



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Numéro 53
1^{er} semestre 2023

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

DON
ONLINE



www.fondation-charcot.org
BE43 0001 6000 1601



Rejoignez-nous sur Facebook

La recherche fondamentale : essentielle pour atteindre nos objectifs !

Nous avons 4 objectifs thérapeutiques :

Notre premier objectif thérapeutique est de **prévenir l'apparition de la maladie** grâce à une meilleure connaissance des facteurs génétiques de susceptibilité et des facteurs de l'environnement qui sont eux aussi nécessaires dans l'éclosion de la maladie. Les études génétiques nous permettent de mieux comprendre les mécanismes de la maladie en fonction des gènes impliqués, et parmi les facteurs de l'environnement, c'est l'infection par le virus Epstein-Barr qui retient actuellement le plus d'attention en essayant de comprendre comment il modifie le système immunitaire des personnes prédisposées à développer la SEP.

Notre deuxième objectif thérapeutique est d'**empêcher les poussées** provoquées par l'invasion du système nerveux central par des cellules immunitaires d'origine sanguine. Quelles sont ces cellules immunitaires ? Quelles sont leurs caractéristiques ? Quels sont les facteurs provoquant leur activation et leur expansion ? Même si nous avons actuellement des médicaments de plus en plus puissants pour empêcher les poussées, leur mécanisme d'action n'est pas toujours complètement connu et leurs cibles ne sont sans doute pas encore suffisamment spécifiques de la SEP.

Notre troisième objectif thérapeutique est **empêcher la progression de la maladie**, même en l'absence de poussée, étant donné qu'à l'intérieur même du système nerveux central, s'est installée une inflammation persistante entraînant une dégénérescence des fibres nerveuses et la mort des cellules nerveuses. Il nous faut pour cela mieux connaître les cellules responsables de cette inflammation chronique, et être capable de les désactiver par des médicaments pouvant pénétrer dans le système nerveux à travers la barrière hémato-encéphalique.

Notre quatrième objectif est de **réparer les lésions existantes**, et donc de comprendre, et de quantifier, les mécanismes de démyélinisation et de remyélinisation, stimuler cette dernière, et en particulier stimuler les oligodendrocytes et leurs précurseurs qui sont responsables de la synthèse de la myéline. C'est ce dernier thème qui fait l'objet des trois articles de ce nouveau bulletin de la Fondation.

Vous l'aurez compris, ces objectifs thérapeutiques sont de mieux en mieux définis mais nécessitent toujours un énorme travail d'analyse et une meilleure connaissance des mécanismes complexes responsables de la maladie. C'est pourquoi la recherche fondamentale et translationnelle reste tellement importante, et ne peut se réaliser pleinement dans notre pays qu'avec l'appui, l'aide, le soutien de tous nos donateurs et donatrices.

Prof. Dr Christian Sindic

Président





VOTRE LEGS PERMETTRA AUX CHERCHEURS D'ALLER PLUS LOIN ET PLUS VITE

La réflexion autour de sa propre succession n'est pas chose aisée. Nous aimerions tous avoir encore une influence après notre départ et décider nous-mêmes de ce qui adviendra de nos biens.

C'est ce que Jacqueline nous confie : « Avec le temps, je porte un regard différent sur la vie. Aujourd'hui j'ai 75 ans, j'ai des petits-enfants et je voudrais leur assurer le meilleur avenir possible. Ma sœur est touchée par la sclérose en plaques et toute la famille se sent concernée par le sujet. C'est ainsi tout naturellement qu'à l'occasion de la réflexion sur la transmission de mon patrimoine, j'ai inclus dans mon testament un legs à la Fondation Charcot pour la recherche pour vaincre la sclérose en plaques. Je poursuivrai ainsi le soutien apporté à la Fondation depuis plusieurs années. » Jacqueline B.

Pourquoi penser à la Fondation Charcot dans votre testament ?

- Parce que la SEP est encore incurable, parce qu'elle évolue très souvent vers un handicap et bouleverse la vie de milliers de personnes.
- 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.
- Parce que nous nous engageons à investir complètement votre legs dans la recherche en sclérose en plaques.

