

## Fondation Charcot

Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage de S.M. la Reine Fabiola

Visitez notre nouveau site web  
[www.fondation-charcot.org](http://www.fondation-charcot.org)



Dr. Richard E. Gonsette  
Président

## Le Mot du Président

Comme cela fut le cas pour de nombreuses associations, la loi du 2 mai 2002 (modifiée en décembre 2004), sur les asbl, aisbl et les fondations, nous a amené à modifier la structure administrative de la Fondation Charcot.

La Fondation Charcot, du nom du premier neurologue ayant décrit la maladie, a été créée en 1987 au sein de l'asbl Groupe Belge d'Etude de la Sclérose en Plaques (GBESP). Le GBESP avait lui-même été fondé en 1957 pour sensibiliser les neurologues belges à l'importance de la sclérose en plaques tout en stimulant les recherches fondamentales et cliniques indispensables pour enrayer la progression de la maladie. En 2001, la Fondation Charcot a été reconnue établissement d'utilité publique (AR 24 août 2001). Suite à la nouvelle loi, elle est devenue "fondation d'utilité publique" (AR 10 août 2005 – MB 27 octobre 2005). Dans le cadre de ces changements, Sa Majesté la Reine Fabiola a accepté que la Fondation Charcot soit placée sous Son Haut Patronage.

Le statut de fondation présente plusieurs avantages. Outre le fait d'assurer de strictes garanties de gestion et d'administration, puisqu'une fondation est régulièrement soumise au contrôle des services publics fédéraux compétents, il permet aussi de bénéficier d'un taux réduit à 6.6 % pour les droits de succession et de la non imposition du patrimoine.

Mais l'avantage le plus important se trouve dans le principe de fondation lui-même, parce qu'il permet d'assurer un soutien financier de la recherche, de manière stable et annuellement prévisible, et permet aussi d'entreprendre des études cliniques importantes nécessitant des budgets considérables, répartis sur plusieurs années.

Le comité scientifique de la Fondation Charcot, composé de professeurs de neurologie de toutes les universités belges, tous administrateurs du GBESP, sélectionne une fois par an les projets de recherche à subsidier. Sur avis du comité de gestion, le conseil d'administration de la Fondation Charcot fixe annuellement le montant des fonds disponibles pour ces recherches.

La Fondation Charcot soutient exclusivement la recherche fondamentale et clinique dans le domaine du traitement de la maladie. Elle couvre tout le territoire et est indépendante. Ses ressources proviennent de la générosité de ses donateurs, de legs et du soutien de partenaires privés. La récolte de dons est donc le seul moyen d'alimenter les fonds destinés à la recherche.

En 15 ans, elle s'est dotée d'une structure permettant de mettre des subsides appréciables à la disposition des chercheurs. La Fondation a ainsi attribué un total de 1 572 470 euros à des travaux de recherche fondamentale en Belgique. Et depuis 2002, 900 000 euros ont déjà été consacrés à l'étude clinique d'un nouveau traitement.

La Fondation Charcot peut ainsi jouer un rôle important en finançant des études cliniques « orphelines », c'est-à-dire des études qui concernent des substances sans perspectives de rentabilité financière ou commerciale et de ce fait n'intéressent pas les firmes pharmaceutiques. D'autres études cliniques « orphelines » concernent des médicaments qui pourraient être efficaces en SEP, mais qui sont développés par des entreprises pharmaceutiques exclusivement concernées par d'autres maladies.

Enfin, une activité importante de la Fondation Charcot est l'information objective des patients et de leur famille, des médecins et du public. Cette information concerne les progrès de la recherche dans le domaine de la connaissance de la maladie et des nouveaux traitements et se trouve dans nos bulletins semestriels et sur le site internet qui vient d'être réactualisé.

Un travail considérable reste à faire pour améliorer les traitements actuels et pouvoir un jour arrêter définitivement l'évolution de la maladie. Ceci implique de ne pas relâcher nos efforts pour pouvoir apporter un soutien financier en rapport avec la tâche scientifique qui reste à accomplir.



## Renforcer nos défenses immunitaires : mythe ou réalité ?

Le système immunitaire comprend deux mécanismes fondamentaux : d'une part, il attaque un organe bien spécifique, d'autre part cette agression est progressivement freinée par des mécanismes d'autodéfense (dits «régulateurs») afin de rétablir une situation normale. Nos traitements actuels freinent les réactions agressives, mais peu de tentatives thérapeutiques concernent la stimulation de nos mécanismes d'autodéfense.

