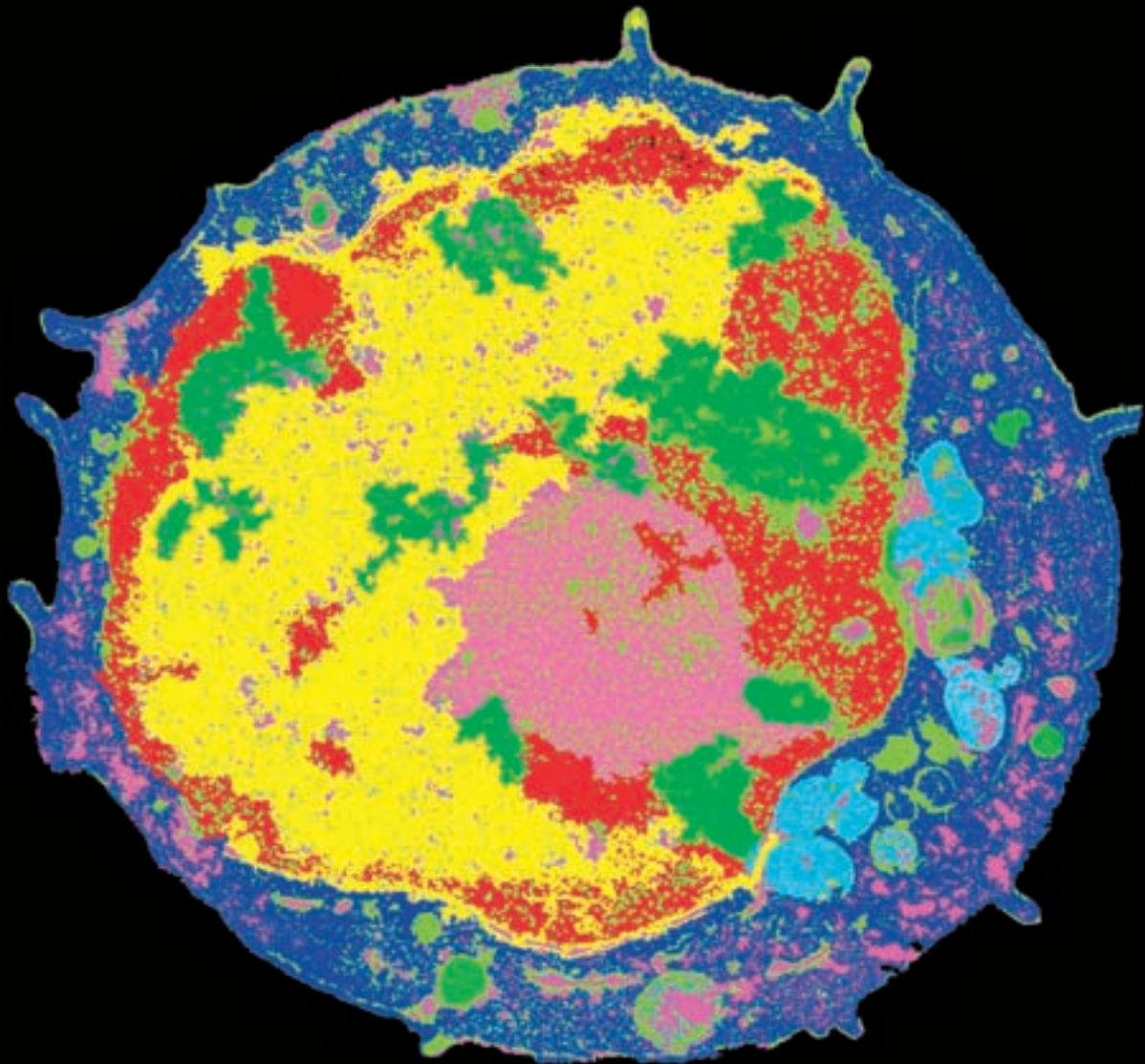


- **Cellules souches et remyélinisation dans le cadre de la SEP**



Comité de rédaction

Fédération internationale de la sclérose en plaques (ou MSIF)

La MSIF est à la tête du mouvement international de lutte contre la sclérose en plaques en stimulant la recherche visant à comprendre et à traiter la SEP et en améliorant la qualité de vie des personnes affectées par la SEP. Pour entreprendre cette mission, la MSIF se sert de sa collaboration unique avec les associations nationales de lutte contre la sclérose en plaques, les professionnels de la santé et la communauté scientifique internationale.

Nos objectifs sont de:

- Soutenir le développement des associations de SEP en vigueur dans leur pays
- Transmettre la connaissance, l'expérience et les informations concernant la SEP
- Défendre mondialement la cause de la communauté internationale de lutte contre la SEP
- Encourager la recherche sur la compréhension, le traitement et la guérison de la SEP.

Consultez notre site Web sur www.msif.org

Cover image: Coloured transmission electron micrograph (TEM) of a section through a stem cell. Illustration copyright © DR GOPAL MURTI / SCIENCE PHOTO LIBRARY

Conçu et produit par

Cambridge Publishers Ltd
275 Newmarket Road
Cambridge
CB5 8JE
Royaume-Uni
+44 (0)1223 477411
info@cpl.biz
www.cpl.biz

ISSN1478467X

© MSIF

Rédacteur en chef et chef de projet Michele Messmer Uccelli, BA, MSCS, Département de recherches sanitaires et sociales, Association italienne de la sclérose en plaques, Gênes, Italie.

