

2014

# Fonds versés à la recherche Fondation ARSEP

appel d'offres annuel  
appels d'offres exceptionnel

bourses d'échange  
prix scientifiques



Vaincre  
ensemble  
la SEP

2 362 668,79 €

pour faire avancer la recherche encore plus vite !

L'attribution de financements au profit de la recherche sur la sclérose en plaques par la Fondation ARSEP est rendue possible grâce à la générosité du public.

La Fondation ARSEP remercie les nombreux donateurs qui lui témoignent leur confiance.

Plusieurs mécènes apportent leur contribution et la Fondation tient à les remercier également pour leur don au profit de la recherche.

En 2014, plus de 2,3 millions d'euros ont été versés à la recherche sur la Sclérose en Plaques.

Plus de 1 million d'euro ont été attribués à la recherche clinique, notamment grâce à nos partenariats avec L'AFM Téléthon et la Fondation de France ».

## COMITÉ MÉDICO-SCIENTIFIQUE EUROPÉEN

**Président :** Thibault Moreau (Dijon)

**Vice-président :** Pierre-Olivier Couraud (Paris)

### Membres :

Anne Baron Van-Evercooren (Paris)

David Brassat (Toulouse)

Bruno Brochet (Bordeaux)

Pierre Clavelou (Clermont-Ferrand)

Gilles Defer (Caen)

Pascale Durbec (Marseille)

Gilles Edan (Rennes)

Britta Engelhardt (Bern, Suisse)

Bertrand Fontaine (Paris)

Robin Franklin (Cambridge, GB)

Olivier Gout (Paris)

David-Axel Laplaud (Nantes)

Roland Liblau (Toulouse)

Catherine Lubetzki (Paris)

Thomas Michiels (Bruxelles, Belgique)

Bertram Müller-Myhsok (Munich, Allemagne)

Renaud du Pasquier (Lausanne, Suisse)

Jean Pelletier (Marseille)

Jean-Philippe Ranjeva (Marseille)

Jérôme de Sèze (Strasbourg)

Christina Stadelmann-Nessler (Göttingen, Allemagne)

Bruno Stankoff (Paris)

Mar Tintore (Barcelona, Spain)

Jean-Michel Vallat (Limoge)

Patrick Vermersch (Lille)

Sandra Vukusic (Lyon)

Hartmut Wekerle (Martinsried, Allemagne)

Frauke Zipp (Mainz, Germany)



## MISSION : FINANCEMENT DE LA RECHERCHE

APPEL D'OFFRES ANNUEL :  
1 357 618 €

### AIDES A LA RECHERCHE (320 000 €)

#### IMMUNOLOGIE

**Meryem ALOULOU**, Inserm U1043 CPTP, Toulouse.  
Post-doctorante. Dir de recherche: Nicolas FAZILLEAU  
57 000 €

**Contribution des lymphocytes T Folliculaires auxiliaires et Régulateurs dans le développement de L'EAE dépendante des lymphocytes B.**

**Contexte scientifique :** La SEP est une maladie auto-immune faisant intervenir de nombreux éléments clés du système immunitaire. Les lymphocytes T sont décrits comme étant les principaux acteurs de la maladie. Cependant, le traitement avec l'anticorps Rituximab, qui élimine les lymphocytes B, a démontré son efficacité chez les patients. Les cellules B sont donc fortement impliquées dans la SEP, notamment par leurs interactions avec les lymphocytes T. De nombreuses études ont démontré que le principal partenaire des lymphocytes B provient d'une sous-population récemment découverte appelée les lymphocytes T folliculaires auxiliaires.

**Objectif du projet :** Etudier le rôle des lymphocytes T folliculaires auxiliaires dans la SEP par le biais d'un modèle animal (EAE) en analysant la présence, l'influence et la pathogénicité (capacité à provoquer une maladie) de ces lymphocytes dans ce modèle.

**Application à la SEP :** Mieux comprendre la SEP, les effets précis du Rituximab et développer des traitements innovants.

**Hélène ZEPHIR**, Max Planck Institute Neurobiology, Munich, All. Post-doctorante. Dir de recherche : Gurumoorthy KRISHNAMOORTHY  
57 000 €

**Le répertoire cellulaire B dans un modèle spontané d'EAE : analyse transcriptomique des lymphocytes B des ganglions cervicaux.**

**Contexte scientifique :** Décrite comme une maladie inflammatoire et auto-immune ciblant le système nerveux central, la SEP reste d'étiologie inconnue et incurable. L'hypothèse physiopathologique est celle d'une dérégulation immunitaire des lymphocytes T et B associée à une pression environnementale forte sur un terrain génétique prédisposé. Outre le déficit en Vitamine D et le tabagisme l'accent est mis sur l'impact de l'environnement sur la flore digestive avec potentiellement son déséquilibre qui expérimentalement modifie l'intensité de l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE), modèle animal de Sclérose en Plaques.

**Objectif du projet :** Déterminer dans un modèle animal d'EAE comment différentes conditions de déséquilibre de la flore digestive modifient les auto-réactivités des lymphocytes B impliqués dans l'apparition de l'EAE, c'est à dire décrire les événements auto-réactifs séquentiels.

**Application à la SEP :** Permettre des discussions thérapeutiques en fonction de cibles définies à des temps précis dans le développement de l'EAE et de la SEP.



## GENETIQUE

**Vincent DAMOTTE**, MS Research Center, San Francisco, USA. Post-doctorant. Dir de recherche : Pierre-Antoine GOURRAUD  
57 000 €

**La SEP : une nouvelle approche multidisciplinaire innovante intégrant des données génétiques, d'imageries, cliniques et phénotypiques.**

**Contexte scientifique :** C'est une maladie neurologique impliquant des facteurs génétiques et environnementaux et s'exprimant de manière variable suivant les individus. Aujourd'hui 110 facteurs génétiques sont connus comme étant associés à la prédisposition à la maladie.

**Objectif du projet :** Identifier des corrélations entre des profils génétiques particuliers et une expression particulière de la maladie, que ce soit en terme cliniques, d'imagerie, ou de réponse aux traitements afin de prédire la progression de la maladie.

L'étude s'intéressera particulièrement aux patients ayant des profils génétiques extrêmes - c'est à dire ayant beaucoup ou au contraire très peu de variants de risques - ou exprimant des caractères particuliers de la maladie en terme d'imagerie. La population sera constituée de patients américains très bien caractérisés sur le plan clinique et suivis depuis de nombreuses années par des neurologues.

**Application à la SEP :** Ouvrir la voie à une médecine personnalisée.

## NEUROBIOLOGIE

**Mariana GRACIARANA**, Inserm U 1127, Paris. Post-doctorante. Dir de recherche : Brahim NAIT OUMESMAR  
57 000 €

**Régulation de la remyélinisation par la transmission glutamatergique entre axones et cellules NG2**

**Contexte scientifique :** La gaine de myéline qui isole les fibres nerveuses dans le cerveau est produite par les oligodendrocytes. Dans les affections démyélinisantes comme la SEP, des nouveaux oligodendrocytes peuvent être générés à partir de précurseurs appelés cellules NG2. Ces dernières sont activées par le glutamate libéré par les neurones. Ce processus pourrait jouer un rôle dans le contrôle de la prolifération et/ou différenciation des cellules NG2 dans les lésions de démyélinisation.

**Objectif du projet :** Evaluer si la libération de glutamate neuronale influence le développement des cellules NG2 et par conséquent, la remyélinisation dans un modèle de

lésion de la myéline chez la souris. Cette étude sera faite par la combinaison d'approches immuno-histochimiques, électrophysiologiques et optogénétique (technique associant la génétique et l'optique permettant l'activation des axones par la lumière sur tranches et sur l'animal anesthésié).

**Application à la SEP :** Ouvrir de nouvelles alternatives pour favoriser le développement des cellules NG2 en oligodendrocytes par une activité neuronale contrôlée au niveau des lésions démyélinisantes.

**Avec le soutien de RTE et Jean-Louis DILLARD**

**Delphine PINATEL**, CRN2M UMR7286, Aix-Marseille Univ, Marseille. Doctorante. Dir de recherche : Catherine FAIVRE-SARRAILH  
35 000 €

**Caspr2, une molécule d'adhérence impliquée dans l'organisation des domaines axonaux et cible dans les neuropathies auto-immunes.**

**Contexte scientifique :** La gaine myéline est formée par les oligodendrocytes, qui entourent les axones. Les molécules d'adhérence Caspr2 et TAG-1/Contactine-2 établissent des contacts spécialisés entre l'axone et la gaine myéline de part et d'autre des nœuds de Ranvier (région de l'axone dépourvue de myéline). Ces molécules d'adhérence sont impliquées dans le bon positionnement des canaux potassiques au niveau des juxtapanneaux, modulant la conduction rapide et saltatoire de l'influx nerveux.

