



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PAR LA RECHERCHE

Numéro 52
2^{ème} semestre 2022

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
Editeur responsable : I. Bloem
Av. Huart Hamoir, 48 - 1030 Bruxelles
© Fondation Charcot 2022

DON
ONLINE



www.fondation-charcot.org
BE34 6760 9000 9090



Rejoignez-nous sur Facebook

Diffuser les connaissances pour éclairer les voies à suivre

En juin 2022, pour la 4^e fois (après 2016, 2018 et 2020), le jury de la Fondation Charcot a attribué une bourse de recherche doctorale (PhD Fellowship) à un jeune chercheur afin de lui permettre de réaliser des travaux de recherche dans le domaine de la sclérose en plaques et de rédiger ainsi une thèse de doctorat. Cette bourse consiste à la prise en charge du salaire du lauréat pendant 4 ans et représente un montant de 200.000 € (50.000 €~~an~~).

Une telle bourse de doctorat permet au laboratoire qui accueille ce jeune chercheur, de renforcer son équipe et de disposer d'une personne motivée permettant le développement de nouvelles recherches et donc, de nouvelles publications scientifiques. Au terme de ces 4 années, le lauréat est en mesure de défendre une thèse de doctorat en Sciences biomédicales, et en tant que post-doctorant, il aura la capacité de mener de manière autonome ses propres futures recherches.

Cette année et pour la première fois, la Fondation Charcot a créé une bourse de recherche clinique à mi-temps (Clinical Fellowship), d'une durée de 2 ans, et d'un montant de 25.000 € / an. Cette bourse doit permettre à un jeune neurologue ou médecin clinicien de s'investir, en dehors des impératifs des soins quotidiens et de la routine clinique, dans l'analyse de cohortes de patients, de leur évolution sur le moyen et le long terme en fonction des traitements reçus, des modifications au long cours de l'imagerie cérébrale, de l'efficacité de nouvelles médications...

Cette bourse permet ainsi d'analyser avec du recul et en profondeur, des thèmes spécifiquement cliniques qui ne sont pas abordés dans un travail routinier et souvent harassant tel qu'il se déroule dans un service hospitalier.

Grâce à nos donateurs et mécènes, nous pouvons ainsi donner la possibilité à de jeunes chercheurs de se former tant sur le plan scientifique que clinique, et d'apporter leur vitalité et leur enthousiasme dans les recherches concernant la SEP et dans le suivi au long cours des patients atteints de cette maladie.

Il est impératif que les résultats aussi bien de recherche fondamentale que de recherche clinique fassent l'objet de publications pour en informer la communauté scientifique médicale et neurologique. Même si certains résultats sont négatifs, il est important de les faire connaître pour éclairer les voies à suivre et permettre des discussions créatives sur les raisons d'un échec toujours possible. Il s'agit d'une nécessité et d'un devoir éthique dans la diffusion des connaissances et dans la longue marche vers des traitements plus efficaces de cette maladie toujours incurable actuellement.

Prof. Dr Christian Sindic

Président





VOTRE LEGS PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE

La Fondation Charcot est la seule organisation indépendante qui soutient exclusivement la recherche fondamentale sur la sclérose en plaques en Belgique. C'est grâce à la générosité de ses donateurs et aux legs reçus, que la Fondation pourra assurer la continuité et l'excellence de cette recherche.

Pourquoi choisir d'aider la Fondation Charcot ?

- parce que la sclérose en plaques est encore incurable
- parce qu'elle évolue très souvent vers un handicap et bouleverse la vie de milliers de personnes
- parce que nous devons absolument comprendre cette maladie pour pouvoir la combattre concrètement
- 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

Lorsque vous choisissez de faire un don ou un legs dans votre testament à la Fondation Charcot, nous nous engageons à l'investir complètement dans la recherche.

Votre legs permettra aux chercheurs d'aller plus loin et plus vite. Pensez-y.

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

*Isabelle Bloem.
Responsable dons et legs.*

« Je veux aider à vaincre la sclérose en plaques et je pense à un legs à la Fondation Charcot dans mon testament »

Je souhaite recevoir une documentation gratuite

Je souhaite être contacté(e) sans engagement

Mon n° de tél./GSM :

Mes coordonnées Mme M.

