



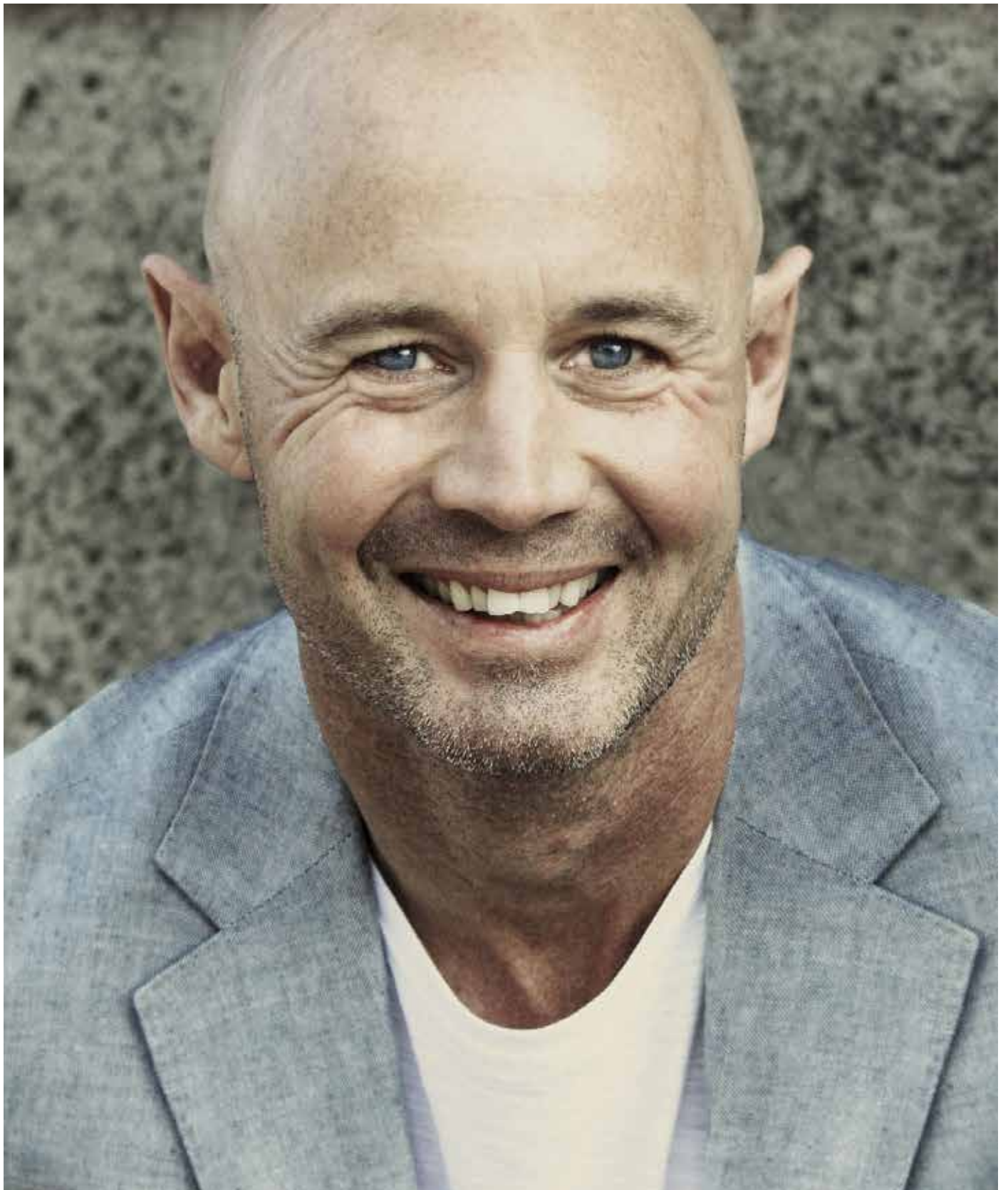
Fondation ARSEP

2016

Notre mission : soutenir la Recherche SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Les projets 2016, objectifs et résultats





Depuis 4 ans, avec la Fondation ARSEP, je soutiens les chercheurs qui travaillent sur les traitements de demain.

Renaud

En 2016, la recherche sur la SEP

grâce aux donateurs, c'est :

1 615 218 €

La Fondation ARSEP a pour mission première de **financer la recherche** fondamentale et clinique sur la sclérose en plaques.

Elle agit **seule ou en partenariat** avec d'autres structures caritatives agissant soit dans la même pathologie, telle que la Fédération Internationale de SEP (MSIF), les Journées de Neurologie de Langue Française (JNLF), l'Observatoire de la Sclérose En Plaques (OFSEP) ou la Société Francophone de SEP (SF-SEP) soit dans d'autres pathologies mais avec des préoccupations communes telles que l'AFMTéléthon ou la Fondation de France.

Mais quelque soit les modes de financement, **l'objectif** reste le même : **trouver un traitement pour guérir la maladie.**

Se poser la bonne question, établir la démarche scientifique la plus pertinente, tester les hypothèses et les vérifier, donner des conclusions en adéquation avec les résultats obtenus et définir l'évolution du projet de recherche, telle est la démarche des équipes qui travaillent quotidiennement dans un laboratoire de recherche. Tout cela demande du temps et les premiers résultats ne sont obtenus généralement qu'au bout d'une année.

La Fondation **ARSEP favorise le soutien à des hypothèses originales et prometteuses**, parfois risquées, mais toujours dans l'objectif d'aller plus vite vers le traitement.





*Le CMS sélectionne les meilleurs projets dont les résultats
devront permettre l'amélioration de la qualité de vie des
malades et le développement de thérapeutiques.*

Projets de recherche, un comité scientifique impartial et experts indépendants.

