



**FONDATION CHARCOT**

**VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES  
PAR LA RECHERCHE**

Numéro 44  
Novembre 2018

**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  
Fax: +32 (0)2 426 00 70  
info@fondation-charcot.org  
NN 468 831 484

www.fondation-charcot.org  
BE34 6760 9000 9090

Photos: iStock & Shutterstock  
Editeur responsable : I. Bloem  
Av. Huart Hamoir, 48 - 1030 Bruxelles  
© Fondation Charcot 2018

**DON  
ONLINE** ▶



## Vers la personnalisation des traitements

**M**ieux diagnostiquer la sclérose en plaques, mieux en définir les différentes formes évolutives, mieux connaître les facteurs génétiques de susceptibilité et de pronostic. Au cours de ces 20 dernières années, notre connaissance de la maladie s'est considérablement approfondie et elle permet de mieux la diagnostiquer et de mieux la définir malgré sa grande hétérogénéité et son évolution très variable d'une personne à l'autre.

La dernière révision des critères diagnostiques (juin 2018) est décrite avec grande précision par le Docteur Brigitte Capron dans ce Bulletin. Ces critères reposent toujours sur deux constantes, la nécessité d'une dissémination des lésions dans le temps et dans l'espace d'une part, l'exclusion d'autres maladies qui pourraient donner des symptômes similaires à ceux de la SEP.

De même, les différentes formes évolutives de la SEP ont été redéfinies dans une publication de 2014. Nous connaissons maintenant l'existence d'un syndrome radiologiquement isolé, d'un syndrome cliniquement isolé, et des différentes modalités de progression dans les formes progressives de la maladie. Tous ces efforts ont comme but de pouvoir traiter la maladie plus tôt et de la traiter de manière plus adaptée à l'évolution de chaque patient.

Les facteurs génétiques de susceptibilité de la maladie ont été très largement étudiés et plus de 200 facteurs génétiques ont été détectés qui ont chacun une importance variable et souvent faible. Fait important, la présence de ces facteurs génétiques aggrave l'effet néfaste d'éléments extérieurs de l'environnement, comme le tabagisme. Par contre les mutations somatiques particulièrement dans l'ADN des cellules immunitaires de patients SEP sont encore largement inconnues et doivent faire l'objet d'études à peine ébauchées actuellement. C'est pourquoi le jury de la Fondation Charcot a décidé d'attribuer le **Charcot Fellowship 2018-2022**, une bourse de doctorat, à Lies Van Horebeek qui travaille au sein du laboratoire du professeur An Goris à la KU Leuven. Vous trouverez la description de son projet de recherche dans ce numéro.

Tous ces sujets montrent bien la grande vitalité de la recherche en SEP, et les applications pratiques qui en découlent dans le travail quotidien du neurologue clinicien responsable du diagnostic et de la prise en charge de ses patients.

Prof. **Christian Sindic**  
*Président*



<< Rejoignez-nous !

# DIAGNOSTIC

## Les nouveaux critères diagnostiques de la sclérose en plaques (SEP)

Au cours de ces dernières années, il a été démontré que la mise en route précoce d'un traitement chez les patients atteints de SEP améliorerait de façon significative le pronostic à long terme dans la forme rémittente. Dès lors il est devenu critique de poser le diagnostic de SEP le plus tôt possible.

On parle de « SEP cliniquement définie » à partir du moment où le patient a présenté 2 événements cliniques, c'est-à-dire 2 poussées de la maladie. Heureusement, à l'heure actuelle, il est possible de traiter la maladie dès la première poussée appelée « syndrome cliniquement isolé » (CIS), pour peu qu'elle soit reconnue comme telle.

C'est pourquoi, une réévaluation périodique des critères de diagnostic et de leur utilisation, sur base des nouvelles données et des technologies innovantes permet d'affûter les critères de diagnostic de la SEP. Ainsi, une trentaine d'experts mondiaux dans le domaine de la SEP se sont réunis en 2017 afin de revoir, pour les améliorer, les critères de Mc Donald, inchangés depuis 2010. Ces révisions ont pour objectif de faciliter un diagnostic plus précoce pour les patients chez qui un diagnostic de SEP est probable mais non confirmé avec les critères 2010, tout en préservant leur spécificité et en favorisant leur application appropriée pour minimiser les risques de diagnostic erroné.

