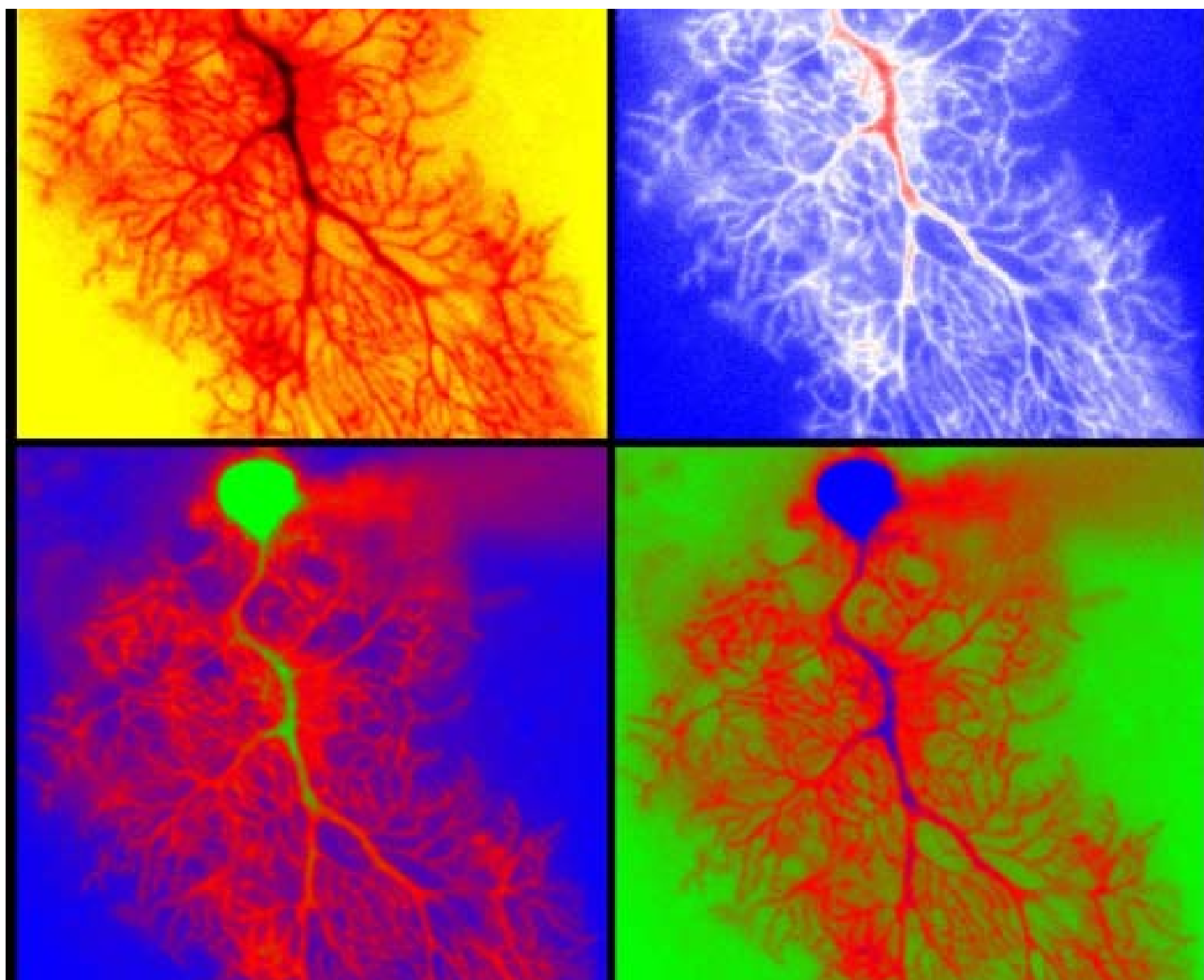


brochure destinée au patient atteint de sclérose en plaques ou à son entourage

par le comité scientifique de la Fondation ARSEP
2009

40 ans d'avancées 40 ans d'action



40 ans d'avancées 40 ans d'action

Au terme de 40 années de recherches particulièrement actives, le Comité scientifique est heureux de saluer chacun et chacune d'entre vous qui participez à notre action et permettez à notre Association d'être au cœur d'un réseau de chercheurs d'excellence dont le rôle est primordial pour développer de nouveaux outils diagnostic et thérapeutiques.

