



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES PAR LA RECHERCHE

Numéro 48
2^e semestre 2020

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

Photos : iStock & Shutterstock
Éditeur 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

Faire face à une année 2020 déboussolée

Cette année 2020 restera sombremenent historique par le drame sanitaire provoqué par la pandémie due au COVID-19, et par les conséquences économiques à moyen et à long terme qui nous menacent. Heureusement, les patient(e)s souffrant de SEP ont dans leur grande majorité échappé aux formes les plus sévères de cette infection virale. Comme expliqué par ailleurs, la SEP n'altère pas le système immunitaire dans ses défenses contre les virus et la plupart des traitements utilisés dans la SEP maintiennent une bonne réponse immunitaire antivirale. Seuls les traitements les plus puissants ont dû être dans certains cas postposés. Les comorbidités (problèmes cardiaques, diabète, surcharge pondérale, hypertension artérielle) jouent un rôle plus important dans la sévérité de l'infection par le COVID que la SEP elle-même.

Nous assistons à une très grande mobilisation des chercheurs, virologues, industries des vaccins, pour mettre au point le plus vite possible un traitement de l'infection par COVID et de ses complications graves (pneumonie, thrombose) ainsi que des vaccins efficaces. Cet effort est nécessaire et bien compréhensible, mais il risque de priver de ressources financières d'autres projets de recherche tout aussi importants, en particulier ceux qui ont trait à la SEP, à ses mécanismes et à de nouveaux traitements potentiels.

Dans ces circonstances difficiles, la Fondation Charcot a voulu maintenir ses objectifs définis depuis plusieurs années. Elle a sélectionné un 3^e boursier en juillet 2020, Jasper Van den Bos, qui consacrera ses 4 prochaines années de recherche sur une possible remyélinisation induite par le système immunitaire au sein du laboratoire de Nathalie Cools (UAntwerpen). La Fondation a aussi décidé de maintenir son soutien financier à des projets de recherche pour 2021 au même niveau que celui des années antérieures, soit 500.000 €. Les candidatures à ces soutiens financiers seront examinées à la fin de cette année par un jury indépendant. Les lauréats sélectionnés recevront cette dotation nécessaire à leur recherche dès le mois de janvier 2021. Le maintien de ce niveau exceptionnel d'aide à la recherche n'est possible que grâce à la générosité et à la fidélité de nos donateurs et mécènes.

La Fondation soutient essentiellement une recherche translationnelle telle qu'elle est décrite dans ce bulletin. Elle a soutenu dans le passé des essais cliniques de phase 1 et 2, l'un concernant l'Inosine®, l'autre la Pixantrone®, qui ont été publiés en détail dans la revue scientifique « Multiple Sclerosis Journal ». Elle est toujours prête à prendre en charge les expériences préliminaires de nouveaux traitements dans le futur malgré la complexité de ces essais thérapeutiques et les réglementations très strictes qui les entourent. Nous espérons ainsi maintenir en Belgique, malgré les difficiles circonstances actuelles, un potentiel de recherche dans le domaine de la SEP qui repose à la fois sur des équipes confirmées et sur de jeunes chercheurs.

