

Vaincre la sclérose en plaques

Bulletin Numéro 57 1^{er} semestre 2025

ENSEMBLE, NOUS AVANÇONS VERS DE NOUVELLES PERSPECTIVES

Chaque avancée scientifique dans la lutte contre la sclérose en plaques représente un espoir renouvelé pour les patients et leurs familles. La récente désignation du Tolébrutinib comme « médicament innovant » par la FDA marque une étape importante pour les formes secondaires progressives de la maladie. En ciblant à la fois l'immunité adaptative et innée, ce traitement ouvre de nouvelles voies thérapeutiques et pourrait transformer la prise en charge des patients à l'avenir.

Comprendre et contrôler l'activité des cellules immunitaires responsables des lésions cérébrales est un enjeu clé. Aujourd'hui, les chercheurs travaillent sur des stratégies visant à moduler l'inflammation et à favoriser la réparation de la myéline. Ces pistes, encore en développement, nous rappellent que la recherche est un long cheminement où chaque découverte est une pierre posée vers un avenir meilleur. Nous remercions le Professeur Jérôme Hendriks pour son éclairage précieux sur ces mécanismes et les perspectives thérapeutiques à venir.

Ce même esprit de persévérance et d'engagement se retrouve chez celles et ceux qui soutiennent activement la recherche. Bientôt, des dizaines de coureurs prendront le départ des 20 km de Bruxelles aux couleurs de la Fondation Charcot, unissant leurs efforts pour faire avancer la science. Vous pouvez les encourager en les soutenant le jour de la course ou en contribuant à leur engagement par un don. Chaque geste compte et nous rapproche un peu plus de nouvelles victoires contre la sclérose en plaques.

Enfin, je tiens à adresser notre profonde gratitude aux chercheuses et chercheurs, dont le travail acharné et la détermination permettent ces avancées cruciales. Grâce à eux, l'espoir d'un futur sans sclérose en plaques devient chaque jour un peu plus concret.

Bonne lecture et merci pour votre fidèle soutien !



Prof. émérite **Christian Sindic**
PRÉSIDENT

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

**FONDATION
CHARCOT
STICHTING**

Éditeur responsable
Isabelle Bloem
Av. Huart Hamoir 48
1030 Bruxelles

Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

© **Fondation Charcot 2025**

Crédits photos
iStock - Shutterstock



Avenue Huart Hamoir 48
1030 Bruxelles
+32 (0)2 426 49 30
info@fondation-charcot.org



Virement et domiciliation
BE43 0001 6000 1601



Numéro national
468 831 484

AVEC LE
SOUTIEN DE  Degroof
Petercam

ENFIN UN PAS EN AVANT DANS LE TRAITEMENT DES FORMES SECONDAIRES PROGRESSIVES DE SCLÉROSE EN PLAQUES !

Le 13 décembre 2024, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a accordé la désignation de « médicament innovant » au Tolébrutinib pour le traitement de la sclérose en plaques secondairement progressive sans poussées, à l'issue d'un essai clinique de phase 3 couronné de succès.

Le Tolébrutinib, développé par la firme Sanofi, est un inhibiteur de la Tyrosine Kinase de Bruton (BTK), une enzyme découverte par Bruton en 1993, présente dans les lymphocytes B, dans les macrophages et les cellules microgliales cérébrales.

Ces dernières sont les macrophages spécifiques du cerveau. Le Tolébrutinib traverse la barrière hémato-encéphalique et, en bloquant cette enzyme particulière, il empêche l'activation aussi bien des lymphocytes B que des cellules macrophagiques. Or ces dernières ont un rôle majeur dans la progression des lésions et donc des symptômes d'une sclérose en plaques en l'absence de poussée clinique.

