

Fondation Charcot

Fondation d'utilité publique

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

La Fondation Charcot a 20 ans !



Dr. Richard E. Gonsette
Président

Le Mot du Président

La Fondation Charcot fête cette année son vingtième anniversaire. Au cours de ces deux dernières décennies, les choses ont beaucoup changé en sclérose en plaques (SEP), en particulier dans le domaine des traitements, et il n'est pas inutile de rappeler que la Fondation a activement participé à ces progrès.

En 2000, la FDA a approuvé le mitoxantrone pour arrêter les poussées et la progression du handicap chez des patients ne répondant pas aux médicaments déjà reconnus. Utilisé notamment dans les cancers des globules blancs, le mitoxantrone détruit les cellules du système immunitaire impliquées dans l'évolution de la SEP (immunosuppression). La Fondation Charcot a subsidié des études chez l'animal qui ont mis en évidence sa remarquable efficacité pour freiner l'hyperactivité immunitaire. Elle a également financé les premières études cliniques en Belgique dont les résultats très positifs ont convaincu les laboratoires Wyeth-Lederle de réaliser un essai clinique phase III. La confirmation de l'efficacité du mitoxantrone a justifié son approbation par la FDA. Malheureusement, les immunosuppresseurs sont mal tolérés à long terme. La toxicité cardiaque du mitoxantrone ne permet qu'un seul traitement par patient pendant 2 à 3 ans. Après un certain temps la maladie se manifeste à nouveau.

Pour tenter de résoudre ce problème, la Fondation Charcot a financé des recherches chez l'animal avec un analogue du mitoxantrone, le pixantrone, dont il ressort que ce nouvel immunosuppresseur est aussi efficace tout en ayant une toxicité cardiaque extrêmement faible. La mise sur pied d'une étude clinique phase III pour confirmer l'efficacité et la bonne tolérance de cette molécule chez des patients atteints de SEP a pris plusieurs années. La raison en est que la firme pharmaceutique fabriquant le pixantrone est essentiellement concernée par les maladies cancéreuses et ne souhaite pas prendre le risque financier d'une étude clinique dans une indication médicale qui ne l'intéresse pas. Après de longues négociations, la firme a finalement accepté de fournir le produit pour une étude phase III, à charge de la Fondation de l'assumer en totalité, financièrement et scientifiquement.

La Fondation Charcot a donc décidé de faire un nouvel effort financier considérable (environ 250 000 €/an pendant 2.5 ans) pour permettre aux chercheurs de savoir si le pixantrone a la même efficacité que le mitoxantrone mais sans toxicité cardiaque. L'enjeu est important car on pourrait traiter les patients plus longtemps. De plus, il s'est avéré récemment que si on arrête la maladie dès son début avec un immunosuppresseur puissant, l'amélioration très significative porte non seulement sur la fréquence des poussées mais également sur le handicap. Mais la toxicité des immunosuppresseurs actuels ne permet pas d'envisager leur utilisation chez de jeunes malades, sauf dans des cas particuliers. Le pixantrone permettrait d'explorer cette nouvelle approche thérapeutique.

Nous voudrions remercier tous ceux qui nous ont permis de constituer le patrimoine de départ de la Fondation ainsi que nos donateurs dont le soutien généreux et fidèle permet de réaliser nos actions dans la durée, critère indispensable dans la recherche. Nous remercions également tous les membres du comité financier de la Fondation Charcot, non seulement pour la gestion efficace du patrimoine, mais aussi pour leur compréhension de l'intérêt des recherches proposées par le comité scientifique.

20
ans
jaar



Les recherches soutenues par la Fondation Charcot.

Nous voudrions faire un rapide bilan des recherches qui ont été subsidiées par la Fondation Charcot depuis sa création il y a 20 ans, en gardant à l'esprit que la préférence a toujours été donnée aux travaux pouvant apporter un progrès pour les malades en particulier dans le domaine du diagnostic et des traitements.

En 20 ans la Fondation Charcot a financé 88 travaux menés par 65 chercheurs dans 18 universités, instituts ou centres dans tout le pays. Plus de 3 millions d'euros ont ainsi été consacrés à la recherche fondamentale en sclérose en plaques et depuis 2004, 1,5 million d'euros à la recherche clinique. Ces travaux ont apporté une meilleure connaissance des mécanismes responsables de la maladie et ont notamment permis de mettre au point un traitement des formes d'évolution rapide (le mitoxantrone) parmi les six médicaments actuellement approuvés pour le traitement de la SEP.