**Objectif du projet :**

1. analyser le recrutement de Caspr2 dans une région particulière de l'axone, le segment initial, qui contrôle l'excitabilité neuronale et qui pourrait être altéré dans la Sclérose en Plaques,
2. tester l'effet des auto-anticorps de patients dans des systèmes in vitro de cultures myélinisantes afin de déterminer si les molécules TAG-1 et Caspr2 peuvent être la cible de l'auto-immunité.

**Application à la SEP :** Proposer de nouvelles thérapies favorisant la remyélinisation ou l'intégrité axonale.

**Avec le soutien de GENZYME**

## RECHERCHE CLINIQUE

**Thomas GUERRIER**, CBP : Institut d'Immunologie, Lille. Post-doctorant. Dir de recherche : Sylvain DUBUCQUOI  
57 000 €

**Analyses phénotypique et fonctionnelle des sous populations de lymphocytes B dans la SEP : définition de nouveaux biomarqueurs d'évolution de la maladie.**

**Contexte scientifique :** Dans la Sclérose en Plaques, de nouvelles approches thérapeutiques se développent. Elles visent à contrôler les acteurs du système immunitaire. Certaines d'entre elles ciblent une population particulière de globules blancs, les lymphocytes B. Ceux-ci sont composés de plusieurs sous-populations qui ont des propriétés fonctionnelles différentes capables d'amplifier l'inflammation, ou au contraire de la freiner.

**Objectif du projet :** Suivre pendant 2 ans, la distribution des sous-populations de lymphocytes B sanguins et leurs capacités à produire des cytokines pro- ou anti-inflammatoires, à partir d'une large cohorte d'individus ayant un risque de développer une Sclérose en Plaques ou au tout début de la maladie.

**Application à la SEP :** Définir de nouveaux marqueurs biologiques permettant de maîtriser les indications des traitements qui éliminent durablement ces lymphocytes B et ne pas perturber leur action anti-inflammatoire bénéfique à certaines phases de la maladie.

**Avec le soutien de RADIO GWLADYS**

## FINANCEMENTS (570 932 €)

### IMAGERIE

**Bruno STANKOFF**, Inserm U1127, Paris

**Pierre LAFAYE**, Institut Pasteur, Paris.

50 000 €

**Développement d'une imagerie moléculaire par anticorps de lamas VHH ciblant les précurseurs d'oligodendrocytes pour le suivi des maladies démyélinisantes.**

**Contexte scientifique :** La Sclérose en Plaques est la première cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune. Un objectif thérapeutique majeur consiste à stimuler la remyélinisation endogène qui est insuffisante. Cette défaillance pourrait être secondaire selon les cas à un recrutement insuffisant de précurseurs d'oligodendrocytes, les cellules responsables de la remyélinisation, ou à un défaut de leur différenciation. L'imagerie actuelle ne permet pas de déterminer le contenu des lésions en précurseurs d'oligodendrocytes, et le choix d'une stratégie de remyélinisation ciblant un mécanisme inadéquat pourrait s'avérer délétère.

**Objectif du projet :** Développer une imagerie moléculaire des précurseurs d'oligodendrocytes. Ce travail sera fait en ciblant le récepteur alpha au PDGF qui leur est spécifique dans le cerveau post-natal, à l'aide d'anticorps de lamas (VHH) dont il a été récemment démontré qu'ils peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (barrière sang/

cerveau) et les membranes biologiques.

**Application à la SEP :** Développer de nouvelles techniques d'imagerie des précurseurs d'oligodendrocytes afin de guider les stratégies de réparation.

**Avec le soutien de BOUYGUES**

### IMMUNOLOGIE

**Roland LIBAU**, CPTP, Toulouse

**Dirk SCHLUTER**, Magdeburg, Germany

48 000 €

**Génétique fonctionnelle de 2 gènes de susceptibilité à la sclérose en plaques à l'aide de modèles murins.**

**Contexte scientifique :** Les études génétiques les plus récentes ont révélé plus de 100 régions génétiques associées avec une susceptibilité à la Sclérose en Plaques et la plupart impliquent des gènes liés au système immunitaire. L'étape suivante consiste à comprendre comment les variants génétiques associés à la maladie influent sur la fonction du système immunitaire.

**Objectif du projet :** Etudier l'impact de deux gènes, appelés TNFAIP3 et TYK2, en utilisant essentiellement de nouvelles souris génétiquement modifiées, et les conséquences qualitatives ou quantitatives sur les réponses immunes et sur le développement d'une auto-immunité expérimentale dans le système nerveux.

**Application à la SEP :** Constituer des bases rationnelles pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant ces gènes ou les voies métaboliques auxquelles ils appartiennent.

**Avec le soutien de Albert ZARAGOCI**

**Frédérique MICHEL**, Inst. Pasteur, CNRS 1961, Paris

**Caroline PAPEIX**, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

38 500 €

**Promotion de l'induction de lymphocytes T CD4 producteurs d'interleukine 10 par l'interféron type I. Mécanisme moléculaire et relevance chez les patients atteints de sclérose en plaques RR-SEP.**

**Contexte scientifique :** L'interféron de type I (IFN-I) est une cytokine capable de promouvoir la réponse immunitaire dirigée contre des infections ou des cancers et exercer une activité anti-inflammatoire bénéfique dans le traitement de la Sclérose en Plaques. L'IFN-I favorise également le développement de lymphocytes T CD4 producteurs d'interleukine 10. Cette cytokine exerce une action anti-inflammatoire puissante.

**Objectif du projet :**

1. comprendre le mécanisme d'action de l'IFN-I
2. caractériser les lymphocytes producteurs d'interleukine 10

3. étudier la réponse immunitaire de patients traités par l'IFNB.

**Application à la SEP :** Comprendre l'effet modulateur de l'interféron de type I (IFN-I) sur la réponse immunitaire.

**Avec le soutien de Fondation LEROCH - LES MOUSQUETAIRES**

## NEUROBIOLOGIE

**Anne BARON Van EVERCOOREN**, InsermU1127, Paris  
30 000 €

**Identification, caractérisation et devenir des cellules souches du ganglion sensitif adulte en condition physiologique normale et pathologique.**

**Contexte scientifique :** Le développement de stratégies favorisant la réparation de la myéline serait bénéfique pour le traitement des pathologies comme la SEP. Ceci repose sur l'identification du candidat cellulaire le plus performant pour la réparation. Les cellules des "capsules frontières" dérivées des crêtes neurales au cours du développement embryonnaire sont très efficaces pour la remyélinisation du système nerveux central. La présence de telles cellules a également été mise en évidence dans les tissus adultes comme les ganglions sensitifs (DRG). Cependant, leur identification au sein du tissu et leur rôle fonctionnel au cours de la réparation n'ont pas été établis.

**Objectif du projet :**

1. identifier les cellules souches dans les ganglions sensitifs adultes, les purifier afin de les caractériser en culture
2. étudier leur rôle au cours de la réparation après démyélinisation de la moelle épinière ou lésion du nerf périphérique dans de nouveaux modèles animaux.

**Application à la SEP :** Contribuer considérablement au développement de stratégies visant à favoriser la réparation dans les lésions de SEP.

**Avec le soutien de Mme Aline LUNEL JURGENSEN**

**Anne DESMAZIERES, Catherine LUBETZKI**, Inserm U1127, Paris  
50 000 €

**Etude par imagerie en temps réel de la formation des nœuds de Ranvier durant la myélinisation et la réparation myélinique.**

**Contexte scientifique :** La conduction rapide de l'influx nerveux dans les fibres myélinisées repose sur des domaines spécifiques, les nœuds de Ranvier, qui sont répartis de façon régulière le long des prolongements des neurones (axones). Lors d'une démyélinisation, cette organisation est bouleversée, ce qui participe aux atteintes fonctionnelles. En revanche, lors de la remyélinisation, la réapparition de ces domaines semble être très précoce

et participe de façon importante à la restauration de la conduction nerveuse. Les mécanismes qui régissent l'agrégation des protéines constitutives de ces domaines restent cependant très mal connus.

**Objectif du projet :**

1. améliorer la compréhension des mécanismes de formation des nœuds de Ranvier, lors du développement et de la remyélinisation en utilisant des approches in vitro (cultures de cellules) et in vivo (analyse en temps réel après une démyélinisation expérimentale)
2. évaluer l'impact de ces mécanismes sur la réparation myélinique

**Application à la SEP :** Envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à favoriser la réparation myélinique dans la Sclérose en Plaques.