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

« 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

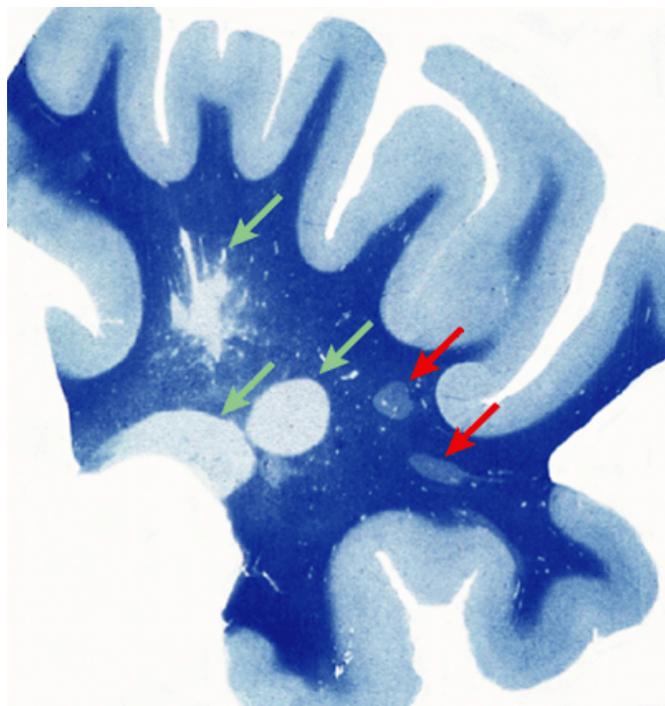


Remyéliniser les plaques de SEP, but ultime ou illusion ?

La gaine de myéline qui entoure et isole les fibres nerveuses, est une membrane de composition très particulière, consistant en 70 % de lipides et 30 % de protéines. Cette proportion est quasiment l'inverse de ce qui est observé dans les autres membranes des cellules de l'organisme. Toute membrane est très sensible aux phénomènes d'oxydation, qui les détruisent. Or toute réaction inflammatoire est accompagnée de la libération de produits oxydants.

Et les plaques fantômes ?

Y a-t-il une remyélinisation spontanée dans le cerveau des patients atteints de SEP ? **La réponse est définitivement OUI.** Cette remyélinisation spontanée avait été suggérée par les travaux d'Olivier Périer et Anne Grégoire en 1965, ces deux chercheurs belges ayant utilisé pour la première fois la microscopie électronique pour l'étude de lésions de SEP. En 1970, John Prineas et collaborateurs ont confirmé de manière définitive la possibilité d'une telle remyélinisation. Les nouvelles gaines de myéline restent cependant plus fines que normalement mais permettent à nouveau un transfert de l'influx nerveux proche de



© Nature Reviews / Neuroscience

Coupe histologique d'un fragment d'hémisphère cérébral obtenu à l'autopsie d'un patient SEP :

en bleu clair, le cortex cérébral contenant un peu de myéline
en bleu foncé, la myéline compacte de la substance blanche

flèches vertes: trois plaques démyélinisées aux contours bien nets

flèches rouges : deux plaques partiellement remyélinisées = « plaques fantômes »

la normale. Ces plaques remyélinisées sont appelées « plaques fantômes » ou « shadow plaques ».

Depuis lors, plusieurs études ont montré que cette remyélinisation pouvait être très variable d'une personne à l'autre, et chez une même personne, d'un endroit du cerveau à un autre. Ainsi, une étude portant sur 51 autopsies a montré que chez 20 % des patients, la remyélinisation avait été extensive de l'ordre de 60 à 96 % du nombre total de lésions. On a pu aussi montrer que la remyélinisation était plus fréquente et plus complète dans des plaques récentes et dans des plaques situées dans le cortex cérébral. Par contre, les plaques très anciennes, situées autour des ventricules ou dans le cervelet ne montraient pas ou très peu de signes de remyélinisation. Nous ne comprenons pas encore à l'heure actuelle les causes de ces différences entre individus et entre différents sites cérébraux.

Quels sont les facteurs responsables du blocage de la remyélinisation ?