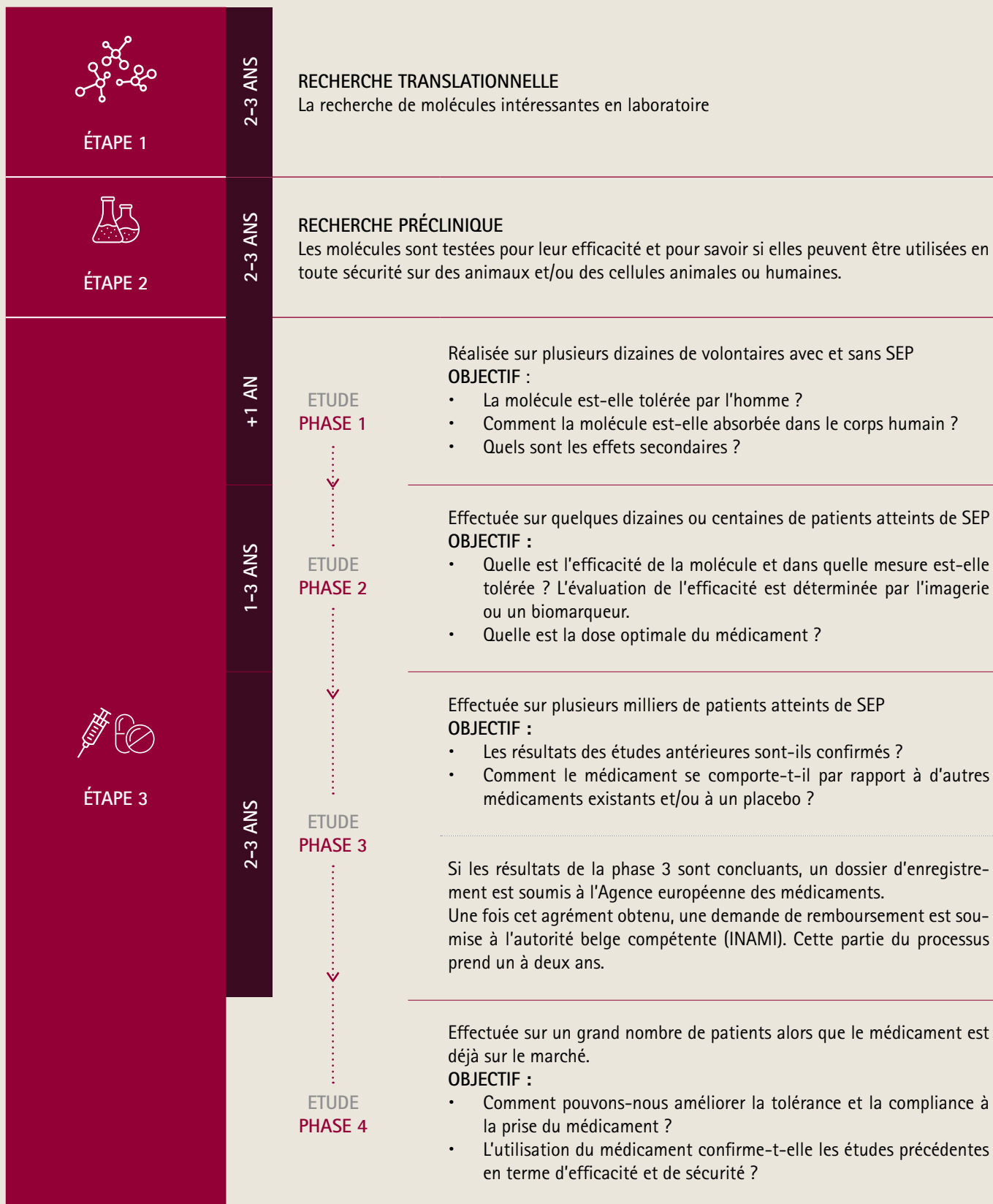


Prof. Dr Christian Sindic
Président

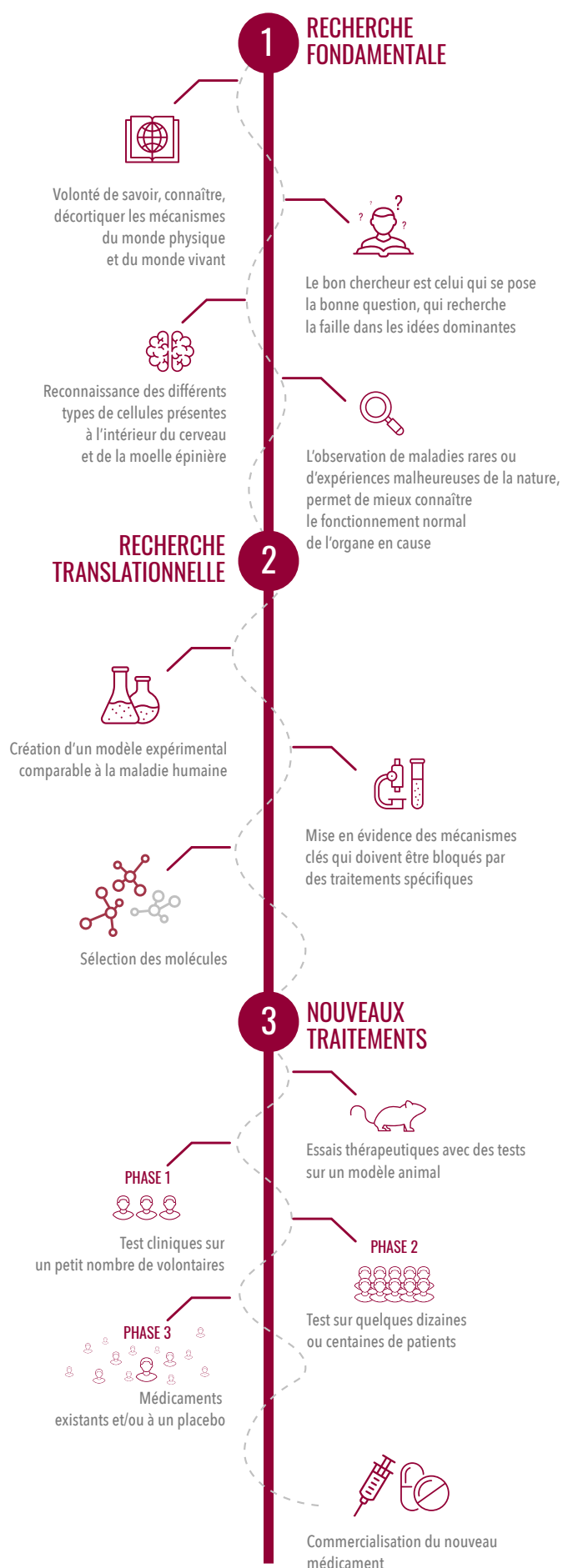
COMMENT FONCTIONNE LA RECHERCHE ?

En **2020**, vous avez été bombardé de termes scientifiques.
La recherche médicale est le passage obligé pour comprendre et vaincre une maladie
comme la SEP, mais comment fonctionne-t-elle ?

VOICI LES ÉTAPES :



LES PROGRÈS DANS LA RECHERCHE EN SEP



La **recherche fondamentale** trouve son moteur et son énergie dans la volonté de savoir, connaître, décortiquer les mécanismes du monde physique et du monde vivant, pour accroître les connaissances de l'humanité et mieux répondre à ces interrogations philosophiques : d'où venons-nous, qui sommes-nous, vers où allons-nous ?

Cette recherche s'applique par exemple au fonctionnement du cerveau normal, des cellules qui le composent, des connexions et des communications entre ces cellules. Elle s'applique aussi de la même manière au système immunitaire, à ses différents composants, aux milliards de cellules réparties en différentes populations, qui communiquent entre elles, interagissent et répondent à des feed-back positifs ou négatifs. Pour la recherche fondamentale, il n'y a pas de méthodes comparables à une recette de cuisine, il y a des observations qui doivent être mesurées, confirmées, intégrées dans une hypothèse à confirmer ou à infirmer.

