



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PAR LA RECHERCHE

Numéro 37
Mai 2015

Le mot du président La Fondation Charcot tourne une page de son histoire mais poursuit sa mission

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

Tél.: 02/426.49.30
Fax: 02/426.00.70
info@fondation-charcot.org
NN 468 831 484

www.fondation-charcot.org
BE34 6760 9000 9090

© Caïra édition
Editeur responsable: I.Bloem
Av. Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

Le docteur Richard Gonsette est décédé inopinément le 8 novembre 2014, chez lui, en pleine lecture des projets de recherche soumis à la Fondation Charcot, dont il était le fondateur et le président. Il était âgé de 85 ans.

Après avoir fait ses études de médecine à l'Université catholique de Louvain et avoir obtenu son diplôme en 1954, Richard Gonsette a entamé sa carrière en qualité de neurochirurgien à Montpellier. A son retour en Belgique, il exerça sa spécialité à Bruxelles tout en poursuivant ses recherches sur la barrière hémato-encéphalique. Il présenta une thèse sur ce sujet, ce qui suscita son intérêt pour la sclérose en plaques et modifia profondément son parcours professionnel.

Il accepta d'exercer la codirection du Centre Belge de la sclérose en plaques à Melsbroek avec le Professeur Herwig Carton, et la présidence du Groupe Belge d'Etude de la sclérose en plaques. Mais plus important encore, il fonda la Fondation Charcot, pour soutenir la recherche fondamentale et clinique dans le domaine de la sclérose en plaques en Belgique. Aujourd'hui, la Fondation est en mesure de subventionner 4 à 6 équipes de recherche chaque année.

Richard Gonsette a également été un pionnier dans l'utilisation des immunosuppresseurs dans le traitement de la sclérose en plaques. Dès 1977, il avait publié un article intitulé «Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in MS» (immunosuppression intensive avec le cyclophosphamide dans le traitement de la sclérose en plaques), paru dans le Journal of Neurology. Il a largement contribué à l'introduction de la mitoxantrone dans notre arsenal thérapeutique avec la publication en 2002 des résultats de l'étude clinique intitulée «MIMS» (Mitoxantrone in Multiple Sclerosis).

Richard Gonsette a tout au long de sa vie manifesté une insatiable curiosité intellectuelle, une volonté d'excellence et une intégrité sans faille. Il manquera à l'ensemble de la communauté belge et internationale impliquée dans le traitement et la lutte contre la sclérose en plaques.

Il avait souhaité un nouveau site web pour la Fondation et un nouveau visuel pour notre Bulletin, c'est chose faite. C'est dans la continuité de son engagement que la Fondation Charcot poursuivra et développera sa mission de stimuler la recherche contre la sclérose en plaques en Belgique.



Prof. Christian Sindic
Président



RECHERCHE

L'énigme persistante des bandes oligoclonales

Découvertes il y a plus de 50 ans, la recherche tend à mieux connaître l'origine et l'activité pathogène des bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de sclérose en plaques.

En 1948, le chercheur américain Kabat et ses collaborateurs (Columbia University, New York) ont montré pour la première fois que les immunoglobulines (c'est-à-dire les protéines qui correspondent à l'ensemble de nos anticorps) étaient augmentées dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de sclérose en plaques ainsi que chez des patients présentant une neurosyphilis. Cette observation plaçait définitivement la sclérose en plaques dans le domaine des maladies inflammatoires et immunitaires. Au début des années 60, les Professeurs Lowenthal d'Anvers et Laterre de Louvain montrèrent que cette augmentation du taux d'immunoglobulines se traduisait par la présence de bandes dites oligoclonales spécifiques du liquide céphalo-rachidien et absentes du sérum du patient. Le terme «oligoclonal» fut introduit par le Prof. Laterre et devint ensuite l'appellation reconnue internationalement. «Oligo» signifie en grec «quelques-uns» et «clonal» signifie une origine restreinte à quelques clones de lymphocytes ayant traversé la barrière existant entre le sang et le liquide céphalo-rachidien et infiltrant ainsi les méninges et le système nerveux central.

Activité anticorps

A l'heure actuelle, nous ignorons encore quelle est l'activité anticorps de la plupart de ces bandes oligoclonales et le rôle éventuellement pathologique qu'elles ont ou pourraient avoir dans le processus de la sclérose en plaques. Nous savons que ces bandes dérivent de cellules appelées plasmocytes présentes dans les méninges et dans le cerveau parfois sous forme de ganglions lymphoïdes ectopiques car en principe absents dans un cerveau normal. Une minorité de ces bandes oligoclonales ont une activité anticorps contre différents virus neurotropes tels que la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle-zona... Mais la plupart ont une activité anticorps toujours inconnue à ce jour.