Nom :

Prénom :

Rue :

N°..... Bte Code postal :

Ville :

E-mail :

Bulletin à renvoyer sous enveloppe affranchie à l'attention de :

Isabelle Bloem - Fondation Charcot

48 Avenue Huart Hamoir, B-1030 Bruxelles

ou par mail : isabelle.bloem@fondation-charcot.org

La Fondation Charcot respecte la législation sur la protection de la vie privée. Les informations recueillies via ce formulaire sont utilisées uniquement pour répondre à votre demande d'information sur les legs et donations. Consultez notre charte de confidentialité sur

www.fondation-charcot.org



GENETIQUE

Nous sommes tous des mosaïques génétiques

Chercheuse au Laboratoire d'immunologie de la KULeuven, Lies Van Horebeek est la seconde lauréate du Charcot PhD Fellowship. C'est grâce à l'ensemble des donateurs de la Fondation Charcot que l'attribution de cette bourse est possible. Lies a terminé son projet avec succès, encadrée par l'équipe renommée du Prof. An Goris et du Prof. Bénédicte Dubois. Dans cet article, Lies et ses promoteurs nous racontent les découvertes importantes issues de ce projet.

Importance de la bourse Charcot

Lies : J'ai étudié les sciences biomédicales à la KULeuven. Dès le secondaire, j'ai été très attirée par la biologie, et surtout le corps humain, d'où mon choix. Au cours de ma formation, je me suis passionnée pour la neurologie et la génétique. A la suite d'un stage avec les Prof. A. Goris et B. Dubois, j'ai été totalement conquise par la recherche sur la SEP. J'ai donc été ravie d'avoir été sélectionnée pour la deuxième bourse Charcot.

Prof. An Goris : Je suis très reconnaissante à la Fondation Charcot de son soutien continu à notre groupe de recherche. Les bourses Charcot sont particulièrement importantes, car elles nous permettent de travailler sur la SEP avec de jeunes chercheurs pendant quatre ans. Cela permet à des idées originales et nouvelles de faire leur entrée dans une équipe déjà existante. En même temps, nous offrons à ces jeunes chercheurs le cadre nécessaire pour les former à la science, et en particulier aux bonnes pratiques qui garantissent des résultats fiables et de qualité.

Les facteurs génétiques dans la SEP

Lies : On peut se représenter notre matériel génétique comme un livre composé de plus de six milliards de caractères. Le matériel génétique de tous les individus est largement identique, à plus de 99,9 %. La différence entre vous et moi n'est déterminée que par une lettre sur mille. Ce sont ces petites différences ou variations génétiques qui contribuent aux nombreuses caractéristiques qui nous différencient les uns des autres, par exemple la taille, la couleur des cheveux et des yeux, un don pour le sport ou la musique. C'est également ce facteur qui détermine une tendance plus ou moins grande à contracter une maladie telle que la sclérose en plaques.

“ Il faut des années pour développer un nouveau traitement. Les connaissances scientifiques fiables, issues notamment de la recherche génétique, rendent possible une accélération de ce processus.



Prof. An Goris : Notre groupe de recherche est membre de l'International MS Genetics Consortium (IMSGC) – dont je suis actuellement coordinatrice une collaboration de plus de 25 groupes de recherche dans le monde, de l'Australie aux Etats-Unis. Avec ce groupe, nous avons identifié plus de 200 variantes de risque génétique qui augmentent la susceptibilité à la SEP. Ces variantes de risque sont transmises par les parents à leurs enfants. Cela explique en partie pourquoi environ 15 personnes sur 100 atteintes de la SEP ont un parent atteint de cette maladie.

La nouvelle donne : nous sommes tous des mosaïques génétiques

Lies : Le titre de ma recherche doctorale est « Somatic Mosaics in MS : Detection and Insight into the Disease ». Notre corps est constitué de milliers de milliards de cellules. D'après les manuels actuellement utilisés, chacune des cellules de notre corps contient exactement le même matériel génétique. Il se trouve que mes recherches sur les dernières technologies jettent un éclairage différent. Nous constatons qu'il existe non seulement des variations entre personnes, mais aussi entre les cellules d'une même personne. Le nombre des variations génétiques entre les cellules