Et c'est dans ces conditions qu'ils vous proposent de faire de l'année 2009, celle du bilan, marquant les temps les plus forts par domaine de recherche :

Les échelles utilisées en médecine sont des moyens d'évaluation, de comparaison de divers paramètres. La mise en évidence des lésions situées dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière) a grandement bénéficié de la révolution liée à l'imagerie. L'apparition à la fin des années 1970 de la tomodensitométrie par rayon X (scanner) a permis de visualiser pour la première fois la présence de lésions inflammatoires démyélinisantes dans le cerveau des patients atteints de Sclérose en Plaques. Toutefois, cette technique restait insuffisante en termes de sensibilité pour permettre de détecter de petites anomalies et des lésions situées dans la moelle épinière. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), dont la première utilisation dans la SEP remonte à 1981, a très rapidement permis de limiter ces insuffisances. En effet, avec l'évolution des technologies (tant concernant le domaine de l'acquisition des images, que des moyens informatiques permettant de les traiter), l'IRM est rapidement devenu la technique de référence permettant à la fois de concourir au diagnostic de la maladie dès le stade le plus précoce, mais aussi de mieux comprendre certains mécanismes physiopathologiques impliqués dans son apparition et son évolution. En montrant la présence de plusieurs lésions dès le premier épisode clinique (Figure 1), l'IRM s'est très rapidement imposée comme l'examen paraclinique indispensable au diagnostic.

En permettant aussi de suivre dans le temps l'évolution des lésions et leurs caractéristiques (inflammation aiguë, démyélinisation, atteinte axonale), l'IRM a d'emblée pris une place importante dans le suivi des patients, mais aussi dans l'évaluation des traitements. Plus récemment, le développement de nouvelles techniques d'IRM (dites « non conventionnelles ») ont permis d'approcher de façon plus précise certains aspects de la maladie qui n'étaient pas accessibles aux techniques conventionnelles (Figure 2). C'est notamment le cas de l'imagerie de diffusion, de transfert d'aimantation, de spectroscopie et de l'IRM fonctionnelle. Il est très probable que ces approches permettront, dans un avenir proche, de mieux comprendre certains facteurs impliqués dans la maladie, et donc d'améliorer la prise en charge des patients atteints de cette affection. L'ARSEP a grandement participé à améliorer les connaissances dans le domaine de l'imagerie dédiée à la SEP. Tout d'abord et très tôt en cofinçant en 1988 l'achat à hauteur de 9 000 000 F (1 370 000 €) d'un appareil IRM installé au Centre National Hospitalier d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts de Paris, appareil mis à la disposition des équipes de chercheurs désignés par le Comité scientifique de l'ARSEP. Ensuite et durant toutes ces années, l'ARSEP a participé au financement de plusieurs projets, mono ou multicentriques dans le domaine de l'imagerie. En particulier, des subventions importantes ont été attribuées à plusieurs équipes (Bordeaux, Lyon, Marseille, Paris) permettant de développer et d'appliquer l'utilisation des techniques d'IRM non conventionnelles à l'étude de la SEP. Récemment, l'investissement de l'ARSEP dans ce domaine a contribué au développement de la structure de recherche en imagerie de Marseille (unité CNRS6612).