Ils sont malheureusement nombreux et interagissent entre eux, ce qui rend difficile de trouver la meilleure cible thérapeutique. On peut citer :

- la persistance d'une inflammation à bas bruit en périphérie d'anciennes plaques, qui sont alors appelés « chroniques actives ». Il s'agit de macrophages activés qui continuent à détruire les gaines de myéline à la périphérie de la lésion, provoquant une lente augmentation de leur diamètre. Ces macrophages contiennent souvent des atomes de fer très toxiques. Ils contiennent aussi beaucoup de graisse et des fragments de myéline, ce qui les maintient dans un état pro-inflammatoire. Ils libèrent des substances oxydantes et neurotoxiques. Cette inflammation n'est pas visualisée par l'injection de gadolinium lors d'une I.R.M.
- une hypertrophie cicatricielle des astrocytes qui remplacent la myéline détruite et rendent le tissu cérébral dur et « scléreux ».
- une dégénérescence des fibres nerveuses qui ont perdu leur gaine de myéline, qui peuvent être déformées, et dont la capacité à produire des molécules énergétiques est réduite
- un nombre insuffisant de cellules précurseurs des oligodendrocytes (OPC) et/ou leur incapacité à se différencier en oligodendrocytes matures aptes à synthétiser de nouvelles gaines de myéline autour des fibres nerveuses.

Quels pourraient être nos moyens pour stimuler la remyélinisation ?

Évidemment, il vaut toujours mieux prévenir que guérir et la première chose est d'empêcher l'apparition de nouvelles plaques

et donc de nouvelles zones de démyélinisation, grâce à nos médicaments anti-inflammatoires actuels qui sont de plus en plus puissants : ils permettent d'empêcher l'apparition de plus de 90 % des plaques actives prenant le produit de contraste en IRM.

Le défi le plus important à relever actuellement est celui de bloquer l'inflammation chronique autour des plaques plus anciennes, c'est-à-dire de bloquer l'activité des macrophages en périphérie des lésions et plus diffusément dans l'ensemble du cerveau. Il existe aussi une population de lymphocytes ayant envahi diffusément le tissu cérébral, dont il faut bloquer l'activité inflammatoire. Pour atteindre ce but, il nous faut donc des médicaments qui puissent pénétrer à dose suffisante à l'intérieur du système nerveux à travers la barrière hémato-encéphalique.

Un autre défi est de stimuler les OPC pour qu'ils se différencient en oligodendrocytes matures et puissent synthétiser à nouveau des gaines de myéline. Cette stimulation pourrait nécessiter l'apport de facteurs de croissance ou de facteurs de différenciation grâce à des lymphocytes régulateurs génétiquement modifiés, de petites nanomolécules ou de vésicules extracellulaires capables de traverser ou de court-circuiter la barrière hémato-encéphalique.

Ces médicaments à potentialité remyélinisante devront être de toute façon administrés très vite dès le début de la maladie en même temps que les actuels anti-inflammatoires à notre disposition, pour empêcher la dégénérescence des fibres nerveuses et la sclérose par hypertrophie des astrocytes.

En conclusion, remyéliniser les plaques de SEP est potentiellement réalisable et fait l'objet de nombreuses recherches, comme l'attestent les projets de nombreux lauréats 2023 de la Fondation.

Professeur Emérite Christian Sindic, Président

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

Avec le soutien de



Comment visualiser la myéline et son évolution ?

La myéline permet la transmission rapide des signaux électriques par les axones et leur apporte un soutien trophique et nutritionnel.

Dans le cas d'une sclérose en plaques (SEP), la réponse immunitaire est dérégulée et attaque les couches myéliniques du cerveau et de la moelle épinière, ce qui entraîne un endommagement progressif des axones et la perte subséquente de neurones (cellules prolongées par les axones). Les neurones endommagés ne sont plus en mesure de transmettre correctement les impulsions électriques nécessaires à la transmission des informations motrices, sensorielles, relatives à l'équilibre ainsi que d'autres informations importantes à l'intérieur du cerveau et depuis le cerveau vers les autres parties du corps. C'est ce qui explique pourquoi l'endommagement et la perte des neurones constitue le principal substrat du handicap neurologique et clinique créé par la SEP.