Le bon chercheur est celui qui se pose la bonne question, qui recherche la faille dans les idées dominantes, qui veut repousser plus loin les limites de nos connaissances. Le chercheur cependant dépend des instruments de mesure qu'il a à sa disposition. Sa récompense ultime est de mettre à jour « des choses cachées depuis la fondation du monde » (René Girard).

La recherche fondamentale en immunologie a remarquablement progressé durant ces 50 dernières années : découverte de 2 grandes populations de lymphocytes B et T ; découverte de différentes sous-populations au sein même de ces populations B et T ; découverte du système majeur d'histocompatibilité qui joue un rôle fondamental dans le rejet ou non des greffes ; découverte de molécules appelées cytokines libérées par les lymphocytes et agissant sur d'autres lymphocytes, découverte de la maturation du lymphocyte « naïf » vers le lymphocyte « mémoire » ; découverte des différents types d'anticorps, des anticorps monoclonaux et des lymphocytes tueurs cytotoxiques.

La recherche fondamentale en neurosciences a permis de reconnaître les différents types de cellules présentes à l'intérieur du cerveau et de la moelle épinière, de mettre en évidence des circuits neuronaux, de définir les fonctions de différentes zones cérébrales, de mesurer les vitesses de conduction nerveuse, de définir l'ensemble de ces connexions sous le nom de « connectome ».

