité, de la spécificité et d'autres problèmes. De nombreux chercheurs dans le monde entier étudient actuellement la possibilité de modifier génétiquement les Treg afin de résoudre ces problèmes.

Pour résumer, les avancées technologiques et thérapeutiques récentes ont mis en lumière la nature extrêmement complexe du système immunitaire, et nous n'avons pas fini d'apprendre ce qui ne fonctionne pas chez les patients SEP. Etant donné leur capacité inhérente à restaurer la tolérance immunitaire et à induire la réparation des tissus dans le cerveau, les Treg pourraient tout à fait servir de base à une thérapie de nouvelle génération pour la SEP.

Prof. **Bieke Broux**, Université de Hasselt

Avec le soutien de



Attention : nouvelle disposition pour la déductibilité des dons effectués en 2024

Depuis décembre 2023, une nouvelle disposition fiscale impose **l'obligation d'ajouter le numéro d'identification du Registre national** (NN qui se trouve au dos de la carte d'identité) des donateurs lors de la déclaration électronique via Belcotax dans les fiches 281.71 à partir de l'année d'imposition 2025, soit **pour les dons reçus en 2024**.

- Si vous effectuez un don online, vous pourrez nous communiquer votre NN via le champ prévu dans le formulaire.
- Si vous effectuez un virement bancaire classique et souhaitez recevoir une attestation fiscale, merci de nous communiquer votre NN par mail à info@fondation-charcot.org.

Nous vous remercions d'avance pour votre collaboration.



FAIRE CONFIANCE ET CROIRE EN L'AVENIR

Soutenez la recherche, prévoyez un legs à la Fondation Charcot dans votre testament. Vous permettrez aux chercheurs d'aller plus loin et plus vite.

Et **vous aurez un impact positif** considérable sur la vie de milliers de personnes souffrant de la SEP.

La Fondation Charcot est en Belgique la seule organisation indépendante qui soutient exclusivement **la recherche fondamentale sur la sclérose en plaques**.

Nous avons l'expertise des chercheurs. Ayons confiance dans l'avenir pour permettre à la recherche de vaincre la SEP.

Pourquoi penser à la Fondation Charcot dans votre testament ?

- Parce que la SEP est encore incurable, parce qu'elle évolue très souvent vers un handicap et bouleverse la vie de milliers de personnes.
- Parce que tous les efforts que nous pouvons faire maintenant nous rapprochent des solutions. Freiner la maladie, réparer ses dégâts et un jour la vaincre totalement.
- Parce que nous nous engageons à investir complètement votre legs dans la recherche en sclérose en plaques.

Vous avez des questions ? Nous sommes là pour y répondre en toute discrétion.

Isabelle Bloem - Fondation Charcot
48 Avenue Huart Hamoir, B-1030 Bruxelles
isabelle.bloem@fondation-charcot.org



Comment faire pénétrer des molécules thérapeutiques dans le cerveau?

Une des limitations au développement de médicaments pour le traitement de la SEP (ou d'autres maladies neurologiques) est l'accès limité des molécules thérapeutiques au système nerveux central.

En effet, ce dernier est protégé par ce qu'on appelle la barrière hémato-encéphalique (ou BHE) qui, d'un côté, empêche que des molécules toxiques accèdent au cerveau mais, de l'autre, limite l'accumulation des médicaments à doses thérapeutiques dans ce même cerveau.

Cette BHE est en fait une barrière qui se situe autour des vaisseaux sanguins qui irriguent le cerveau et qui empêche les

molécules étrangères circulant dans le sang de passer dans le système nerveux central.

Bien sûr, certaines molécules arrivent à traverser la BHE, notamment si elles sont de petite taille, plutôt solubles dans les graisses (« lipophiles ») et peu ionisées, mais le développement et le transfert aux patients d'une majorité de molécules à fort potentiel thérapeutique sont limités par leur faible pénétration de la BHE.

C'est pourquoi de nombreux chercheurs travaillent sur des stratégies permettant d'améliorer l'accès des médicaments au cerveau.

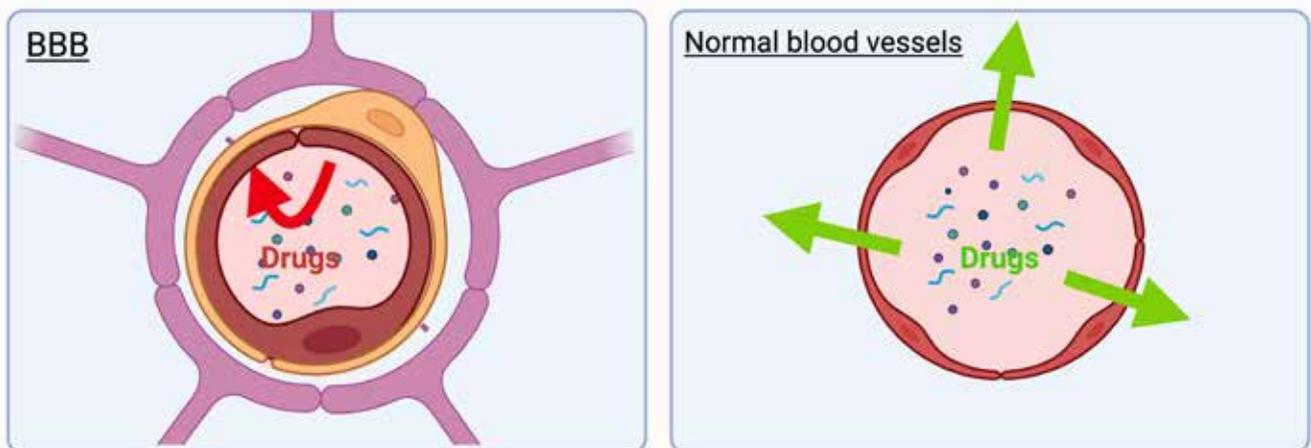


Figure 1 : Différence entre les vaisseaux sanguins de la BHE (BBB en anglais) et les vaisseaux dans le reste du corps (Normal blood vessels). Created with BioRender.com

Quelles stratégies ?

