



FONDATION CHARCOT

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

Numéro 47

Innovation et résultats concrets

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 2020

**DON
ONLINE**



www.fondation-charcot.org
BE34 6760 9000 9090



Rejoignez-nous sur Facebook

Nous pouvons traiter de plus en plus efficacement les lésions actives inflammatoires de la SEP. Celles-ci ont des caractéristiques particulières en imagerie par résonance magnétique, car elles captent un produit de contraste injecté en intraveineux (gadolinium), ce qui signifie l'ouverture focale de la barrière hémato-encéphalique. Nous avons actuellement des produits qui permettent d'empêcher la survenue de plus de 90 % de ces lésions actives. Cependant, nous savons qu'il existe d'autres lésions chroniquement actives, qui ne captent pas le produit de contraste, et qui ont une extension lente mais progressive de manière centrifuge, en périphérie d'une ancienne plaque active.

Ces plaques chroniques, partiellement actives en périphérie et inactives dans leur région centrale, ont une propension à s'élargir lentement et sont donc en partie responsables de la phase d'aggravation progressive de la maladie. La périphérie de ces lésions contient des macrophages détruisant très lentement les gaines de myéline. Ces macrophages sont chargés en fer, provenant vraisemblablement de la destruction des oligodendrocytes qui fabriquent la gaine de myéline. Récemment, les techniques d'imagerie par résonance magnétique ont permis de détecter ce mince anneau de fer autour de lésions anciennement actives. Les travaux du Prof. Tom Vanden Berghe s'intéressent particulièrement à la toxicité du fer qui peut conduire à la mort cellulaire, et au moyen de bloquer cette toxicité par de nouvelles molécules.

Ces lésions lentement extensives appelées aussi « slow expanding lesions » (SEL) se développent à l'intérieur d'un cerveau dont la barrière hémato-encéphalique est redevenue imperméable. Un problème fondamental est donc de faire parvenir dans le cerveau les molécules thérapeutiques nécessaires. Les travaux du Prof. Anne des Rieux concernent une autre manière de faire pénétrer des molécules à l'intérieur du cerveau via la muqueuse nasale dont la partie supérieure est en contact étroit avec les bulbes olfactifs à travers une mince lame osseuse criblée. Des sprays de nanomolécules contenant des substances thérapeutiques pourraient permettre l'introduction de ces médicaments directement à l'intérieur du cerveau en court-circuitant la barrière hémato-encéphalique.

Ces recherches sont périodiquement au centre de réunions scientifiques organisées par la Fondation Charcot. Les équipes belges ayant bénéficié des fonds Charcot exposent leurs résultats avec la participation d'experts étrangers réputés. Pour obtenir des avancées scientifiques valables, il est primordial que les chercheurs échangent et communiquent entre eux.

Prof. Dr **Christian Sindic**
Président



RECHERCHE FONDAMENTALE

Lauréats du Fonds Charcot 2020

Dans la ligne des éditions précédentes, le Jury scientifique du Fonds Charcot 2020 poursuit dans ses choix la volonté de garantir l'excellence et la continuité de la recherche en Belgique. Son objectif est de faire rapidement de la Sep une maladie neurologique contrôlable. Les pistes suivies sont : la prévention, les traitements personnalisés et la possibilité d'une remyélinisation.

Le choix du Jury s'est donc porté cette année sur des projets qui travaillent sur une meilleure compréhension des mécanismes de la maladie, sur des projets qui explorent le rôle des macrophages et de la communication intercellulaire dans le cadre d'une remyélinisation et enfin sur deux recherches concernant les processus de revalidation.