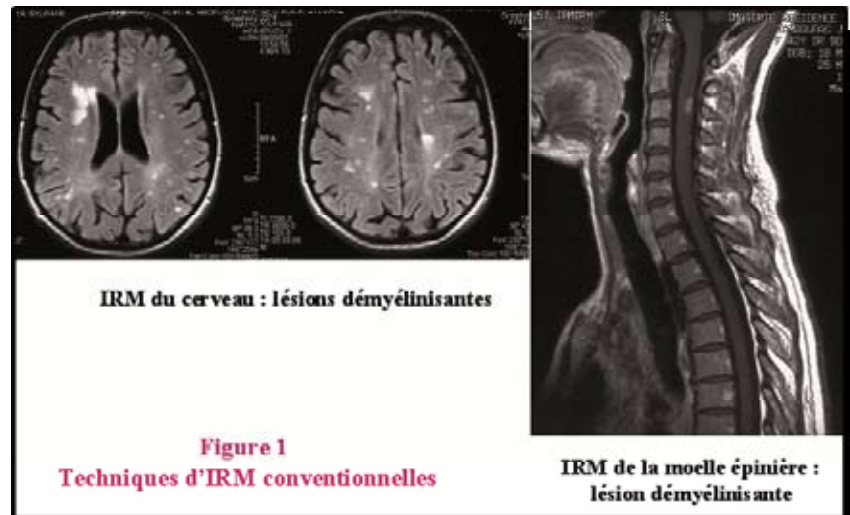


Figure 1
Techniques d'IRM conventionnelles

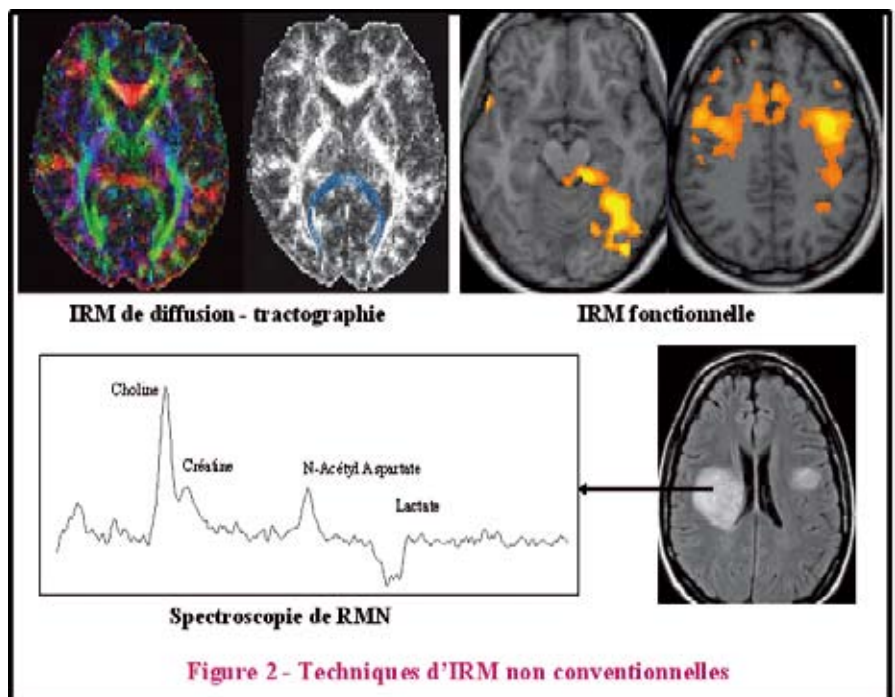


Figure 2 - Techniques d'IRM non conventionnelles

DATES IMPORTANTES :

- 1978 : introduction de la tomographie assistée par ordinateur (rayon – X) : permet de visualiser les 1ères lésions cérébrales. Rapidement cette technique est remplacée par la tomographie par résonance magnétique
- 1981 : apparition de la tomographie par résonance magnétique (MRT) ou imagerie par résonance magnétique (IRM) dans le diagnostic de la SEP. Méthode sans exposition à des rayons.
- 1988 : cofinancement à hauteur de 9 000 000 F (1 370 000 €) d'un appareil IRM installé au Centre National Hospitalier d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts de Paris. Cet appareil est mis à la disposition des équipes de chercheurs désignés par le Comité scientifique de l'ARSEP.
- 2003 : Financement attribué au développement des techniques nouvelles d'imagerie cérébrale pour 130 000 €.

Immunologie

Roland Liblau - Toulouse

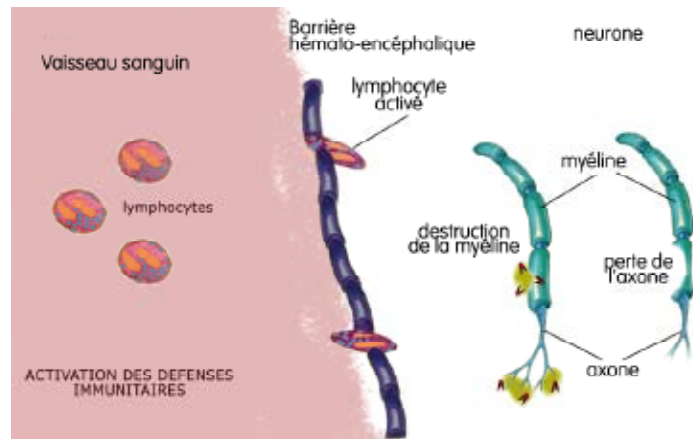
Les 1^{ères} avancées significatives dans la recherche en immunologie sur la SEP) débutent au cours des années 1960-1970. Au cours de cette décennie, la caractérisation des anticorps (produits par les lymphocytes B) sécrétés spécifiquement à l'intérieur du système nerveux central (SNC) est débutée. Parallèlement, les chercheurs démontrent à la fois chez les personnes atteintes de SEP et dans le modèle animal de cette pathologie, l'Encéphalite Auto-immune Expérimentale (EAE), que des globules blancs réagissent spécifiquement contre une protéine de la myéline, la MBP (Myelin Basic Protein). Les scientifiques suggèrent la possibilité que la SEP corresponde à une « attaque » directe de la myéline par le système immunitaire et la possibilité d'une origine auto-immune est envisagée.

Dans les années 70, les différentes catégories de lymphocytes T sont mises en évidence. Les mécanismes de la maladie commencent alors à émerger : les globules blancs sont activés par des substances étrangères qui provoquent la réaction inflammatoire. A la même époque, ils identifient le macrophage tissulaire, provenant des monocytes sanguins, comme la cellule responsable de l'attaque de la myéline.