**Avec le soutien de Paul GROLIER, Mme de LA BEDOYERE et le Rotary Club de CHATEAU-THIERRY**

**Bertrand HUARD**, INSERM U823, Grenoble  
**José BOUCRAUT**, UMR 7286, Marseille  
**Romain MARNIGNIER**, Hôpital Laennec, Lyon  
50 000 €

**Vers l'identification d'une fonction neuroprotectrice pour APRIL dans la SEP ?**

**Contexte scientifique :** C'est la plus courante cause de pathologie neurologique chez le jeune adulte. C'est une maladie démyélinisante, neurodégénérative et a une composante auto-immunitaire. De plus en plus d'études suggèrent qu'une molécule inflammatoire, APRIL (A Proliferation Inducing Ligand) joue un rôle bénéfique dans la Sclérose en Plaques.

**Objectif du projet :** Tester le rôle de cette molécule dans la voie de la neuroprotection impliquant les astrocytes.

**Application à la SEP :** Caractériser un futur traitement pour aider à combattre les processus de démyélinisation associés à cette pathologie.

**Avec le soutien de Eric STEGO et M. - Mme Bruno LARTIZIEN**

**Charbel MASSAAD, Frédéric CHARBONNIER**, Inserm Umr-S 1124, Paris  
40 000 €

**Impact de l'exercice physique sur la remyélinisation dans la Sclérose en Plaques.**

**Contexte scientifique :** La destruction de la myéline est liée à la mort des oligodendrocytes, cellules qui la fabriquent dans le système nerveux central. Des études réalisées dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) montrent que celle-ci peut être traitée avec succès par l'exercice physique.

**Objectif du projet :**

1. étudier la remyélinisation chez des souris démyélinisées et entraînées quotidiennement à la

- nage ou la course;
- étudier les voies de signalisation modulées lors du sport afin de développer des traitements pharmacologiques
- Application à la SEP :** Développer de nouvelles thérapies non invasives, basées sur l'exercice physique, favorisant la remyélinisation des lésions de la Sclérose en Plaques.

**Avec le soutien de Elsa LAMBERT et Denise LONGUET**

**Carlos PARRAS**, Inserm U1127, Paris

50 000 €

**Caractérisation de la fonction de Chd8 dans la myélinisation et la remyélinisation.**

**Contexte scientifique :** La SEP est caractérisée par la perte des cellules myélinisantes : les oligodendrocytes. Malgré les récentes avancées visant à arrêter l'attaque du système immunitaire envers les oligodendrocytes, des thérapies menant à une remyélinisation efficace sont inexistantes. Une remyélinisation spontanée a lieu à partir des précurseurs d'oligodendrocytes présents dans l'ensemble du cerveau. Néanmoins, la remyélinisation reste incomplète et diminue au cours du temps.

**Objectif du projet :** Mieux comprendre les mécanismes moléculaires favorisant la remyélinisation, en caractérisant le rôle d'une nouvelle molécule exprimée dans les oligodendrocytes en cours de la différenciation et pendant la (re)myélinisation.

**Application à la SEP :** Contribuer à des nouvelles stratégies visant à promouvoir une remyélinisation efficace chez les patients atteints de SEP.

**Avec le soutien de UNISER et M. Amaury DE CHAUMONT QUITRY**

**Elisabeth TRAIFFORT**

UMR 788 Inserm-Univ. Paris Sud, Kremlin-Bicêtre  
45 000 €

**Signalisation Hedgehog et communication des cellules neurales dans le processus de réparation de la myéline**

**Contexte scientifique :** Malgré les avancées importantes obtenues ces dernières années dans le traitement de la maladie, certains verrous doivent encore être levés. C'est le cas de l'échec du processus de réparation de la myéline qui apparaît lorsque la SEP progresse.

Pourquoi le système nerveux central perd-il sa capacité d'auto-régénération? Il est probable que le microenvironnement lésionnel et donc la communication entre les cellules présentes dans la lésion à savoir le neurone (axone), l'oligodendrocyte qui synthétise la myéline et les cellules qui participent au contrôle de l'inflammation caractéristique de la SEP ne soient plus favorables à la capacité qu'a le cerveau de se réparer.

**Objectif du projet :**

- étudier les effets de la voie de signalisation Hedgehog

qui favorise la réparation de la myéline sur les cellules qui régulent l'inflammation

- déterminer les caractéristiques des cellules de cette population, indispensables à la réparation myélinique.

**Application à la SEP :** Contribuer au développement de médicaments dédiés à la réparation de la myéline.

## RECHERCHE CLINIQUE

**Sophie BROUARD**, Inserm UMR1064, Nantes

45 532 €

**Rôle des Lymphocytes T invariants associés aux muqueuses dans la SEP**

**Contexte scientifique :** Les lymphocytes T invariants associés aux muqueuses (cellules MAIT) sont des cellules particulières à la croisée de l'immunité "innée" et "adaptative". Elles ont été identifiées dans des lésions de SEP mais leur implication dans la physiopathologie de la maladie reste encore inconnue. Leur rôle pourrait être la défense antimicrobienne. Elles pourraient aussi avoir une fonction de régulation dans des modèles animaux de SEP et d'autres maladies auto-immunes.

**Objectif du projet :**

- analyser leur rôle dans la pathogénèse de la SEP en étudiant les fréquences et phénotypes des cellules MAIT dans des échantillons de sang périphérique, dans des lésions du système nerveux central et de l'intestin
- comparer la capacité des cellules MAIT de patients SEP et de volontaires sains
- étudier l'état d'activation de ces cellules *in vitro* dans des expériences de co-culture et *in vivo* dans des modèles animaux.

**Application à la SEP :** Caractériser le rôle des cellules MAIT pour mieux comprendre le processus pathologique et fournir de nouveaux outils à nouvelles interventions thérapeutiques.

**Avec le soutien de M. Philippe CORTAT et M. Gilles BOULON LEFEVRE**

**Alain ESCHALIER**

Inserm U1107, Clermont-Ferrand

48 900 €

**Douleur neuropathique dans 2 modèles murins de SEP : implication du stress oxydatif dans la dégénérescence axonale et effet d'un traitement à long terme par les antioxydants.**

**Contexte scientifique :** Les patients SEP souffrent de troubles moteurs, sensoriels et cognitifs, incluant la douleur. Cette dernière se présente sous différentes formes : nociceptive, neuropathique ou mixte. La douleur neuropathique est la plus persistante et la cause principale



de souffrance chez les patients. La recherche sur la physiopathologie de cette douleur liée à la SEP est encore peu avancée.

**Objectif du projet :**

1. élargir les connaissances sur les mécanismes conduisant aux douleurs neuropathiques
2. évaluer si les antioxydants peuvent constituer des traitements modifiant le décours de la maladie.

Ces approches seront faites dans deux modèles animaux expérimentaux: l'encéphalomyélite expérimentale auto-immune et un modèle génétique provoquant des interactions axone-glie anormales.

**Application à la SEP :** Evaluer l'aspect clinique et la douleur neuropathique, à travers deux hypothèses mécanistiques différentes, inflammation et la dégénérescence axonale, pour augmenter la valeur prédictive des résultats.

**Emmanuelle LERAY**, Rennes, **Helen TREMLETT**, Univ. de Colombie Britannique, Vancouver, Canada  
25 000 €

**Impact des traitements par Interféron  $\beta$  sur la survie des patients ayant une sclérose en plaques**

**Contexte scientifique :** L'espérance de vie des personnes atteintes de SEP est réduite de plusieurs années du fait de la maladie (probablement 5 à 10 ans). Il n'est pas encore possible d'en guérir mais des traitements existent pour réduire l'activité de la maladie (poussées), notamment les interférons  $\beta$ . Ils sont largement prescrits en Europe et en Amérique du Nord depuis les années 90, mais ils coûtent chers, nécessitent des injections plusieurs fois par semaine et sont souvent pris durant de nombreuses années.

**Objectif du projet :**

1. évaluer l'impact des traitements par interféron  $\beta$  sur la survie des patients
2. étudier les causes de décès à partir de informations issues de 2 centres experts : Rennes (France) et Colombie Britannique (Canada).

**Application à la SEP :** Calculer l'impact sur la prise en charge des patients, en particulier sur la stratégie thérapeutique et potentiellement sur leur santé.