Faire appel à des spécialistes

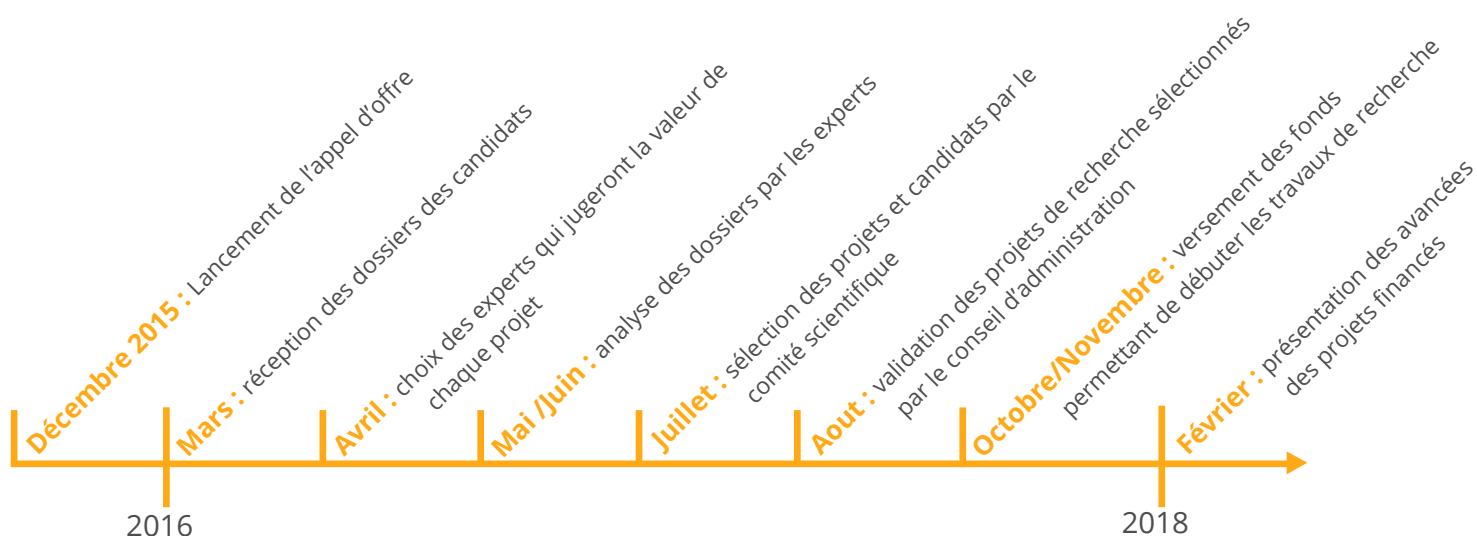
Les experts scientifiques externes à la Fondation ARSEP (donc hors comité Médico-Scientifique - CMS), sont tous des spécialistes (français ou étrangers) dans leur domaine de recherche. Chaque dossier admissible est soumis pour analyse à 3 ou 4 experts (bénévoles) sollicités par le CMS.

Pour préserver la grande qualité des expertises reçues et l'objectivité la plus complète, la Fondation ARSEP s'engage à conserver l'anonymat de ceux qui ont analysé les projets soumis.

Modalités de sélection des dossiers

Les projets de recherche soumis sont tous expertisés en détail et suivent **des règles strictes**, comme :

- être en adéquation avec la recherche sur la sclérose en plaques
- avoir un projet novateur c'est-à-dire qui apportera de nouvelles connaissances
- avoir un protocole de recherche clairement défini et réalisable
- démontrer la faisabilité du projet de recherche
- certifier la compétence, du candidat et/ou de l'équipe, à réaliser le projet soumis
- évaluer le bénéfice pour les malades
- favoriser le développement de nouvelles équipes impliquées dans la SEP





Après expertise des projets de recherche présentés par la communauté scientifique, le CMS propose au CA les candidats qu'il confirmera.

Appel d'offres annuel 2016

1 020 960 € : l'innovation au service
des personnes atteintes de SEP

Malgré des progrès scientifiques majeurs réalisés depuis plus de 40 ans les défis restent importants. A ce jour, en dépit des traitements disponibles qui permettent aux personnes malades d'avoir une meilleure prise en charge, la recherche d'un traitement curatif n'a toujours pas abouti. Il est donc indispensable de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie neurodégénérative et auto-immune.

Parmi les questions qui restent à traiter, le **rôle du système immunitaire** dans le développement et l'évolution de la maladie est un des axes les plus importants. Des efforts sont également à fournir pour comprendre le rôle des différentes cellules du système nerveux central et leurs interactions afin de **favoriser la réparation de la myéline**.

Enfin, l'analyse des facteurs de risque, d'évolution, de la qualité de vie et de la **prise en charge totale du malade** et de ses proches est majeure pour améliorer la réponse globale **face à la sclérose en plaques**.

Le comité Médico-Scientifique (CMS) s'est réuni en juillet et a ainsi sélectionné, selon le budget décidé par le trésorier en fonction des dons, 16 projets de recherche en lien avec la maladie, dont les résultats sont les suivants :



seniors ou juniors travaillent sur différentes thématiques au sein de laboratoires publics de recherche.



de travail sur la SEP grâce aux donateurs qui financent les projets de recherche.



attribués aux 16 projets sélectionnés suite à l'appel d'offres annuel 2016.

2 types de subventions sont accordées :

- le **soutien à un jeune chercheur** lui permet de compléter sa formation pour devenir docteur en sciences (Bac +8) ou d'acquérir de nouvelles compétences à l'issue de son doctorat afin de postuler aux concours des instituts publics de recherche.
- le **financement** servira à la réalisation technique d'un projet : culture de cellules, visualisation de la myéline, identification d'une protéine au cours d'un processus biologique, séquençage d'un fragment d'ADN, acquisition d'équipements spécifiques pour la rééducation physique ou cognitive...

Soutien à un jeune chercheur



Benedetta BODINI, post-doctorante
57 000 €

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière.

PARIS

Domaine de recherche : imagerie

Collaborateur : Bruno STANKOFF

Progression clinique dans la SEP : Etude de la phase précoce

Contexte scientifique : Les thérapeutiques actuellement disponibles dans la SEP sont inefficaces sur la composante neurodégénérative associée aux formes progressives de la maladie et les méthodes d'imagerie actuellement utilisées pour l'évaluer, mesurent essentiellement la destruction tissulaire.

Le développement de techniques d'imagerie capables de mesurer l'atteinte fonctionnelle cellulaire, qui pourrait précéder la dégénérescence, seraient d'un apport considérable pour évaluer les mécanismes précoces impliqués dans les phases progressives de la SEP. La Spectroscopie de Diffusion (SD) est une séquence IRM récemment développée qui permet de quantifier et de suivre la diffusion de certains composés dans les cellules. Une anomalie dans la diffusion de ces composés témoigne d'une atteinte fonctionnelle de la cellule. Deux d'entre eux reflètent le fonctionnement des neurones et le métabolisme énergétique de la cellule.

■ **Objectif du projet : Mener, en spectroscopie de diffusion, une étude longitudinale pour mesurer d'une part l'atteinte fonctionnelle des neurones et d'autre part la dérégulation énergétique de la cellule dans le cerveau et la moelle épinière dans la phase précoce de la SEP primaire progressive.**

Application à la SEP : Evaluer les mécanismes précoces impliqués dans les phases progressives de la sclérose en plaques.

