



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PAR LA RECHERCHE

Numéro 41
Mai 2017

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles
Tél.: 02/426.49.30
Fax: 02/426.00.70
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

Depuis 30 ans en première ligne
contre la sclérose en plaques

La fondation Charcot a été fondée en 1987 sous l'impulsion du Dr. Richard Gonsette, au sein du Groupe Belge d'Etudes de la Sclérose en Plaques, dans le but de récolter des fonds de mécénat pour la recherche. En 1987, les premières résonances magnétiques cérébrales devenaient opérationnelles dans les centres universitaires. Cette même année, le Prof. Panitch et ses collaborateurs publiaient les résultats décevants d'une étude clinique utilisant l'interféron gamma. En effet, ce produit augmentait la fréquence des poussées! Ce résultat négatif fut cependant le point de départ du premier traitement scientifiquement établi de la sclérose en plaques: l'interféron bêta, qui contrecarre l'action de l'interféron gamma.

Que de progrès donc réalisés en 30 ans! Nous pouvons maintenant établir un diagnostic beaucoup plus rapidement (Dr. P. Seeldrayers dans ce numéro) et nous pouvons instaurer des traitements précoces de plus en plus efficaces (Dr. G. Laureys). Les chercheurs belges ont apporté leur contribution à ces progrès, sur le plan de la génétique, de l'immunologie, de l'analyse du liquide céphalorachidien, de l'imagerie, et en participant à tous les essais cliniques majeurs de ces 20 dernières années.

Depuis sa création, la Fondation Charcot a soutenu plus de 200 chercheurs pour un montant total de 6 millions d'euros, ce qui représente 132 projets de recherche dans 27 laboratoires universitaires de toutes les universités du pays. Elle a aussi mené à bien trois recherches cliniques sur trois nouvelles molécules, la Mitoxantrone, la Pixantrone et l'Inosine, recherches qui ont permis de mieux connaître les mécanismes de la maladie et d'utiliser la Mitoxantrone dans le traitement de la sclérose en plaques.

Chaque année, le jury de la fondation Charcot reçoit près de 20 projets de recherche de haute qualité, ce qui témoigne du dynamisme et de la motivation de nos chercheurs. Cependant, compte tenu des limites de notre budget, nous ne pouvons soutenir que 5 ou 6 de ces projets. C'est dire l'importance du soutien de nos donateurs et de nos mécènes. Des résultats concrets et incontestables ont été ou seront prochainement publiés par ces équipes de chercheurs, avec de nouvelles perspectives thérapeutiques.

La recherche scientifique est une discipline rigoureuse, une discipline de haut niveau, une course d'endurance, et non pas un sprint pour des résultats partiels et transitoires. Nous vous remercions de rester fidèles à nos côtés pour continuer la lutte contre la sclérose en plaques, en particulier contre sa forme progressive, pour essayer d'en déterminer les causes exactes, les mécanismes moléculaires, les possibilités de réparation des lésions déjà installées.

Dans le prolongement du World MS Day, la Fondation Charcot aura son propre team de coureurs aux 20 km de Bruxelles le 28 mai prochain. N'hésitez pas à parrainer nos sportifs parmi lesquels des neurologues et des chercheurs impliqués dans le combat contre cette maladie. D'avance nous vous en remercions.



Prof. Christian Sindic
Président

TROIS PRINCIPES

Le diagnostic précoce de sclérose en plaques

Dans 75 % des cas la sclérose en plaques commence par une poussée...

Le diagnostic reste donc basé sur trois grands principes: une analyse clinique compatible avec ce diagnostic (type de symptômes, leur évolution dans le temps, l'âge et le sexe de la personne, ...), des indices de dissémination dans le temps et l'espace (c'est-à-dire des symptômes impliquant différentes zones du système nerveux central et survenant à différents moments) et l'exclusion d'autres diagnostics.

Cliniquement isolé

Dans 75% des cas, la sclérose en plaques commence par une poussée, c'est-à-dire l'apparition sur quelques heures à quelques jours de symptômes neurologiques qui persistent généralement pendant quelques jours à quelques semaines puis disparaissent progressivement plus ou moins complètement. Certains symptômes sont plus fréquents que d'autres (par ex: perte de la vue d'un œil avec douleur aux mouvements du globe oculaire, vue double, faiblesse ou fourmillements s'étendant progressivement à un ou plusieurs membres, etc.) et doivent faire suspecter une sclérose en plaques particulièrement s'ils surviennent chez un sujet jeune. C'est ce qu'on appelle aujourd'hui un syndrome cliniquement isolé ou CIS.