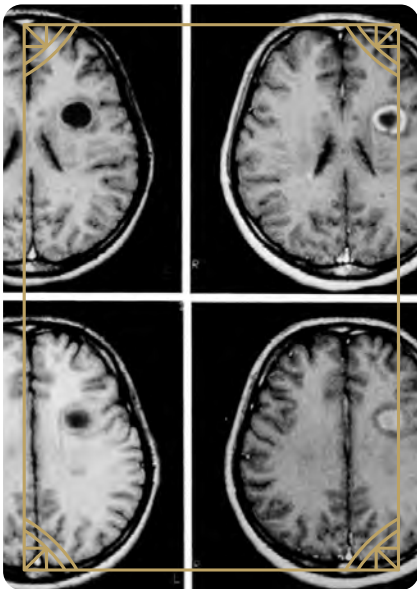
Elles sont localisées en périphérie des plaques chroniques actives et sont responsables de la destruction continue et insidieuse des gaines de myéline, ce qui conduit à la lente augmentation de volume des lésions démyélinisantes (« chronic expanding lesions »). Elles sont aussi activées par la dégénérescence des fibres nerveuses (axones).





L'étude intitulée HERCULES, de phase 3, a inclus 1131 patients en phase progressive de leur maladie avec absence de poussée durant au minimum les 2 années précédant le début de l'essai clinique.

En fait, en moyenne, ces patient n'avaient plus présenté de poussée depuis 7 ans et avaient un score d'invalidité (EDSS) entre 3 (déficit significatif dans une fonction neurologique) et 6, 5 (marche possible avec double appui sur une vingtaine de mètres). 60 % des patients inclus avaient besoin d'une assistance à la marche, ce qui indique l'important degré de handicap de la population étudiée.



IRM CÉRÉBRALE

révélant une volumineuse lésion démyélinisante, avec destruction tissulaire au centre ("black hole") et prise de contraste montrant la rupture de la barrière hémato-encéphalique et le caractère aigu de l'inflammation

Le principal résultat de cette étude a été la démonstration que le Tolébrutinib allonge de 31 % le délai avant une progression confirmée du handicap par comparaison avec le groupe placebo. Cette différence est statistiquement très significative. De même, 10 % des participants traités ont présenté une amélioration confirmée du handicap, c'est-à-dire 2 fois plus fréquemment que les personnes sous placebo.

Cette désignation de « médicament innovant » montre que le Tolébrutinib a le potentiel de retarder la progression du handicap et donc de répondre à un besoin médical essentiel pour les personnes atteintes de sclérose en plaques progressive.

COMPLEXE OLIGODENDROCYTE-MYÉLINE-AXONE

Cible principale de l'auto-immunité
dans la sclérose en plaques



Les effets secondaires consistaient essentiellement en une augmentation des enzymes hépatiques au-delà de 3 fois la limite supérieure à la normale, chez 4,1 % des participants (et chez 1,6% dans le groupe placebo). Tous ces cas d'élévation d'enzymes hépatiques se sont résolus sans intervention médicale particulière. Une étude du Tolébrutinib dans la sclérose en plaques primaire progressive (PERSEUS) est en cours, dont les résultats sont attendus pour le deuxième semestre de 2025.

Ce qui fait certainement la grande différence entre le Tolébrutinib et les autres traitements actuellement utilisés dans la sclérose en plaques est qu'il cible non seulement l'immunité adaptative (lymphocytes B), mais aussi l'immunité innée constituée par les macrophages et les cellules microgliales. L'autre élément important est sa capacité de pénétrer dans le système nerveux central et d'y agir localement au niveau des lésions démyélinisantes.

En ciblant spécifiquement les cellules macrophagiques et microgliales, il est certain que de nouvelles voies thérapeutiques s'ouvrent dans la sclérose en plaques. Le futur pourrait être une association de médicaments immunomodulateurs et anti-inflammatoires, et de médicaments désactivant les macrophages dès le début de la maladie. Ceci permettrait d'éviter très précocement la progression indépendante de l'activité des poussées (PIRA ou Progression Independent of Relapse Activity) et ainsi de bloquer simultanément les 2 mécanismes majeurs responsables de la démyélinisation : la démyélinisation aiguë par l'envahissement de cellules sanguines inflammatoires, la démyélinisation chronique par l'activation locale des cellules macrophagiques.