Pendant de nombreuses années, le monde scientifique a pensé que le SNC, réfugié derrière la barrière hémato-encéphalique (BHE) échappait aux mécanismes de défense immunitaire. Or, au début des années 1980, des lymphocytes et des monocytes sanguins (macrophages) sont retrouvés dans le SNC de patients atteints de SEP. Il est acquis que seuls des lymphocytes et des monocytes activés peuvent franchir cette frontière. Ainsi, même si la physiopathologie de la maladie n'est pas encore clairement connue, il est maintenant établi que la démyélinisation est en rapport avec une réponse inflammatoire caractérisée principalement par le recrutement de lymphocytes T.

Depuis les années 90 et notamment au début des années 2000, les avancées en neuro-immunologie sont très dynamiques et ont permis de découvrir les mécanismes immunitaires impliqués dans la traversée de la BHE (ouvrant de nouvelles possibilités thérapeutiques) et dans le développement des dommages causés au SNC au cours de la SEP. Les cellules dendritiques, cellules qui vont présenter l'antigène aux cellules immunocompétentes, sont identifiées comme les cellules responsables de l'inflammation du SNC par activation des lymphocytes T. Plusieurs mécanismes de tolérance sont également mis en avant : dans le thymus (organe glandulaire situé à la partie inférieure du cou et spécialisé dans la maturation des lymphocytes T), sont exprimés des antigènes du soi, y compris des antigènes de la myéline qui induisent une tolérance parmi les lymphocytes T reconnaissant la myéline. De plus, plusieurs populations de lymphocytes T dits régulateurs (Tregs) contribuent au maintien de la tolérance vis-à-vis du soi en bloquant l'activation des lymphocytes T. Leur analyse et manipulation pharmacologique chez les patients atteints d'affections dysimmunitaires représentent actuellement des enjeux majeurs de recherche.

Enfin, en 2008, une étude réalisée avec un anticorps monoclonal confirme le rôle des lymphocytes B dans la SEP : les interactions entre les lymphocytes B et T pourraient être la clé de l'action destructrice du système immunitaire dans la SEP. Les progrès en neuro-immunologie ont été nombreux au cours des 40 ans passés et surtout depuis les 10 dernières années. Cette meilleure compréhension de l'immunologie de la SEP a permis le développement de traitements efficaces et ouvre la voie à l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.



Passage de la barrière hémato-encéphalique des lymphocytes activés

L'ARSEP a su se placer depuis de nombreuses années comme un soutien important dans ces avancées significatives concernant la compréhension des mécanismes immunologiques impliqués dans la SEP.

DATES IMPORTANTES :

- 2006 : identification des molécules clés à l'origine du dérèglement de la réponse immunitaire (franchissement de la barrière sang-cerveau, « emballement » de l'attaque inflammatoire)
- 2007 : rôle des lymphocytes T régulateurs
- depuis les années 70 : financement de nombreux projets visant à mieux comprendre le dysfonctionnement du système immunitaire dans la SEP.