Pendant longtemps, le diagnostic définitif n'a donc pu être posé que lors de la deuxième poussée, qui signait la dissémination dans le temps et l'espace si les symptômes suggéraient une lésion distincte de celle de la première poussée. Dans les années 80, le professeur Poser a proposé des critères diagnostiques qui utilisaient des tests paracliniques comme les potentiels évoqués visuels pour démontrer la présence de lésions du système nerveux central distinctes de celle responsable de la poussée, et la présence de signes d'inflammation au niveau du liquide céphalorachidien (prélevé par ponction lombaire).

Un énorme progrès dans le diagnostic

Le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis de faire des progrès énormes dans la compréhension et le diagnostic de la sclérose en plaques, notamment en mettant en évidence la localisation préférentielle des lésions de sclérose en plaques et en soulignant la fréquence d'apparition de lésions cliniquement muettes, c'est-à-dire ne se manifestant par aucun symptôme. Cet examen permet donc de démontrer la présence de lésions anciennes (dissémination dans l'espace) et le caractère actif de la maladie, soit par la démonstration de lésions actives marquées par une prise de contraste (dites Gadolinium positives) et/ou de nouvelles lésions lors d'un examen IRM de contrôle (dissémination dans le temps).

Parallèlement, l'apparition de nouveaux traitements immunomodulateurs permettant de diminuer le risque de nouvelles poussées et la redécouverte de l'atteinte précoce, non seulement de la gaine de myéline mais aussi de la fibre nerveuse elle-même, ont souligné l'importance d'un diagnostic et d'un traitement précoce de la maladie.

“ Pendant longtemps, le diagnostic définitif n'a donc pu être posé que lors de la deuxième poussée, qui signait la dissémination dans le temps et l'espace si les symptômes suggéraient une lésion distincte de celle de la première poussée.

**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.





Un diagnostic confirmé dès la première année

En 2001, un groupe d'experts s'est réuni autour du professeur Ian McDonald afin de définir de nouveaux critères diagnostiques tenant compte des avancées de l'IRM. Ces critères, qui ont été affinés depuis en 2005 et 2010 permettent actuellement de poser un diagnostic de sclérose en plaques chez plus de 80% des patients dans l'année suivant les premiers symptômes, alors qu'un diagnostic dans l'année de «sclérose en plaques cliniquement certaine» ne pouvait être posé que dans 30 à 40% des cas par les anciens critères.

Il reste toutefois important de se souvenir que ni les lésions à l'IRM ni la présence de signes inflammatoires à l'examen du liquide céphalorachidien, pris isolément, ne sont spécifiques à la sclérose en plaques. Les trois grands principes énoncés en début d'article, dont l'évaluation de la probabilité clinique du diagnostic et l'exclusion d'autres diagnostics, restent donc d'application pour éviter les erreurs de diagnostic et les risques potentiels d'un traitement inutile.

Dr Pierrette Seeldrayers, CHU Charleroi
Présidente GBESP

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

“ En 2001, un groupe d'experts s'est réuni autour du professeur Ian McDonald afin de définir de nouveaux critères diagnostiques tenant compte des avancées de l'IRM.

**NOUVEAU SUR
NOTRE SITE WEB!**

**DON
ONLINE** ▶

www.fondation-charcot.org

**SOUTENEZ LA RECHERCHE EN SEP
VIA NOTRE APPLICATION DON
ONLINE ET DÉCOUVREZ AUSSI:**

- La SEP: maladie et symptômes, diagnostic et traitements
- Les projets de recherches soutenus par le Fonds Charcot grâce à vos dons
- Les activités de la Fondation Charcot et comment nous aider. Créez votre propre projet!

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

RECHERCHE

Traitement de la SEP: au plus tôt au mieux?

Il semblerait qu'il existe une «fenêtre d'opportunité» au cours de laquelle il est possible de faire pencher la balance à un stade précoce de la maladie.



Le traitement précoce de la maladie permet-il de prévenir les dommages irréversibles et les aspects neurodégénératifs? Des arguments en faveur d'une «fenêtre d'opportunité» existent.