Selon l'expert : Exceptionnel dans sa nouveauté et sa portée, ce projet permettra de remédier à plusieurs lacunes cliniques pertinentes dans l'état actuel de la surveillance non invasive de la sclérose en plaques progressive.

► Avec le soutien du Laboratoire Roche

Résultats



- En spectroscopie de diffusion : optimisation d'une nouvelle séquence et mise en évidence d'une baisse de la diffusion des métabolites impliqués dans le métabolisme énergétique, indiquant un dysfonctionnement/ dégénérescence des neurones.

- En IRM en transfert d'aimantation : nouvelle stratégie d'analyse des séquences, permettant de démontrer : (1) des niveaux de destruction et de réparation spontanée de la myéline très variable d'un patient à l'autre ; (2) le rôle crucial que la réparation de la myéline a pour une évolution clinique favorable de la SEP.

Perspectives du projet : 1) comprendre les mécanismes en jeu dans la phase précoce des formes progressives de la SEP et qui surviennent avant la dégénérescence des neurones (démyélinisation, remyélinisation, dérégulation énergétique, dysfonctionnement neuronale précoce) et ceux responsables du handicap physique et cognitif ; 2) développer de nouveaux biomarqueurs d'imagerie, outils déterminant dans la recherche et l'évaluation de nouvelles thérapeutiques ciblant la neurodégénérescence dans la SEP.

Financement



Anne DEJEAN
50 000 €

Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan - CPTP
TOULOUSE
Domaine de recherche : immunologie

Rôle du gène EOMES dans l'auto-immunité du système nerveux central

Contexte scientifique : Le gène EOMES, identifié comme un gène de prédisposition à la sclérose en plaques (SEP) régule l'expression d'autres gènes impliqués dans la différenciation de certaines cellules du système

immunitaire. Cependant, son rôle spécifique reste mal connu.

Une étude récente a mis en évidence que les personnes atteintes de SEP présentaient un nombre accru de lymphocytes T exprimant ce gène dans le sang et le liquide céphalo-rachidien, ce qui suggère que ces lymphocytes pourraient jouer un rôle délétère dans cette maladie.

De plus, les résultats récents de l'équipe montrent que l'expression de EOMES dans les lymphocytes T corrèle avec l'acquisition des fonctions pathogènes de ces mêmes lymphocytes, responsables de l'inflammation du système nerveux central.

■ **Objectif du projet : Disséquer les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels le gène EOMES contrôle les fonctions des lymphocytes T et la susceptibilité à l'auto-immunité du système nerveux central.**

Application à la SEP : Identifier de nouvelles voies qui pourraient être ciblées pour un nouveau traitement potentiel.

Selon l'expert : Sujet proposé par une jeune chercheuse qui développe un projet solide, original et excellent.

► Avec le soutien de l'association Courir pour eux, M. et Mme Albert Zaragoci

Résultats



- Eomes est un régulateur clef de l'auto-immunité du système nerveux central (SNC), puisqu'un déficit dans ce gène protège du développement de la maladie dans le modèle animal de SEP.
- Eomes est exprimé par une sous-population particulière de lymphocytes T CD4 hautement pathogènes qui s'accumulent dans le cerveau et la moelle épinière et produisent des substances hautement inflammatoires responsables de l'inflammation du système nerveux central.

Perspectives du projet : caractériser ces lymphocytes T CD4 exprimant spécifiquement Eomes afin d'élaborer de nouvelles thérapies.



Jean-Charles GUERY

50 000 €

Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan - CPTP
TOULOUSE

Domaine de recherche : immunologie

Interaction entre Interférons et œstrogènes dans la SEP

Contexte scientifique : chez l'animal, l'administration d'œstrogènes empêche le développement de la SEP et pourrait expliquer l'effet protecteur de la grossesse dans cette maladie.

Une étude clinique a récemment mis en évidence un effet anti-inflammatoire lors de l'administration combinée d'œstrogènes et d'interféron bêta (IFN- β) dans la sclérose en plaques comparé à l'IFN- β seul. Les lymphocytes T conventionnels sont la cible principale de cette action commune.

■ **Objectif du projet : 1- Comprendre les mécanismes par lesquels les œstrogènes agissent sur les lymphocytes T pour protéger chez la souris de l'EAE en bloquant le développement des lymphocytes pathogènes, 2- Evaluer si ce même mécanisme est sollicité par les œstrogènes naturels produits au cours de la grossesse, 3- Rechercher s'il existe une synergie d'action entre les IFN- β et les œstrogènes sur les lymphocytes T pour promouvoir un effet anti-inflammatoire dans l'EAE.**

Application à la SEP : Ces travaux pourraient, à long terme, servir de base pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules ciblant l'action bénéfique des récepteurs aux œstrogènes dans les lymphocytes T, combinée à l'IFN- β pour le traitement de la SEP.

Selon l'expert : La compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à l'effet de la grossesse dans la SEP est d'une grande pertinence et pourrait conduire au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

► Avec le soutien de M. et Mme Jean-Louis Dillard, M. Philippe Dore, M. et Mme Bernard Storup

Résultats

- L'IFN- β induit l'expression de gènes immunorégulateurs dans les lymphocytes T CD4+ chez l'Homme et la souris
- Le transfert des lymphocytes T CD4+ pré-sensibilisés à l'IFN- β protège de la maladie dans le modèle animal de SEP. Nous étudions actuellement les mécanismes impliqués dans cet effet immunorégulateur.

Perspectives du projet : affiner ces résultats afin d'envisager le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur l'utilisation de molécules ciblant l'action bénéfique des récepteurs aux œstrogènes dans les lymphocytes T, combinée à l'IFN- β .



Renaud LESOURNE
50 000 €

Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan - CPTP
TOULOUSE
Domaine de recherche : immunologie
Collaborateur : Abdelhadi SAOUDI

Analyse d'une protéine de signalisation des lymphocytes T impliquée dans les maladies inflammatoires du système nerveux central

Contexte scientifique : Les facteurs génétiques prédisposant à la sclérose en plaques sont pour la plupart inconnus. L'identification de nouveaux gènes de susceptibilité à la sclérose en plaques et la compréhension de leurs mécanismes d'action représentent ainsi un défi majeur. Un nouvel acteur de la signalisation des lymphocytes T, Themis, a récemment été identifié comme un facteur de susceptibilité potentiel à la SEP. Des résultats récents de notre équipe montre que des souris déficientes pour ce gène sont moins susceptibles de développer une inflammation du système nerveux central que des souris contrôles.