**Avec le soutien de TOUS EN SCÈNE et ASSOCIATION MOTARDS SOLIDARITÉ 56 (AMS56)**

**Jean PELLETIER**, **Wafaa ZAARAOUI**, CRMBM/ CEMEREM UMRCNRS7339, Marseille  
50 000 €

**Etude de l'atteinte axonale par l'IRM sodium pour différencier les formes bénignes des formes évolutives.**

**Contexte scientifique :** Si l'atteinte neuronale semble être présente dès le stade précoce de la maladie et être impliquée dans l'apparition et l'aggravation du handicap, les mécanismes qui pourraient en rendre compte restent

actuellement mal compris. Des travaux récents ont mis en avant le rôle important de l'accumulation de sodium dans la constitution de cette atteinte neuronale. L'IRM sodium est actuellement la seule méthode d'imagerie non invasive pour détecter et quantifier l'accumulation de sodium au niveau cérébral. Quelques études récentes effectuées avec l'IRM sodium ont mis en évidence l'accumulation de sodium localisée dans la substance blanche et dans la substance grise cérébrale dans des groupes de patients atteints de SEP rémittentes et progressives.

**Objectif du projet :** Démontrer que l'IRM sodium pourrait permettre de différencier les formes évolutives de SEP en comparant un groupe de patients présentant une SEP bénigne à un groupe de patients présentant une forme rémittente et à un groupe de sujets sains appariés. Cette technique devrait permettre de mieux détecter, quantifier et surveiller les lésions axonales impliquées dans la SEP.

**Application à la SEP :** Evaluer l'efficacité des futures thérapeutiques à prévenir l'invalidité.

**Avec le soutien de M. Didier TURQUIN, M. LAMBLIN et SABARDU Tourisme**

## FINANCEMENTS & AIDE A LA RECHERCHE ASSOCIEE (466 686 €)

### IMMUNOLOGIE

**Lionel APETOH**, Inserm UMR866, **Magalie DOSSET**, post-doctorante, **Caroline POT**, Genève, Suisse  
97 000 €

**Etude de la régulation transcriptionnelle des cellules Th9 induites en présence d'interleukine 1 $\beta$  et de leur pertinence dans le modèle murin de SEP.**

**Contexte scientifique :** La sclérose en plaque (SEP) est une maladie inflammatoire du système nerveux central touchant le cerveau et la moelle épinière. La SEP peut être initiée par des cellules immunitaires appelées lymphocytes T et B. Ces cellules qui éliminent normalement les cellules ou substances étrangères du corps se retournent contre leur hôte chez les patients atteints de SEP entraînant des déficits neurologiques parfois irréversibles.

Des données préliminaires suggèrent que l'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), médiateur présent dans le cerveau des patients atteints de Sclérose en Plaques, favorise l'induction de lymphocytes inflammatoires qui peuvent augmenter l'ampleur des déficits neurologiques.

**Objectif du projet :** Identifier les événements moléculaires expliquant comment l'IL-1 $\beta$  induit des lymphocytes T

pathogéniques.

**Application à la SEP :** Mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la génération de ces cellules afin de favoriser le développement de thérapeutiques ciblées destinées à limiter les réponses inflammatoires excessives favorisant le développement de la Sclérose en Plaques.

**Avec le soutien de JCE HOTTINGER, Mme Odette ACHARD et RADIO GWLADYS**

**Martine COHEN-SALMON**, Collège de France, Paris  
**Laure DELAVALLÉE**, post-doctorante  
80 772 €

**Connexine 43, un nouveau facteur de régulation du privilège immunitaire du cerveau: Implication dans la Sclérose en Plaques (SEP).**

**Contexte scientifique :** Les astrocytes constituent une classe particulière de cellules gliales dans le cerveau. Ils ont été récemment impliqués dans la sclérose en plaque (SEP), notamment au travers de lésions et de réactions auto-immunes dirigées contre des molécules astrocytaires. Cependant le rôle des astrocytes dans la SEP est encore mal connu. Une étude récente a montré que l'absence d'une protéine astrocytaire, la Connexine 43 (Cx43), entraînait une modification du privilège immunitaire du cerveau (capacité du cerveau à tolérer l'introduction d'antigènes sans provoquer de réponse immunitaire inflammatoire).

En l'absence de Cx43, les cellules immunitaires pénètrent dans le cerveau et des auto-anticorps dirigés contre les astrocytes sont produits.

**Objectif du projet :**

- 1) Comprendre comment la Cx43 des astrocytes contrôle le privilège immunitaire du cerveau,
- 2) Etablir l'implication de ces mécanismes dans la Sclérose en Plaques.

**Application à la SEP :** Développer de nouveaux marqueurs et traitements pour la Sclérose en Plaques.

**Avec le soutien de M. et Mme Jean-Louis DUGUIT**

**Anne DEJEAN**, CPTP, Toulouse, **Caroline STIENNE**,  
Doctorante  
70 000 €

**Etude des mécanismes moléculaires par lesquels le facteur de transcription Foxo3 contrôle la différenciation des lymphocytes Th1 et la susceptibilité à l'auto-immunité du système nerveux central**

**Contexte scientifique :** Foxo3 est une protéine cellulaire qui agit comme un système de détection de l'environnement cellulaire, son activité étant conditionnée par la présence de nutriments, les dommages causés à l'ADN ou le stress. Des données récentes montrent que Foxo3 est un

régulateur clef de l'auto-immunité du système nerveux central.

En effet, son expression contrôle la sévérité de la maladie dans un modèle murin de Sclérose en Plaques. Elles montrent également que l'expression de Foxo3 est nécessaire au développement d'une population immunitaire délétère, les lymphocytes Th1.

**Objectif du projet :** Disséquer les mécanismes moléculaires par lesquels Foxo3 contrôle l'expression de gènes impliqués dans le développement des Th1. Ces connaissances pourraient avoir une relevance directe en pathologie humaine puisque l'un des gènes cible de Foxo3 a également été identifiés comme gène de susceptibilité à la Sclérose en Plaques.

**Application à la SEP :** Apporter des informations importantes sur la fonction de ce gène dans les mécanismes moléculaires impliqués dans la maladie.

**Yolande RICHARD** : Inserm U1016, Paris  
**Gwenoline BORHIS**, post-doctorante  
**Sophie BROUARD** et **David LAPLAUD**,  
Inserm U1064, Nantes  
57 000 € (50 000 € par la FRC)

**Lymphocytes B régulateurs au cours de la Sclérose en plaques: Quel rôle pour BAFF et APRIL ?**

**Contexte scientifique :** Alors que les lymphocytes T auto-réactifs ont un rôle clé dans le déclenchement de la Sclérose en Plaques, des lymphocytes B dits "régulateurs" pourraient limiter l'activation lymphocytaire et donc la progression de la maladie. L'effet bénéfique des lymphocytes B-régulateurs est bien établi dans d'autres pathologies auto-immunes mais les données actuelles suggèrent l'existence de plusieurs types de ces cellules et de plusieurs mécanismes d'action. Cependant, plusieurs questions demeurent: Peut-on identifier une population de lymphocytes B-régulateurs chez les patients non-traités ? Ces lymphocytes B-régulateurs sont-ils fonctionnels ? Le traitement par l'interféron bêta affecte-t-il les proportions ou fonctions des lymphocytes B-régulateurs chez les patients ? Quels sont leur mode d'action : production de cytokine ou contact direct avec les lymphocytes T ou les monocytes ? Peut-on identifier des activateurs susceptibles d'augmenter leurs proportions et/ou d'améliorer leurs fonctions ?

**Objectif du projet :** Tester les capacités des 2 cytokines BAFF et APRIL et de molécules intervenant dans les mécanismes de l'immunité innée, à amplifier le pool de lymphocytes B-régulateurs humains et/ou leurs capacités suppressives. BAFF et APRIL sont deux cytokines qui ont un même récepteur fortement impliqué dans le contrôle

de l'auto-immunité.

**Application à la SEP :** Permettre de mieux apprécier le rôle des lymphocytes B-régulateurs dans la SEP.

**Avec le soutien de Mme Catherine LABROSSE LUUYT**

**Peter VAN ENDERT**, Inserm U1151, Paris

**Marie-Andrée BESSARD**, doctorante

**Roland LIBLAU**, CPTP, Toulouse

84 914 €

**Identification, dans le sang périphérique des patients, d'une signature lymphocytaire T CD8+ associée aux poussées de SEP, par une analyse génique et protéique à l'échelle de cellules individuelles et combinée aux outils bioinformatiques**

**Contexte scientifique :** La SEP fait intervenir des phénomènes de démyélinisation et inflammatoires au sein du système nerveux central. Des observations récentes chez l'homme et l'animal attribuent un rôle crucial aux lymphocytes T CD8+ dans la constitution des lésions cérébrales au cours des poussées de SEP. Le développement d'interventions les ciblant spécifiquement reste cependant freiné faute de technologies puissantes permettant de préciser de façon exhaustive le profil moléculaire des sous-populations pathogéniques ou régulatrices aux phénotypes souvent hétérogènes et complexes.