Argument lié à la physiopathologie

Dans l'état actuel de nos connaissances en physiopathologie, nous savons qu'au stade récurrent-rémittent (SPRR), c'est-à-dire au début de la maladie, c'est le système immunitaire périphérique et adaptatif qui semble jouer le rôle principal. Celui-ci active les lymphocytes B et T autoréactifs qui profitent d'une dégradation de la barrière hémato-encéphalique pour pénétrer dans le système nerveux central (SNC). Ces cellules provoquent une inflammation focale, dont la conséquence clinique se traduit par une crise. Ce mécanisme active des réponses inflammatoires non adaptatives dans le SNC, imputables avant tout à la microglie et aux astrocytes activés.

D'autre part, l'inflammation focale d'origine, qui s'accompagne d'un processus de section axonale et de démyélinisation, épuise les réserves fonctionnelles du SNC, ce qui déclenche des processus dégénératifs secondaires comme une dégradation mitochondriale, une excitotoxicité et un stress oxydatif.

Un traitement précoce se justifie donc d'un point de vue physiopathologique par trois arguments. Primo, notre actuel arsenal de traitements cible avant tout le bras adaptatif du système immunitaire et affiche généralement une intensité restreinte à travers la barrière hémato-encéphalique, si bien que par définition, il fera effet surtout au début de la maladie. Secundo, un traitement précoce est supposé aider à prévenir une activation de l'inflammation non adaptative du SNC. Tertio, un traitement précoce efficace peut inhiber les pertes de réserve fonctionnelle qui enclenchent d'autres processus dégénératifs.

Argument lié à l'épidémiologie

Notre connaissance du mécanisme pathologique de la SEP est lacunaire, sans compter que l'hypothèse qui précède (avec ses différents arguments) est remise en question. Pouvons-nous dès lors confirmer cette théorie par des observations sur l'évolution clinique de la maladie telle qu'elle se manifeste chez les patients?

Fondamental, l'article du Prof. Edan et al. publié en 2010 est souvent cité en référence. Cet article explique qu'au sein d'un groupe de patients SEP, la maladie évolue effectivement en deux phases différentes. La durée de la phase 1 (EDSS de 0 à 3) se révèle variable, tandis qu'à la phase 2 (EDSS de 3 à 6), l'évolution se fait à une vitesse équivalente, indépendamment de la rapidité ou de la lenteur de la phase 1. Les chercheurs ont en outre remarqué que dans le groupe de patients atteints d'une SPRR, la durée de la phase 1 était influencée par le sexe, l'âge à l'apparition de la maladie et l'historique des crises.

Ces données épidémiologiques montrent que la SEP se comporte en effet comme une maladie en 2 phases dans ce contexte, les chercheurs spéculent sur le fait que la variabilité de la première phase est à mettre en corrélation avec une variation dans l'activité inflammatoire focale, et que la 2^e phase reflète les aspects inflammatoires et neurodégénératifs plus diffus de la maladie, avec un déroulement indépendant de la phase d'inflammation focale initiale. Cela renforce assurément l'idée d'une «fenêtre d'opportunité» au cours de laquelle il est possible de faire pencher la balance à un stade précoce de la maladie.



Argument lié aux thérapies

Maintenant que nous avons établi que nos connaissances sur la biologie de la maladie ainsi que les observations concernant son déroulement appuient la théorie d'un traitement précoce, le test décisif consiste évidemment en une intervention thérapeutique. Une étude de Mar Tintoré (2015) indique qu'au sein d'une cohorte de patients présentant un syndrome cliniquement isolé (SCI), la probabilité d'atteindre un niveau 3 à l'EDSS dépend clairement de facteurs inflammatoires, entre autres le nombre de lésions identifiées sur le premier scan ou la présence de bandes oligoclonales, mais elle prouve surtout que la prise précoce d'une TMM (avant la 2^e crise) réduit significativement le risque de franchir ce seuil fatidique. En d'autres termes, un traitement précoce semble jouer un rôle dans la prévention du passage à la phase 2 de la maladie.

De même, des données à long terme provenant d'études sur des patients traités au stade du SCI (Kappos et al, 2016) indiquent que la durée totale d'un traitement à base d'interférons réduit le risque d'évolution en SEP progressive secondaire (SPPS). Ces données concernant généralement un traitement de première intention, classique et moins puissant, du type interféron, il y a un réel espoir que des stratégies de traitement plus récentes et plus efficaces contribueront à réduire encore le risque de progression du handicap.