Certaines de ces stratégies peuvent être invasives (injection directe dans le cerveau), mais elles sont peu adaptées à des maladies chroniques comme la SEP.

Une option plus acceptable est d'ouvrir de façon passagère la BHE, soit en utilisant une solution hypertonique, soit en utilisant des moyens physiques comme les ultrasons focalisés. Mais ces méthodes sont peu spécifiques, car elles ouvrent la BHE à toutes les molécules présentes dans le sang, y compris des molécules éventuellement toxiques.

Alternativement, les chercheurs ont développé des stratégies visant à employer les mécanismes naturels utilisés par l'organisme

pour amener les éléments essentiels dont le cerveau a besoin, comme le glucose, les acides aminés ou l'insuline. Ces éléments sont transférés du sang au cerveau via des transporteurs ou via des récepteurs spécifiques présents à la surface des vaisseaux sanguins de la BHE. Il est ainsi possible de modifier la molécule thérapeutique de telle façon que l'organisme la considère comme un de ces éléments et la transporte à travers la BHE. Ceci nécessite une modification chimique de la molécule, sans modifier son action thérapeutique, ce qui n'est pas toujours possible et ce qui doit être optimisé individuellement pour chaque molécule.

Une autre option est d'encapsuler la molécule d'intérêt dans un véhicule qu'on appelle nanomédecine. Ces nanomédecines sont des petites particules sphériques de taille nanométrique

(entre 100 et 200 nm en général) et qui peuvent embarquer en leur sein toute une série de molécules. La surface de ces nanomédecines peut être ainsi modifiée pour qu'elles interagissent avec les récepteurs ou transporteurs présents dans les vaisseaux sanguins de la BHE. L'avantage est que les nanomédecines protègent les molécules thérapeutiques fragiles, les solubilisent, si elles ne sont pas solubles dans l'eau, et facilitent leur transport. En outre, par rapport à la modification directe de la molécule, on ne risque pas de l'inactiver en l'encapsulant dans une nanoparticule et, une fois la nanomédecine ou sa surface modifiée, ce véhicule est valable pour quasiment n'importe quelle molécule.

Enfin, une autre possibilité est de changer la voie d'administration de la molécule d'intérêt. La majorité des médicaments est administrée soit par voie orale soit par voie intraveineuse. Mais pour éviter que la molécule ne soit bloquée par la BHE, on peut utiliser alternativement une administration nasale ciblant la muqueuse olfactive : le Nose-to-Brain ou N2B. Dans ce cas-ci, l'administration est non invasive et la molécule peut traverser la muqueuse olfactive et atteindre directement le cerveau.

Bien sûr, il y a aussi des limitations, comme un passage du médicament au travers de la muqueuse nasale (ce qui l'amène dans la circulation sanguine). Mais de plus en plus de travaux visent à développer cette voie, soit en proposant des sprays nasaux qui permettent une administration préférentielle dans la zone olfactive (Optinose™), soit en jouant sur la façon dont le médicament est formulé, incluant des nanomédecines, pour qu'il passe plus facilement la barrière olfactive.

Prof. Anne des Rieux,
Louvain Drug Research Institute, UCLouvain

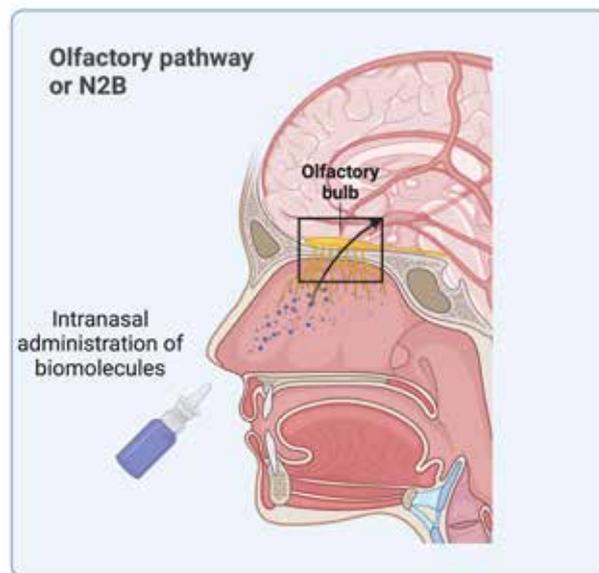


Figure 2 : Administration de médicaments par la voie nasale non invasive qui cible la muqueuse olfactive. Les molécules peuvent traverser cette muqueuse et atteindre directement le cerveau sans devoir traverser la BHE. Created with BioRender.com

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

PS. Si vous voulez en savoir plus sur ce sujet, l'équipe du Prof. des Rieux vient de publier une revue sur les nouvelles stratégies d'administration de médicaments dans le cadre de la SEP (<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.10.052>).

Vaincre la sclérose en plaques
Soutenez la recherche,
faites un don à la Fondation Charcot



BE43 0001 6000 1601