On a pu démontrer récemment qu'une variété particulière de lymphocytes dits T-régulateurs (Treg), jouent un rôle important pour freiner l'agression immunitaire. Ils sont moins nombreux et moins efficaces chez les patients atteints de SEP particulièrement au début de la maladie. L'idée est donc venue d'en augmenter le nombre en espérant freiner l'évolution. En laboratoire, des cellules Treg prélevées chez des animaux sains et injectées à des animaux présentant une EAE, se sont montrées efficaces pour réduire la gravité des signes cliniques. Mais cette technique semble difficilement applicable chez l'homme.

La prolifération des lymphocytes survient lors de l'introduction d'une substance étrangère (antigène) dans l'organisme et de sa réaction avec une molécule située à leur surface appelée « T cell récepteur ». Mais par sécurité, cette réaction ne peut avoir d'effet que si elle est « autorisée » par d'autres systèmes, dits de « co-stimulation ». Plusieurs essais dans l'EAE pour freiner cette prolifération, qui concerne surtout des cellules agressives, en intervenant au niveau d'un de ces systèmes ont donné aussi bien des améliorations que des aggravations. Leur fonctionnement reste donc imparfaitement connu. Deux essais cliniques dans la SEP avec une protéine de fusion neutralisant l'un d'entre eux (CTLA-4) ont été interrompus sans préciser la raison. Il s'avère donc que dans

l'état actuel de nos connaissances, la manipulation de ce système peut exposer à des réactions inattendues et potentiellement dangereuses.

Expérimentalement, des fragments de protéines (peptides) peuvent court-circuiter ces divers systèmes de reconnaissance des antigènes et provoquer une prolifération des lymphocytes. Utilisés sous forme d'anticorps monoclonaux, ils sont appelés « superagonistes » car ils déclenchent des réactions en moyenne cent fois plus importantes que celles résultant des stimulations physiologiques, c'est-à-dire normales. Une firme pharmaceutique a mis au point un superagoniste (TGN1412) favorisant de façon spécifique la prolifération des lymphocytes Treg sans prolifération des cellules agressives. Cette molécule agit au niveau du récepteur de surface « CD28 ». Efficace dans divers modèles expérimentaux (dont l'EAE) elle paraissait bien tolérée chez l'animal.

Le TGN1412 a donc fait l'objet d'une étude phase I chez 8 volontaires sains, dont 6 ont reçu le produit actif et 2 un placebo. Tous les volontaires ayant reçu le TGN1412 ont présenté des réactions extrêmement graves. Après 15 jours, 4 étaient hors de danger, un restait dans un état sévère et le dernier était dans un état critique. Ces réactions catastrophiques étaient-elles prévisibles ? Un article paru il y a un an au sujet de ces nouvelles techniques de manipulation immunologique attirait l'attention sur le fait que les superagonistes utilisent des circuits immunitaires différents (non spécifiques) et ont une activité beaucoup plus puissante sur le système immunitaire. Même si les expériences chez l'animal n'avaient jamais donné ce genre de réactions, il est évident que l'action du TGN1412 chez l'homme n'a pas été aussi sélective que chez l'animal et a vraisemblablement provoqué l'activation de cellules agressives, destructrices, non spécifiques puisque les volontaires ont présenté « des lésions

de plusieurs organes » mettant leurs jours en danger.

Cette voie de recherche doit-elle être abandonnée ? Une étude clinique toute récente montre qu'une intervention avec des anticorps monoclonaux interférant de façon normale au niveau d'un troisième circuit de co-stimulation (CD40), multipliait par cinq les lymphocytes Treg chez des patients atteints de SEP sans provoquer de réactions secondaires. Il semble donc possible de renforcer nos mécanismes de défense en utilisant des techniques « classiques » de manipulation du système immunitaire. Par contre, il peut être dangereux de jouer à l'apprenti sorcier avec des techniques que nous ne maîtrisons pas parfaitement.

## Cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées, c à d. capables non seulement de se reproduire mais également de donner naissance à d'autres variétés cellulaires : sanguines, musculaires, nerveuses. Ces propriétés ont d'abord été mises en évidence chez les premières cellules qui vont former l'embryon et sont donc appelées cellules souches embryonnaires. Leur utilisation à des fins thérapeutiques se heurte à de nombreuses objections sur le plan éthique. Heureusement, on a découvert par la suite des cellules souches chez l'adulte au niveau de certains tissus comme la moelle osseuse et le système nerveux central (SNC). Ces cellules souches adultes sont souvent appelées « mésenchymateuses ». Introduites dans un organe, les cellules souches se différencient généralement en cellules de même nature que celles constituant cet organe : cellules musculaires pour le cœur, nerveuses pour le SNC. Cette différenciation se fait sous l'influence de facteurs locaux dont une meilleure connaissance permettrait peut-être de stimuler leur prolifération pour réparer les dégâts en cas d'infarctus cardiaque ou cérébral.