Récemment une signature moléculaire associée au diabète récent a été identifiée. En effet, au cours du diabète de type 1, les lymphocytes T CD8+ exercent également un rôle pathogénique majeur.

**Objectif du projet :** Hiérarchiser par une approche similaire les perturbations des lymphocytes T CD8+ associées spécifiquement aux poussées de Sclérose en Plaques, par une analyse multiplexe des gènes et des protéines des lymphocytes T CD8+ à l'échelle d'une cellule individuelle couplée aux outils bioinformatiques.

**Application à la SEP :** Proposer des outils pour le suivi des patients, identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et développer des tests capables de prédire les poussées.

## NEUROBIOLOGIE

**Cathy SOULA**, UMR5547 CNRS/UPS, Toulouse

**David-Robert OHAYON**, Post-doctorant

77 000 €

**Rôle de Sulf2 dans le contrôle du développement de sous-populations gliales dans le système nerveux central**

**Contexte scientifique :** L'étude du développement de l'embryon a révélé l'importance de certaines molécules dans la production, la prolifération ou la migration des oligodendrocytes, autant de phénomènes perturbés

dans la Sclérose en Plaques. Des travaux récents, réalisés sur la moelle épinière embryonnaire de souris, ont permis d'identifier une nouvelle molécule qui stimule la production de cellules qui expriment Olig2, une protéine connue pour jouer un rôle majeur dans le développement des oligodendrocytes. L'originalité de cette molécule, appelée Sulf2, est qu'elle stimule la production d'une population discrète de cellules qui jusqu'à présent n'avaient pas été décrites.

**Objectif du projet :**

1. caractériser ces cellules et définir s'il s'agit d'oligodendrocytes immatures
2. comprendre comment la molécule Sulf2 contrôle la production de ces cellules dans le système nerveux central.

**Application à la SEP :** Comprendre la régénération des oligodendrocytes dans le tissu adulte.

**Avec le soutien du JUMPING DE CABOURG**





## APPEL D'OFFRES EXCEPTIONNEL FONDATION ARSEP/AFM- TELETHON :

immunointervention dans les  
maladies demyélinisantes du  
système nerveux central

600 000 €

Pour cet appel d'offres, un comité de sélection exceptionnel avait été réuni.

Il était composé de : Pierre-Olivier COURAUD, Président de la session, Renaud du PASQUIER, Thomas MICHIELS, Christina STADELMANN-NESSLER, Mar TINTORE, Jean-Michel VALLAT et Frauke ZIPP, membres du Comité Scientifique de la Fondation ARSEP.

Serge BRAUN, Vice-président de la session et Directeur Scientifique de l'AFM-Téléthon, Rémy CHENIER (Paris) et Peter VAN ENDERT (Paris), comme experts extérieurs.

David-Axel LAPLAUD, Nantes, Henri VIE, Gilles EDAN, Rennes

300 000 € pour 2 ans.

### Recherche clinique

Essai clinique que Phase I - Preuve de concept - pour évaluer l'innocuité et la faisabilité de la thérapie cellulaire adoptive de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques d'EBV autologues (CTL) chez les patients ayant présentés un premier épisode clinique très évocateur de SEP.

**Contexte scientifique :** La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire qui résulte de l'infiltration dans le système nerveux central (SNC) de cellules immunitaires qui vont reconnaître et attaquer la myéline, membrane protectrice des nerfs. Depuis au moins une trentaine d'années, il a été montré que virtuellement tous les patients SEP étaient positifs pour le virus d'Epstein-Barr (EBV). Ce virus qui infecte 94% de la population française est étroitement contrôlé par le système immunitaire. Récemment de nombreuses études ont suggéré que le

contrôle du virus était insuffisant dans la SEP et pour cette raison, des globules blancs dits « auto-réactifs » formaient des lésions inflammatoires dans le SNC des patients.

**Objectif du projet :** traiter les patients ayant eu un premier épisode inflammatoire à fort risque de développer une SEP par un transfert de leurs propres cellules immunitaires spécifiquement dirigées contre l'EBV afin de restaurer un contrôle normal du virus. Ce type d'approche est couramment utilisé chez les patients ayant des greffes.

**Application à la SEP :** comprendre le rôle d'EBV dans la sclérose en plaques.

Patrick KÜRY, Düsseldorf, Allemagne, Patrice MARCHE, Grenoble, Frank KIRCHHOFF, Homburg, Allemagne.

200 000 € pour 2 ans

### Recherche clinique

Traitement par anticorps monoclonal pour prévenir une démyélinisation inflammatoire et la toxicité oligodendrogliale : ciblage thérapeutique d'une protéine d'enveloppe rétrovirale endogène exprimée dans de multiples lésions de sclérose en plaques.

**Contexte scientifique :** Près de 160 milliards de neurones et cellules gliales coopèrent pour le bon fonctionnement du cerveau et de la moelle épinière. Les connexions électriques reliant ces cellules sont isolées par une gaine de myéline qui est produite par des cellules particulières, les oligodendrocytes. Au cours de la Sclérose en Plaques, les oligodendrocytes et la gaine de myéline sont détruits par les cellules immunitaires entrant dans le cerveau.



Récemment, il a été montré qu'un rétrovirus, nommé HERV-W, peut contribuer aux lésions du cerveau, notamment par l'intermédiaire de sa protéine d'enveloppe (ENV) qui induit des dommages à plusieurs types de cellules cérébrales et immunitaires.

**Objectif du projet :**

1. étudier les mécanismes délétères provoqués par la protéine d'enveloppe avec des nouveaux modèles animaux et des approches in vivo de pointe
2. évaluer comment un traitement à base d'anticorps reconnaissant une protéine d'enveloppe peut conférer une protection des tissus nerveux et constituer un nouveau traitement de la SEP.

**Application à la SEP :** développer un nouveau traitement pour les maladies démyélinisantes.

**KLATZMANN David, LUBETZKI Catherine, SOKOL Harry, Paris.**

100 000 € pour 2 ans

**Recherche clinique**

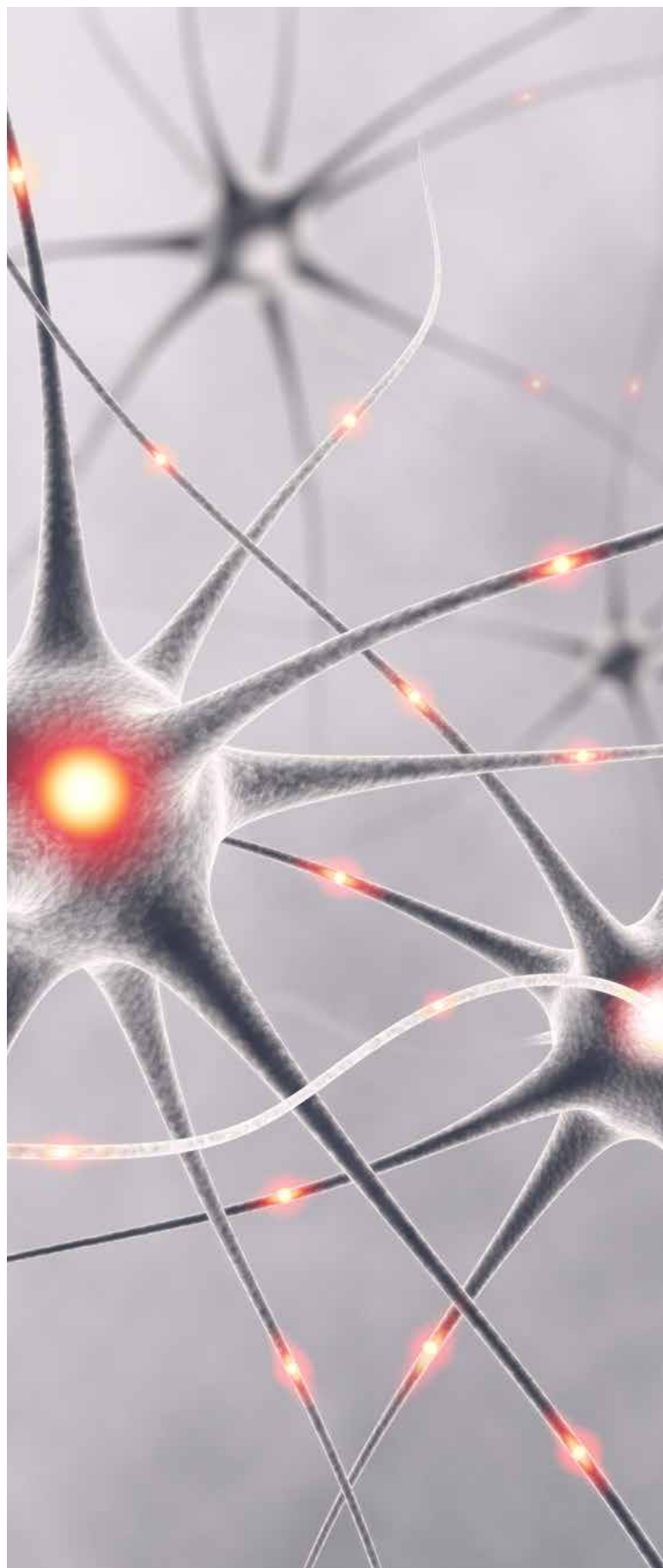
**Phénotypage biologique des patients atteints de SEP et traités avec une faible dose d'IL2: vers l'identification de biomarqueurs de réponses.**