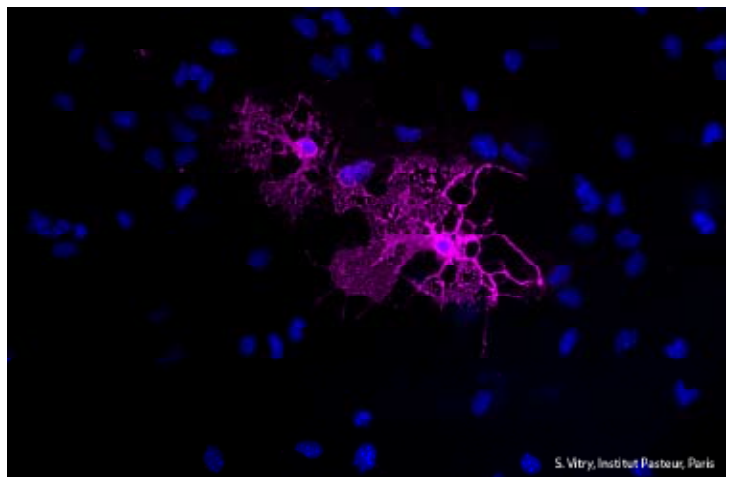
Neurobiologie

Catherine Lubetzki - CHU la Salpêtrière - Paris

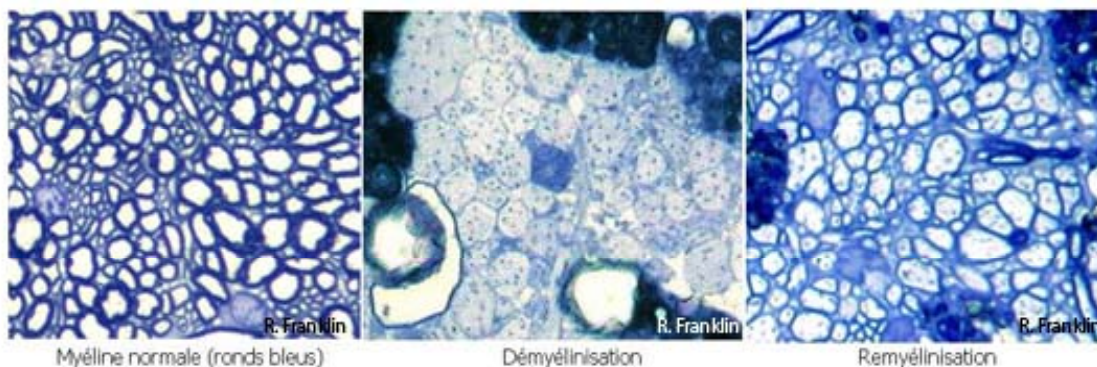
Les progrès de la neurobiologie ont été centrés sur les mécanismes impliqués dans la remyélinisation des lésions du cerveau et de la moelle épinière.

C'est en 1965 que Perier et Grégoire, grâce à la technique de microscopie électronique, mettent en évidence pour la 1^{ère} fois l'existence d'une remyélinisation de certaines lésions de SEP. Cette découverte est majeure, car elle démontre la capacité réparatrice du système nerveux. En outre, des travaux ultérieurs, réalisés dans des modèles expérimentaux, ont montré que cette remyélinisation permettait non seulement de restaurer une conduction nerveuse rapide, mais aussi qu'elle protégeait l'axone et prévenait sa dégénérescence. Ainsi, on sait depuis peu que la remyélinisation est l'un des facteurs essentiels pour empêcher l'aggravation du handicap neurologique irréversible lié à la souffrance axonale.

Depuis les années 90, des stratégies de réparation myélinique se développent, ciblant soit la réparation exogène (par transplantation d'oligodendrocytes, de cellules de Schwann, de cellules souches etc...) et/ou la réparation endogène (c'est-à-dire la stimulation de la réparation spontanée), par identification puis manipulation de facteurs qui favorisent ou au contraire inhibent ce processus.



Immuno-marquage d'oligodendrocytes (en violet) mis en culture et visualisation par microscopie de fluorescence. Le noyau de toutes ces cellules apparaît en bleu grâce à un marqueur d'ADN.



L'ARSEP soutient depuis plusieurs années ces projets de réparation, qu'il s'agisse de projets très fondamentaux, permettant de comprendre le processus de réparation, ou de projets plus appliqués, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité des différentes stratégies de réparation dans des modèles expérimentaux chez la souris, le rat et plus récemment le singe. Ces stratégies expérimentales sont des pré-requis indispensables au développement d'essais thérapeutiques chez l'homme. Parallèlement, la création en 2006, grâce au soutien de l'ARSEP et de la FRC, d'une banque de tissu nerveux de SEP, est un atout majeur qui permet d'accélérer les études sur les mécanismes impliqués dans le succès ou la faillite de la remyélinisation, et ainsi d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

DATES IMPORTANTES :

- 1965 : 1^{ère} mise en évidence d'une capacité de remyélinisation dans la SEP
- 1981 : démonstration, dans un modèle expérimental, d'une restauration de la conduction nerveuse rapide par la remyélinisation.
- 1990 : remyélinisation par transplantation cellulaire dans le système nerveux central (remyélinisation exogène)
- 1995-2005 : identification des différents types cellulaires capables de remyéliniser après transplantation (oligodendrocytes, cellules de Schwann, cellules souches, cellules olfactives engainantes...)
- 2002 : identification de facteurs de croissance stimulant la remyélinisation endogène
- 2006-2008 : identification de molécules inhibitrices de la remyélinisation endogène : nouvelles pistes de réparation
- 2006 : Engagement financier de 300.000 € dans le développement d'un projet national de constitution d'une banque de tissus de cerveau sur le site de la Pitié-Salpêtrière.

Virologie

Thomas Michiels - Bruxelles - Belgique

Les études épidémiologiques indiquent que la prédisposition à la SEP dépend d'une combinaison de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux.

Parmi les facteurs environnementaux, les infections virales ou bactériennes sont parfois incriminées, notamment en raison de la présence quasi-systématique, dans le liquide céphalo-rachidien de personnes atteintes de SEP, d'anticorps dirigés contre un nombre limité d'antigènes (substance étrangère à l'organisme, identifiée comme telle par le système immunitaire qui produit alors des anticorps dirigés spécifiquement contre elle), un phénomène que l'on retrouve aussi dans le cas d'infections virales du système nerveux.