**Vaincre la Sclérose en Plaques par la recherche**

Fondation Charcot - Fondation d'utilité publique

48 avenue Huart Hamoir • 1030 Bruxelles • Tel 02/426.49.30 • Fax 02/426.00.70

info@fondation-charcot.org • www.fondation-charcot.org

Les cellules souches les plus fréquemment utilisées en pathologie humaine sont sélectionnées à partir de la moelle osseuse. Les cellules souches hématopoïétiques (capables de reconstituer les cellules sanguines) sont utilisées pour pallier leur destruction par la chimiothérapie et l'irradiation thérapeutique ou accidentelle. Elles ont également été employées avec succès pour réparer le cartilage détruit par une arthrite infectieuse, remplacer les cellules cardiaques détruites par un infarctus ou améliorer la vascularisation de membres inférieurs compromise par une inflammation des artères.

Les cellules souches sont un traitement attractif pour arrêter l'évolution des affections neurodégénératives mais on n'en est encore qu'aux toutes premières tentatives cliniques.

L'implantation de cellules souches dans la moelle épinière a été réalisée chez 7 patients atteints de sclérose latérale amyotrophique. En dehors de douleurs intercostales et de fourmillements dans les jambes, ce traitement a été bien supporté. Après 2 ans, on a noté un ralentissement de l'aggravation progressive des troubles respiratoires chez 4 patients. Aucun effet secondaire à long terme n'a été observé et les examens en IRM n'ont pas montré d'anomalie au niveau de la moelle.

En ce qui concerne la SEP, des expériences préalables ont été réalisées dans l'encéphalite allergique expérimentale (EAE). Dans une première étude, les cellules souches ont été injectées par voie intraveineuse. Ce traitement s'est montré efficace tant pour prévenir que pour arrêter l'évolution de la maladie. Au niveau du SNC, on note un effet anti-inflammatoire marqué. Les cellules souches n'ont été mises en évidence que dans les organes lymphatiques périphériques. Il semble donc qu'elles ne franchissent pas les capillaires centraux et qu'elles exercent leur action immunosuppressive sur les lymphocytes périphériques. Dans une seconde étude, les cellules souches ont été injectées directement dans le liquide céphalorachidien (LCR) d'où elles ont migré dans le tissu cérébral. On a observé une nette réduction

des symptômes cliniques, des phénomènes inflammatoires et des lésions des axones.

Pour la première fois, six patients atteints de SEP ont reçu des cellules souches injectées dans le LCR par ponction lombaire. Deux malades ont présenté une réaction méningée transitoire. Après un an, il semble y avoir un léger ralentissement de la progression du handicap mais l'effet sur les poussées paraît moins évident.

Le bénéfice obtenu après administration de cellules souches semble surtout lié à leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive. Elles provoquent également la sécrétion de substances favorisant la réparation des cellules lésées (facteurs trophiques). On possède moins d'informations concernant la possibilité de favoriser la multiplication de cellules souches endogènes (existant naturellement dans le tissu cérébral) et celle de cellules souches exogènes (provenant de cultures de cellules hématopoïétiques) implantées dans le SNC. Il existe encore d'autres problèmes à résoudre, notamment celui résultant du fait que, dans la SEP, les lésions sont disséminées. Jusqu'à présent, l'injection de cellules souches dans des modèles expérimentaux où les lésions sont disséminées n'ont pas donné de résultats intéressants. Il reste également à déterminer la meilleure source de cellules souches, le mode d'injection le plus efficace et le moins dangereux et enfin, comment assurer la persistance de cellules souches fonctionnelles dans le SNC tout en maîtrisant le risque de les voir se développer de façon anarchique.

### Copaxone par voie orale

Les résultats d'un essai clinique étudiant l'effet du Copaxone par voie orale (capsules) viennent d'être publiés. Cette étude incluait 1.644 patients présentant une forme à poussées et rémissions. Divisés en trois groupes, ils recevaient respectivement un placebo, 5 mg ou 50 mg de Copaxone chaque jour pendant 14 mois. Une IRM était pratiquée tous les deux mois chez 456 patients sélectionnés à partir des trois groupes. Aucune différence entre eux n'a

été observée concernant la fréquence des poussées, la progression du handicap et les lésions à l'IRM. Il s'avère donc de façon définitive que l'administration du Copaxone par voie orale n'a aucun effet favorable sur la SEP.