de notre corps augmente avec l'âge. Ces variations ne sont pas héritées de nos parents. Elles peuvent être causées par des facteurs externes, comme la lumière du soleil et le tabac, mais aussi par des facteurs internes, par exemple au moment de la division cellulaire, lorsque le matériel génétique est copié. Nous sommes donc tous des mosaïques de cellules avec un matériel génétique légèrement différent. Nous avons pu attirer l'attention de nos collègues scientifiques internationaux sur cette question dans un article de synthèse intitulé « Somatic Variants : New Kids on the Block in Immunogenetics », publié dans la revue Trends in Genetics. Cela permet à d'autres chercheurs de valider nos résultats et de s'en inspirer. Et nous sommes loin d'être les seuls à avoir découvert l'ampleur des mosaïques génétiques. Par exemple, des chercheurs islandais de CODE genetics ont découvert que même les vrais jumeaux ne sont pas génétiquement identiques comme on le supposait jusqu'à présent. Les deux moitiés de jumeaux identiques présentent également de petites variations qui apparaissent juste après la fécondation, au cours du développement embryonnaire, et dont le nombre augmente au cours de sa vie, à mesure que les deux jumeaux grandissent. Les jumeaux sont plus faciles à étudier, mais le fait est que nous sommes tous et toutes des mosaïques génétiques. Il va donc falloir réécrire les manuels d'enseignement !

Aujourd'hui la sclérose en plaques est encore incurable, mais demain ...

Serez-vous le moteur
derrière la recherche en SEP ?

DON
ONLINE



BE 34 6760 9000 9090





Les mosaïques génétiques et la SEP

Prof. Bénédicte Dubois : Et que signifient ces mosaïques pour la SEP ? Cela, nous ne pouvons l'étudier que grâce aux nombreux patients SEP et à leurs conjoints, qui sont disposés à participer à la recherche scientifique.

Lies : Lorsque quelqu'un accepte de participer à une étude scientifique, on prélève un échantillon de son sang. Au laboratoire, nous trions les cellules sanguines. Au cours de notre étude, nous avons examiné les cellules du système immunitaire qui jouent un rôle important dans la SEP, à savoir les lymphocytes T et les lymphocytes B. Nous en extrayons le matériel génétique, l'ADN, que nous lisons à l'aide de nouvelles technologies. Nous comparons ensuite un grand groupe de personnes atteintes de SEP avec un grand groupe de sujets témoins en bonne santé. La mise au point de cette méthode a été le défi majeur de mes recherches, car nous devons être en mesure de distinguer de manière fiable les variations biologiques réelles des erreurs techniques. Et ces erreurs, il y en a, car les technologies de lecture de l'ADN ne sont pas encore parfaites. La bio-informatique a donc joué un grand rôle dans ce projet.

Prof. An Goris : Nous sommes reconnaissants à la Fondation Charcot d'avoir rendu possible ce projet très innovant. Lorsque nous avons commencé cette étude, nous espérions trouver une ou tout au plus quelques-unes de ces variations génétiques nouvelles chez certains des participants à l'étude. A notre grande surprise, nous avons constaté que la grande majorité des personnes atteintes de SEP sont porteuses de telles variations, et même que c'est également le cas chez les sujets témoins sains. Ces résultats de l'étude de Lies ont depuis été confirmés par des collègues finlandais.

Lies : Les variations génétiques nouvelles peuvent modifier les protéines et donc les cellules, par exemple en les faisant se diviser plus rapidement ou en les rendant plus pro-inflammatoires. En comparant mes résultats avec ceux de collègues internationaux, nous pouvons constater qu'il existe des « points chauds » où les nouvelles variations sont plus fréquentes. Nous comparons maintenant ces points chauds dans des groupes plus importants de patients SEP et de sujets témoins sains. Nous pensons que si ces points chauds augmentent la susceptibilité à la SEP, ils seront plus fréquents chez les personnes atteintes de SEP que chez les sujets témoins.

Prof. An Goris : La découverte que nous sommes tous des mosaïques génétiques, ainsi que de l'ampleur de ce phénomène, sont très importants. Ainsi, en plus des variations génétiques

transmises par les parents à leurs enfants, nous devons maintenant étudier plus en profondeur les variations génétiques nouvellement créées entre les cellules afin de déterminer leur rôle dans la SEP. Nous pensons qu'il est essentiel d'inclure ces recherches dans les futures recherches génétiques, notamment avec l'International MS Genetics Consortium. Grâce à des technologies de lecture de l'ADN plus récentes et encore plus performantes, nous pourrions poursuivre ces recherches à plus grande échelle.