### Mettre en évidence les bandes oligoclonales

Le premier changement majeur concerne la mise en évidence de bandes oligoclonales (BOC) spécifiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), témoignant d'une synthèse locale d'anticorps dans le compartiment du système nerveux central. Celle-ci permet de confirmer le diagnostic de SEP en cas de CIS rencontrant les critères d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) de dissémination spatiale – à savoir au moins 1 lésion à au moins 2 localisations typiques pour la SEP (sans autre diagnostic valable pouvant expliquer les manifestations cliniques), alors qu'auparavant des critères de dissémination temporelle étaient indispensables (soit IRM, soit cliniques) pour démontrer le caractère chronique et évolutif de la maladie.

En effet, de nombreuses études ont montré le caractère prédictif de la présence de BOC dans le LCR sur le risque de faire une seconde poussée. La mise en évidence de BOC dans le LCR peut donc, selon ces critères révisés, remplacer la nécessité de démontrer la dissémination temporelle.

### Un diagnostic basé sur l'imagerie (IRM)

Le second changement marquant se rapporte aux critères IRM de dissémination temporelle et spatiale : selon les critères de 2010, les lésions symptomatiques médullaires ou du tronc cérébral ne pouvaient être prises en compte pour confirmer la dissémination temporo-spatiale chez un patient présentant un CIS.

Avec la révision de 2017, il n'y a plus de distinction à faire entre les lésions symptomatiques ou asymptomatiques pour déterminer une dissémination spatiale et une dissémination temporelle : une plaque active symptomatique a autant de valeur qu'une lésion active asymptomatique. A noter que les lésions du nerf optique ne sont pas encore prises en compte.

Parmi les lésions nécessaires pour rencontrer les critères de dissémination spatiale, on retrouve les localisations habituelles selon les critères d'imagerie de Barkhof : périventriculaires, juxta-corticales, médullaires ou du tronc cérébral. Les études histopathologiques ont cependant montré que les lésions corticales sont également typiques de la SEP. L'amélioration des per-

**DONNEZ UN ORDRE PERMANENT**

**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.



performances techniques de l'IRM permet maintenant de les mettre en évidence, c'est pourquoi le panel d'experts a décidé en 2017, d'inclure les localisations corticales au même titre que les lésions juxtacorticales, dans les critères de diagnostic basés sur l'imagerie.

“ Poser un diagnostic de SEP sur base d'une seule poussée est le véritable challenge à l'heure actuelle.

En résumé, poser un diagnostic de SEP sur base d'une seule poussée est le véritable challenge à l'heure actuelle. Les derniers critères diagnostiques de 2010, mettaient l'accent sur l'importance de l'imagerie pour démontrer le caractère disséminé dans le temps et dans l'espace de la maladie afin de confirmer le diagnostic suspecté sur base clinique : cela signifie qu'il faut que des régions différentes du système nerveux central soient concernées (dissémination spatiale) et il faut avoir détecté une activité de la maladie à différents moments (dissémination temporelle).

Les nouveaux critères de diagnostic 2017 prennent également en compte les foyers de la SEP localisés dans le cortex cérébral et la dissémination temporelle peut aussi être démontrée sur base de l'analyse du LCR.

Dr. **Brigitte Capron**  
Neurologue, CHU de Charleroi

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

Avec le soutien de



**VOUS POUVEZ  
NOUS AIDER !**

**DON  
ONLINE** ►

**[www.fondation-charcot.org](http://www.fondation-charcot.org)**

- Par un don
- En organisant une action de récolte de fonds pour la recherche via notre plateforme
- En suscitant des dons à l'occasion d'un événement (mariage, anniversaire, décès, naissance...) p. ex. : à la place de fleurs, proposez à vos amis ou connaissances de faire un don à la Fondation Charcot. Créez votre propre page d'événement sur notre site.

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

**Rejoignez-nous pour les 20 km 2019**



Grâce à leur implication et leur effort, pendant l'édition 2018 des 20 km de Bruxelles, les coureurs de la Charcot Team ont contribué à financer 268 jours de recherche. Un tout grand merci !

Prochain RDV : dimanche 19 mai 2019. Inscrivez-vous dès maintenant sur [www.fondation-charcot.org](http://www.fondation-charcot.org).