■ **Objectif du projet : étudier les mécanismes par lesquels la protéine Themis contrôle la sensibilité à cette pathologie dans ces modèles murins.**

Application à la SEP : Les connaissances ainsi acquises pourraient à terme déboucher sur de nouveaux modes de diagnostic et de traitements de la SEP

Selon l'expert : Projet novateur, les résultats conduiront à des publications de haut niveau et auront un impact très élevé dans le domaine de la SEP.

► Avec le soutien de l'association Solidarité Espoir Partage, Matmut.

Résultats



- Une baisse de l'expression du gène en THEMIS entraîne une réduction de la sévérité de la maladie dans le modèle animal de SEP.
- Cette baisse n'empêche pas l'expansion des lymphocytes T reconnaissant les auto-antigènes de myéline mais restreint le développement d'une sous-population de lymphocytes T particulièrement pathogéniques capables de produire deux molécules inflammatoires.

Perspectives du projet : l'analyse systématique des gènes de susceptibilité à la SEP devrait in fine faciliter le développement d'une carte de prédisposition génétique permettant de mieux identifier les personnes à risque et de développer des stratégies thérapeutiques ciblées et personnalisées.



Anneli PETERS 50 000 €

Max Planck Institute of Neurobiology
MARTINSRIED, Allemagne
Domaine de recherche : immunologie
Collaborateur : Hélène ZEPHIR (Lille)

Réponses cellulaires B spécifiques dans un modèle animal de SEP

Contexte scientifique : La sclérose en plaques est une maladie dysimmunitaire invalidante sans cible précise et dont la gestion actuelle ne permet ni la guérison ni le contrôle du handicap. Cette dysimmunité fait intervenir les lymphocytes B qui, outre la production d'anticorps, permettent des interactions cellulaires via leur récepteur pour engendrer une auto-réactivité néfaste. Nous disposons d'un modèle murin de SEP dont la maladie expérimentale très proche de la SEP est induite génétiquement. L'initiation de la maladie est associée à la mise en jeu de certains récepteurs rares reconnaissant des protéines de la myéline.

■ **Objectif du projet : isoler avant et durant la maladie les sous populations rares de lymphocytes B pour définir exactement leur récepteur et les modifications de ces récepteur qui aboutissent à l'initiation et au développement de la SEP.**

Application à la SEP : mettre en place une base d'outils immunologiques permettant d'isoler des populations cellulaires B rares chez l'homme et dans la SEP pour déterminer de nouvelles cibles moléculaires ou cellulaires thérapeutiques.

Selon l'expert : Ce projet offre une chance de faire avancer significativement la compréhension de la pathogénie de la SEP et de fournir un aperçu nécessaire dans le domaine de la biologie des cellules B qui est apparu comme extrêmement pertinent pour le traitement de la SEP.

► Avec le soutien de M. et Mme Bruno Lartzien Mme Nathalie de la Bédoyère, Club du Val d'Avron, Mme catherine Labrosse Luuyt, M. et Mme Gildas Delon, Mme Amaury de Chaumont Quitry, M. Dominique de France, M. et Mme Xavier Heusele.

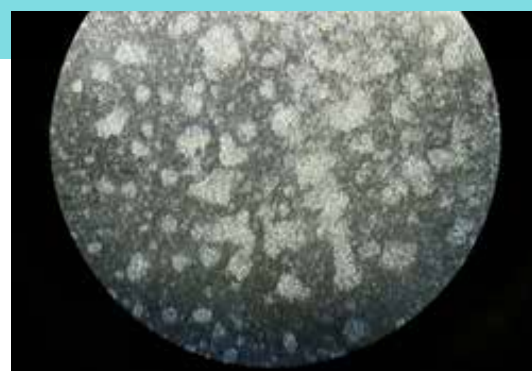
Résultats



- Transfert du modèle animal et des technologies spécifiques à la culture de lymphocytes B de Munich à Lille afin de travailler sur les mêmes outils pour le bon déroulement du projet
- Amélioration de la technique de culture des lymphocytes B en passant à l'expansion d'une seule cellule B isolée et optimisation des conditions de culture pour la cellule B humaine.

Perspectives du projet : 1) analyser le répertoire génétique des cellules B à différents temps et différents sites immunitaires afin d'identifier la nature des interactions entre lymphocytes T et lymphocytes B et leurs conséquences dans l'initiation et le développement de la maladie ; 2) préciser les cibles thérapeutiques pour les formes rémittentes et progressives.

Vue au microscope optique d'une culture de cellules B sur des cellules nourricières.
Les amas de cellules B apparaissent brillantes sur le fond noir.





Anne DESMAZIERES 50 000 €

Institut du Cerveau et de la Moelle épinière.
PARIS

Domaine de recherche : neurobiologie

Collaborateurs : Marc DAVENNE, Bernard ZALC, Peter BROPHY, Genevieve ROUGON et Jeffrey DUPREE

Remyélinisation et nœuds de Ranvier dans la SEP

Contexte scientifique : La génération et la conduction rapide de l'influx nerveux dans les fibres myélinisées reposent sur des domaines spécifiques, le segment axonal initial et les nœuds de Ranvier, les derniers étant de petits domaines sans myéline répartis de façon régulière le long des axones. Lors d'une démyélinisation, l'organisation des fibres myélinisées est bouleversée, ce qui conduit aux atteintes fonctionnelles.

En revanche, lors de la remyélinisation, la réapparition de l'alternance entre segments myélinisés et nœuds de Ranvier permet la restauration de la conduction nerveuse. Les mécanismes qui régissent l'altération et la reformation du segment axonal initial et des nœuds de Ranvier dans la sclérose en plaques restent très mal connus.

■ **Objectif du projet : améliorer la compréhension de ces mécanismes en utilisant des modèles démyélinisants ex vivo (cultures de tranches de cerveau) et in vivo chez la souris et évaluer leur impact.**

Application à la SEP : envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à favoriser la remyélinisation et la neuroprotection dans la sclérose en plaques.

Selon l'expert : Le projet est de très haute qualité et intéressera les fundamentalistes et les neurologues qui souhaitent établir la pathogenèse de la SEP et déterminer les futures cibles thérapeutiques.

► Avec le soutien de M. et Mme Nicolas Metzke, M. et Mme Bernard Mole, M. Alex Lambert, Sté HGH Systèmes Infrarouges, M. et Mme Yves-Henri Normant, Koézio.