Importance de la recherche génétique pour la SEP

Prof. Bénédicte Dubois : La recherche scientifique, dans le cadre de laquelle différentes études s'appuient les unes sur les autres au fil du temps, est importante non seulement pour mieux comprendre la maladie, mais aussi pour obtenir des résultats concrets pour les patients SEP. Normalement, il faut des années pour développer un nouveau traitement. Les connaissances scientifiques fiables, issues notamment de la recherche génétique, rendent possible une accélération de ce processus.

Prof. An Goris : On propose comme nouveaux traitements possibles de nombreuses substances ou molécules. Seule une petite partie d'entre elles réussit à passer toutes les études cliniques nécessaires à l'élaboration d'un médicament efficace. Beaucoup sont écartées en cours de route parce qu'elles ne semblent pas assez efficaces ou assez sûres. La recherche génétique peut apporter des bases supplémentaires pour la sélection des molécules les plus prometteuses. Si la variation génétique d'une molécule est liée à une maladie, cette molécule est un excellent candidat au traitement de la maladie. Il a été démontré à plusieurs reprises qu'en matière de recherche génétique, le soutien à une molécule double les chances que cette molécule passe tous les essais cliniques et devienne un médicament efficace. Les entreprises pharmaceutiques l'ont bien compris : elles s'appuient désormais largement sur la recherche génétique pour trouver de nouveaux traitements. Il est donc extrêmement important d'engager de jeunes chercheurs talentueux et bien formés tels que les boursiers Charcot, tant dans les universités que dans les entreprises pharmaceutiques !

Avec le soutien de



RECHERCHE

Les publications, une étape clé dans la recherche scientifique et médicale

Congrès, workshop, conférences, webinaires, posters, les moyens de communication dans le monde scientifique sont multiples mais au-delà des informations orales, les publications scientifiques dans des revues internationales après relecture critique par des spécialistes indépendants, restent la pierre angulaire de la diffusion des connaissances scientifiques.

Ces publications scientifiques peuvent prendre la forme d'une « Revue » sur un thème, sollicitée dans certains cas par les éditeurs d'un journal scientifique auprès d'un spécialiste en la matière, ou spontanément adressée à ces éditeurs. Ces « Revues » ont pour but de faire la synthèse d'un sujet nouveau ou brûlant (« hot topic ») dont les informations sont éparpillées dans de nombreuses publications. Elles ont parfois un retentissement important car elles permettent une synthèse des connaissances actuelles. Elles se basent souvent sur le recensement de plusieurs centaines d'articles cités en référence, qui ont été collectés par les auteurs et dont les résultats sont replacés dans une perspective générale.

Les méta-analyses sont des articles qui regroupent et additionnent les résultats de plusieurs études cliniques comparables mais réalisées chacune sur des cohortes plus restreintes de patients. En additionnant les résultats de ces études, on peut en tirer des informations plus solides mais il faut démontrer qu'elles peuvent être additionnées les unes aux autres sans présence de facteurs confondants ou de biais de recrutement. Ces méta-analyses sont particulièrement intéressantes dans la comparaison de l'efficacité de différents médicaments. Des méthodes statistiques sophistiquées permettent de valider ou non, la sommation des résultats obtenus dans chaque étude individuelle.

L'article scientifique classique est la présentation de résultats issus d'une expérimentation soit biochimique, soit sur culture de cellules, soit sur un modèle animal. Les échantillons analysés peuvent donc être d'origine humaine ou animale.

La démarche la plus fréquente est de tester une hypothèse de travail par l'expérimentation la plus appropriée, en multipliant les voies d'approche, en stimulant ou en inhibant certaines protéines, en provoquant la différenciation de cellules en culture, en utilisant plusieurs technologies pour détecter les modifications induites par diverses conditions expérimentales. Les résultats

doivent être reproductibles d'une expérience à l'autre, quantifiables, objectifs et donc indépendants de l'observateur, comparés à des groupes contrôles adéquats. D'autres recherches ne sont pas fondées sur une hypothèse définie a priori, mais consistent à analyser l'ensemble des facteurs génétiques (génomés), l'ensemble des protéines (protéinomes), l'ensemble des microbes d'un organe (microbiomes), l'ensemble des traductions en protéines des ARN messagers (transcriptomes), l'ensemble des lipides (lipidomes), etc... On recherche des différences entre ce qui est observé dans telle ou telle pathologie sans avoir émis d'hypothèse préalable, et on tente ensuite de trouver une explication mécanistique aux différences observées.

