

## LA LETTRE de la Fondation

Chères Amies, Chers Amis,

Née de la détermination, du courage et de la générosité d'hommes de caractère, notre Fondation pleure, 50 ans après sa création, le dernier de ses fondateurs.

Le Dr Edmond Schuller vient de disparaître emmenant avec lui une partie de notre histoire. Il fut pourtant parmi les premiers à comprendre que l'engagement individuel était un acte civique indispensable pour vaincre les souffrances de la Sclérose en Plaques.

Grâce à son dévouement, cette maladie si mal connue en 1969 bénéficie aujourd'hui de soutiens notables qui permettent d'obtenir des résultats de haute qualité et, l'ARSEP aujourd'hui Fondation ARSEP est désormais le leader de la recherche sur la Sclérose en Plaques en France.

Edmond Schuller a écrit les premières lignes de l'histoire de l'ARSEP et notre rôle est de travailler à l'enrichissement de cette histoire. C'est ce qu'il a toujours attendu de nous et son exemple doit nous inciter à continuer le combat pour atteindre le but qu'il a tant espéré : la Guérison.

En votre nom à tous, je salue l'homme de volonté qui vient de nous quitter et vous remercie de rester mobilisés, car cette année encore, la Recherche sur la Sclérose en Plaques a besoin de vous toutes et de vous tous.

Je vous souhaite une bonne et heureuse année 2019!

Jean-Frédéric de Leusse  
Président de la Fondation ARSEP

**Sommaire :** ■ Édito du Président : p 1 ■ Dossier : Le microbiote intestinal - Jean Pelletier, président du CMS : p 2-3 ■ Infos recherche et SEP ; hommage à Edmond Schuller : p 4



## AVEC VOUS RÉUSSIR 2019

La Sclérose en Plaques est une maladie inflammatoire touchant le système nerveux central et impliquant les cellules immunitaires. Ces cellules ont pour rôle normalement de défendre le corps contre des attaques de pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons).

Dans la SEP, elles participent de façon anormale à l'inflammation et à la destruction des gaines de myéline, induisant le handicap. Une dizaine d'études scientifiques ont décrit récemment une altération du microbiote bactérien intestinal associée à la SEP ■



## LE MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal est composé d'environ 100 000 milliards de bactéries qui vivent en symbiose dans notre corps.

Ces bactéries permettent la synthèse de composés bioactifs dont des vitamines, elles fermentent et digèrent des molécules les rendant **assimilables** pour l'Homme, elles jouent un **rôle de barrière** vis-à-vis de pathogènes en empêchant leur colonisation. Ces bactéries ont également une **influence** très importante dans la maturation du système immunitaire et intestinal.

Ce sont en moyenne, 1 000 espèces différentes de bactéries qui sont présentes dans nos intestins, plusieurs espèces sont communes, d'autres rendent unique chacun de nos microbiotes. La colonisation par les bactéries s'amplifie dès la naissance pour atteindre un nombre maximal de bactéries vers l'âge de 2 ans. De nombreux **facteurs extérieurs** peuvent modifier la composition de notre microbiote comme l'alimentation, la prise de traitements et l'activité physique, **impactant la santé** de notre corps.

Les antibiotiques, prévus pour détruire les bactéries pathogènes, détruisent malheureusement également une bonne partie de la flore bactérienne intestinale qui avait un effet bénéfique sur le corps. Cette flore se reconstitue lentement à l'arrêt du traitement.

De nombreuses altérations du microbiote intestinal sont associées à des maladies autoimmunes et inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn. Les chercheurs ont donc analysé le nombre de bactéries et leur diversité dans le microbiote intestinal à partir des selles des personnes atteintes de SEP par des techniques de séquençage d'ADN haut débit.

Ils ont ainsi découvert pour certaines espèces de bactéries un appauvrissement et pour d'autres espèces, une augmentation chez les personnes atteintes de SEP rémittente comparées à des individus sains. Ces 9 études ont confirmé qu'il y a une altération (dysbiose) du microbiote intestinal chez les personnes atteintes de SEP rémittente.

Cette dysbiose est présente dès les premiers stades de la maladie et est retrouvée également dans les cas de SEP de l'enfant. Une étude chez l'enfant a associé la présence augmentée de certaines bactéries dans le microbiote intestinal et le risque d'une survenue de poussée plus rapide.

**Ces modifications de la flore intestinale ont une influence sur la maladie** comme cela a été démontrée dans des études sur des modèles animaux de SEP. En effet, l'ingestion du microbiote de personnes atteintes de SEP par des souris, leur induit des réponses immunitaires très inflammatoires et une amplification de la maladie contrairement à l'ingestion du microbiote de personnes non malades. Dans certains cas, il peut provoquer, chez les souris susceptibles, la maladie.