### Aspartame et SEP

L'aspartame est un substitut du sucre abondamment utilisé (2.000 tonnes par an) depuis 25 ans. Des incidents opposent régulièrement les fabricants aux consommateurs concernant son éventuelle toxicité.

Récemment, un certain Dr. Blaylock, neurochirurgien reconverti dans la nutrition, a incriminé l'aspartame comme cause possible de la SEP, se basant sur deux affirmations aussi fausses l'une que l'autre. La première est que l'aspartame serait une molécule « excitotoxique ». Les affections neurodégénératives en effet résultent en partie d'un mécanisme pathologique appelé « excitotoxicité ». Pour résumer ce processus complexe, on pourrait comparer la cellule nerveuse produisant l'influx transmis par les nerfs à une ampoule électrique. Un voltage correct produit de la lumière, un survoltage détruit le filament de l'ampoule. En bref, trop d'énergie dans une cellule nerveuse la tue. La seconde affirmation est que depuis la mise sur le marché de l'aspartame, on aurait observé une explosion du nombre de malades atteints d'affections neurodégénératives : Parkinson, Alzheimer, Sclérose latérale amyotrophique, SEP, ce qui n'est évidemment pas le cas.

Devant l'agitation médiatique provoquée par certaines affirmations, notamment que l'IRM aurait mis en évidence des lésions cérébrales chez des souris nourries avec de l'aspartame, plusieurs organismes de surveillance des médicaments et de l'alimentation ont publié des communiqués excluant formellement toute relation entre l'aspartame et les affections neurodégénératives, dont la SEP. (FDA, 1999; Commission Européenne, 2002; Sociétés américaines et canadiennes de SEP, 2003).

哥  
麻呂  
華  
村

  
Madame  
Butterfly



*Une soirée exceptionnelle pour soutenir  
la recherche en sclérose en plaques.*

Cet été, place au chef d'œuvre de Puccini, Madame Butterfly, mis en scène et en lumières par François de Carpentries, sous la direction musicale de Eric Lederhandler et dans les costumes de Karine Van Hercke.

Grâce à la générosité de l'asbl Idée Fixe, organisatrice de cet événement de prestige, la Fondation Charcot vous convie à une soirée exceptionnelle : près d'une centaine d'artistes mobilisés pour vous enchanter dans la magie du plein air.

Une généreuse initiative, une distribution prestigieuse pour un spectacle de qualité, un des fleurons de notre patrimoine en guise de décor, une fondation d'utilité publique au service de la recherche en SEP : autant de raisons de participer à cet événement.

Réservez vos places dès à présent au moyen du bulletin ci-dessous.

Venez assister à l'avant-première de l'opéra de Puccini Madame Butterfly dans le cadre prestigieux du Château de La Hulpe le mardi 29 août 2006.

#### NOS FORMULES DE PLACES SOIRÉE FONDATION CHARCOT :

- **la place VIP à 55 €** comprend :
  - . une place de 1<sup>er</sup> choix en tribune assise
  - . le programme
  - . un emplacement de parking réservé dans le domaine
  - . l'accès au village gourmand avant le spectacle
- **la place à 40 €**
  - . une place réservée dans la tribune assise

Pour plus d'infos : Idée Fixe 070 222 007

## Bon de réservation



Pour réserver vos places pour l'avant-première du 29 août 2006 de Madame Butterfly au profit de la Fondation Charcot, complétez et renvoyez ce bon **avant le 30 juin**, par fax au 02 345 51 45 OU sous enveloppe dûment affranchie à: Idée Fixe, Avenue Brugmann 76 à 1190 Bruxelles (réservation non valable par téléphone, Internet ou via les points de vente).

Je réserve ..... entrée(s) x 40€ soit ..... €  
Je réserve ..... entrée(s) x 55€ soit ..... €

Frais de réservation et envoi ..... entrée(s) x 1€ soit ..... €  
Total : ..... €

Nom : ..... Prénom: ..... Signature: .....

Adresse: .....

Tél./GSM: ..... (où l'on peut vous joindre entre 9 et 18h).

Je verse immédiatement le montant total de ma réservation sur le compte d'Idée Fixe : 271-0109999-33.

Communication: Nom figurant sur la présente réservation + soirée Charcot + Madame Butterfly.

Je prends note que le(s) billet(s) me sera(ont) envoyé(s) à domicile dans les 15 jours qui précèdent la date de l'événement.