A la fin des années 1970, de nombreuses études ont analysé la présence de virus ou d'anticorps dirigés contre ces virus dans le système nerveux de personnes atteintes de SEP. Cette présence plus fréquente a conduit à accuser une série de virus tel que celui de la rougeole, de la maladie de Carré du chien ou des différents virus herpès...

Plusieurs études ont également montré une association entre l'activité d'un rétrovirus endogène et la SEP. Les rétrovirus sont des virus qui ont la particularité d'intégrer leur matériel génétique dans le matériel génétique d'une cellule. Le génome de chacune de nos cellules comporte ainsi de nombreuses copies de génomes rétroviraux (la plupart étant dégénérés) qui s'y sont établis au cours de l'évolution. Alors que ces rétrovirus sont généralement inactifs, la mise en culture de cellules dérivées du système nerveux des malades montre une expression accrue de gènes viraux et la production de particules virales.

Cependant, jusqu'à aujourd'hui, aucun lien de causalité n'a pu être établi entre infection virale et déclenchement de la maladie, quelque soit le virus ou rétrovirus étudié. La SEP est caractérisée par une inflammation chronique du système nerveux central. Si l'inflammation peut être provoquée par un agent infectieux, elle peut aussi entraîner l'activation de certains virus présents à l'état "dormant" (latent ou persistant) dans l'organisme et plus particulièrement dans le système nerveux.

Il est donc très difficile de faire la part des choses entre cause et conséquence...

Depuis les années 2000, plusieurs travaux ont montré une association étroite entre SEP et activité du virus Epstein-Barr (EBV - virus de la famille des virus Herpès). L'EBV est un virus qui infecte plus de 90% de la population mondiale. L'infection primaire (qui se produit le plus souvent dans l'enfance) par ce virus est principalement asymptomatique (ne se ressent pas dans la plupart des cas), mais peut aussi se manifester par le déclenchement d'une mononucléose. Après l'infection primaire, l'EBV reste à l'état latent dans les lymphocytes B, pour la vie entière. Suite à un évènement particulier, il peut provoquer la multiplication des lymphocytes B infectés. Cette multiplication est contrecarrée chez l'individu par une réponse immunitaire adaptée.

Ces travaux ont montré que chez certaines personnes atteintes de SEP, des traces du virus EBV pouvaient être détectées dans les méninges (structures situées entre le système nerveux central et les os du crâne), alors que chez d'autres patients, ce sont les lymphocytes présents dans les lésions inflammatoires du cerveau qui sont infectés par ce virus. Enfin, parmi les anticorps détectés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) d'une partie des patients, certains ont pour cible des protéines du virus EBV.

Il est donc difficile de déterminer si l'activité accrue du virus EBV dans la SEP est une cause ou une conséquence de la maladie. Cependant, il semble probable que la prolifération de ces lymphocytes dans les méninges soit liée à l'infection par le virus et que celle-ci entraîne des modifications importantes de la réponse immunitaire dans le système nerveux. On comprend donc que les virus puissent jouer un rôle important dans la Sclérose en Plaques, soit comme déclencheurs, soit comme facteurs modulant l'évolution de la maladie.

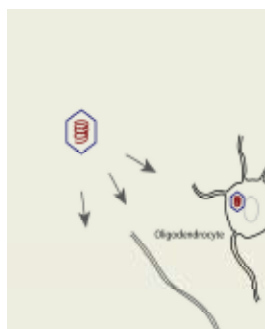
D'ailleurs, les essais cliniques de phase II du Rituximab (médicament empêchant le développement de ces lymphocytes) dans la SEP confortent l'idée que la prolifération non contrôlée des lymphocytes, et potentiellement due au virus EBV, pourrait être un des mécanismes de la maladie contre lequel un moyen de lutte existe.

En 2007, l'ARSEP s'est engagée aux côtés du Dr Daniel Gonzalez-Dunia de Toulouse pour réaliser une étude visant à mettre en lumière dans quelle mesure et par quels mécanismes certains lymphocytes interagissent avec des neurones infectés par un virus. Ces lymphocytes peuvent avoir des effets négatifs, en détruisant des cellules infectées et en aggravant l'inflammation mais certaines substances libérées par ces mêmes lymphocytes, comme l'interféron gamma, peuvent exercer un rôle neuro-protecteur. Il est donc important de pouvoir comprendre les interactions subtiles entre virus - cellules du système nerveux et réponse inflammatoire, dans l'espoir de pouvoir moduler la réponse immunitaire sans en altérer le bénéfice.

On comprend donc que les virus puissent jouer un rôle important dans la Sclérose en Plaques, soit comme déclencheurs, soit comme facteurs modulant l'évolution de la maladie.