Certains traitements actuels ont montré avoir un effet bénéfique sur la composition du microbiote intestinal des personnes atteintes de SEP comme l'acétate de glatiramère (Copaxone®) ou les interférons beta (Rebif®, Betaferon® ou Extavia®). Ces traitements permettent une augmentation des bactéries qui avaient été appauvries chez les personnes atteintes de SEP comparativement aux témoins. Le fingolimod (Gylenia®) et le diméthyl fulmarate (Tecfidera®) peuvent aussi bloquer la prolifération de certaines bactéries délétères.

Il reste à comprendre les mécanismes pathologiques de ces observations : en particulier identifier toutes les bactéries délétères dans la SEP et quelles seraient les bactéries bénéfiques pour ces personnes malades. Comment ces bactéries



# STINAL DANS LA SEP

activent la réponse inflammatoire et comment empêcher cette activation. Pour le moment, l'impact de modifications du microbiote sur la survenue des poussées et la progression de la maladie et du handicap chez les personnes atteintes de SEP n'est pas connu.

**CES DÉCOUVERTES APPORTENT UN CHAMP D'INVESTIGATION ET PERMETTENT D'ENVISAGER LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX TRAITEMENTS BASÉS SUR LA MODIFICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ LES PERSONNES SEP.**

Des traitements ciblant la flore intestinale existent déjà comme des **probiotiques** (bactéries utiles) ou des greffes fécales (transfert de flore intestinale) ou des modifications de l'alimentation. En effet, des modifications de régime alimentaire (végétarien, diète avec jeûne intermittent) ont révélé des **effets bénéfiques** sur le microbiote intestinal des personnes atteintes de SEP et ont eu pour conséquence de diminuer l'inflammation dans le sang. D'autre part, des études scientifiques, chez la souris, ont montré les effets bénéfiques de la prise de certains probiotiques sur la maladie et sont désormais à l'étude chez les personnes atteintes de SEP afin d'en déterminer l'efficacité.

Une **étude clinique pilote** montre qu'un traitement avec 5 bactéries probiotiques pendant 3 mois **diminue** de 1 point le score de **handicap** chez les personnes SEP recevant ce "cocktail" comparés à celles recevant le placebo. Les effets à long terme de ces diètes et ingestion de probiotiques sur la progression de la maladie ne sont pas encore pas connus. Ces nouveaux **traitements** visant le microbiote **pourraient** être **utilisés en combinaison** avec ceux existants qui ciblent le système immunitaire, pour en augmenter l'efficacité ■

Dr Laureline Berthelot  
Centre de Recherche en Transplantation  
et Immunologie - CRTI UMR 1064, Nantes



**BIENVENUE**  
au Président du CMS  
Comité Médico-Scientifique

**Pr Jean  
PELLETIER**

**Vous l'avez croisé lors de divers congrès, aux journées portes ouvertes dans les laboratoires ou encore lu certains de ses articles. Professeur de neurologie à Marseille et grand spécialiste de l'imagerie de la SEP, Jean Pelletier est une figure incontournable de la Fondation. Président du Comité médico-scientifique depuis le 1<sup>er</sup> Février, il succède au Pr Thibault Moreau. Il a pour ambition d'unir toutes les forces pour faire progresser la recherche.**

**“ QUEL EST VOTRE PARCOURS ?**

Origines bourguignonnes, études de médecine à Lyon et enfin internat à Marseille. Un parcours rapidement orienté vers la SEP et une formation clinique réalisée dans l'équipe du Pr Lyon Caen (Paris) puis en imagerie à l'Université de Harvard (Boston). J'intègre le Conseil Scientifique de l'ARSEP à la demande des Pr Lyon Caen et Clanet en 1996.

**POURQUOI VOUS INVESTIR DANS CETTE PRÉSIDENTE ?**

Depuis 50 ans, l'ARSEP est l'un des acteurs majeurs de la recherche sur la SEP en France : elle a permis d'organiser et de structurer des actions de recherche et des équipes, et indéniablement de participer à des avancées importantes dans les connaissances sur la maladie.

C'est aussi une grande famille qui réunit scientifiques, cliniciens, bénévoles, délégués, patients et entourage. Poursuivre les actions et les missions engagées par mes prédécesseurs en tant que Président du CMS est à la fois une évidence et un honneur.

**QUE SOUHAITERIEZ-VOUS DÉVELOPPER ?**

Les liens entre les équipes impliquées dans la recherche doivent être renforcés, les travaux collaboratifs privilégiés, notamment avec l'international. Les progrès réalisés pour permettre de mieux identifier et comprendre les facteurs et mécanismes et donc leurs impacts sur la prise en charge des patients, sont clairement dépendants de la cohésion des équipes de recherche. Les échanges entre les chercheurs et avec les patients doivent se poursuivre et les congrès doivent rester le pilier de ces rencontres.