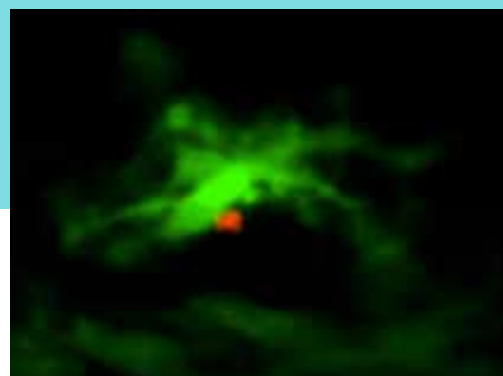
Résultats



- Mise en évidence d'altérations du segment initial de l'axone dans des lésions de démyélinisation, et ce avant la perte axonale et neuronale, suggérant que l'atteinte du segment initial de l'axone pourrait être une cible précoce de l'évolution de la maladie.
- La reformation des nœuds de Ranvier durant la remyélinisation semble être similaire à celle mise en place durant le développement.
- Mise en évidence de l'existence de contacts entre la microglie et les nœuds de Ranvier dans des cultures de tissu nerveux. Ces contacts sont stables dans le temps, suggérant un rôle fonctionnel, et sont augmentés lors de la remyélinisation.

Perspectives du projet : étudier les propriétés du contact entre le segment initial de l'axone et microglie pour d'évaluer son implication potentielle dans les altérations du segment initial de l'axone observées dans le contexte pathologique de la SEP afin de stimuler la remyélinisation.

Illustration du contact entre une cellule de la microgliale (en vert) et un nœud de Ranvier (en rouge) imagé en temps réel.
Desmazières, données non publiées.





Yohann FOUCHER
50 000 €

Sphere

NANTES

Domaine de recherche : recherche clinique

Comparaison de l'efficacité des molécules orales de première intention en prévention de poussées dans la SEP rémittente.

Contexte scientifique : Au cours des vingt dernières années des progrès considérables ont été entrepris pour améliorer la prise en charge des personnes atteintes de sclérose en plaques. A l'heure actuelle, 7 molécules différentes ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement de la SEP en première intention. En particulier 2 molécules par voie orale ont fait leur apparition en 2014 : le teriflunomide et le diméthyl-fumarate. Néanmoins si l'efficacité de ces deux thérapeutiques a été évaluée par rapport à des traitements injectables (interférons et acétate de glatiramère) montrant une efficacité comparable, leur efficacité relative, l'un par rapport à l'autre, n'a jamais été évaluée.

■ **Objectif du projet : comparer, à partir des données collectées dans la base de l'Observatoire Français de la SEP (OFSEP) et après corrections statistiques l'efficacité de ces deux traitements.**

Application à la SEP : améliorer la prise en charge du malade

Selon l'expert : Il s'agit d'un projet fondamental pour les cliniciens. Si les résultats sont clairement en faveur d'une ou l'autre alternative, avec des tendances cliniquement pertinentes, cela sera d'une grande importance dans la vie réelle.

► Avec le soutien de M. et Mme Philippe Cortat, Association Rhône-Alpes SEP, M. et Mme Guy Angles, M. Patrick Gautier.

Résultats



- Pas différences d'efficacité entre les deux traitements concernant les critères d'évaluation clinique, un an après l'initiation du traitement.
- Les résultats sur les critères d'imagerie (IRM) sont plus contrastés, mais les résultats sont encore trop préliminaires pour conclure.

Perspectives du projet : Cette étude permettra à court terme d'offrir aux neurologues une meilleure connaissance du traitement à choisir.



Pierre-Antoine GOURRAUD 50 000 €

Inserm
NANTES

Domaine de recherche : recherche clinique

Collaborateurs : Said MOUSSAOUI, Eric LE CARPENTIER, Konstantin AKHMADEEV et David-Axel LAPLAUD

Utilisation d'un bracelet connecté pour la détection et la quantification de la dysfonction des membres dans la SEP.

Contexte scientifique : L'avènement de production en masse d'objets connectés, est une opportunité pour transformer l'approche traditionnelle de l'examen neurologique en utilisant des capteurs déjà utilisés dans diverses industries.

L'acquisition de telles données objectives, en temps réel et de manière non-invasive peut permettre de répondre aux difficultés d'évaluation d'une maladie aussi complexe que la sclérose en plaques, que ce soit pour décider d'un traitement ou pour quantifier le caractère progressif de la maladie.

■ **Objectif du projet : évaluer dans le contexte clinique la capacité d'un bracelet connecté commercial combinant un accélérateur, un gyroscope et 8 électro-myographes de surface. Ce projet démontrera la capacité du bracelet à identifier la SEP et étudiera les corrélations avec les métriques classiquement recueillies par les cliniciens et les évaluations réalisées par les patients eux-mêmes.**

Application à la SEP : améliorer la prise en charge du malade atteint de SEP.

Selon l'expert : Les outils actuels pour évaluer les dysfonctionnements moteurs mineurs et la dextérité dans la SEP manquent.

La possibilité qu'un tel outil puisse aider à détecter l'incapacité à distance, est un avantage considérable.

► Avec le soutien de M. Durand Ruel, M. Gilles Boulon Lefevre, M. Hervé Bordage, Association de la Commanderie des Pays de Bretagne, Mme Marie-Dominique Hue, Mme Rachel Hellin.

Résultats



• Mise en évidence de mesures différentes entre les personnes contrôles et les personnes atteintes de sclérose en plaques à partir des paramètres temporels et fréquentiels extraits des signaux électromyographiques acquis par un bracelet « MYO ».

Perspectives du projet : améliorer les performances en utilisant d'autres paramètres comme le réseau de neurones afin de quantifier la sévérité des personnes atteintes de sclérose en plaques.



Céline LOUAPRE 50 000 €

Centre d'Investigation Clinique, hôpital Pitié-Salpêtrière
PARIS

Domaine de recherche : recherche clinique

Collaborateurs : Catherine VIGNAL-CLERMONT et Valérie TOUITOU

Effet de la stimulation électrique sur la remyélinisation et la neuroprotection.

Contexte scientifique : La destruction de la myéline au cours de la sclérose en plaques est responsable d'une atteinte de la fibre nerveuse (l'axone). Celle-ci peut-être irréversible et responsable du handicap à long terme.

Les stratégies thérapeutiques permettant de favoriser la remyélinisation peuvent donc d'une part restaurer la conduction nerveuse mais aussi protéger l'axone. Il a été démontré récemment, de façon expérimentale, que l'activité électrique de l'axone est nécessaire pour permettre la myélinisation (lors du développement) et la remyélinisation après une lésion.