La recherche fondamentale n'a pas pour but d'être appliquée à tel ou tel problème de santé. Elle profite cependant de l'observation de maladies rares ou d'expériences malheureuses de la nature, ce qui permet à partir d'un dysfonctionnement, de mieux connaître le fonctionnement normal de l'organe en cause. La recherche translationnelle par contre se donne comme but d'appliquer les nouvelles connaissances acquises en recherche fondamentale à des pathologies particulières afin de mieux les comprendre. C'est ainsi que la sclérose en plaques a bénéficié des progrès remarquables de l'immunologie, mais aussi de la chimie et de la physique qui ont permis le développement de la résonance magnétique et la détection visuelle des plaques de SEP.

Une importante difficulté dans la recherche translationnelle concernant la sclérose en plaques est l'absence d'un modèle ani-

mal spontané de cette maladie. Aucun animal ne fait en effet spontanément une maladie ressemblant à la SEP. Il a donc fallu créer un modèle expérimental comparable à la maladie humaine, l'encéphalite auto-immune expérimentale. Ce modèle impliquant surtout les lymphocytes T a permis de mettre en évidence des mécanismes très importants et applicables à la SEP, mais a aussi occulté pendant de nombreuses années l'importance des lymphocytes B dans la maladie humaine. Ce modèle est le plus souvent caractérisé par une poussée unique, ce qui est très différent des poussées à répétition observées dans la SEP.

“ *Le bon chercheur est celui qui se pose la bonne question, qui recherche la faille dans les idées dominantes* ”

Cette recherche translationnelle a permis de mettre en évidence des mécanismes clés qui doivent être bloqués par des traitements spécifiques. C'est le cas par exemple de la rupture de la barrière hématoencéphalique et le passage anormal de lymphocytes activés auto-agressifs du sang vers le cerveau. Le meilleur exemple du blocage de ce mécanisme est représenté par l'utilisation du Tysabri® dans le traitement de la maladie.

En fonction donc des anomalies observées à l'échelle moléculaire qui sont responsables des dysfonctionnements du système immunitaire et du système nerveux, des molécules peuvent être sélectionnées dans l'espoir d'influer sur le cours de la maladie. Commence alors le long chemin des essais thérapeutiques avec des tests sur un modèle animal si possible, soit in vitro en laboratoire (cultures cellulaires), soit in vivo sur l'animal vivant ; puis des tests cliniques de phase 1 qui visent surtout à s'assurer de l'absence d'effets secondaires nocifs sur un petit nombre de volontaires sains ; puis une phase 2 chez quelques dizaines de patients afin de déterminer la posologie la mieux adaptée et s'assurer de l'absence de réactions paradoxales ; puis, en cas de résultats encourageants, une phase 3 durant laquelle la nouvelle molécule est cette fois testée sur plusieurs centaines voire quelques milliers de patients.

Ces essais cliniques font l'objet d'une réglementation stricte, doivent être déclarés au niveau national et international, monitorés par un comité d'experts indépendants, évalués régulièrement. Dans certains cas, ils sont arrêtés de manière prématurée en cas d'échec ou d'effets secondaires graves. Ces derniers peuvent même apparaître après la commercialisation du nouveau médicament et entraîner son retrait définitif (exemple du daclizumab dans la SEP).

Mais la recherche aussi bien fondamentale que translationnelle peut réserver des surprises et des résultats inattendus. Dans le cadre de la SEP, un traitement par interféron gamma a été testé et a finalement provoqué plus de poussées par rapport à l'évolution naturelle de la maladie (Panitch et al, Lancet, 18 avril 1987).

C'est pourquoi les antagonistes de l'interféron gamma, en particulier l'interféron bêta, ont été testés avec le succès que l'on

sait (Betaferon®, Avonex®, Rebif®, Plegridy®). De même, dans les années 70, les chercheurs de l'institut Weizmann à Tel-Aviv ont synthétisé un petit peptide, l'acétate de glatiramère, dans l'espoir d'induire l'encéphalite auto-immune expérimentale. Ils ont observé un résultat inverse, ce peptide étant protecteur contre l'encéphalite. Il a été ensuite testé chez les patients SEP et est maintenant connu sous le nom de Copaxone®.