Prof. émérite **Christian Sindic**

MACROPHAGES ET CELLULES MICROGLIALES

L'ÉNIGME DE CES CELLULES IMMUNITAIRES À DOUBLE TRANCHANT

Dans la sclérose en plaques (SEP), le système immunitaire attaque par erreur le système nerveux, ce qui endommage le cerveau et la moelle épinière.

Normalement, son rôle est de protéger le corps contre les infections, mais dans le cas de la SEP, il devient hyperactif. Cette réponse anormale est déclenchée par un ensemble de facteurs environnementaux et génétiques. De ce fait, des cellules immunitaires migrent dans le cerveau et la moelle épinière, enflammant et endommageant le tissu nerveux.

Cet endommagement perturbe la communication entre les cellules nerveuses et entraîne un ensemble de symptômes neurologiques : faiblesse musculaire, problèmes d'équilibre, problèmes de coordination, perte de sensation, fatigue, troubles de la vue... Ces symptômes peuvent apparaître au cours d'épisodes (poussées) ou s'aggraver progressivement au fil du temps.



Les phagocytes sont un groupe de cellules immunitaires qui jouent un rôle clé dans la SEP. Ils tiennent un rôle central dans la réponse immunitaire et sont abondants dans les lésions cérébrales actives de la SEP.

Il y a plusieurs sous-types de phagocytes, tels que les macrophages et les cellules microgliales. Les macrophages sont issus des monocytes sanguins et pénètrent le système nerveux central (SNC) au cours de la formation des lésions SEP. Par contre, les cellules microgliales sont des cellules immunitaires résidentes déjà présentes dans le cerveau.

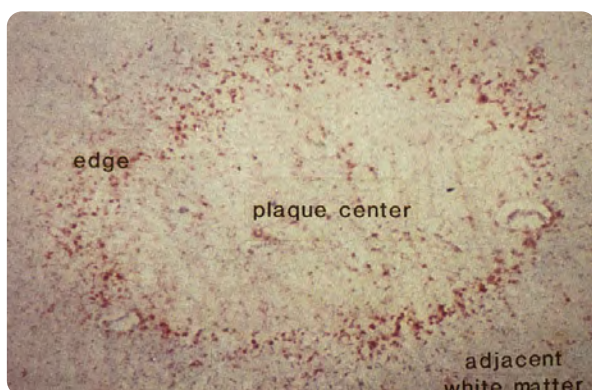
Dans la SEP, les macrophages et les cellules microgliales sont activés et contribuent à endommager les nerfs. Ils détruisent la myéline, qui est la gaine lipidique qui entoure les fibres nerveuses. La myéline est essentielle à la transmission efficace et rapide des influx nerveux. Lorsqu'elle est endommagée, la communication nerveuse est perturbée, ce qui entraîne les problèmes neurologiques de la SEP.

Le cerveau est naturellement capable de réparer la myéline endommagée, fonction appelée remyélinisation, qui peut restaurer le fonctionnement nerveux. Pour cette raison, les chercheurs considèrent que la promotion de la remyélinisation est une stratégie thérapeutique importante. Pour que la remyélinisation puisse avoir lieu, le cerveau doit d'abord créer un environnement au sein de la lésion, qui encourage la réparation. Bien que de nombreux types de cellules et de processus soient impliqués, les phagocytes jouent un rôle central au cours de deux stades clés.

Dans le cas d'une réponse immunitaire saine, la transition permet de résoudre l'inflammation et encourage la formation de nouvelles cellules productrices de myéline. Par contre, dans le cas de la SEP, il est fréquent que cette transition échoue, et les phagocytes sont donc maintenus dans un état inflammatoire chronique. Cette activation prolongée conduit à la formation et à la lente augmentation de volume de lésions cérébrales non remyélinisées. La présence de ces lésions est fortement liée à la progression de la maladie.

Les raisons pour lesquelles les phagocytes des lésions SEP ne jouent pas leur rôle remyélinisant ne sont pas encore bien comprises, mais plusieurs facteurs sont présents. L'un d'entre eux est l'activation persistante du système immunitaire en raison du caractère auto-immun de la SEP.