**Contexte scientifique :** L'interleukine-2 (IL-2) à faible dose est un puissant immunomodulateur, très bien toléré et qui induit chez les patients des cellules appelées lymphocytes T régulateurs (Treg). Les Tregs sont notoirement déficientes dans les maladies auto-immunes, comme la sclérose en plaques.

**Objectif du projet :**

1. réaliser un essai thérapeutique utilisant l'IL-2 pour la correction de ce déficit et la prévention des rechutes
2. évaluer l'efficacité du traitement par l'évaluation de l'induction des Tregs et l'évolution de la maladie par imagerie cérébrale (IRM).

**Application à la SEP:** définir un nouvel essai thérapeutique optimisé, pour un plus grand nombre de patients, et dont l'objectif principal sera de démontrer l'efficacité thérapeutique du traitement.





## APPEL D'OFFRES EXCEPTIONNEL FONDATION ARSEP/FONDATION DE FRANCE :

Approche de la vie quotidienne  
dans la sclérose en plaques  
par la recherche

360 000 €

Bruno BROCHET, Bordeaux, Helen GENOVA,  
Jean LENGENFELDER, West-Orange, USA et  
Thibault MOREAU, Dijon.

120 000 € pour 2 ans.

### Recherche clinique

Impact de la SEP sur les émotions, la vie de famille,  
l'amitié et l'intégration sociale des patients

**Résumé du projet :** Les personnes atteintes de sclérose en plaques, peuvent présenter des troubles du traitement des émotions, et en particulier la reconnaissance des émotions faciales d'autrui. Ceci peut avoir des conséquences sur les relations interpersonnelles, les relations sociales et la vie familiale.

**L'objectif de cette étude** est d'étudier les liens entre les déficits de traitement émotionnel et le fonctionnement social dans le cadre de la vie familiale (couple), des relations avec les amis, l'intégration à la société et la participation sociale. Nous prévoyons que chez les personnes atteintes de Sclérose en Plaques, l'existence des déficits du traitement émotionnel rendra compte de difficultés relationnelles et sociales. Au cours de cette étude un échantillon de 120 patients atteints de Sclérose en Plaques rémittente en France et aux USA répondront à des questionnaires sur leur vie personnelle et sociale et auront une évaluation cognitive comprenant des tests de cognition sociale. Un groupe de sujets indemnes de Sclérose en Plaques servira de groupe contrôle.

Philippe GALLIEN, Gilles EDAN, Rennes, Philippe  
ALLAIN, Angers et Virginie DARDIER, Rennes

120 000 € pour 2 ans.

### Recherche clinique

Projet COGNISEP : Evaluation de la communication  
chez les patients SEP

**Résumé du projet :** La Sclérose en Plaques (SEP) conduit progressivement à un niveau de handicap croissant.

Ainsi, les personnes confrontées à la survenue de cette maladie chronique d'évolution incertaine vont devoir mobiliser l'ensemble de leurs ressources disponibles. Dès lors, la gestion des relations interpersonnelles apparaît centrale dans l'ajustement aux situations. Si les connaissances relatives aux anomalies cognitives dans la Sclérose en Plaques se sont développées ces dernières années, les recherches s'intéressant directement aux aptitudes de régulation de comportements sociaux sont rares.

**Le projet COGNISEP revêt 3 principaux objectifs :**

1. augmenter les connaissances générales sur les habiletés de communication des personnes souffrant de SEP,
2. offrir de nouvelles pistes pour l'évaluation de ces troubles
3. enrichir les connaissances sur les bases neurales de ces compétences.

Thierry LEJEUNE, Louvain, Belgique, Djamel BENSMAIL, Garches et François BOYER, Reims

120 000 € pour 2 ans.

### Recherche clinique

Programme d'autogestion basé sur des exercices physiques pour les patients atteints de Sclérose en Plaques au stade précoce de la maladie.

**Résumé du projet :** La fatigue est le symptôme le plus chronique et invalidant des patients atteints de sclérose en plaques. Les programmes d'auto-rééducation basés sur l'exercice physique semblent prometteurs pour améliorer la fatigue et le déconditionnement physique de ces patients. L'efficacité de ces programmes est peu connue.

**Les objectifs de cette étude** sont d'évaluer les relations entre la fatigue et les capacités physiques des patients atteints de Sclérose en Plaques débutante, et de réaliser une large étude sur l'efficacité de l'auto-rééducation chez les mêmes patients. 64 patients seront inclus et devront, après une période d'entraînement, effectuer des exercices de plus de 30 minutes, 3 fois par semaine au moins, pendant 3 mois. Ils seront répartis en 2 groupes : un groupe effectuera des exercices physiques d'endurance et de résistance, et l'autre des exercices de relaxation en musique.

Un coaching régulier permettra d'adapter les exercices et de motiver les patients à poursuivre le traitement. Les évaluateurs ne sauront pas dans quel groupe chaque patient aura été affecté. Quatre évaluations seront effectuées et évalueront notamment la force musculaire, l'endurance, la fatigue, et la participation sociale.







## MISSION INFORMATION ET FORMATION :

Bourses d'échange entre laboratoires

21 1390 €

**Emmanuelle LEPAGE** du CHU Pontchaillou à Rennes -> New-York, USA pour 3 mois - 5 000 €

**Non-infériorité de la méthylprednisolone à forte dose par voie orale versus intraveineuse dans le traitement des poussées de SEP : comparaison des études COPOUSEP et OMEGA 7 (période d'observation)**

**Contexte scientifique :** En 2006, a été initiée l'étude COPOUSEP, étude en double aveugle randomisée contrôlée, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité de la méthylprednisolone à forte dose par voie orale versus intraveineuse dans le traitement des poussées de SEP. De janvier 2008 à décembre 2013, 200 patients ont été inclus dans l'étude et les résultats à 1 mois étaient similaires dans les 2 groupes.

**Objectif du projet :** participer à un essai thérapeutique comparant les voies orales et intraveineuse pour l'administration de corticoïdes à forte dose dans les poussées de SEP (OMEGA 7) afin de compléter l'étude COPOUSEP.

**Application à la SEP :** proposer des traitements moins invasifs aux patients.

**Corentine MARIE** et **Carlos PARRAS** du CR-ICM à Paris -> Cincinnati, USA pour 1 semaine - 2 427 €

### Neurobiologie

**Caractérisation de la fonction de Chd7 dans l'oligodendrogénèse et la remyélinisation**

**Contexte scientifique :** maladie du Système Nerveux Central la SEP est caractérisée par la perte des cellules myélinisantes, les oligodendrocytes. Malgré les récentes avancées visant à arrêter l'attaque du système immunitaire envers les oligodendrocytes, des thérapies menant à une remyélinisation efficace sont inexistantes. Une remyélinisation spontanée a lieu à partir des précurseurs

d'oligodendrocyte présents dans l'ensemble du cerveau, mais elle est incomplète et diminue avec le temps. Les mécanismes moléculaires promouvant la remyélinisation à partir de précurseurs d'oligodendrocyte endogènes restent inconnus.

**Objectif du projet :** caractériser le rôle d'un nouveau facteur, Cdh7, cible de 2 gènes qui interviennent dans la régulation de l'oligodendrogénèse, par une approche in-vivo et in-vitro combinant la génétique chez la souris, un modèle expérimental de démyélinisation et l'analyse des lésions SEP.