Dans les années 80-90, les recherches tentaient de rendre plus performant le diagnostic de SEP à partir du liquide céphalorachidien (LCR) prélevé par ponction lombaire. La détection de protéines particulières (oligoclonales) dans le LCR était en effet à l'époque le test le plus utilisé et le plus fiable. Ces études ont en outre apporté des informations importantes concernant les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP. Des travaux pour améliorer le diagnostic par des examens neurophysiologiques ont également été subsidiés. Sur le plan des traitements, plusieurs études concernaient les effets de médicaments diminuant l'hyperactivité du système immunitaire sur l'évolution de la maladie. Il s'agissait notamment

du cyclophosphamide, des protéines basiques et du levamisole. Parallèlement, de nouvelles molécules étaient étudiées en laboratoire dans le modèle expérimental de la SEP : l'encéphalite allergique expérimentale (EAE). Ces recherches concernaient de nouveaux anti-inflammatoires (lazaroides, desferrioxamine, isoprinosine) et un nouvel immunosuppresseur, le mitoxantrone.

La dernière décennie du XXème siècle a été marquée par l'amélioration considérable du diagnostic grâce à l'imagerie en Résonance Magnétique (IRM) qui a permis pour la première fois de « voir » les lésions cérébrales (plaques). Un projet étudiant la possibilité d'évaluer l'activité de la maladie par cette technique a été subsidié. De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des cellules immunitaires (lymphocytes) liées à l'évolution de la maladie ainsi que de divers médiateurs chimiques (cytokines) tant dans le sang que dans le LCR. Une importante étude épidémiologique réalisée à partir de plus de mille patients hospitalisés au Centre National de la SEP de Melsbroek a permis de définir de nombreux paramètres cliniques (âge de début, diverses formes, modes d'évolution...) concernant la SEP en Belgique. Dans le domaine des traitements, le mitoxantrone s'étant montré extrêmement efficace dans l'EAE, deux essais cliniques avec cette molécule ont été financés en Belgique. D'autres études cliniques internationales ayant confirmé cette efficacité, le mitoxantrone a été officiellement reconnu par la Food and Drug Administration américaine comme traitement des formes rapidement handicapantes de SEP.

Durant cette période, plusieurs travaux de recherche fondamentale ont aussi été consacrés à des médicaments pouvant améliorer les troubles de la vessie ainsi qu'aux interférons bêta devenus actuellement le traitement en première intention de la SEP.

Depuis 2003, la Fondation Charcot finance une étude phase II chez 160 patients dans 13 centres neurologiques belges (*), évaluant l'effet d'un neuroprotecteur (inosine) dans le but de retarder le passage de la forme à poussées pures à la forme progressive. Les résultats seront connus début 2008.

Actuellement, les recherches en laboratoire explorent les possibilités de corriger le fonctionnement anormal du système immunitaire dans la SEP grâce à une connaissance toujours plus approfondie des mécanismes impliqués. La Fondation a subsidié des études dans l'EAE d'une nouvelle molécule, le pixantrone, montrant qu'elle est aussi efficace et beaucoup moins toxique que le mitoxantrone. Cette année, une étude phase I/II chez 20 patients ayant une forme rapidement progressive de SEP, sera financée par la Fondation dans le but de confirmer l'efficacité du pixantrone et surtout sa très faible cardiotoxicité. Ce nouveau médicament constituerait un progrès important pour nous permettre de bloquer l'évolution de la maladie à ses débuts.

Il n'est pas toujours aisé pour nos donateurs de réaliser à quoi leur argent sert exactement car dans l'esprit du public, la « notion de recherche » est floue et difficile à matérialiser. Nous espérons que cette brève revue des activités de recherche soutenues par la Fondation Charcot fera mieux comprendre leur utilité directe pour les malades, en particulier dans le domaine du traitement.

(*) AZ Middelheim, AZ Sint Jan, AZ VUB, Cliniques Universitaires St Luc, CHU Charleroi, LUC Biomedisch Onderzoeksinstituut, UZ Antwerpen, Centre neurologique Fraiture, Hôpital de la Citadelle, Nationaal MS Centrum, Clinique St Pierre Ottignies, Elisabeth Ziekenhuis et Centre Hospitalier de Luxembourg.

Un nouveau mécanisme auto-immunitaire dans la SEP ?

Les globules blancs du sang sont constitués de cellules très différentes, neutrophiles, lymphocytes, monocytes, éosinophiles,... par ordre décroissant. Ce sont les lymphocytes qui sont les plus impliqués dans les réactions immunitaires normales contre des agents infectieux extérieurs, et dans les réactions auto-immunitaires pathologiques.