Un budget de 500.000 € a été distribué à 10 équipes universitaires :

Le comment et le pourquoi



Neuroimmunologie
et Immunologie
Prof. Laurent Gillet
Université de Liège
et Prof. Niels Hellings
Hasselt University, Biomed
50.000 € / 2 ans

« Comment le virus de l'herpès contribue-t-il au développement de la SEP ? La vaccination préventive constitue-t-elle une solution possible qui permettrait d'éliminer ce facteur de risque ? »



Immunothérapie
Prof. Veerle Somers
et Dr Judith Fraussen
UHasselt, Biomed
45.000 € / 2 ans
« L'identification de cibles spécifiques dans les cellules B sénescences pro-inflammatoires

afin de déboucher sur un traitement plus ciblé et plus efficace de la sclérose en plaques. »



Neuroimmunologie
Dr Bieke Broux
UHasselt
47.500 € / 2 ans
« Notre objectif est d'identifier un nouveau mécanisme cellulaire contribuant à l'endommagement du cerveau dans la SEP, qui pourrait

ensuite aboutir à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. »

Le rôle des macrophages



Immunologie
et Neuroimmunologie
Prof. Jerome Hendriks,
Dr Mansour Haidar
et Prof. Noam Zelcer
UHasselt, Biomed
60.000 € / 2 ans

« Nous déterminerons si l'altération de la lipophagie des phagocytes favorise l'accumulation de lipides dérivés de la myéline et si l'induction de la lipophagie améliore la réparation, supprime la neuroinflammation et constitue une cible thérapeutique dans la sclérose en plaques. »



Neurobiologie
Dr Elisabeth Piccart
et Dr Tim Vanmierlo
UHasselt
30.000 €

« Notre objectif est de montrer que nous pouvons effectivement stimuler la remyélinisation dans les oligodendrocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines, opération cruciale pour le développement d'une nouvelle thérapie de remyélinisation. »



Immunologie
et Neuroimmunologie
Prof. Tom Vanden Berghe
UAntwerpen
51.590 €

« La thérapie « antirouille » améliore le tableau clinique de la sclérose en plaques récurrente-rémittente expérimentale. »



“ Notre mission : Vaincre la SEP par la recherche

- Prof. Dr Christian Sindic

▶ VIDÉO > fondation-charcot.org

Communication intercellulaire



Neuroimmunologie
Prof. Roosmarijn Vandembroucke

UGent
50.000 € / 2 ans

« Notre étude apportera un complément d'information sur le rôle des vésicules extracellulaires

dans l'évolution de la sclérose en plaques et pourrait ainsi contribuer au développement de nouvelles stratégies de traitement. »



Immunologie et Neuroimmunologie
Prof. Vincent van Pesch, Dr M. Alhouayek, Prof. G. Muccioli et Dr L. D'auria

UCLouvain
60.000 € / 2 ans

« Étude du rôle des médiateurs lipidiques et microARNs du liquide céphalo-rachidien dans la physiopathologie de la sclérose en plaques dans le but d'identifier des cibles thérapeutiques. »

Processus de revalidation



Rehabilitation
Prof. Jeroen Van Schependom

Vrije Universiteit Brussel
39.235 €

« Nous étudierons l'hypothèse de la stimulation électrique transcrânienne comme thérapie

alternative de ralentissement de la démyélinisation chez les patients atteints de sclérose en plaques. »



Rehabilitation
Prof. Peter Feys

UHasselt
62.013 € / 2 ans

« Ce projet de recherche a pour objectif de déterminer les meilleures façons de donner des instructions et un feed-back

dans le cadre de l'apprentissage de nouveaux mouvements, et à terme d'optimiser les programmes de rééducation pour les patients souffrant de handicaps cognitifs causés par la SEP. »

Jury du Fonds Charcot 2020

Prof. Dr Christian Sindic, président de la Fondation Charcot.

Prof. Dr Bénédicte Dubois, présidente du Groupe Belge d'Etude de la Sclérose en Plaques. Chef du département de neurologie, UZLeuven. Chef du Laboratoire de Neuro-immunologie et du Groupe de Recherche en Neurologie Expérimentale, Département des Neurosciences KU Leuven.

Prof. Dr Alain Maertens de Noordhout, Chef du département de neurologie au CHR Citadelle Liège.

Prof. Dr André Goffinet, Professeur émérite de la Faculté de médecine, Institut des neurosciences, UCLouvain.

Prof. Dr Carlo Pozzilli, Département de neurologie et de psychiatrie, Université La Sapienza de Rome.