“ *La myéline est une membrane spéciale qui enveloppe les axones et joue le même rôle que l'isolation d'un câble électrique* ”

Dans le cerveau et la moelle épinière, la myéline est fabriquée par des cellules spécifiques appelées oligodendrocytes, qui entourent à répétition les axones de leur membrane cellulaire riche en lipides pour former la couche de myéline. Suite à l'endommagement inflammatoire de la myéline habituellement observé dans les lésions SEP, les oligodendrocytes et leurs progéniteurs peuvent parfois régénérer les couches myéliniques endommagées, processus qu'on appelle « remyélinisation ». La régénération de la myéline peut améliorer la vitesse de conduction des axones et leur soutien métabolique. Elle empêche ainsi une aggravation du handicap clinique et peut même promouvoir le recouvrement des fonctions neurologiques.

Le suivi de la démyélinisation-remyélinisation des lésions SEP in vivo (par opposition à l'observation ex vivo de l'état de la myéline au cours d'une autopsie) revêt une importance



primordiale pour le développement de nouveaux médicaments remyélinisants. Plusieurs techniques d'IRM avancées, quantitatives et semi-quantitatives, pourraient permettre de représenter la teneur en myéline des lésions SEP. Cependant, nombre de ces techniques ne sont pas spécifiques à la myéline et nécessitent des protocoles IRM longs et peu répandus, ce qui limite leur utilisation aux centres de recherche spécialisés sur la SEP. La littérature récente suggère qu'on pourrait utiliser la cartographie T1 in vivo pour suivre la démyélinisation et la remyélinisation des lésions SEP, voire faire le suivi de l'état de la myéline et classer les patients dans le cadre d'essais cliniques à base d'IRM. Il est même fort possible que la cartographie T1 associée à d'autres techniques de relaxométrie T1 puisse déjà être employée en clinique. En plus de l'IRM, il est possible d'utiliser la tomographie par émission de positrons (PET) pour faire un suivi spécifique de la teneur en myéline en utilisant des radiotraceurs qui se lient directement à la myéline. Par contre, la PET est relativement invasive, coûteuse et indisponible dans la plupart des centres de traitement de la SEP au niveau mondial.

Pour conclure : de nos jours, l'imagerie de la myéline dans le cadre de la SEP est faisable et même relativement précise, mais nécessite souvent des techniques d'imagerie spécialisées et peu disponibles. Il serait souhaitable que dans un avenir proche, les protocoles d'imagerie des divers centres SEP soient standardisés afin de faciliter le développement de stratégies neuroprotectrices de remyélinisation chez les patients SEP.

Prof. Dr Pietro Maggi, UCLouvain

“ *Soutenir la recherche aujourd'hui, c'est assurer des solutions pour demain* ”

DON
ONLINE ▶



www.fondation-charcot.org



Mesurer la remyélinisation

Mesurer le fonctionnement du système nerveux central (SNC) par les potentiels évoqués

La SEP est associée à une altération fonctionnelle de multiples voies de transmission des informations nerveuses au sein du SNC. Si la démyélinisation est un des éléments cardinaux de la maladie, elle est associée, très rapidement, à une perte en fibres nerveuses (axonopathie). A la phase aiguë, un bloc de conduction est présent, qui diminue la vitesse de propagation de l'influx nerveux, et il est difficile de détecter une perte en fibres nerveuses. L'évolution des conceptions au cours du temps permet de faire la part des choses. Les techniques de neurophysiologie (potentiels évoqués – PE) permettent de mesurer les paramètres de conduction de plusieurs voies nerveuses centrales, afférentes (vers le cortex cérébral) ou efférentes (vers la moelle épinière).

Au cours des dernières années, des essais thérapeutiques ont été menés chez l'humain avec des médicaments susceptibles de permettre une neuroprotection ou une promotion de la remyélinisation des fibres nerveuses lésées par le processus inflammatoire. Ces essais sont le fruit de recherches menées chez l'animal dans des modèles de démyélinisation inflammatoire ou non. Le blocage de l'inflammation par les médicaments dont nous disposons aujourd'hui permet aussi une remyélinisation naturelle qui peut expliquer une amélioration fonctionnelle partielle.

De très nombreux paramètres influencent la précision des techniques de mesure à l'aide des PE. La standardisation de la méthodologie est un élément essentiel pour son utilisation pratique au sein d'un groupe de patients qui présentent des lésions inflammatoires dont la sévérité et la topographie peuvent varier grandement.

Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont les plus utilisés

En théorie, toutes les modalités d'études neurophysiologiques pourraient être utilisées pour évaluer la remyélinisation.