Cette anomalie est donc surtout intéressante pour poser le diagnostic de sclérose en plaques car elle est présente avec les techniques actuelles chez environ 95% des patients atteints de la maladie. Elle est présente dès le début de la maladie, et en règle générale, ne disparaîtra jamais tout au long de son évolution. Quand ces bandes sont présentes lors du premier signe clinique, elles ont une valeur prédictive pour une 2^e poussée et donc pour l'entrée dans une sclérose en plaques cliniquement certaine. Les formes sans bandes oligoclonales ou avec un très petit nombre de bandes sont considérées généralement comme plus bénignes et s'accompagnent d'une atrophie moindre du

cortex cérébral. Par contre, la présence de ces bandes est un facteur prédictif pour une évolution plus rapide avec un handicap plus sévère de la maladie.

Jusqu'à présent, les traitements actuels ne suppriment pas la production de ces bandes oligoclonales. Cependant une seule étude toute récente a montré que chez 24 patients atteints de sclérose en plaques et traités par Tysabri, les bandes oligoclonales avaient disparu complètement chez 55% d'entre eux, et partiellement chez 27%. Ces résultats méritent d'être confirmés sur un plus grand nombre de patients.

Facteurs génétiques

Enfin, la synthèse de ces bandes oligoclonales dans le liquide céphalo-rachidien est sous la dépendance de facteurs génétiques. Ceci vient d'être démontré par un travail du professeur An Goris de la KUL, en partie subsidiée par la Fondation Charcot. Ces auteurs ont fait une analyse portant sur 3026 échantillons de liquide céphalo-rachidien en provenance du monde entier, et cette première analyse a été refaite sur 3891 autres échantillons pour confirmation des résultats obtenus avec la première série. Il en ressort qu'il y a une corrélation hautement significative entre la production de ces bandes oligoclonales et des gènes de susceptibilité à la sclérose en plaques, dont l'un est situé sur le chromosome 6 et l'autre sur le chromosome 14. Ces recherches permettront peut-être de mieux connaître l'origine et surtout l'activité pathogène de ces bandes oligoclonales découvertes depuis plus de 50 ans.

Prof. Christian Sindic



«CSF» signifie liquide céphalo-rachidien en langue anglaise, «SER» signifie sérum. Notez que dans les échantillons 2 et 3, le liquide céphalo-rachidien contient de nombreuses bandes oligoclonales non présentes dans le sérum correspondant. Par contre les échantillons 1, 4, et 5 sont normaux.

FONDS CHARCOT

Des moyens pour la recherche



Le Prof An Goris témoigne de l'importance des subsides du Fonds Charcot.

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique, une maladie du système immunitaire, une maladie mystérieuse dont nous ne savons que trop peu encore... Poussées par le besoin de mieux comprendre et de mieux traiter cette maladie, le Prof. Bénédicte Dubois et moi-même avons lancé un groupe de recherche sur la SEP à la KUL. Tandis que Bénédicte se rendait à Londres pour une spécialisation en SEP, j'ai travaillé pendant deux ans avec le professeur Alastair Compston de Cambridge afin d'en apprendre davantage sur les recherches que nous comptions entreprendre dans ce domaine. Bien que la SEP ne soit pas héréditaire, la génétique joue un rôle dans son apparition, tout comme dans le cas de l'obésité ou du diabète. L'apparition de la maladie nécessite la présence de tout un ensemble de facteurs génétiques et environnementaux que nous devons étudier afin de mieux la comprendre. Une fois de retour à Leuven, nous avons commencé à mettre en place notre laboratoire et à constituer notre première équipe.

Au départ, nous avons dû partager les locaux d'une autre équipe de recherche, mais avons obtenu notre indépendance en 2010. Tout ce qui nous manquait, c'était le matériel nécessaire à l'extension de nos recherches. Je me suis adressée à la Fondation Charcot, ma demande a été agréée, et en janvier 2011 j'ai reçu les subventions des mains du Dr Richard Gonsette. Avec ces fonds, nous avons pu acheter l'équipement nécessaire: un appareil de mesure de l'ADN ainsi qu'un appareil de mesure des protéines qui constituent notre corps en fonction du «schéma» fourni par l'ADN. C'est alors que nos recherches ont vraiment commencé. Nous avons pris la décision de nous arrêter sur un composant du système immunitaire qui joue un rôle de premier plan dans la SEP, mais qui avait été quelque peu oublié à ce jour: les lymphocytes B. Les lymphocytes B sont responsables de la fabrication d'anticorps détectés chez les patients atteints de SEP suite à une ponction lombaire. Chez certains patients, les lym-