Les lymphocytes peuvent être subdivisés en deux types principaux (cf. tableau ci-dessous). Le lymphocyte B produit des anticorps (immunité dite humorale) et le lymphocyte T est responsable de l'immunité cellulaire caractérisée par le recrutement, la prolifération et la spécificité extrême des cellules de la réponse immunitaire. On distingue au sein des lymphocytes T des sous-populations différentes (cf. tableau).

Les lymphocytes Th1 libèrent des molécules, appelées cytokines, qui ont une activité pro-inflammatoire

et dont la plus connue est l'interféron gamma. Celui-ci favorise puissamment la cascade de la réaction inflammatoire. Les interférons bêta sont des antagonistes de l'interféron gamma, et c'est ce qui explique leur efficacité partielle dans le traitement de la SEP.

Les lymphocytes Th2 libèrent par contre des cytokines régulatrices diminuant la réaction inflammatoire. Une perturbation de la balance entre les lymphocytes Th1/Th2 entraîne des pathologies différentes. Une hyperactivité des lymphocytes Th1 peut provoquer une destruction tissulaire et une inflammation chronique, ce que l'on voit dans les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaques. Un dysfonctionnement des lymphocytes Th2 peut provoquer des allergies et de l'asthme.

Ce « modèle Th1-Th2 », vieux d'une vingtaine d'années, vient d'être remis en question depuis deux ans environ par la **découverte d'un nouveau sous-type de lymphocytes T, appelés Th17**, parce qu'ils synthétisent essentiellement la cytokine numéro 17. Les expériences qui ont mené à cette découverte ont été réalisées

chez des modèles de maladies auto-immunes développées chez la souris, en particulier l'encéphalite auto-immune expérimentale, dont les lésions ont de fortes similitudes avec celles observées dans la sclérose en plaques. Empêcher les lymphocytes T de se différencier en cellules Th17 a comme effet de supprimer ou de réduire fortement le développement de ces maladies auto-immunes. Ceci peut être réalisé en bloquant le gène ou la synthèse d'une interleukine particulière, la n°23, qui permet la différenciation en cellules Th17. De même, bloquer le gène ou la synthèse de la cytokine 17 produit le même résultat.

Un modèle élégant d'auto-vaccination conduisant à la suppression de l'encéphalite auto-immune vient d'être publié récemment par le Dr. Catherine Uyttenhove et le Professeur Jacques Van Snick, à l'Institut de Pathologie Cellulaire Christian de Duve à l'UCL. Ce travail a été réalisé en partie grâce au soutien de la Fondation Charcot. Ces chercheurs ont réussi à vacciner des souris contre leur propre cytokine 17, en injectant celle-ci sous forme de vaccin. Les souris ont développé des anticorps contre leur cytokine 17,

Les globules blancs sanguins

Globules blancs

- Neutrophiles (actifs contre les bactéries : streptocoques, pneumocoques...)
- Basophiles
- Éosinophiles (allergies)
- Monocytes (peuvent se transformer en macrophages et phagocyter des agents étrangers, infectieux ou non, ou éliminer des débris cellulaires)
- Lymphocytes
 - Lymphocytes B : produisent les anticorps
 - Lymphocytes T :
 - « CD8 » : cytotoxiques (peuvent tuer une cellule infectée par un virus)
 - « CD4 » :
 - Th1 : libération de molécules (cytokines) pro-inflammatoires
 - Th2 : libération de molécules (cytokines) anti-inflammatoires et stimulation des lymphocytes B
 - **Th 17 : nouveau type de lymphocytes T jouant un rôle majeur dans un modèle animal de sclérose en plaques, l'encéphalite auto-immune expérimentale**

sans présenter de symptômes particuliers. En revanche, elles sont devenues complètement résistantes à l'encéphalite auto-immune : contrairement aux animaux contrôles, elles n'ont pas développé cette encéphalite après injection de fragments de protéines de la gaine de myéline.

La question-clé est maintenant de savoir si la voie immunologique interleukine 23, cellules Th17, cytokine 17 est en cause dans la sclérose en plaques. Jusqu'à présent, on pensait que la SEP était essentiellement due à une perturbation de la voie Th1. Avec le support de la Fondation Charcot, un projet de recherche est en cours, chez des patients non-traités par Interférons ou Copaxone, en poussée aiguë de la maladie, pour analyser l'action des cellules Th17 et de la cytokine 17 dans le mécanisme des poussées

Dr. V. van Pesch, Cliniques Saint-Luc, en collaboration avec C. Uyttenhove et J. Van Snick.