Professeur de Neurologie Clinique et responsable du Centre de Sclérose en Plaques de l'Ospedale Sant'Andrea, à l'Université de Rome «La Sapienza», Italie.

Les lauréats ont reçu ces subsides lors d'une séance académique le 23 janvier à la Fondation Universitaire à Bruxelles.

Plus d'informations sur ces projets de recherche et/ou sur la manière dont vous pouvez soutenir la recherche novatrice sur :

www.fondation-charcot.org

AVERTISSEMENTS

Le Coronavirus



La Fondation Charcot se réfère aux informations générales sur le site des autorités de santé belges : <https://www.info-coronavirus.be/fr/>

La Fondation Charcot rejoint l'avis du Groupe Belge d'Étude pour la Sclérose en Plaques concernant le problème actuel du coronavirus, à savoir :

A ce jour, et aussi longtemps que nécessaire, ceci signifie pour les personnes atteintes de SEP :

1. Les conseils préventifs donnés à la population générale doivent être appliqués de façon encore plus stricte par les personnes atteintes de SEP, surtout si elles sont traitées par médicaments immunomodulateurs.
2. Les conseils suivants s'appliquent pour les personnes traitées par des médicaments immunomodulateurs :
 - Interferon-beta (Avonex®, Betaferon®, Rebif®), glatiramer acetate (Copaxone®), teriflunomide (Aubagio®), dimethyl fumarate (Tecfidera®), fingolimod (Gilenya®), natalizumab (Tysabri®) : le traitement est poursuivi.
 - Ocrelizumab (Ocrevus®), cladribine (Mavenclad®), alemtuzumab (Lemtrada®) : contactez votre neurologue afin de savoir si l'administration prévue se poursuivra.
3. Les personnes atteintes de SEP qui suivent un traitement immunomodulateur et qui ont contracté le coronavirus contactent leur neurologue et arrêtent leur traitement.

La transplantation des cellules souches

Différentes « sociétés » s'accapant du terme « médical » ou « scientifique » font actuellement des démarches auprès de patients atteints de SEP pour leur vanter l'efficacité des **transplantations de « cellules souches »** dans le traitement de leur maladie. Ces « transplantations » se font à l'étranger, en Russie, en Inde, en Israël ou dans des pays de l'Est. Elles recommandent parfois un « crowdfunding » dans l'entourage familial pour réunir les sommes nécessaires...

Il faut insister sur le fait qu'actuellement, **il n'y a pas encore d'application scientifiquement établie ni de résultats cliniques validés dans ce type de traitement**. Les cellules souches hématopoïétiques sont utilisées en clinique dans le traitement des leucémies et des lymphomes, avec succès, et permettent de reconstituer les cellules du sang après chimiothérapie.

Les autres cellules souches, en particulier celles appelées « mésenchymateuses » font l'objet de recherches intensives pour, par exemple, induire leur différenciation en cellules nerveuses, mais il n'y a pas encore actuellement d'application clinique reconnue et établie dans les pathologies humaines.

La Fondation Charcot supporte financièrement des recherches de ce type dans la SEP en Belgique. Elles pourraient amener à une protection des fibres nerveuses et à une remyélinisation, mais cette démarche doit être rigoureuse, évaluer les risques et les bénéfices et être validée dans des modèles animaux de SEP.



**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.

INNOVATION ET RÉSULTATS CONCRETS

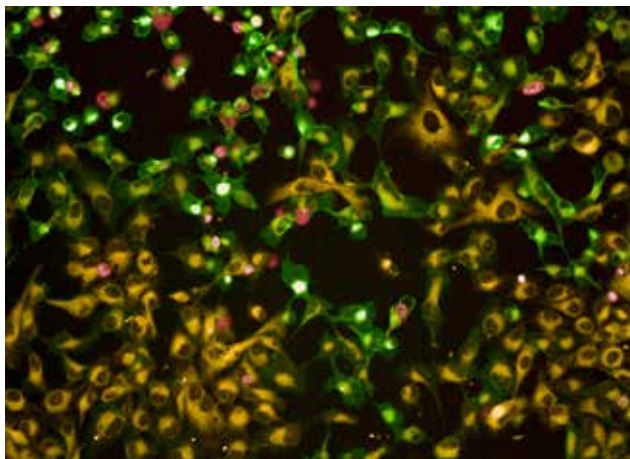
La recherche scientifique, grâce notamment à l'impulsion de la Fondation Charcot, a déjà abouti à des avancées concrètes dans le traitement de certaines formes de sclérose en plaques : des traitements plus efficaces, moins invasifs, ayant pour but de freiner la progression de la maladie.