**Application à la SEP :** contribuer à des nouvelles stratégies de remyélinisation pour la SEP.

**Guillaume MARTIN-BLONDEL** du CPTP à Toulouse -> Genève, Suisse pour 6 fois 1 semaine - 6 000 €

### Neuroimmunologie

**Développement d'un modèle murin de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire affectant le système nerveux central**

**Contexte scientifique :** La restauration du système immunitaire chez des patients immunodéprimés peut être associée à la survenue de réactions inflammatoires sévères, en particulier chez ceux qui souffrent d'infections opportunistes. C'est le cas pour les patients atteints de sclérose en plaques traités par Natalizumab développant une infection cérébrale par le virus JC et qui vont s'aggraver après interruption du Natalizumab du fait de l'apparition d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Les mécanismes aboutissant au développement d'un IRIS sont encore mal compris.

**Objectif du projet :** comprendre les mécanismes effecteurs conduisant à cette réponse immunitaire délétère à l'aide d'un modèle murin d'IRIS touchant le cerveau.



**Application à la SEP** : développer des stratégies thérapeutiques permettant de moduler la reconstitution immunitaire.

**Philipp RÖTH** de Melbourne en Australie -> CR-ICM, Paris pour 2 mois - 2 721 €

### Neurobiologie

**Le développement postnatal des alignements de cellules**

**Contexte scientifique** : L'isolation des cellules nerveuses par les oligodendrocytes est un des processus les plus fondamentaux pour le bon développement du système nerveux central.

Cette isolation facilite la conduction rapide de l'information entre les cellules nerveuses. Dans certaines maladies neurodégénératives telles que la sclérose en plaques, les oligodendrocytes meurent, entraînant un dysfonctionnement des cellules nerveuses.

**Objectif du projet** : découvrir les mécanismes responsables de la production d'oligodendrocytes de type « chaîne » (forme qui existe dans tous les secteurs de la substance blanche du système nerveux central).

**Application à la SEP** : identifier de potentielles applications cliniques

**Mattia VERONESE** de Londres, Angleterre -> CR-ICM, Paris pour 6 fois 1 semaine - 5 000 €

### Imagerie

**Investigation de la démyélinisation et de la remyélinisation au cours de la SEP par une combinaison de Tomographie à émission de positons et d'imagerie par résonance magnétique avancée**

**Contexte scientifique** : Le développement de stratégies de remyélinisation est un objectif prioritaire dans la recherche thérapeutique pour la sclérose en plaques. L'évaluation de molécules candidates chez les patients justifie de disposer d'outils d'imagerie capables de quantifier la remyélinisation.

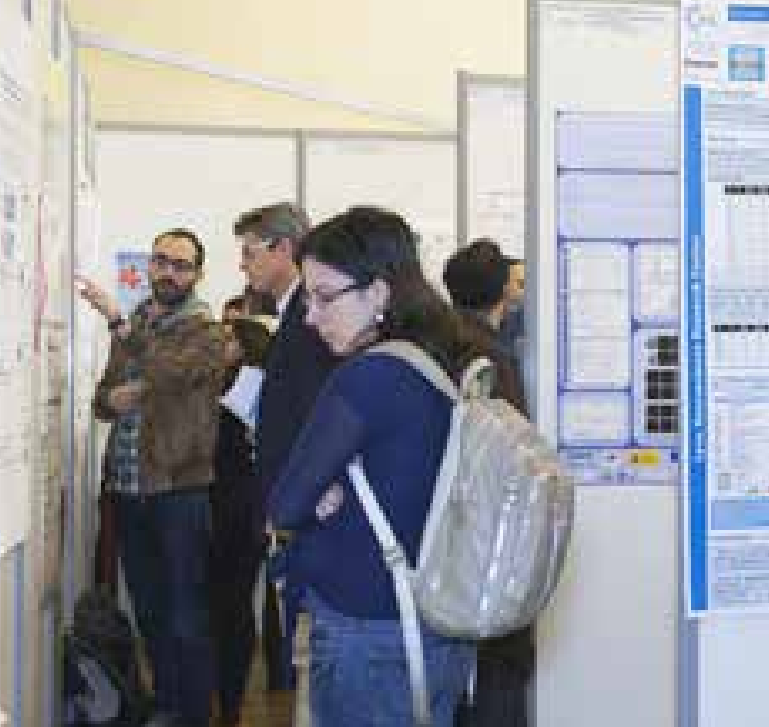
La démonstration récente d'une affinité sélective d'une molécule pour la myéline, permet d'envisager son utilisation comme un traceur de la myéline utilisable en Tomographie à Emission de Positons (TEP).

**Objectif du projet** :

1. développer une méthode de quantification robuste des images TEP, dans le cadre d'une étude longitudinale de la démyélinisation et de la remyélinisation chez des patients atteints de SEP
2. combiner cette analyse à une évaluation des données issues de séquences IRM adaptées à la SEP.

**Application à la SEP** : préciser la valeur ajoutée de la TEP pour la quantification de la myéline chez les patients.





## MISSION INFORMATION ET FORMATION :

Bourses de voyages et prix scientifiques lors du congrès scientifique 2014

21 1390 €

Les bourses de voyage sont destinées aux doctorants et post-doctorants français ou étrangers. Elles couvrent les frais de voyage et d'hébergement à hauteur de 400 € maximum.

Ces bourses permettent à des chercheurs en formation de s'informer sur la SEP, d'établir des collaborations, de se présenter aux chercheurs seniors. La Fondation ARSEP les a mis en place afin de favoriser et maintenir l'implication des jeunes chercheurs dans la recherche sur la SEP. Pour obtenir ces bourses, le candidat doit présenter son travail soit sous forme de poster affiché soit, s'il est sélectionné, sous forme de communication orale. Voici la liste des personnes ayant répondu aux critères de la Fondation ARSEP pour l'année 2014 :

### Immunologie :

**Viviana ANNIBALI** (Rome, Italie) 177.95 € - Titre : Gut et la SEP, les cellules MAIT sont-elles le lien ?

**Kathrin HELD** (Munich, Allemagne) 176.63 € - Titre : l'analyse du rôle des cellules Muqueuse Associée Invariant T (MAIT) dans la pathogenèse de la SEP.

**Sahar KASSEM** (Toulouse) 176.70 € - Titre : Vav1 contrôle la polarisation des cellules T et la sensibilité à l'auto-immunité du système nerveux central.

**Sophie LAFFONT-PRADINES** (Toulouse) 342.96 € - Titre : le récepteur cellulaire intrinsèque des œstrogènes de l'activation des cellules T CD4+ contrôle la différenciation Th1/Th17 et protège contre l'auto-immunité du système nerveux central.

**Alice LIEURY** (Lyon) 109 € - Titre : un remodelage tissulaire et une démyélinisation chronique dans les régions des périplaques des lésions de la moelle épinière dans la SEP.

**Elodie NERRANT** (Lyon) 174 € - Titre : effet biologique hétérogène d'un auto-anticorps : aspect particulier de AQP4-IgG sur des astrocytes.

**Guillaume PERRIARD** (Lausanne, Suisse) 375 € - Titre : fonction de l'IL-22 fonction et son rôle présumé dans la SEP.

**Gabriela RUOCCO** (Rome, Italie) 400.63 € - Titre : Les cellules dendritiques plasmacytoïdes induisent un immuno-profil Th9 dans la SEP.

**Bénédicte VANTEGHEM-OXOMBRE** (Lille) 117.40 € - Titre : l'amélioration de la progression de l'EAE par l'agoniste sigma-1 est associée à une augmentation transitoire des cellules B.

### Neurobiologie :

**Marion BARABAN** (Edinburg, UK) 225.42 € - Titre : la transmission synaptique régule le comportement dynamique des gaines de myéline in vivo.

**Paschalis THEOTOKIS** (Thessaloniki, Grèce) 400 € - Titre : l'expression des connexines 47 et 43 après transplantation neurale de cellules précurseur dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale.

### Imagerie :

**Bertrand BOURRE** (Rouen) 43.40 € - Titre : paramètres cliniques et para-cliniques associés à l'atrophie cérébrale chez les patients SEP nouvellement diagnostiqués.

**Emilie DOCHE** (Marseille) 286 € - Titre : l'hypoperfusion du thalamus est en corrélation avec le handicap chez les patients SEP : une analyse statistique de la cartographie de l'ensemble du cerveau en IRM.

**Aurélien SIRI** (Nancy) 135 € - Titre : les lésions inflammatoires non SEP : quels diagnostic et pronostic dans une cohorte multicentrique de 9 patients ?

### Epidémiologie :

**Laura de GIGLIO** (Rome, Italie) 387.08 € - Titre : les contraceptifs oraux affectent négativement la sexualité chez les femmes atteintes de SEP.