Boston 2007 : le 59^{ème} Congrès annuel de l'Académie américaine de Neurologie

Il s'agit de la plus importante réunion scientifique annuelle consacrée à l'ensemble de la Neurologie, et à laquelle participent de nombreux neurolo-

gues tant américains qu'europeens, asiatiques, australiens, latino-américains... De nombreuses communications et présentations affichées ont bien évidemment été consacrées à la SEP. Plus particulièrement, des résultats d'essais cliniques de phase II et de phase III ont été présentés et discutés.

Guérir la sclérose en plaques nécessiterait de parvenir à un succès complet dans les trois domaines suivants, le premier étant envisageable dans quelques années :

- 1°) **arrêter totalement la progression de la maladie.**
- 2°) **réparer les déficits neurologiques déjà installés.**
- 3°) **empêcher l'éclosion de la SEP chez les personnes à risques, par exemple par une vaccination.**

La première étape n'est que partiellement réalisée avec les traitements actuels (interférons, Copaxone, Novantrone), et la probabilité d'un échec thérapeutique quand on commence avec un produit actuellement disponible est de 30% endéans les 3 premières années. Pour réaliser pleinement cette première étape, il faut atteindre 4 objectifs : supprimer l'hyperactivité des lymphocytes pro-inflammatoires, stimuler et rétablir l'efficacité des lymphocytes régulateurs, bloquer la migration des cellules inflammatoires vers le cerveau,

et protéger les cellules et les fibres nerveuses déjà endommagées d'une dégradation progressive ultérieure.

Pour réaliser cette première étape, il faudra à la fois réaliser précocement des traitements plus agressifs sur le système immunitaire (avec les risques qui en résultent, et la surveillance médicale rigoureuse qui en découle) et moins agressifs sur le plan de la qualité de vie (traitement oral ou traitement intermittent par voie intraveineuse).

Les traitements potentiels présentés à Boston sont soit des anticorps monoclonaux donnés par voie intraveineuse, soit des médicaments par voie orale, soit des associations de produits différents :

a) anticorps monoclonaux (= monospécifiques)

– Le **Tysabri** (natalizumab) a une efficacité démontrée, deux fois supérieure à celle des interférons, et le dossier de son remboursement est soumis à l'INAMI. Il empêche la migration des cellules inflammatoires du sang vers le cerveau. Il est donné par voie intraveineuse une fois par mois. Après 3 ans de traitement, son efficacité persiste et même continue à s'améliorer en ce qui concerne la fréquence des poussées. En fait, 67% des patients traités n'ont pas présenté de poussée durant ces 3 ans !

www.fondation-charcot.org

Que trouverez-vous sur le site de la Fondation Charcot ?

Outre des informations générales sur la Fondation et son fonctionnement, vous y trouverez :

- notre **actualité**
- le détail de tous les **travaux subsidiés** depuis 20 ans
- le contenu de tous nos **bulletins** précédents
- le **livre** « SEP, maladie, espoirs et réalités ». Les versions française et néerlandaise sont intégralement téléchargeables via notre site.

Nouveau : très prochainement, la possibilité de nous aider directement par un **don en ligne**.

– Le **rituximab** est un anticorps dirigé contre les lymphocytes B, qui sont éliminés de la circulation sanguine. Après 2 seules injections à 15 jours d'intervalle, le nombre de plaques actives est réduit de 90% pendant les 48 semaines qui suivent, et le risque de poussée est diminué d'un facteur de 2.5. Ce produit est maintenant utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde.

– L'**alemtuzumab**, anciennement appelé Campath, est un anticorps dirigé contre une protéine de surface des lymphocytes et des monocytes (CD52). Après 5 infusions initiales, et 3 infusions supplémentaires un an plus tard, le risque d'une aggravation irréversible était diminuée de 66% et le risque de nouvelles poussées, de 87%, par rapport aux personnes traitées par Rebif 44.

– Le **daclizumab** est un anticorps dirigé contre une protéine de surface servant de récepteur à l'interleukine 2 (CD 25). Des tests initiaux étant encourageants, une étude plus extensive est programmée.

b) médicaments par voie orale :

– Le fingolimod fait l'objet d'études de phase III, après des résultats montrant une efficacité double de

celle des interférons en phase II. Plusieurs centres belges participent à ces études. Cette molécule redirige les lymphocytes du sang vers les ganglions lymphatiques. Elle pénètre aussi à l'intérieur du cerveau et elle pourrait stimuler les cellules productrices de myéline, appelées oligodendrocytes. C'est pourquoi, un essai thérapeutique de ce produit dans les formes progressives de la maladie est envisagée.

– Un **dérivé du fumarate**, utilisé dans le psoriasis, sera lui aussi testé dans deux nouvelles études après des résultats initiaux encourageants observés sur 6 mois et confirmés sur 12 mois.