D'ailleurs, les essais cliniques de phase II du Rituximab (médicament empêchant le développement de ces lymphocytes) dans la SEP confortent l'idée que la prolifération non contrôlée des lymphocytes, et potentiellement due au virus EBV, pourrait être un des mécanismes de la maladie contre lequel un moyen de lutte existe.

En 2007, l'ARSEP s'est engagée aux côtés du Dr Daniel Gonzalez-Dunia de Toulouse pour réaliser une étude visant à mettre en lumière dans quelle mesure et par quels mécanismes certains lymphocytes interagissent avec des neurones infectés par un virus. Ces lymphocytes peuvent avoir des effets négatifs, en détruisant des cellules infectées et en aggravant l'inflammation mais certaines substances libérées par ces mêmes lymphocytes, comme l'interféron gamma, peuvent exercer un rôle neuro-protecteur. Il est donc important de pouvoir comprendre les interactions subtiles entre virus - cellules du système nerveux et réponse inflammatoire, dans l'espoir de pouvoir moduler la réponse immunitaire sans en altérer le bénéfice.



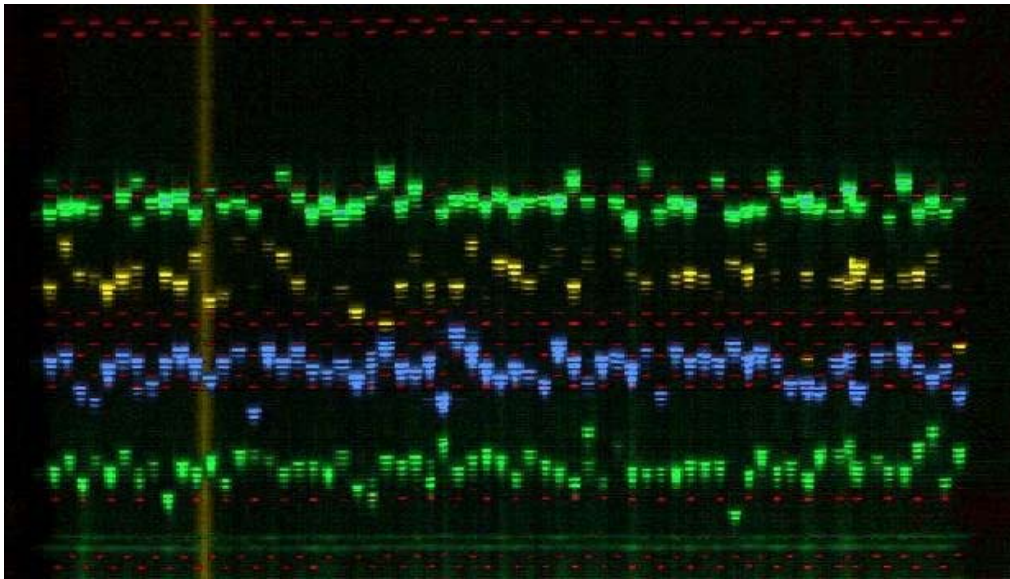
Mécanismes par lesquels les virus sont susceptibles de contribuer à la pathologie de la SEP. Certains effets de l'infection virale peuvent être directs, comme la destruction de cellules du système nerveux infectées par le virus. Cependant, la plupart des effets sont indirects et liés à la réponse immunitaire:

- destruction des cellules infectées par le système immunitaire
- libération, par les cellules inflammatoires de médiateurs toxiques.
- induction d'une réponse auto-immune
- prolifération des lymphocytes dans le système nerveux, suite à l'infection par le virus Epstein-Barr, et la production d'anticorps.

Génétique

Bertrand Fontaine - CHU la Salpêtrière - Paris

La Sclérose en Plaques est une maladie multifactorielle causée par l'interaction de facteurs génétiques et de l'environnement. La recherche des facteurs génétiques impliqués dans la prédisposition à la maladie a débuté il y a plus de 30 ans par la découverte qu'une région du chromosome 6 impliquée dans la régulation de la fonction du système immunitaire, la région HLA, contenait un ou plusieurs gènes de prédisposition. Il fallut attendre les années 2000 pour que cette recherche puisse franchir de nouvelles étapes grâce à la meilleure connaissance du génome humain. Ainsi en 2007, deux nouveaux gènes impliqués dans la régulation de la fonction du système immunitaire ont été découverts. Un vaste projet américano-européen est aujourd'hui en cours afin d'identifier l'ensemble des gènes responsable de la prédisposition à la SEP. Ces découvertes devraient permettre une meilleure compréhension des événements moléculaires impliqués dans la cause de la SEP et peut-être ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques. L'ARSEP soutient de façon importante cette recherche non seulement sous la forme de financements de contrats de recherche, mais aussi par l'achat d'appareils permettant l'étude du génome ou le financement des collectes de prélèvements auprès des patients.