# FORMES ÉVOLUTIVES DE SEP

## Nouvelle classification

Une description précise des différentes formes évolutives de la SEP est nécessaire afin de mieux classer la maladie chez chaque patient et de mieux adapter le traitement immunomodulateur en fonction de cette évolution. La précédente classification avait été établie en 1996 et vient d'être revue et publiée par un groupe d'experts internationaux.

### Classification actuelle

**Le syndrome radiologiquement isolé.** Il s'agit de la découverte fortuite de lésions très suspectes d'être des plaques de SEP lors de la réalisation d'une résonance magnétique cérébrale pour un tout autre motif, tel que des maux de tête, un traumatisme crânien, une suspicion de tumeur hypophysaire... Il s'agit de patients qui n'ont jamais eu le moindre symptôme de SEP mais qui pourraient développer la maladie plus tard.

**Le syndrome cliniquement isolé.** Il s'agit de personnes développant une première poussée inflammatoire dans le système nerveux central avec une symptomatologie typique de SEP. Il n'y a cependant pas de dissémination des lésions soit dans l'espace cérébral (une seule lésion est détectable) soit dans le temps (il n'y a pas une lésion ancienne inactive et une lésion nouvelle active). En l'absence de cette double dissémination spatiale et temporelle, on ne peut pas retenir le diagnostic de SEP.

**La SEP avec poussée et rémission.** C'est la forme majoritaire de SEP (55 %), avec des poussées variables en fréquence et en intensité, soit complètement réversibles soit laissant des séquelles persistantes, mais avec absence d'aggravation des symptômes entre les poussées. Celles-ci apparaissent et s'aggravent en quelques heures ou en quelques jours. Les symptômes doivent persister plus de 24 heures en l'absence de fièvre. Cette forme de SEP peut être inactive, soit spontanément, soit grâce à un traitement immunomodulateur, ou active, si des poussées cliniques surviennent et/ou si la résonance magnétique montre de nouvelles lésions par rapport aux imageries précédentes.

**La SEP progressive.** Il s'agit d'une accumulation progressive sur plusieurs mois, de déficits neurologiques, soit dès le début de la maladie en l'absence de toute poussée initiale (forme primaire progressive), soit après une première phase de poussées et de rémissions (forme secondaire progressive). À l'heure actuelle, nous ne disposons pas encore de critères spécifiques et précis pour déterminer le moment de la transition d'une forme avec poussées et rémission vers une forme secondairement progressive. Cette progression doit être évaluée au moins une fois par an sur base d'une échelle d'invalidité appelée EDSS et doit être diffé-

“ Il faut insister sur le fait que la sévérité et l'activité de la maladie peuvent se modifier de manière importante mais imprévisible, tout au long de son évolution ”



renciée de l'accumulation des déficits résultant des séquelles des poussées précédentes. Dans ces formes progressives, primaires ou secondaires, on distinguera 4 sous-types :

1. les formes actives avec progression,
2. les formes actives sans progression,
3. les formes non actives avec progression, et
4. les formes non actives sans progression (dans ce cas, il s'agit d'une maladie stabilisée « en plateau » qui est toujours susceptible d'évoluer plus tard).

Le terme « actif » signifie la présence de poussées surajoutées à la progression et/ou de modification des images en résonance magnétique. Le terme « progression » signifie l'aggravation des symptômes sur un intervalle de plusieurs mois telle que mesurée par l'échelle EDSS.