phocytes B fabriquent ces anticorps en grandes quantités, tandis que chez d'autres le taux d'anticorps n'est pas plus élevé que chez les sujets sains. Ce fait remarquable indiquait l'existence de plusieurs mécanismes potentiels. Pour en trouver la cause, il nous fallait de nombreux échantillons sanguins en provenance de patients atteints de SEP. En plus des patients de l'UZ Leuven et du Centre National de la Sclérose en Plaques de Melsbroek, nous avons reçu des échantillons en provenance de nombreux pays, de l'Italie à la Norvège. Nous disposions donc de matériel génétique en provenance de 6950 patients atteints de SEP.

Identification

Ces travaux nous ont permis d'identifier les quatre régions du génome principalement responsable des différences entre la production d'anticorps d'un patient à l'autre. Ces conclusions ont été partagées avec la communauté scientifique dans le numéro de mars 2015 de Brain, l'une des principales revues de

**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

“*Tout ce qui nous manquait, c'était le matériel nécessaire à l'extension de nos recherches. Je me suis adressée à la Fondation Charcot, ma demande a été agréée, et en janvier 2011 j'ai reçu les subventions des mains du Dr Gonsette.*”



Suivez-nous
sur Facebook





“ Ces travaux nous ont permis d’identifier les quatre régions du génome principalement responsable des différences entre la production d’anticorps d’un patient à l’autre.

neurologie. Sur la base de ces résultats, nous avons décidé de procéder à des expériences sur les lymphocytes B, également susceptibles de jouer un rôle majeur dans le traitement de la SEP. Avec un financement supplémentaire de la Fondation Charcot (2015), qui poursuivait sa mission de soutien à la recherche scientifique sur la SEP après le décès du Dr Gonsette, nous avons pu le faire. Cependant, il était essentiel de se souvenir également que la SEP est une maladie neurologique, au cours de laquelle le système immunitaire agresse la gaine de myéline des nerfs au moyen d’anticorps. Dans le cadre d’un troisième projet financé par la Fondation Charcot (2013), nous nous sommes concentrées sur le fait que chez certaines personnes, la gaine de myéline est beaucoup plus sensible aux agressions du système immunitaire que chez d’autres. Encore une fois, ce sont les variations génétiques entre individus qui semblent expliquer cette situation. Les résultats de ces projets ont convaincu le Fonds pour la recherche scientifique – Flandre (FWO) d’investir à son tour dans ces recherches.

J’aimerais remercier la Fondation Charcot ainsi que son fondateur le Dr Gonsette de nous avoir permis de lancer et de poursuivre nos recherches sur le rôle des facteurs héréditaires dans la progression de la SEP ainsi que l’importance de ces informations dans le choix des soins et des traitements cliniques.

Prof. An Goris

Chargée de cours principale
Laboratoire de neuroimmunologie, KU Leuven

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, administrateur délégué responsable des dons et legs à la Fondation Charcot, par téléphone (02/732.74.41) ou par email (isabelle.bloem@telenet.be). 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



LES LAURÉATS

En 2015, la Fondation Charcot distribue 185.550€ à six équipes de chercheurs belges (*):

- Prof. **Dr. Peter Ponsaerts**, Prof. Dr. Annemie Van der Linden, Universiteit Antwerpen – 32.000€/ 2 ans
- **Dr. Rachelle Franzen**, Université de Liège – 36.000€/ 2 ans
- **Dr. Lode Goethals**, UZ Brussel – 20.000€
- Prof. **Dr. Niels Hellings**, Universiteit Hasselt – 16.000€
- Prof. **Dr. An Goris**, **Dr. Ide Smets** – KULeuven – 43.300€
- Prof. **Dr. ir. Guy Nagels**, Prof. **Dr. M-B D'hooghe**, **Ir. Jeroen Van Schependom**, VUB – Centre National de la SEP, Melsbroek, Prof. **Dr. Xavier De Tiege**, Prof. **Dr. Serge Goldman**, ULB – 38.250€

(* Le détail de chaque projet de recherche est disponible sur www.fondation-charcot.org

Avec le soutien de:

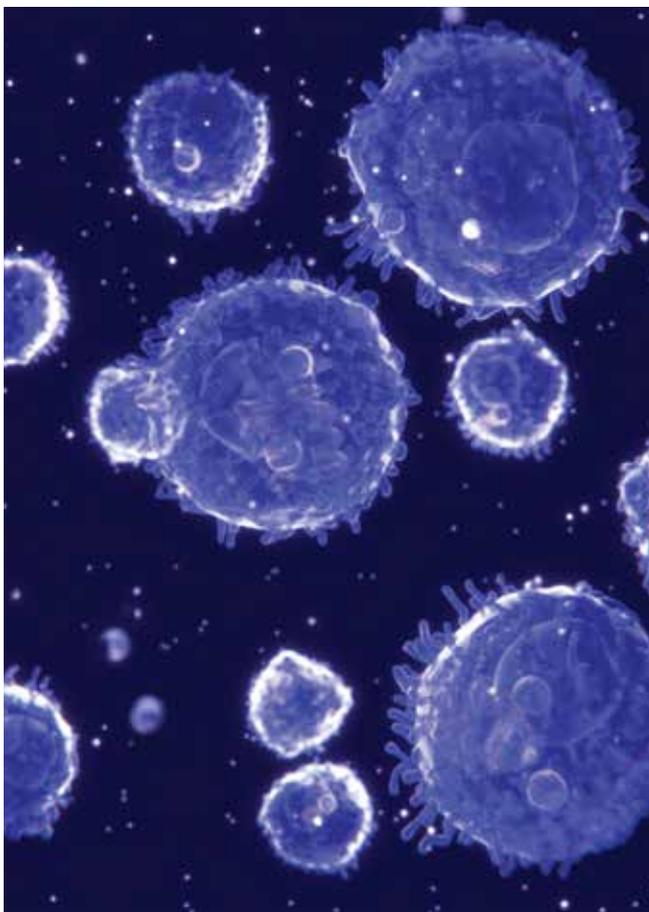


TRAITEMENTS

Le rôle de l'immunorégulation

Les cellules immunitaires dans la SEP: déséquilibre entre les cellules pro-inflammatoires et les cellules régulatrices?

La sclérose en plaques (SEP) est une affection inflammatoire chronique et neurodégénérative du système nerveux central (SNC). Elle est caractérisée par l'apparition de lésions de démyélinisation multifocales dans le cerveau et la moelle épinière. Bien que l'origine de la maladie ne soit pas encore totalement comprise, on sait aujourd'hui que de nombreux types de cellules du système immunitaire participent aux mécanismes de la SEP. Habituellement, le système immunitaire assure la surveillance de l'organisme et la protection contre les agents pathogènes. Au cours de la SEP, le système immunitaire attaque en outre les cellules du SNC.



Dérèglement de la surveillance immunitaire du système nerveux central

Afin d'éviter l'intrusion d'agents pathogènes, les lymphocytes, cellules du système immunitaire, patrouillent en permanence entre les organes via les vaisseaux sanguins. Le SNC a longtemps été considéré comme un site immunologique privilégié grâce à la présence de la barrière hémato-encéphalique qui limite strictement le passage des lymphocytes du sang vers le SNC. Il est maintenant reconnu que la séparation du SNC est incomplète et que la surveillance immunitaire opère continuellement. Lors d'une poussée de SEP, des lymphocytes activés pénètrent dans le SNC où ils initient un phénomène inflammatoire local. La sécrétion de médiateurs de l'inflammation, les cytokines et les chemokines, induit une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et facilite le recrutement d'autres cellules inflammatoires dans le SNC. Ce phénomène, impliquant différents types de cellules, aboutit finalement à la destruction de la gaine de myéline entourant les axones.

Différentes populations de cellules immunitaires sont impliquées dans la formation des plaques

Les lymphocytes sont divisés en deux types principaux: les lymphocytes B et les lymphocytes T. Chaque type de lymphocytes est ensuite classé en sous-populations selon les fonctions qu'elles assurent et les protéines qu'elles produisent. Les lymphocytes B sont responsables de la sécrétion d'anticorps ou immunoglobulines. Lors de l'examen du liquide céphalo-rachidien, la présence d'anticorps (bandes oligoclonales) est une caractéristique principale de la SEP et témoigne d'un dérèglement du système immunitaire. De plus, dans certaines lésions du SNC, les anticorps se lient à la gaine de myéline entourant les axones et induisent sa dégradation.

Parmi les lymphocytes T, les cellules produisant l'interleukine-17 (IL-17) sont particulièrement impliquées dans la SEP. Ces cellules, appelées Th17, sont également incriminées dans diverses pathologies auto-immunes telles que la maladie de Crohn, le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde. Les lympho-

cytes Th17 exercent leur fonction pathogène par l'intermédiaire des protéines qu'ils sécrètent dans le milieu extracellulaire. La fréquence de ces cellules augmente dans le sang des patients atteints de SEP. La présence des lymphocytes Th17 dans les lésions de démyélinisation a été démontrée. En effet, lors d'une poussée de SEP, les lymphocytes Th17 expriment à leur surface des molécules d'adhérence leur permettant de se fixer puis de traverser la barrière hémato-encéphalique. Au sein du SNC, les lymphocytes Th17 sécrètent un large spectre de molécules capables d'amplifier le phénomène inflammatoire qui cause les lésions.