Le chercheur se doit d'être opportuniste dans le meilleur sens du terme et surtout d'analyser les résultats inattendus !

Prof. Dr **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.



www.fondation-charcot.org

Avec le soutien de

 **Degroof
Petercam**

CHARCOT FELLOWSHIP 2020-2024

Investir dans le futur de la recherche

Depuis 2016, la Fondation Charcot a mis en place la Charcot Fellowship, programme de bourses de doctorat pour des jeunes chercheurs (moins de 30 ans). Le but de ces mandats est de renforcer le potentiel de recherche des équipes intéressées par la sclérose en plaques en Belgique. En s'adressant à de jeunes chercheurs qui souhaitent réaliser une thèse de doctorat sur la sclérose en plaques, le mandat vise des effets à long terme sur la recherche contre cette maladie. Les boursiers sont chaque fois encadrés par une équipe de chercheurs expérimentés et renommés.

2016-2020

La première boursière est Mme Elien GRAJCHEN (UHasselt), dont le promoteur est le Prof. Dr Jerome HENDRIKS, Professeur associé en immunologie et en biochimie, Institut de recherche biomédicale, Université de Hasselt.



Elien GRAJCHEN

Pour vous, concrètement, que représente la bourse Charcot ?

La Bourse Charcot m'a donné les moyens d'étudier pendant 4 ans les mécanismes immunologiques qui sous-tendent la progression de la maladie dans la SEP. Ce financement, que la Fondation Charcot peut offrir grâce à ses donateurs, est non seulement crucial pour mieux comprendre cette maladie auto-immune, mais il m'a aussi façonné en tant que chercheur. Un bon chercheur doit non seulement penser de manière analytique, respecter les procédures, mais aussi être ouvert aux idées qui l'entourent. Un bon chercheur fait partie d'une équipe qui partage ses informations. La bourse Charcot place donc consciemment les jeunes talents au sein d'équipes expérimentées.

Où en êtes-vous dans vos travaux ?

Au cours de l'année dernière, j'ai publié deux articles scientifiques, évalués par des pairs, qui éclairent davantage le rôle du métabolisme des graisses dans la fonction des cellules immunitaires dans la SEP. Je finalise actuellement un troisième article ainsi que la rédaction de ma thèse de doctorat qui résumera les résultats obtenus au cours des quatre dernières années. En publiant, vous partagez vos connaissances scientifiques avec d'autres équipes dans le monde entier. Cet échange crée un effet de levier dans la recherche et dans la mise en évidence de solutions.

Et pour l'avenir ?

Au printemps 2021, je terminerai mes 4 ans et je serai la première boursière de ce programme à défendre ma thèse et donc à obtenir officiellement mon diplôme de doctorat. Pour le potentiel de recherche, ce programme est essentiel pour renforcer les équipes actuelles ici en Belgique. La recherche biomédicale est toujours ma plus grande passion, je vais donc certainement

continuer à la pratiquer. Comme la sclérose en plaques n'a pas encore livré tous ses secrets, j'ai encore énormément de travail devant moi. Les progrès réalisés par la recherche belge sur la sclérose en plaques au cours des dernières années sont très stimulants pour moi et pour d'autres jeunes chercheurs.

2018-2022

Le deuxième Charcot Fellowship a été attribué à Lies VAN HOOREBEEK (KU Leuven), dont le promoteur est le Prof. An GORIS et le co-promoteur le Prof. Dr. Bénédicte DUBOIS.



Lies Van Hoorebeek

Pour vous, concrètement, que représente la bourse Charcot ?

Grâce à la bourse Charcot, je peux consacrer quatre années de recherche au rôle d'une catégorie particulière de variations de notre matériel génétique, les variations somatiques, dans l'apparition et la progression de la SEP. Notre équipe de recherche prend pour point de départ des questions qui sont importantes pour les personnes atteintes de SEP et tâche d'y répondre en menant des recherches. Nous souhaitons donc améliorer la connaissance de la SEP ainsi que les soins apportés à ces patients. Chacun d'entre nous a un projet qui lui est propre, et aussi une formation différente : médecin, technicien de laboratoire, bio-informaticien, chercheur biomédical... En cas de besoin, chacun apporte aux autres l'expertise qui est la sienne. La bourse Charcot me donne l'opportunité d'apprendre et de continuer de me développer en tant que scientifique.