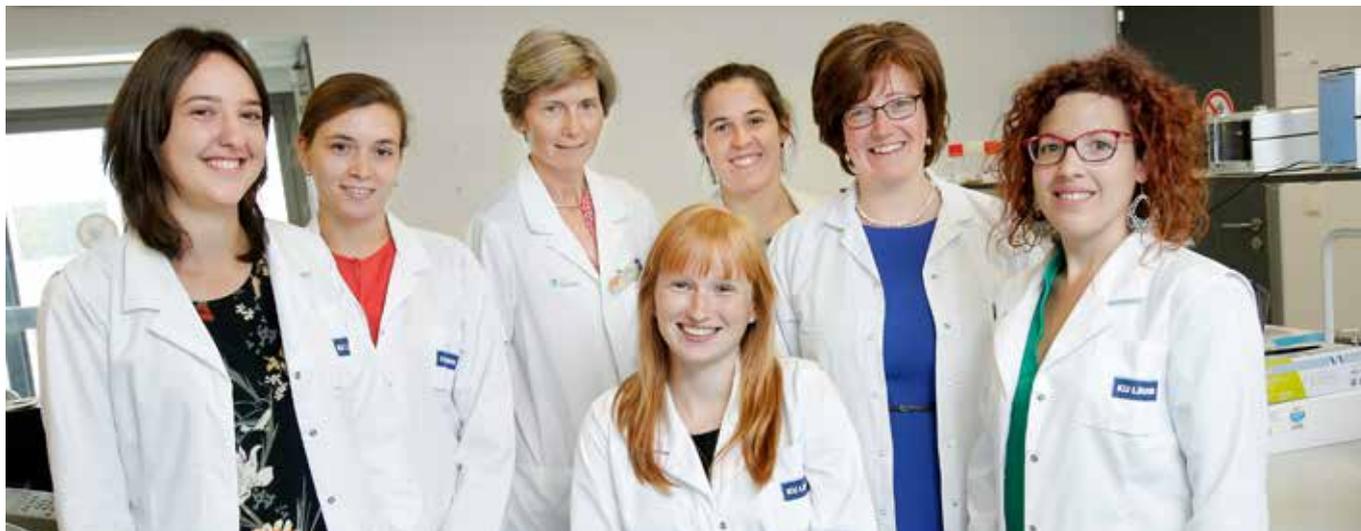
Il faut insister sur le fait que la sévérité et l'activité de la maladie peuvent se modifier de manière importante mais imprévisible, tout au long de son évolution. Le terme de SEP « bénigne » est toujours un diagnostic rétrospectif qui ne peut être posé qu'après 20 ou 30 ans d'évolution.

C'est donc à chaque patient et à son neurologue traitant de déterminer *ensemble*, de manière régulière, au minimum une fois par an, l'évolution et les caractéristiques de sa maladie.

Prof. Christian Sindic

# CHARCOT FELLOWSHIP 2018–2022

## Investir dans le potentiel de recherche



De gauche à droite : Marijne Vandebergh, Klara Mallants, Prof. Bénédicte Dubois, Ide Smets, Prof. An Goris, Dr. Emanuela Oldoni et au centre Lies Van Horebeek (Lauréate du Charcot Fellowship 2018–2022)

La Fondation Charcot joue un rôle essentiel dans le financement de la recherche en Belgique, que ce soit au niveau fondamental, translationnel ou clinique.

De ce fait, depuis 2016, à côté de son important support annuel à la recherche fondamentale, la Fondation a décidé d'attribuer tous les deux ans une bourse de doctorat destinée aux jeunes chercheurs (max. 30 ans) travaillant en Belgique. Outre un soutien financier de 200 000 euros pour une période de 4 ans, elle veille à assurer un encadrement de tout premier ordre dans une équipe de recherche renommée. La lauréate de cette deuxième édition, Lies Van Horebeek (24 ans), a reçu officiellement cette bourse de Doctorat le 16 octobre 2018 au cours d'une séance académique.

“ *Son projet de recherche propose une toute nouvelle explication*

L'équipe de recherche de son promoteur, le Prof. A. Goris (KU Leuven), a déjà démontré que la prédisposition à la SEP dépend de plus de 200 facteurs génétiques. Cette découverte a constitué un grand pas en avant au cours des 10 dernières années, et a mis en évidence l'importance du rôle joué par les cellules du système immunitaire dans l'apparition de la maladie. Mais ces facteurs génétiques n'expliquent certainement pas tout et la question cruciale est plutôt : pourquoi une personne ayant une certaine prédisposition en raison de facteurs génétiques héréditaires développe-t-elle ou non la maladie ?