■ Objectif du projet : Tester l'efficacité de la stimulation électrique du nerf optique après une atteinte démyélinisante.

Application à la SEP : Favoriser la remyélinisation et limiter la dégénérescence axonale.

Selon l'expert : Projet innovant. Cette étude pilote basée sur l'utilisation de la stimulation électrique relativement non invasive comme thérapeutique efficace pour minimiser (ou inverser) la perte de vision associée à la névrite optique pourrait avoir un impact dans la SEP ou d'autres maladies.

► Avec le soutien du Laboratoire Medday

Résultats



- Elaboration du protocole de recherche clinique interventionnelle et soumission aux autorités de santé (ANSM) et au comité d'éthique.
- Début des inclusions en septembre 2018 sous réserves des autorisations réglementaires.

Perspectives du projet : 1) apporter la preuve de concept de l'importance de l'activité électrique neuronale comme facteur favorisant la remyélinisation chez l'homme ; 2) étendre cette stratégie à des systèmes neurologiques différents du nerf optique ; 3) favoriser la remyélinisation après une poussée afin de limiter le risque de développement d'un handicap à long terme.



Romain MARIGNIER 50 000 €

CHU

LYON

Domaine de recherche : recherche clinique

Collaborateurs : Sandra VUKUSIC, Jérôme de SEZE, Kumaran DEIVA

Caractérisation du spectre des pathologies associées aux anticorps dirigés contre la protéine MOG.

Contexte scientifique : Il n'existe pas actuellement de marqueur diagnostique sanguin de la SEP. Des auto-anticorps dirigés contre une protéine de la gaine de myéline, la "Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein" (MOG) ont été identifiés dans le sang d'un petit nombre de patients atteints de pathologies proches de la SEP.

Ces auto-anticorps sont présents surtout chez des enfants atteints de maladies inflammatoires démyélinisantes, et plus rarement chez des adultes atteints d'inflammation du nerf optique ou de la moelle épinière. Cependant, la fréquence de ces anticorps et les caractéristiques cliniques qui leurs sont associées restent très mal connues.

■ Objectif du projet :

- 1- évaluer la fréquence de ce marqueur sanguin chez les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de la myéline du système nerveux central,
- 2- mieux définir les signes et symptômes des patients atteints par cette maladie et proposer des traitements.

Application à la SEP : préciser le lien entre ces auto-anticorps et la sclérose en plaques, chez l'adulte et chez l'enfant.

Selon l'expert : Les maladies à médiation par anticorps sont très importantes pour le neurologue - car la présence des anticorps a des conséquences sur le diagnostic, le traitement et le pronostic.

► Avec le soutien de M. et Mme Jean-Philippe Hottinger, M. Eric Stego, M. Jean-Daniel Barneoud, Mme Elisabeth Roy.

Résultats



- L'étude d'une cohorte de 200 patients adultes a montré que
- L'anticorps anti-MOG est présent de manière aussi fréquente chez les hommes que chez les femmes,
- L'âge de début moyen est avant 40 ans ;
- La présentation clinique la plus fréquente était une inflammation du nerf optique (névrite optique), souvent sévère, pouvant toucher les deux yeux mais répond très bien à un traitement par cortisone.

- Il existe aussi d'autres présentations cliniques plus rares associées à cet anticorps : inflammation de la moelle épinière (myélite) atteinte du cerveau (avec parfois épilepsie).
- Les patients présentent pour la plupart une maladie évoluant par poussées ;
- Le handicap à long terme peut être limité par l'utilisation de traitements immunologiques ;
- Il existe cependant un petit groupe de patients avec une évolution plus grave.

Perspectives du projet : identifier de manière précoce les personnes avec des anticorps anti-MOG qui ont une présentation clinique similaire à la SEP mais se différencient en termes de risque de handicap et de traitement.

Financement et soutien à un jeune chercheur



Roland LIBLAU
Frédéric MASSON, post-doctorant
97 000 €

Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan (CPTP)
TOULOUSE
Domaine de recherche : immunologie

Etude des mécanismes régulant la différenciation des cellules T productrices d'IL-10.

Contexte scientifique : La SEP est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central qui résulte en la destruction de la myéline par le

système immunitaire.

Les traitements de fond de cette maladie reposent sur des molécules immunosuppressives, qui restent incomplètement efficaces sur le long terme. Il est donc urgent de trouver de nouvelles options thérapeutiques. L'interleukine-10 (IL-10) est une molécule immunosuppressive produite notamment par les lymphocytes T et joue un rôle essentiel dans le contrôle de la maladie chez l'animal.

■ **Objectif du projet : Identifier les mécanismes régulant la production de l'IL-10 par les lymphocytes T présents dans le SNC.**

Application à la SEP : aider au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques de la SEP, plus ciblées et plus efficaces.

Selon l'expert : L'IL-10 est un régulateur central de l'auto-immunité et une étude plus approfondie des mécanismes conduira à de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies auto-immunes telles que la SEP.

► Avec le soutien de la Société Hippique de Cabourg.

Résultats



- L'interleukine 10 (IL-10) est produite par une importante proportion de lymphocytes T lors de la phase chronique de la maladie.
- L'IL-10 est produite par différents sous-types de lymphocytes T CD4, les lymphocytes T régulateurs mais aussi potentiellement par les lymphocytes T auto-réactifs pathogéniques.

Perspectives du projet : déterminer le profil d'expression de l'IL-10 par les lymphocytes T du système nerveux central permettra le développement de nouvelles thérapies de la SEP.



À noter que le financement de la Fondation ARSEP a permis à Frédéric Masson de revenir en France après sa formation postdoctorale en Australie. Ce soutien a largement contribué à son recrutement au sein du CNRS. Ainsi, la Fondation ARSEP a aidé un jeune scientifique français à obtenir un poste permanent et à poursuivre sa carrière dans le domaine de la régulation immunitaire et plus précisément la neuroinflammation dans la SEP.



Julien DIANA
Michaela MIANI, post-doctorante
97 000 €

Institut Necker Enfant Malade

PARIS

Domaine de recherche : immunologie

Collaborateurs : Roland LIBLAU, Toulouse

Rôle d'un peptide antimicrobien dans le développement de la SEP.

Contexte scientifique : La SEP est la maladie auto-immune du système nerveux central (SNC) la plus répandue. Elle est caractérisée par une démyélinisation chronique associée à une inflammation du système nerveux central et une infiltration par des cellules auto-immunitaires.