En outre, les phagocytes sont submergés par la quantité de débris de myéline qu'ils doivent nettoyer. L'accumulation excessive de lipides dérivés de la myéline perturbe leur fonctionnement et provoque chez eux un état inflammatoire néfaste. D'autres facteurs tels que la prédisposition génétique, le vieillissement, le sexe, le régime alimentaire et les infections peuvent également contribuer à l'échec de la réparation des lésions SEP.



LÉSION CHRONIQUE ACTIVE
AVEC PHAGOCYTES
ACTIVÉS EN PÉRIPHÉRIE



L'inflammation non résolue joue un rôle central dans la SEP et, de ce fait, les chercheurs étudient des thérapies susceptibles de la résoudre afin de stimuler la remyélinisation. Les traitements actuels visent à supprimer l'infiltration et l'activité des phagocytes dans le cerveau. Par exemple, les substances telles que le natalizumab et le fingolimod bloquent des molécules nécessaires à l'entrée des cellules immunitaires dans le cerveau, tandis que les inhibiteurs de BTK et le diméthyle fumarate contribuent à réduire leur activité inflammatoire.

Des approches expérimentales sont aussi en cours de développement pour cibler les phagocytes de façon plus spécifique dans le SNC. Ces stratégies incluent la stimulation de la clairance des débris de myéline et l'amélioration du traitement des lipides, la reprogrammation du métabolisme cellulaire, l'augmentation de la production de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires et la réduction du stress oxydatif.



Bien que de nombreuses stratégies se soient avérées prometteuses dans le cadre des modèles précliniques, d'autres recherches devront avoir lieu afin de confirmer leur efficacité dans les essais cliniques.

Comme la présentation de la SEP est différente chez chaque patient, il est essentiel de développer des traitements personnalisés. La complexité de cette maladie signifie qu'il sera probablement nécessaire de combiner des approches qui ciblent différents aspects de la pathologie de la SEP.

Malgré les difficultés, les progrès de la recherche créent un espoir que les thérapies à venir pourront ralentir la progression de la maladie et même promouvoir la guérison.

Prof. Jérôme Hendriks
PROFESSEUR DE NEUROIMMUNOLOGIE
UNIVERSITY OF HASSELT



FAIRE CONFIANCE ET CROIRE EN L'AVENIR



Contribuez à la recherche en soutenant la Fondation Charcot.

Accélérez la recherche sur la sclérose en plaques et impactez des milliers de vies. La Fondation Charcot est la seule organisation indépendante en Belgique dédiée à la recherche fondamentale sur cette maladie.

1 journée de
recherche =

7€ /mois
sur 1 an

Faites un legs



3 RAISONS

- 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.

LEGS EN DUO

Sans héritier proche, le legs en duo allège la taxation des droits de succession tout en soutenant la recherche médicale. Contactez votre notaire pour plus d'informations.

Vous avez des questions ?

Nous sommes là pour y répondre en toute discrétion.



isabelle.bloem@fondation-charcot.org
ou par téléphone au +32 (0)2 426 49 30

Faites un don

DÉDUCTIBILITÉ

Tout don de 40 € ou plus vous donne droit à une déduction fiscale. Depuis décembre 2023, le numéro d'identification du Registre national * des donateurs doit être ajouté dans les fiches 281.71 lors de la déclaration annuelle électronique via Belcotax.

- Si vous effectuez un don online, vous pourrez nous communiquer votre NN via le champ prévu dans le formulaire.
- Si vous effectuez un virement bancaire classique et souhaitez recevoir une attestation fiscale, merci de nous communiquer votre NN* par mail à **privacy@fondation-charcot.org**

*



Numéro de registre national
qui se trouve au dos de la carte d'identité

Comment faire un don ?

Par virement ou domiciliation
BE43 0001 6000 1601

Ou en scannant le code QR →



À L'AFFICHE



Le dimanche 25 mai,
137 sportifs vont courir
pour la recherche.

**Vous pouvez
les parrainer.**

20km.sclerose.be →





**FONDATION
CHARCOT
STICHTING**

Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine



Avenue Huart Hamoir 48
1030 Bruxelles

+32 (0)2 426 49 30

info@fondation-charcot.org