– Le **laquinimod** réduit l'infiltration du cerveau par les lymphocytes dans un modèle animal de SEP. Une étude de phase II montre son efficacité à la dose la plus élevée testée, avec une réduction de 50 % du nombre de plaques actives en résonance magnétique. Une étude plus extensive est planifiée.

– Par contre, l'association d'Avonex et de Ledertrexate par voie orale n'apporte pas un bénéfice supplémentaire au traitement par Avonex seul. L'association de Rebif 44 avec des doses élevées d'atorvastatine

(Lipitor 40 et 80 mg) pourrait même avoir des effets négatifs, avec augmentation de poussées et du nombre de lésions actives en RMN. On avait pensé que les statines, médicaments anti-cholestérol, pourraient avoir un effet favorable, ce qui n'est donc pas confirmé ici avec une association de doses élevées d'interféron et de la statine étudiée. Cette dernière pourrait inhiber l'effet positif de l'interféron β .

– Des molécules par voie orale ayant le même mécanisme d'action que le Tysabri, anticorps monoclonal donné par voie intra-veineuse, sont aussi à l'étude.

Dans l'ensemble, ces nouveaux traitements sont bien tolérés, même s'il peut y avoir de rares effets secondaires graves (infection virale, chute des plaquettes, troubles thyroïdiens...). Avec l'expérience, ces effets secondaires pourront être évités, ou repérés rapidement et corrigés. Les risques ne semblent pas excessifs par rapport à la gravité potentielle de la SEP.

Prof. Christian Sindic
Vice-président du comité scientifique

Comment soutenir la recherche en SEP :

Faites **un don** à la Fondation Charcot au **676-0900090-90**

Faites **un don en ligne** via notre site **www.fondation-charcot.org**

Faites un legs en faveur de la Fondation Charcot. **Un legs** peut à lui seul financer une recherche. Pensez-y. Si vous ne savez pas comment procéder, parlez-en à votre notaire, il vous conseillera.

Si vous organisez un fête, une cérémonie, à l'occasion d'une naissance...vous pouvez **demandeur à vos invités, vos amis de manifester leur sympathie** en faisant un don à la Fondation Charcot. La liste des donateurs vous sera adressée.

Tout don de **30 € et plus** vous donne droit à une **attestation fiscale**.

Celle-ci vous sera adressée automatiquement au mois de mars qui suit l'année de votre don et vous permettra une déduction fiscale.



Fondation Charcot - Fondation d'utilité publique - NN 468 831 484
48 avenue Huart Hamoir • 1030 Bruxelles • Tel 02.426.49.30 • Fax 02.426.00.70
info@fondation-charcot.org • www.fondation-charcot.org

la Flûte Enchantée



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



20
ans
jaar

Venez assister à l'avant-première de l'opéra
de Mozart *La Flûte Enchantée* dans le cadre
prestigieux du Château de La Hulpe,
le mardi 28 août 2007.

A l'occasion de son 20ème anniversaire,
la Fondation Charcot vous propose d'assister
à un magnifique spectacle dans la magie
du plein air : le chef d'œuvre de Mozart,
La Flûte Enchantée, adapté et mis en scène par
François de Carpentrie, sous la direction
musicale de Eric Lederhandler et dans les
costumes de Karine Van Hercke.

Grâce à la généreuse initiative de l'asbl Idée
Fixe, organisatrice de cet événement de
prestige, près d'une centaine d'artistes seront
mobilisés pour vous enchanter lors d'une
soirée exceptionnelle.

Ne manquez pas cet événement musical, cette
féerie lumineuse mais aussi une occasion
d'apporter votre aide afin de vaincre la sclérose
en plaques par la recherche.

NOS FORMULES DE PLACES SOIRÉE FONDATION CHARCOT :

- **la place VIP à 55 €** comprend :
 - . une place de 1^{er} 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
- **Réservez vos places dès à présent**
 - . au moyen du bulletin ci-dessous
 - . ou en ligne sur www.070.be

Pour plus d'infos : Idée Fixe 070 222 007



Bon de réservation à renvoyer avant le 15 juillet 2007

Pour réserver vos places pour l'avant-première du 28 août 2007 de la *Flûte Enchantée* au profit de la Fondation Charcot, complétez et renvoyez ce bon par fax au 02 345 51 45 OU sous enveloppe dûment affranchie à: Idée Fixe, Avenue Brugmann 76 à 1190 Bruxelles.

Je réserve entrée(s) x 40€ soit €

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

Je réserve entrée(s) VIP x 55€ 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 + flûte enchantée.

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.