Malgré cette connaissance de la maladie, les échecs de nombreux essais thérapeutiques démontrent la nécessité d'explorer de nouveaux champs de recherche dans la compréhension de la maladie.

Dans le domaine de l'auto-immunité, les rôles des peptides antimicrobiens ont fait leur apparition. Ils sont exprimés principalement au niveau des cellules immunes et non-immunes de la flore intestinale et la défense contre les micro-organismes pathogènes. Une production dérégulée de ces peptides antimicrobiens est associée à diverses maladies auto-immunes (lupus, psoriasis, diabète...).

■ **Objectif du projet : déterminer comment certains peptides antimicrobiens peuvent être produits dans le SNC au cours de la SEP et avoir un impact sur le développement de la maladie.**

Application à la SEP : une meilleure compréhension de la sclérose en plaques permettra de développer de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir ou guérir de la maladie.

Selon l'expert : Il s'agit d'un projet pilote passionnant, basé sur des données préliminaires intéressantes.

► Avec le soutien de M. Paul Grolier, M. Stéphane Falipou, M. et Mme Joel Baudry, Rotary Château-Thierry, Sté RTE, M. Jérémy Gentilli, M. Georges Carel, M. Didier Duriez trottier et Paulette Beaud.

Résultats



• La cathélicidine, peptide anti-microbien, joue un rôle majeur dans le développement de la SEP dans un modèle animal de la maladie car

• Son absence empêche le développement de la maladie dans le modèle animal

• Son injection à des souris malades permet de réduire la sévérité de la maladie.

Par ailleurs :

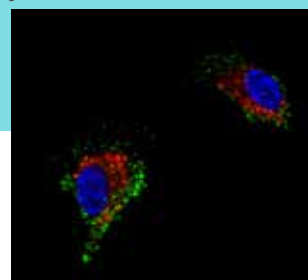
• Elle est produite par les neutrophiles infiltrant le système nerveux central et par les cellules de la microglie.

• Elle agit sur les cellules de la microglie en diminuant leur capacité à produire des cytokines inflammatoires.

Elle semble donc avoir un potentiel thérapeutique en diminuant l'inflammation dans le système nerveux central et la sévérité de la maladie.

Perspectives du projet : transférer à la pathologie humaine en mesurant notamment le taux de cathélicidine dans le liquide cébrospinal des malades. En effet un défaut en cathélicidine dans le système nerveux central pourrait participer au développement de la maladie et l'utilisation de molécules stimulant la production de cathélicidine pourrait apparaître comme une approche thérapeutique prometteuse.

Image de microscopie confocale illustrant la cathélicidine pénétrant dans le cytoplasme des cellules de la microglie in vitro. En bleu le noyau cellulaire, en vert la membrane cellulaire et en rouge la cathélicidine.





Pascale DURBEC
Bilal EL WALY, post-doctorant
82 000 €

Institut de Biologie du Développement de Marseille - IBDM
MARSEILLE
Domaine de recherche : neurobiologie

La reprogrammation directe de progéniteurs neuronaux en oligodendrocyte contribue à la réparation de la myéline.

Contexte scientifique : La sclérose en plaques est une maladie chronique dégénérative du système nerveux central caractérisée par l'inflammation et la démyélinisation. Il est important de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu dans le processus spontané de régénération de la myéline pour ouvrir la voie vers de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Dans ce contexte, nous étudions la participation des cellules souches adultes à la régénération de la myéline. Ces cellules génèrent préférentiellement des neurones en condition physiologique. Suite à une lésion de démyélinisation, les progéniteurs neuronaux peuvent migrer vers les lésions et former des oligodendrocytes.

■ **Objectif du projet : caractériser le changement de destin des cellules souches adultes. Les progéniteurs neuronaux sont directement reprogrammés pour générer des cellules myélinisantes. Ce projet vise à décrire cet événement de reprogrammation, à décrypter le programme moléculaire qui le contrôle et enfin à tester s'il est possible de potentialiser la réparation de la myéline en forçant cette reprogrammation directe.**

Application à la SEP : apporter de nouvelles connaissances sur la plasticité neuronale et la réparation myélinique afin de déterminer des stratégies de remyélinisation.

Selon l'expert : Le projet est excellent, important et réalisable. Il fournira des données cruciales pour la compréhension de la spécification des progéniteurs d'oligodendrocytes et leur changement de destin après la démyélinisation.

► Avec le soutien de M. Eric Neuplanche, Mme Virginie Halifax, M. Pascal Lemaitre, M. et Mme Roger Beronzo et l'Association SEP Loire Sud.

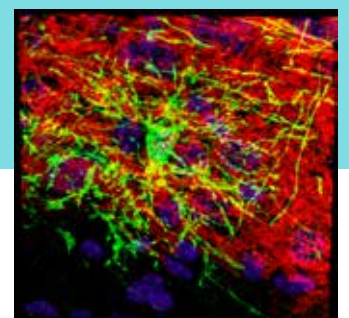
Résultats



• Le changement de destin des cellules souches adultes (neuroblastes) a lieu par une reprogrammation directe progressive en éteignant les gènes spécifiques du lignage neuronal tout en induisant l'expression de gènes spécifiques du lignage oligodendrocytaire. Ainsi, il existe un état où les cellules expriment conjointement des marqueurs neuronaux et des marqueurs oligodendrocytaires.

• L'expression forcée de deux facteurs de transcription est suffisante pour induire la reprogrammation des neuroblastes en oligodendrocytes et favoriser le processus de réparation.

Perspectives du projet : développer de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant de réparer la myéline par mobilisation des réservoirs de cellules souches ou des progéniteurs déjà présents dans le système nerveux central.



Un oligodendrocyte (vert) naît de la reprogrammation forcée d'un neuroblaste (rouge) dans le cerveau d'une souris.



Angela GIANGRANDE
Pierre CATTENOZ, post-doctorant
67 000 €

Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC)
STRASBOURG
Domaine de recherche : neurobiologie
Collaborateurs : Brahim NAIT OUMESMAR, Paris

Etude d'un nouveau régulateur de la réponse inflammatoire.

Contexte scientifique : La sclérose En plaques est une maladie inflammatoire dans laquelle la réponse immunitaire est altérée. Ceci entraîne une atteinte de la gaine de myéline du système nerveux central, qui au fil du temps conduit à une perte des fibres nerveuses et à un handicap irréversible. Un des défis majeur est d'identifier les gènes et les cellules impliqués dans ce processus de démyélinisation.