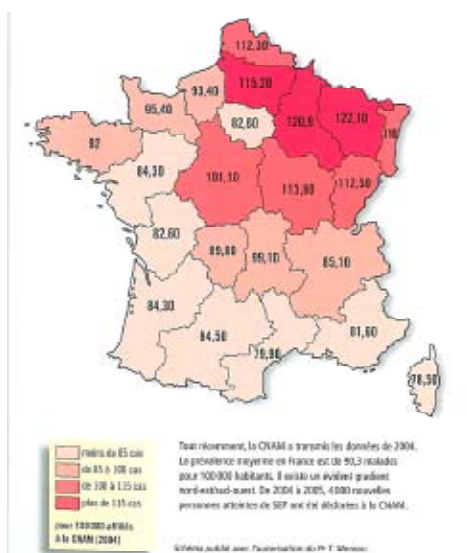


Génotypage au séquenceur

Recherche clinique

Thibault Moreau - CHU Dijon

Ce demi-siècle a été une période formidable dans la prise en charge de la sclérose en plaques (SEP). Voilà déjà 40 ans que l'on traite les poussées de la maladie par des corticoïdes, avec aujourd'hui des schémas standardisés, validés par tous. Voilà plus de 20 ans que des banques de données informatiques de dossiers de malades ont été mises en place. Nous connaissons mieux la maladie, ses événements : poussée et progression, son pronostic mais aussi son imprévisibilité.



Prévalence régionale standardisée de la SEP en France métropolitaine. (avec l'aimable autorisation du Pr Moreau)

Durant les deux dernières décennies, des critères diagnostiques ont été instaurés par la communauté neurologique pour améliorer le langage entre les neurologues et surtout pour introduire une rigueur scientifique dans la démarche diagnostique. 15 ans déjà que les traitements modernes ont émergés. Deux mille neuf, c'est déjà l'âge de raison de cette étape thérapeutique : au fil de l'expérience des neurologues, l'indication, le suivi, les risques, les bénéfices de ces traitements se sont précisés. Comme le dynamisme dans le domaine de la recherche clinique reste intacte, ces dernières années ont été marquées par l'apparition de réseaux de soins pour améliorer la prise en charge des malades au quotidien mais aussi pour connaître la répartition de la SEP géographiquement et ainsi de tenter d'en déterminer les causes.

Puissent les 40 ans à venir être aussi productifs dans la connaissance et le traitement de la SEP, en gardant le même état d'esprit de formidable enthousiasme entre chercheurs et cliniciens neurologues ... et la maladie sera alors bien atténuée.

Et dans le futur ?

Catherine Lubetzki - CHU la Salpêtrière - Paris

Le futur proche, c'est plus de 30 essais thérapeutiques, de phase 2 ou de phase 3, internationaux dans leur grande majorité. Ces essais, proposés à des patients présentant des formes rémittentes de la maladie (c'est-à-dire une forme évoluant par poussées), évaluent l'efficacité de molécules qui ciblent différentes étapes du processus inflammatoire de la maladie. Dans les deux prochaines années, en fonction des résultats de ces essais, de nouvelles molécules thérapeutiques devraient venir renforcer l'arsenal thérapeutique actuel.

A côté de ces études dans les formes rémittentes, un petit nombre d'études commencent à évaluer l'effet de différentes molécules dans les formes progressives de la maladie, qui ne bénéficient pas encore de traitement spécifique.

A moyen terme, les perspectives de réparation se précisent : les résultats importants obtenus dans différents modèles expérimentaux (rat, souris, singe) permettent d'envisager, après vérification de la sécurité de ces procédures, le développement de stratégies de remyélinisation chez l'homme. L'ARSEP a pris la décision de financer en 2009 le développement d'un projet portant sur la réparation des lésions de Sclérose en Plaques.

Parallèlement, les stratégies de neuroprotection se développent, non seulement dans la SEP, mais aussi dans différentes pathologies neurodégénératives. Les efforts de recherche sur la protection du neurone sont ainsi mis en commun par des chercheurs venus d'horizons différents, ce qui est un atout majeur pour ce type de thérapeutique dont l'objectif est de prévenir le handicap.

2 DATES IMPORTANTES DE L'ARSEP :

1969... le 5 mars, création de l'ARSEP,

à l'initiative du Pr. François Lhermitte et des Dr. Jean Roux Delimal et Edmond Schuller.

2009... Pour son 40ème anniversaire : Création de la Fondation d'Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques

avec l'objectif de développer les mécènes en vue de multiplier les fonds destinés à la recherche et faire naître de grands projets collaboratifs européens.



Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques

14 rue Jules Vanzuppe
94200 Ivry sur Seine
01 43 90 39 39 - www.arsep.org
2010