Quoi qu'il en soit, l'article scientifique doit être rédigé suivant des schémas relativement stéréotypés, avec une « Introduction » décrivant l'état actuel des connaissances et la (les) question(s) posée(s), une section « Matériel et Méthodes » avec des détails précis permettant de reproduire les expériences décrites et les analyses statistiques utilisées, une section « Résultats », décrits dans un langage concis et illustrés par des figures ou des photos, et une section « Discussion » des nouvelles données résultant du travail expérimental. L'article scientifique se termine toujours par un certain nombre de références de publications réalisées antérieurement sur le même sujet ou des sujets apparentés. Il est précédé d'un « Résumé » dont chaque mot est soupesé. Les auteurs doivent mentionner les soutiens financiers obtenus pour la conduite de leurs travaux et leurs possibles conflits d'intérêt.

La recherche scientifique est évidemment très dépendante des avancées technologiques, que ce soit en matière d'imagerie, d'analyse des protéines et des lipides, ou d'analyse génétique. Il n'est donc pas étonnant que certaines découvertes soient réalisées quasi simultanément par des équipes différentes dans des pays différents lorsqu'une technologie particulière permet une avancée dans nos possibilités analytiques.

L'article scientifique doit être ensuite soumis à un Journal en fonction de son sujet et de ses thèmes préférentiels. Il sera revu de manière critique et anonyme par au moins 2 lecteurs indépendants (« reviewer ») qui généralement demanderont des révisions plus ou moins importantes du manuscrit et donneront leurs avis sur l'interprétation des résultats obtenus par les auteurs. Il s'agit d'un travail dans l'ombre dont l'importance est cependant très grande car ces lecteurs peuvent détecter des incohérences ou même des erreurs importantes. Le manuscrit en révision sera finalement accepté pour publication si les réponses des auteurs aux « reviewers » sont satisfaisantes, si la méthodologie est solide et si les résultats apportent des données nouvelles ou confirmatoires.

“ Certaines communications orales ne seront jamais publiées car restées insuffisamment fondées.



Cette publication se fait maintenant très souvent « online » avant d'être imprimée. Certaines revues sont actuellement uniquement électroniques. De plus en plus de publications sont en « Open Access », c'est-à-dire que toute personne peut lire l'entièreté du travail sans même nécessairement être abonné à la revue éditrice. Il est important de souligner que certaines communications orales ne seront jamais publiées car restées insuffisamment fondées. Il peut y avoir aussi rétraction de certains articles publiés lorsque des erreurs y sont constatées. Ces erreurs peuvent survenir dans toute recherche et être publiées même dans les Journaux les plus réputés. La rétraction d'un travail ne doit pas être mal jugée. Au contraire il s'agit d'une démarche respectable d'honnêteté. Un exemple nous est fourni par la professeure américaine Frances Arnold qui, jeune étudiante, a travaillé comme femme de ménage, conductrice de taxi, serveuse dans une pizzeria, et a reçu le prix Nobel de chimie en 2018. Elle a été co-auteure en 2021 d'un article dans la célèbre revue Science et elle a demandé une rétraction de ce travail car les résultats n'en étaient pas reproductibles, reconnaissant par là une erreur scientifique. On ne peut que souligner la grandeur de cette démarche.

Il est donc clair que des résultats novateurs doivent toujours être confirmés de manière indépendante par une équipe différente de celle qui les a publiés en premier.

Personnellement, je serai toujours reconnaissant au Lecteur anonyme d'un de mes premiers articles scientifiques pour les très nombreuses remarques et critiques faites sur mon manuscrit, qui

m'ont permis de l'améliorer et de mieux rédiger les suivants !... J'ai eu aussi la satisfaction d'être remercié par les auteurs d'un article pour mes remarques anonymes, qu'ils avaient jugées constructives et leur avaient permis d'améliorer et d'approfondir leur travail. Comme toute autre activité, la recherche scientifique est une activité humaine avec ses échecs et ses réussites, ses difficultés et ses satisfactions, et c'est un métier à acquérir patiemment au fil du temps.

Prof. Em. Christian SINDIC

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

**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.

BE34 6760 9000 9090

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