Afin de poursuivre cette évolution positive, la recherche fondamentale est indispensable. C'est donc avec plaisir que nous vous présentons les premiers résultats de deux projets de recherche que la Fondation Charcot a pu soutenir ces dernières années grâce à ses donateurs.

Vers un médicament « antirouille » pour la SEP ?

Un exemple de recherche fondamentale innovante, interuniversitaire et interdisciplinaire a été mené par le Professeur Tom Vanden Berghe. Avec le Professeur Peter Vandenabeele et la doctorante Emily Van San, dans une collaboration entre VIB/UGent et UAntwerpen, leur travaux portent sur la « ferroptose ».

Prof. Tom Vanden Berghe (VIB/UGent – UAntwerpen) : « En effet, il existe dans notre corps une sorte de rouille biologique, qui est fondamentalement similaire à la rouille qui attaque le fer dans la nature. Pour sa croissance et son bon fonctionnement, notre organisme a besoin de fer et ce fer doit donc être bien protégé contre la rouille. Ainsi, la formation de rouille biologique, ou en jargon professionnel la ferroptose, peut entraîner des dommages dans le cerveau. Dans notre labo, nous étudions la rouille biologique et l'inflammation dans le contexte de la SEP.



Copyright: VIB Screening Core Et UGent Expertise Centre for Bioassay Development and Screening (C-BIOS). Les cellules qui "rouillent" passent du jaune au vert, après quoi elles meurent et deviennent rouges.

Certaines protéines et vitamines ont un effet « antirouille », par exemple la vitamine E qu'on extrait des graines de tournesol. Malheureusement, il n'y a pas encore de médicaments « antirouille » sur le marché, même si des molécules sont en cours de développement en Europe et en Amérique. Dès lors, en collaboration avec le Professeur Koen Augustyns (@UAntwerpen), nous avons développé une nouvelle génération de substances chimiques antirouille, supérieure à plusieurs égards aux molécules développées antérieurement. Afin de déterminer si cette nouvelle génération d'antirouille aura un effet sur le tableau clinique de la SEP, le labo a mis au point un modèle de SEP récurrente-rémittente (RRMS) chez la souris. Cette forme de SEP affecte 85 à 90 % des patients et comporte des périodes de récurrence caractérisées par des poussées inflammatoires de destruction de la myéline, suivies de rémissions où la myéline se reconstitue au moins partiellement et où les symptômes diminuent.

Nous avons tout d'abord constaté que le freinage de la rouille biologique – la ferroptose – s'accompagne d'un retardement de la récurrence suivante et d'une amélioration générale du tableau clinique. Evidemment, il reste encore à déterminer si cet effet, et donc l'utilisation d'une thérapie antirouille, constitue une nouvelle possibilité pour les patients atteints de SEP. Les thérapies actuelles freinent surtout le système immunitaire, tandis que les substances antirouille et, peut-être, des médicaments régénérateurs pourront à l'avenir y être ajoutés et permettre de bloquer à peu près complètement la maladie. »

Un traitement administré par voie nasale

Un exemple de recherche ayant obtenu des résultats extrêmement concrets a été réalisé par l'équipe du Professeur Anne des Rieux (UCLouvain). Avec Viridiane Gratpain, Yasmine Labrak et Ariane Mwema, elle a cherché une façon d'administrer différemment les médicaments anti-SEP afin d'améliorer la qualité de vie des patients ainsi que l'efficacité des molécules. Sa solution : le remplacement des médicaments à prise orale ou injectés par un spray nasal.