Où en êtes-vous dans vos travaux ?

A présent, je suis à mi-parcours. Ces derniers mois, comme tout le monde, il a fallu composer avec la pandémie de COVID-19. Nous avons été obligés de refaire le planning et de nous concentrer sur ce qui pouvait se faire par télétravail. Heureusement, mes recherches comportent une grande partie d'analyses bio-informatiques sur ordinateur, ce qui s'y prêtait bien. Entre-temps, nous avons refait un planning pour l'ensemble de l'équipe qui permet de combiner en toute sécurité le travail en labo et le télétravail. Nous avons réussi à limiter les retards et nous nous préparons à garantir encore la continuité de nos recherches au cours des prochains mois.



Vaincre la sclérose en plaques

VOTRE LEGS PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE

La Fondation Charcot a-t-elle ralenti son travail cette année ? Loin de là. La recherche en sclérose en plaques a continué. Car nos chercheurs savent combien les patients SEP comptent sur eux pour trouver des solutions et vaincre cette maladie encore incurable. Leur travail a été possible grâce aux dons et aux legs que la Fondation a récoltés. C'est pourquoi nous comptons sur votre aide.

Et pour l'avenir ?

D'après les manuels de génétique, notre matériel génétique reste inchangé tout au long de notre vie. A présent, nous savons que ce n'est pas vrai et que des modifications génétiques peuvent se produire au cours de la vie. C'est ce type de variation, les variations somatiques, qui constitue mon domaine d'étude. L'idée que les variations somatiques sont fréquentes et peuvent avoir des effets considérables est encore très innovante. J'espère pouvoir – en même temps que d'autres – faire en sorte qu'il faille réécrire les manuels dans un très proche avenir, et aussi expliquer comment les variations somatiques jouent un rôle dans la SEP. J'espère qu'en poursuivant nos recherches nous pourrons ajouter une pièce au puzzle de la SEP et aider à long terme les personnes qui en souffrent.

2020-2024

La Fondation Charcot a sélectionné un 3^e boursier en juillet 2020, Jasper VAN DEN BOS, qui consacrera ses 4 prochaines années de recherche à un projet étudiant la possible remyélinisation induite par le système immunitaire. Son promoteur est le Prof. Dr Nathalie COOLS et le co-promoteur le Dr Ines WENZ, Laboratory of experimental hematology (UZA).



Jasper Van den Bos

Pour plus d'informations sur la sclérose en plaques et sur les projets de recherche en cours, consultez le site www.fondation-charcot.org.



Mon mari était couvreur et j'étais infirmière à l'hôpital. Nos enfants sont maintenant mariés et je suis déjà la grand-mère de trois petites-filles fantastiques. Lorsque mon mari est tombé malade il y a quelques années et qu'il a mis de l'ordre dans ses papiers, il a suggéré d'inclure la Fondation Charcot dans son testament. Il m'a dit combien il était heureux que nos enfants et petits-enfants ne manquent de rien et combien il pensait qu'il était important de faire quelque chose qui lui survivrait. «Chérie, j'ai toujours aimé réparer les toits des gens dans le besoin et toi aussi, tu as toujours aidé les autres. La recherche, c'est comme réparer le toit pour qu'il ne pleuve plus dans votre salon.» « Le choix de la Fondation Charcot était logique : dans notre famille nous avons une tante atteinte de sclérose en plaques. Et voir combien elle a toujours espéré une solution, cela ne laisse pas votre cœur indifférent. Le legs de mon mari a permis de faire avancer la recherche. J'ai maintenant 82 ans et mes enfants sont fiers de notre décision.»

Thérèse F., Bruxelles

« Je veux aider à vaincre la sclérose en plaques et je prévois aujourd'hui 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 (facultatif) :

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

Plus d'information sur :
www.fondation-charcot.org