Malheureusement, à l'heure actuelle, nous n'avons pas suffisamment de recul en la matière pour corroborer cette théorie. Il se peut qu'un suivi de l'atrophie cérébrale (un marqueur

des composants plus dégénératifs et progressifs de la maladie) nous permette d'évaluer l'aggravation de l'incapacité. L'ocrelizumab et l'alemtuzumab ont montré qu'ils freinaient l'atrophie cérébrale plus efficacement qu'un traitement classique à base d'interférons. Des données de suivi de l'alemtuzumab sur 6 années (CARE MS1&2) indiquent même une réduction de cette atrophie, ramenée dans une fourchette normale, au cours de cette période relativement longue. Il reste à espérer qu'il en découlera une meilleure prévention de la maladie progressive à long terme.

Conclusion

Les données relatives à la pathologie fondamentale, au déroulement de la maladie et aux interventions thérapeutiques confortent la théorie qu'un traitement efficace précoce aide à prévenir l'aggravation du handicap et l'évolution de la maladie vers une forme progressive.

Prof. **Guy Laureys**

Maladies neuro-inflammatoires

Service de neurologie de l'UZ Gent

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

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



**Chaque legs reçu permet de faire
un pas en avant dans notre
connaissance de la maladie.**

En prévoyant la Fondation Charcot dans votre testament, vous saurez que votre influence perdurera dans le futur.

Que vous ayez des héritiers ou pas, vous pouvez prévoir un legs ou une donation pour soutenir la recherche. Plusieurs formules de legs existent. Pour plus d'information, contactez votre notaire ou contactez Isabelle Bloem, administrateur délégué responsable des dons et legs à la Fondation Charcot, par tel 02/732.74.41 ou par email à isabelle.bloem@fondation-charcot.org. Nous sommes là pour vous conseiller et trouver ensemble la formule qui vous conviendra le mieux.

Avec le soutien de



**La Fondation Charcot participe à la campagne
«Tournée Généreuse» de Testament.be**

Vous pourrez nous rencontrer, poser vos questions et avoir l'avis d'un notaire. Nous vous fixons rendez-vous:

- Hasselt, le 12 septembre 2017 de 10h à 16h30
- Bruxelles, le 12 octobre 2017 de 10h à 16h30

Plus d'infos au 02/426.49.30 ou sur
www.fondation-charcot.org



FONDS CHARCOT 2017 LES LAURÉATS

30 ans: 200 chercheurs et 6 millions d'euros



- **Neurobiologie et cognition**
Ms. Adeline Rinchon - 25.000€
Service de Neurosciences – UMONS
- **Neurochimie et neurobiologie**
Dr. Tom Vanden Berghe - 44.500€
Prof. Peter Vandenabeele
Inflammation Research Center, VIB-Ugent
Department of Biomedical Molecular Biology, Ghent
- **Neuroimmunologie (projet conjoint)**
Prof. Dr. Nathalie Cools – 30.000€
Vaccin & Infectieziekteninstituut - Universiteit Antwerpen
Dr. Bieke Broux – 30.000€
Biomedical Research Institute - Universiteit Hasselt
- **Neurobiologie**
Prof. Dr. Miguel D'haeseleer et son équipe – 58.000€
Department of Neurology - UZ Brussel / Center for
Neurosciences - VUB
National MS Center - Melsbroek
- **Neurobiologie et neuropharmacologie**
Dr. Anne des Rieux – 30.000€/2 ans
Louvain Drug Research Institute - Advanced Drug Delivery
and Biomaterials - UCL

Jury du Fonds Charcot 2017

- Pour la Fondation Charcot: Prof Christian Sindic (Président)
- Pour le Groupe Belge d'Etude de la SEP: Dr Pierrette Seeldrayers (Présidente), Prof Alex Michotte (VUB), Dr Danny Decoo (AZ Alma).
- Pour la Société Belge de Neurologie: Prof Alain Maertens de Noordhout (Secrétaire général), Prof. Jacques De Keyser (UZ Brussel), Prof Guy Laureys (UZ Gent).



Découvrez les hommes
et les femmes derrière
nos chercheurs sur
www.fondation-charcot.org
ou sur notre page Facebook.

À CÔTÉ DU SOUTIEN à la recherche fondamentale et clinique, l'objectif de la Fondation est de sensibiliser les médecins, en particulier les neurologues, à l'importance du diagnostic précoce et aux nouveaux traitements de la maladie. C'est pourquoi la Fondation organise à l'occasion de ce 30^e anniversaire, le 10 juin prochain, un symposium qui rassemblera chercheurs, neurologues, paramédicaux, tous impliqués dans la sclérose en plaques.