Le **prix Maurice Doublet (meilleur poster affiché)** est remis à un doctorant ou post-doctorant ayant présenté son travail de recherche lors de la session prévue à cet effet. Le candidat est sélectionné en fonction de la qualité de son travail de recherche, de sa capacité à répondre aux questions des membres du Jury et de l'apport significatif de ces travaux à la recherche sur la SEP.

Le **prix François Lhermitte (meilleure communication orale courte)** est remis à un doctorant ou post-doctorant ayant présenté son travail de recherche oralement au cours d'une session thématique de la journée. Dans un 1<sup>er</sup> temps, le candidat est sélectionné sur le résumé de ses travaux envoyé au comité de sélection. Les critères retenus sont la qualité et la pertinence du travail de recherche. Lors de la sélection finale, le Jury tient compte de la clarté de la présentation, de la pertinence des conclusions et de la capacité du candidat à répondre aux questions posées par l'assemblée.

Quelque soit le financement accordé, le Jury est composé des membres du Comité Scientifique et des intervenants de la journée.

### **Prix François LHERMITTE**

Meilleure communication orale courte

**Emmanuelle LERAY** - Rennes.  
Recherche clinique - 1 500 €

### **SURVIMUS, une vaste étude multicentrique sur la mortalité à long terme de la sclérose en plaques patients en France.**

Cette étude vise à mesurer la mortalité des patients atteints de Sclérose en Plaques, à décrire les causes de décès et à comparer la mortalité des patients à celle de la population générale française. Au total, 27 603 patients issus de 15 centres experts ou réseaux-SEP français ont été inclus, avec une durée moyenne de suivi de 15 ans depuis le début de la maladie.

Une recherche active des cas de décès a permis d'identifier 1 568 décès (5.7%), dont plus de 50% étaient directement liés à la Sclérose en Plaques. La survie des patients était tout à fait comparable à celle de la population française pendant les 20 premières années d'évolution de la Sclérose en Plaques, mais ensuite, les patients avaient une diminution de la durée de vie d'environ 7 ans.

Une analyse détaillée des causes de décès va être menée prochainement.

### **Prix Maurice DOUBLET**

Meilleurs posters affichés

**Sarantis KORNIOTIS** - Paris  
Immunologie - 1 500 €

### **Les progéniteurs des cellules B innées protègent contre l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale.**

Dans notre laboratoire, nous nous intéressons aux nouvelles populations de progéniteurs hématopoïétiques (cellules qui après différenciation donneront tous les types de cellules sanguines : hématocytes, leucocytes et plaquettes) présentant des propriétés immunorégulatrices. Récemment, nous avons montré que l'incubation de moelle osseuse de souris en présence de d'une molécule spécifique entraîne l'émergence d'une

population de progéniteurs de cellules B. Le transfert de ces progéniteurs lors de l'apparition des premiers signes cliniques, confère une protection à long terme dans le modèle animal de SEP, l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE). Dans l'EAE, l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) est indirectement responsable de la rétention des cellules T au sein des ganglions lymphatiques, bloquant ainsi leur migration dans le système nerveux central (SNC) où se produit l'inflammation.

Ces cellules se différencient en cellules B matures qui peuvent aussi contribuer à la protection à long terme. Le grand avantage d'une potentielle thérapie cellulaire avec ces cellules innées progéniteurs de cellules B est que ces cellules, ainsi que leur descendance, peuvent acquérir des propriétés régulatrices et protectrices en fonction de l'environnement inflammatoire.

**Fernando Ortiz** - Paris.  
Neurobiologie - 1 500 €

### **Régulation de la transmission glutamatergique dans la réparation de la myéline.**

Les précurseurs d'oligodendrocytes sont une source importante d'oligodendrocytes matures capable de remyéliniser les axones dans des lésions comme celles présentes dans la SEP. Il est connu que, dans le cerveau, les neurones sont en contact physique avec ces précurseurs au niveau de zones spécifiques appelées synapses. Mais, actuellement, le devenir de ces synapses dans des lésions démyélinisantes n'est pas encore établi.

Nous avons démontré que les interactions synaptiques entre axones et précurseurs d'oligodendrocytes est régulée pendant la remyélinisation dans un modèle animal de démyélinisation et dans les lésions SEP. Cependant, les molécules impliquées dans cette régulation sont encore inconnues.

Nous avons donc développé des outils innovants associant différentes techniques d'optique, de génétique et de biologie cellulaire. Ces outils vont nous permettre de déchiffrer la contribution des différentes molécules impliquées dans la communication entre les axones et les précurseurs d'oligodendrocytes après démyélinisation. Différentes voies métaboliques pourraient être des cibles intéressantes pour le développement de nouvelles stratégies pharmacologiques permettant d'améliorer la remyélinisation.





Grâce à toutes vos actions,  
la recherche sur la SEP  
est encore plus active et  
progressive toujours plus vite !







La recherche vous dit MERCI !

## EN 2014 SUR 100 € DE DON\*

**86,40 €** attribués à la Recherche et à l'information sur la maladie : missions principales de la Fondation.

**13,60 €** utilisés pour les frais de recherche de fonds : vous donnez ainsi à la Fondation les moyens d'agir.



\* Emploi des ressources collectées issues de la générosité publique en 2014. Les frais de fonctionnement sont totalement financés par les ressources hors générosité publique.

Le **Don en Confiance du Comité de la Charte** est un organisme de contrôle des Associations et Fondations faisant appel à la générosité du public. Cet agrément a été conféré en 2012 à la Fondation et **a été renouvelé** pour 3 ans.

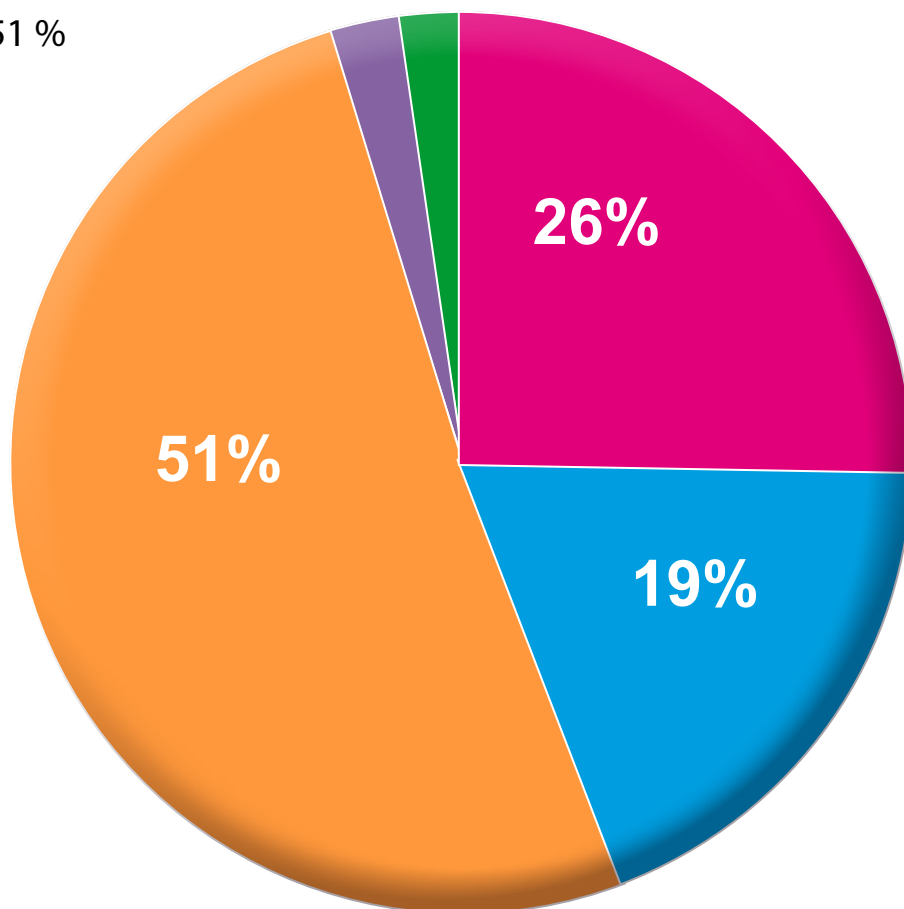






**soutien à la recherche**  
2 362 668 € en 2014

- immunologie : 26 %
- neurobiologie : 19 %
- recherche clinique : 51 %
- génétique : 2 %
- imagerie : 2 %





Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques  
14 rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry sur Seine  
[www.arsep.org](http://www.arsep.org) - Tél : 01 43 90 39 39