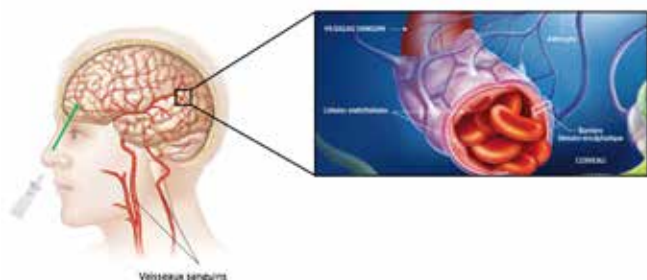
Prof. Anne des Rieux, (Louvain Drug Research Institute, UCLouvain) : « La SEP est une maladie inflammatoire et auto-immune qui touche le système nerveux central (SNC). À savoir, les défenses immunitaires de l'individu s'attaquent à la gaine de myéline, l'isolant des nerfs du cerveau et de la moelle épinière, indispensable à la transmission de l'influx nerveux. La destruction de cette gaine engendre à terme une dégénérescence des



neurones et entraîne de nombreux symptômes tels que de la fatigue, des douleurs, une baisse de la vision ou encore des troubles urinaires. Dans des stades plus évolués de la maladie, le patient peut souffrir de paralysies d'un ou plusieurs membres, voire se retrouver dans une situation de dépendance complète. La SEP est d'ailleurs la première cause de handicap non traumatique chez les jeunes adultes.

Des processus de régénération peuvent être observés au début de la maladie mais ils sont, dans la majorité des cas, insuffisants. C'est pourquoi il est nécessaire de trouver de nouveaux médicaments capables de reconstruire cette gaine.

Ainsi, de nombreuses équipes de chercheurs travaillent à une meilleure compréhension de cette maladie, au développement de traitements et de thérapies, mais la route reste encore longue. En effet, une des limitations majeures au traitement de la SEP est la très faible proportion de médicaments qui arrive à atteindre le SNC¹. Ce dernier est protégé de substances nocives par une barrière physiologique nommée barrière hémato-encéphalique, qui limite également l'entrée de médicaments. Il semblerait que plus de 98 % des nouvelles molécules développées à l'heure actuelle ne puisse pas franchir cette barrière et donc atteindre le cerveau.



Adapted from: <https://www.saintlukeskc.org/health-library/understanding-cerebral-angiography> and https://www.sciencesetavenir.fr/sante/alzheimer-un-probleme-d-etancheite-du-cerveau_28646

Au Louvain Drug Research Institute (LDRI), notre équipe se focalise sur de nouvelles approches permettant de transporter de manière plus efficace les médicaments vers le SNC. Le but est de diminuer

l'inflammation et de réparer la gaine de myéline endommagée. Notre stratégie est de placer une molécule d'intérêt dans un véhicule ayant une taille de l'ordre du nanomètre (un millionième de millimètre!), appelé nanomédecine, et de l'administrer par voie nasale.

Dans le cas de la SEP, l'intérêt du véhicule est double. En effet, il permet non seulement de protéger la molécule d'intérêt lors de son transport vers les régions endommagées mais également de cibler les cellules responsables de la production de la gaine de myéline. De plus, la voie nasale possède un avantage considérable puisqu'elle offre un accès direct vers le cerveau, ce qui permet d'éviter la barrière hémato-encéphalique.

Les premières publications contenant les résultats spécifiques de ces recherches sont déjà attendues dans les prochains mois et pourraient représenter une véritable avancée dans le domaine de l'administration optimale des médicaments au cerveau. Evidemment, cela pourrait aussi aider des patients atteints d'autres maladies que la SEP. »

¹ <https://uclouvain.be/en/research-institutes/ldri/addb.html>

Vous trouverez plus d'informations ainsi qu'une vidéo dans laquelle les chercheurs exposent leurs projets en détail sur :

www.fondation-charcot.org

Ces recherches démontrent l'importance des travaux universitaires sur les maladies. Les équipes y intègrent activement leurs jeunes chercheurs et assurent ainsi l'avenir de la recherche sur la SEP tout en contribuant à leur caractère innovant.

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

Avec le soutien de