Les lymphocytes T cytotoxiques participent également à la pathologie. Ils ont la particularité de pouvoir induire la lyse d'une cellule cible. Ces cellules sont présentes en grand nombre dans les lésions de SEP où elles peuvent engendrer des dommages aux axones et aux oligodendrocytes, cellules responsables de la formation de la gaine de myéline.

Les lymphocytes T régulateurs contrôlent les réactions immunitaires

En conditions normales, l'ensemble des réactions immunitaires est contrôlé par une population de cellules spécialisées appelées lymphocytes T régulateurs (Treg). Le rôle des lymphocytes Treg est d'empêcher que le système immunitaire n'attaque les cellules de l'organisme. Les lymphocytes Treg exercent leur fonction suppressive par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Ils peuvent notamment influencer les cellules effectrices pro-inflammatoires par contact direct, par la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires ou encore grâce aux protéines exprimées à leur surface. Parmi ces protéines de surface, la molécule CD39 est une enzyme dont la fonction est de dégrader l'ATP (adénosine triphosphate) extracellulaire. Ceci empêche la transmission de multiples signaux pro-inflammatoires par l'ATP. Chez les patients souffrant de SEP, bien que la fréquence des lymphocytes Treg ne soit pas modifiée, il semble que leur fonction suppressive et, par conséquent, leur capacité à réguler une réponse pro-inflammatoire soit altérée.

Le dérèglement du système immunitaire à l'origine de la SEP peut donc être lié à un défaut de l'équilibre entre les réactions pro-inflammatoires (notamment Th17) et les mécanismes de contrôle (Treg) pouvant donner lieu à une poussée clinique.

Les glucocorticoïdes inhibent les réactions inflammatoires

Lors de la survenue d'une poussée, une cure de glucocorticoïdes (Solumédrol) peut être envisagée. Classiquement, le traitement consiste en une injection intraveineuse d'une forte dose de méthylprednisolone par jour durant 5 jours. L'objectif d'une cure de glucocorticoïdes est de réduire l'intensité et la durée des symptômes d'une poussée de SEP. A ce jour, le traitement de la poussée ne permet pas d'en réduire les séquelles à long terme. Les glucocorticoïdes sont utilisés depuis la deuxième moitié du XX^e siècle pour traiter les poussées de SEP. A l'époque, leur mécanisme d'action était mal compris. Depuis, de nombreuses études ont été menées afin de comprendre leurs effets. Le traitement par glucocorticoïdes permet entre autres de diminuer le nombre de lymphocytes Th17 dans le sang. De plus, il permet de

**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



diminuer la production de la cytokine pro-inflammatoire IL-17 par ces cellules. Il peut également favoriser les fonctions suppressives des Treg. Par exemple, nous avons montré qu'une cure de glucocorticoïdes engendre une augmentation de la fréquence des lymphocytes Treg qui expriment la protéine CD39. Cette élévation de CD39 induit une augmentation de la dégradation de l'ATP dans le milieu extracellulaire et inhibe ainsi la réaction inflammatoire.

Ensemble, les effets des glucocorticoïdes permettent donc de diminuer le contexte inflammatoire observé lors des poussées en inhibant les voies pro-inflammatoires et en favorisant les réactions régulatrices.

Favoriser les mécanismes régulateurs pour traiter la SEP?

Depuis l'arrivée du premier traitement au long cours de la SEP, le nombre de traitements disponibles ne cesse d'augmenter. De nouvelles cibles sont découvertes et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont mises au point. La recherche médicale a pour but de comprendre la balance régulant les mécanismes pro- et anti-inflammatoires afin de pouvoir in fine moduler les réactions immunitaires et restaurer l'équilibre. Les traitements existants, comme l'interféron-beta ou le fingolimod, ont pour but premier de diminuer les réactions pro-inflammatoires. Favoriser l'immunorégulation en soutenant le nombre et la fonction des lymphocytes Treg constitue une perspective d'avenir dans le traitement de la maladie. L'injection de cellules ou de protéines régulatrices, comme par exemple CD39, pourrait constituer une perspective thérapeutique encore jamais explorée chez les patients atteints de SEP.

Nathalie Muls, PhD

Université Catholique de Louvain