Lies Van Horebeek (KU Leuven) est bioingénieur. Son projet de recherche propose une toute nouvelle explication. On est longtemps parti du principe que le code génétique des cellules de notre corps est identique. A présent, il devient de plus en plus clair qu'en fait, notre corps est une mosaïque de cellules dont les codes génétiques présentent entre eux de petites variations. Ces différences, nous ne les avons pas héritées de nos parents ; elles sont apparues au cours de notre vie dans certaines de nos cellules. On les appelle « variantes somatiques ». Les chercheurs ont constaté récemment que ces variantes contribuent à l'apparition de maladies telles que les maladies auto-immunes ou les affections neurologiques. Dans sa thèse de master en sciences biomédicales, Lies Van Horebeek a développé une méthode qui permet de détecter et d'identifier les variations somatiques des cellules du système immunitaire de personnes souffrant de SEP.

La bourse de doctorat de la Fondation Charcot va permettre à Lies Van Horebeek de déterminer si et comment ces variantes somatiques peuvent jouer un rôle dans l'apparition ou l'évolution de la SEP.

Ces travaux contribueront à une meilleure compréhension de l'apparition de la maladie. Elle pourra également vérifier si ces variantes peuvent être des marqueurs des cellules immunitaires contribuant à provoquer la SEP. Au moyen de ces marqueurs, on pourrait vérifier la manière dont un patient réagit à un traitement.

► Plus d'informations sur [www.fondation-charcot.org](http://www.fondation-charcot.org)



## ET SI C'ÉTAIT VOUS QUI TROUVIEZ LA SOLUTION ?

**UN LEGS PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE. PENSEZ-Y.**



La solution pour vaincre la sclérose en plaques se trouve dans la recherche

### Votre rôle peut être essentiel

- ✓ s'il est important pour vous d'avoir une influence positive même quand vous ne serez plus là
- ✓ si vous êtes convaincu que seule la recherche apportera des solutions à une maladie telle que la sclérose en plaques
- ✓ si vous cherchez une bonne cause qui respectera vos volontés,

**Oui ?** Alors pensez à soutenir la Fondation Charcot dans votre testament ou à faire une donation.

Dans tous les cas, n'hésitez pas à demander conseil. La première visite chez un notaire est gratuite. Et nous sommes aussi à votre disposition pour toute question, que ce soit par téléphone ou de vive voix, en toute discrétion. Avec la collaboration des notaires, nous veillons à ce que les dispositions testamentaires de chaque testateur soient correctement respectées.

N'hésitez pas à nous contacter pour plus d'informations :  
Isabelle Bloem-Gonsette, responsable dons et legs.  
T +32 (0)2 426 49 30 - [isabelle.bloem@fondation-charcot.org](mailto:isabelle.bloem@fondation-charcot.org)

La Fondation Charcot participe à la campagne Testament.be. La recherche a besoin de moyens importants et nous préférons nous associer à une campagne collective, moins coûteuse, afin de consacrer l'essentiel de nos ressources à la lutte contre la maladie.

« Avec mon mari nous avons trouvé important de choisir une bonne cause fiable en laquelle nous avons confiance. Nous avons toujours beaucoup travaillé et nous savons que la Fondation Charcot utilisera bien notre argent. » *Anne, 72 ans*

« Grâce à la recherche j'ai pu recevoir un traitement et avoir une vie presque normale. J'ai la chance d'avoir trois merveilleux enfants. Pour eux, je souhaite que les chercheurs trouvent des solutions pour un avenir sans sclérose en plaques. » *Clara, 53 ans*

« J'ai vécu de près ce que la sclérose en plaques peut peser sur la vie de quelqu'un. Soutenir la recherche en prévoyant la Fondation Charcot dans mon testament est un choix bien réfléchi: en faisant cela je veux contribuer à une solution pour toutes les personnes atteintes par cette maladie. » *Pascal, 49 ans*

« Nous avons déjà tout planifié et tout prévu après nous pour nos enfants et petits-enfants. Nous avons ajouté un legs à la Fondation Charcot dans notre testament car nous voulons « investir dans le futur » et montrer à nos enfants qu'il faut être prévoyant mais aussi généreux. La sclérose en plaques peut toucher tout le monde. » *Georges, 84 ans*

« Et si les chercheurs trouvaient une solution à la sclérose en plaques grâce à mon legs... » *Ingrid, 51 ans*

► La Fondation Charcot respecte la législation sur la protection de la vie privée. Vous trouverez plus d'informations sur la manière dont nous gérons les données personnelles sur : [www.fondation-charcot.org](http://www.fondation-charcot.org)