La réponse immunitaire étant un processus très complexe, il est important d'étudier des molécules clefs comme les facteurs de transcription, qui peuvent activer ou éteindre plusieurs gènes à la fois. Un nouveau facteur de transcription exprimé dans le système immunitaire et contrôlant la réponse à l'inflammation a été identifiés.

■ **Objectif du projet : étudier le rôle de ce facteur de transcription et son rôle dans le système immunitaire.**

Application à la SEP : appréhender de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Selon l'expert : La question de recherche posée et l'objectif global sont importants, nouveaux et ils ont une grande pertinence pour la sclérose en plaques.

► Avec le soutien de M. et Mme Jean-Louis Duguit.

Résultats



- Mise en évidence d'un profil d'expression altéré d'un facteur de transcription dans des cellules immunitaires
- Les niveaux d'expression de ce facteur de transcription sont corrélés à la gravité des signes cliniques induits dans un modèle animal de SEP.

Perspectives du projet : ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.



À noter que le financement de la Fondation ARSEP a permis à Pierre CATTENOZ de revenir en France après sa formation doctorale en Italie. Ce financement a contribué à son recrutement au sein du CNRS. En conséquence, la Fondation ARSEP a aidé un jeune scientifique français à obtenir un poste permanent et à poursuivre sa carrière dans le domaine des mécanismes de démyélinisation dans la SEP.



Thomas TOURDIAS
Vincent PLANCHE, post-doctorant
77 000 €

CHU
BORDEAUX
Domaine de recherche : neurobiologie

Etude des mécanismes altérant la mémoire dans la SEP.

Contexte scientifique : L'atteinte de la mémoire à long terme est fréquente et précoce dans la SEP mais les traitements actuels ne permettent pas de prévenir l'apparition de ce handicap. Afin de définir de nouvelles cibles thérapeutiques, il est important d'identifier les mécanismes moléculaires impliqués dans la dégénérescence d'une structure cérébrale fondamentale dans la mémorisation : le "gyrus denté" de l'hippocampe.

Les neurones du gyrus denté sont particulièrement vulnérables à l'activation de la microglie, conduisant à l'atteinte de la mémoire.

■ **Objectif du projet : identifier plus en détail la voie moléculaire conduisant à cette interaction pathologique afin de tester différents inhibiteurs pharma-cologiques permettant de prévenir l'atteinte mnésique. De plus, une nouvelle technique d'IRM appelée NODDI sera validée afin de mesurer in-vivo ces interactions pathologiques.**

Application à la SEP : améliorer la prise en charge des troubles de la mémoire.

Selon l'expert : Il s'agit d'un projet pluridisciplinaire qui pourra mettre en évidence le rôle potentiel majeur des astrocytes et de la microglie dans le dysfonctionnement synaptique et explorer les concepts émergents de vulnérabilité différentielle de certaines structures comme le "gyrus denté".

Une telle compréhension pourrait ouvrir la voie à de nouvelles cibles thérapeutiques.

► Avec le soutien de Mme Béatrice Laffon.

Résultats



- Il existe une vulnérabilité précoce du « gyrus denté » chez des personnes atteintes de Syndrome Cliniquement Isolé (SCI) : son dysfonctionnement est observé chez les patients souffrant de SCI ou de SEP débutante, alors même que les tests de mémoire sont normaux.
- L'IRM a montré que le gyrus denté est la première partie de l'hippocampe à s'atrophier et que son atrophie au stade de SCI prédisait le diagnostic de SEP après un an de suivi.
- La microglie joue un rôle important dans la destruction des neurones de l'hippocampe, probablement via une protéine appartenant à la famille des protéines du Complément.
- L'inhibition pharmacologique de cette protéine empêche la destruction des neurones du gyrus denté chez les souris malades.

Perspectives du projet : ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques pour peut-être prévenir un jour les problèmes de mémoire chez les patients souffrant de SEP.



À noter que le financement de la Fondation ARSEP a permis à Vincent PLANCHE d'être recruté comme neurologue spécialiste de la mémoire. En conséquence, la Fondation ARSEP a aidé un jeune neurologue français à obtenir un poste permanent et à poursuivre sa carrière dans le domaine des troubles de la mémoire dans la SEP.



Emmanuelle LERAY
Alice GUILLEUX, post-doctorante
93 960 €

Ecole des hautes études en santé publique- EHESP
RENNES
Domaine de recherche : recherche clinique

Les comorbidités mentales dans la SEP : fréquence et effets sur les stratégies thérapeutiques.

Contexte scientifique : La sclérose en plaques est une maladie neurologique de l'adulte jeune qui conduit à un handicap. L'espérance de vie des malade est peu réduite par rapport à la population générale, ce qui implique que les patients vivent plusieurs décennies avec la maladie. Il y a eu de nombreux progrès thérapeutiques ces 20 dernières années, avec à l'heure actuelle une douzaine de médicaments disponibles dont les premiers par voie orale depuis 2012 (auparavant, injectables uniquement).

Des travaux internationaux ont montré que les comorbidités (troubles qui s'ajoutent à la maladie initiale) étaient fréquentes dans la SEP, que ce soit des pathologies physiques ou mentales. Nous n'avons pas de données à ce sujet en France.

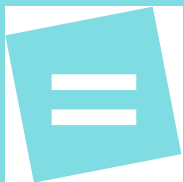
- **Objectif du projet : mesurer la fréquence des comorbidités mentales dans la SEP (en comparaison à un groupe contrôle) et de mesurer les effets de ces comorbidités sur les stratégies thérapeutiques (patients traités aussi ? au même moment ? avec les mêmes molécules ?)**

Application à la SEP : améliorer la prise en charge des malades.

Selon l'expert : La comorbidité est un sujet important et le projet proposé pourrait apporter une grande contribution pour clarifier non seulement la survenue de comorbidités mentales, mais aussi l'impact sur le traitement et les soins des patients atteints de SEP.

- ▶ Avec le soutien de l'Association Motard Solidarité 56, Solewa et l'Association Tous en Scène.

Résultats



- Les comorbidités mentales sont plus présentes chez les personnes atteintes de SEP que les témoins issus de la population générale.
- Les individus atteints de SEP seraient plus concernés par les comorbidités mentales que les individus atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Perspectives du projet : améliorer la prise en charge des malades notamment vis-à-vis des comorbidités mentales : explication sur leur survenue et impact dans le choix des thérapeutiques des patients atteints de SEP.

FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES
14 rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry sur Seine
www.arsep.org - Facebook : ARSEFondation - Twitter: @fondationARSEP
service scientifique-communication ARSEP - photos : Pixabay, fotolia.com, Fondation ARSEP