**QUELLE EST VOTRE FEUILLE DE ROUTE POUR LE FUTUR ?**

Elle restera en adéquation avec les missions de la Fondation : promouvoir et financer la recherche, informer en diffusant une information objective et pertinente. Elles doivent tendre vers l'excellence, garant de réussite, tant pour les chercheurs que pour les patients.



## ANALYSER, ANTICIPER, AMELIORER

Focus sur une étude scientifique qui relève le défi.

### ■ PARCOURS PROFESSIONNELS & SEP

La survenue d'une maladie chronique handicapante entre 20 et 40 ans a nécessairement des implications sur la vie professionnelle. Le projet proposé par l'équipe du Dr E. Leray a pour objectif de mesurer l'effet de la SEP sur les parcours professionnels et notamment si les personnes ayant une ALD SEP ont un processus spécifique de mise en invalidité (durée, longue maladie...) et quelles sont les conséquences sur leur revenu.

Les résultats permettront d'identifier les parcours qui conduisent avec une forte probabilité vers l'invalidité et de détecter éventuellement des leviers d'action pour retarder cette entrée trop précoce. Au total, ce projet basé sur des méthodes mixtes devrait permettre un état des lieux national précis sur l'impact de la SEP sur les trajectoires professionnelles pour orienter les futures actions, en lien avec le PMND et le plan travail.

**Retrouvez ce projet dans le dossier des projets financés en 2018, téléchargeable sur le site [www.arsep.org](http://www.arsep.org).**



### ACTUALITÉ D'EXPERT

Dr Hélène Zéphir - CHU de Lille  
Membre CIRMA de la Fondation ARSEP.

#### ■ QUELLE EST LA PLACE DES GREFFES DE MOELLE AUTOLOGUES DANS LA SEP ?

Les immunomodulateurs/suppresseurs ou biothérapies dans la SEP ne contrôlent pas parfaitement la maladie. Ce contrôle est schématisé par une absence d'activité de la maladie (NEDA : Non Evidence of Disease Activity) : ni poussée, ni évolution de l'EDSS, ni paramètres en IRM. Le bénéfice d'une procédure d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCH) peut atteindre un NEDA de 70% à 5 ans si le choix du patient est rigoureux (jeune, ambulatoire, présentant une activité inflammatoire clinique et en IRM). L'ACSH repose sur une immunosuppression majeure pour l'éradication de cellules immunitaires lympho-cytaires autoagressives sanguines. Outre une chute initiale des lymphocytes, une reprogrammation du système immunitaire est provoquée pour aboutir à des effets régu-lateurs plutôt qu'inflammatoires. L'inclusion du patient se fait lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire avec une expertise neurologique et hématologique pour vérifier l'état physiologique et le risque infectieux.

Les résultats obtenus chez les 764 patients traités par ACSH montrent qu'un choix rigoureux du patient permet un bénéfice maximal d'un traitement que les contraintes placent en 3<sup>ème</sup> intention.



### EDMOND SCHULLER

Membre fondateur de l'ARSEP

Le Dr Schuller nous a quitté le 2 janvier à la suite d'une longue maladie. Cofondateur en 1969 de l'Association pour la Recherche sur la Sclérose en Plaques (ARSEP) avec le Pr Lhermitte et le Dr

Roux-Delimal, il est resté très longtemps un membre actif au sein du conseil scientifique et du conseil d'administration.

Ayant acquis une double formation scientifique et médicale il a mené de front une carrière de médecin et de chercheur. Pendant 40 ans, il a étudié de nombreux paramètres protéiques du sang et du liquide céphalo-rachidien et leur évolution au cours de la SEP. Parallèlement, il a suivi pendant plusieurs années, des centaines de patients dont il était très proche par les soins et l'espoir qu'il leur donnait.



Edmond Schuller était un homme enthousiaste, d'une grande ouverture d'esprit et toujours à la pointe des nouveautés scientifiques dans son domaine. Ces travaux scientifiques, son activité médicale et associative lui ont valu

d'être décoré Chevalier dans l'ordre de la Légion d'honneur.

C'est donc avec une très grande tristesse que ses amis, ses collègues, ses collaborateurs, ses patients voient disparaître le dernier fondateur de l'ARSEP qui a permis par son aide précieuse et constante, une accélération des progrès dans la perception de cette maladie complexe et dans l'approche de son traitement.

Pr Pierre Lebon

## LEGS ET DONATIONS

La Fondation ARSEP est habilitée à recevoir des legs, donations et assurances-vie exonérés de droits de succession, et sur les dons IFI (impôt sur la fortune immobilière). S'informer : [direction@arsep.org](mailto:direction@arsep.org) ou **01 43 90 39 39**