Néanmoins, plus les voies explorées sont complexes et font intervenir de multiples niveaux d'atteintes potentielles (cerveau, tronc cérébral, moelle épinière), plus la variabilité des résultats risque d'annihiler le bénéfice réel obtenu à l'échelon d'un seul individu.

« Ce sont donc surtout les voies visuelles, très fréquemment concernées par la SEP, qui sont étudiées pour apprécier la remyélinisation. »

La maladie peut concerner le nerf optique lui-même mais aussi les voies qui lui sont connectées (radiations optiques).

Les PEV sont parmi les premiers à avoir été enregistrés il y a plus de 50 ans. Ils permettent de capter la réponse électrique induite au sein du cortex occipital par une stimulation rétinienne simple qui concerne une petite portion du champ visuel. Les PEV multifocaux (mfPEV), beaucoup plus récents, ont nettement amélioré la précision des mesures grâce à une stimulation plus large du champ visuel et une quantification beaucoup plus performante de l'activation du cortex occipital. Ils ont été utilisés dans certaines études destinées à mesurer l'impact de médicaments promoteurs de la remyélinisation.

Les PEV comme instrument de mesure de la remyélinisation

L'Opicinumab (un inhibiteur de LINGO-1 qui bloque le développement des oligodendrocytes) a montré des résultats partiellement favorables grâce à cette technique.

La Clémastine (antihistaminique) est également un médicament qui a prouvé, grâce aux mesures neurophysiologiques, un effet favorable sur la remyélinisation des voies optiques.



NOUS SOUTENONS LA RECHERCHE EN SCLÉROSE EN PLAQUES. ET VOUS ?

CHAQUE DON EST UN PAS EN AVANT VERS LA SOLUTION.

**DON
ONLINE**



www.fondation-charcot.org

BE43 0001 6000 1601



Fonds Charcot 2023

Des études sont en cours pour tester différentes stratégies de promotion de la remyélinisation (VISIONARY-MS avec des nanoparticules et CCMR pour tester l'association de la Metformine et de la Clémastine) dans des situations de lésions chroniques liées à la SEP.

Il faut en effet bien dissocier la réponse du SNC à une agression aiguë (comme une névrite optique) et des situations chroniques. La cinétique d'utilisation d'un médicament est un élément essentiel dans l'obtention de son effet à la phase initiale, alors que son mécanisme d'action peut être complètement différent dans des situations chroniques, fixées. La combinaison de plusieurs méthodes de mesure fonctionnelles, neurophysiologiques mais aussi en imagerie, est probablement une voie d'avenir pour mieux appréhender l'impact réel d'un médicament promoteur de la réparation du SNC.

En résumé, les techniques de neurophysiologie sont devenues très utiles dans la mesure des perturbations fonctionnelles liées aux lésions de la SEP. Elles permettent de quantifier les désordres de transmission de l'influx nerveux au sein de différentes voies. Les conductions optiques sont les plus simples à explorer et ont fait la preuve de leur utilité dans les essais de médicaments susceptibles de promouvoir la remyélinisation.

Professeur Dominique Dive, CHU du Sart-Tilman, Liège



Le jury du Fonds Charcot 2023 a sélectionné 12 projets menés par des équipes universitaires dans tout le pays. Le budget qui y est consacré est de 621.824 €. **La moitié de ces recherches cible la remyélinisation.** Parvenir à décrypter et maîtriser les processus de réparation de cette myéline serait une formidable avancée.

Pour vaincre la SEP, il est primordial de comprendre les mécanismes de la maladie. Dans les laboratoires universitaires et dans les centres de recherche, les budgets pour la recherche en sclérose en plaques existent mais sont limités. Chaque année de nombreuses équipes de chercheurs se tournent vers la Fondation Charcot.

Les progrès dans la recherche nécessitent de l'excellence et des moyens.

“ Nous avons l'excellence, aidez-nous à fournir les moyens. Ensemble, investissons pour vaincre la sclérose en plaques ! ”

La Fondation Charcot est en Belgique la seule institution indépendante soutenant exclusivement la recherche en SEP. Voir tous les projets de recherche sur :

www.fondation-charcot.org

20 KM DE BRUXELLES – 28 MAI 2023



Courez dans l'équipe de la Fondation Charcot pour financer des jours de recherche.

INSCRIVEZ-VOUS ICI



**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.

BE43 0001 6000 1601



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