Directrice de la rédaction Melanie Hook, BA PGDip, Directeur de l'information et de la communication, Fédération internationale de la sclérose en plaques.

Assistante de rédaction Chiara Provasi, MA, Coordinatrice de projet, Département de recherches sanitaires et sociales, Association italienne de la sclérose en plaques, Gênes, Italie.

Membre du Comité du Conseil médical et scientifique international Chris Polman, Professeur en Neurologie, responsable du département de Neurologie du Centre hospitalier de l'Université Libre d'Amsterdam, Pays-Bas.

Membres du Comité de rédaction

Nancy Holland, EdD, RN (infirmière diplômée), MSCN, Vice-présidente, Programmes cliniques, Association nationale de la sclérose en plaques (États-Unis)

Martha King, vice présidente adjointe pour les publications périodiques, Association nationale de la sclérose en plaques (États-Unis)

Elizabeth McDonald, MBBS, FAFRM, RACP, Directrice médicale, Association SEP d'Australie.

Nicole Murlasit, Rédacteur en chef du magazine Neue Horizonte, Association autrichienne de la SEP, Autriche.

Izabela Odrobińska, Vice-présidente, Association polonaise de la SEP, Pologne.

Dorothea Pfohl, RN, BS, MSCN, infirmière en sclérose en plaques, coordinatrice clinique, Centre de prise en charge globale de la SEP du Service de Neurologie appartenant à l'Organisation du système de santé de l'Université de Pennsylvanie (États-Unis).

Paul Van Asch, Directeur du Service de kinésithérapie, Centre National de la Sclérose en plaques, Melsbroek, Belgique

Nicki Ward-Abel, Professeur universitaire spécialisée dans la SEP, Birmingham City University, Birmingham, Royaume-Uni.

Lettre de la rédaction



La presse s'est récemment fait l'écho d'une controverse opposant les défenseurs et les détracteurs de la recherche sur les cellules souches. Les médias jouent un rôle prépondérant dans la diffusion des avancées actuelles, de sorte que le débat sur les cellules souches est souvent basé sur une absence d'informations précises et impartiales.

Tout le monde a entendu parler d'histoires de guérisons miraculeuses de la SEP. Les thérapies cellulaires qui ne sont pas soumises à un examen scientifique minutieux et qui ciblent des personnes souvent désespérées sont dangereuses et contraires à l'éthique.

Les "nouveautés" de la recherche constituent des opportunités nécessitant une amélioration de notre compréhension des dernières orientations de la recherche, chaque fait requérant un examen approfondi et minutieux.

Ce numéro de *MS in focus* consacré aux cellules souches et à la remyélinisation dans le cadre de la SEP correspond à une période d'espoir, mais aussi d'incertitude au sein de la communauté de la SEP.

Comprendre la recherche liée aux cellules souches s'avère complexe. Pour ce numéro de *MS in focus*, nous avons réuni les plus grands scientifiques capables d'exposer de manière compréhensible les connaissances actuelles concernant les cellules souches, domaine actuellement étudié par de nombreux scientifiques à travers le monde. Nous espérons que le contenu de ce numéro permettra aux lecteurs de mieux appréhender la façon dont les avancées de la recherche nous permettent d'approcher de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les personnes atteintes de SEP.

Nous souhaitons également faire comprendre les immenses efforts impliqués dans la recherche sur les cellules souches en termes de normes d'excellence, de rigueur scientifique, de contrôle qualité, de surveillance et de reporting, soit autant de normes indispensables si la thérapie cellulaire doit devenir une réelle option pour les personnes atteintes de SEP.

Au nom du comité de rédaction, je tiens à remercier le docteur Gianvito Martino pour son aide en ce qui concerne le choix des auteurs de ce numéro 11, mais aussi pour son expertise qui garantit que les sujets les plus pertinents concernant la recherche sur les cellules souches dans le cadre de la SEP ont été couverts.

Tous vos commentaires seront les bienvenus.

Michele Messmer Uccelli, Rédactrice

Sommaire

Cellules souches: comprendre leur rôle dans le traitement de la SEP	4
Cellules souches mésenchymateuses: promesses et réalité	7
Cellules souches neuronales pour la réparation de la myéline dans le cadre de la SEP	9
Cellules souches embryonnaires humaines: une ressource expérimentale et thérapeutique?	12
Thérapie cellulaire hématopoïétique: peut-on réparer le système immunitaire dans le cadre de la SEP?	16
Remyélinisation: le nouveau traitement ciblé pour la SEP?	18
Établir une politique concernant les cellules souches dans le cadre de la SEP	21
Réponses à vos questions	23
Interview: Dr Pablo Villoslada	24
Résultats du sondage en ligne sur les cellules souches	25
Bibliographie	26
Glossaire	27

Nous proposons un glossaire page 27 pour permettre aux lecteurs de comprendre ce sujet complexe.

Le prochain numéro de *MS in focus* abordera le thème de la spasticité. Veuillez envoyer vos questions et vos lettres à michele@aism.it ou adressez-les à l'attention de Michele Messmer Uccelli à l'Association italienne de la SEP, Via Operai 40, Gênes, Italie 16149.

Éditorial

Le contenu de *MS in focus* est fondé sur les compétences et l'expérience professionnelles. La rédaction et les auteurs s'efforcent d'apporter des informations pertinentes et à jour. Il se peut que les avis et les opinions exprimées ne soient pas celles de la MSIF. Les informations apportées par *MS in focus* ne sont pas destinées à remplacer les conseils, la prescription ou la recommandation d'un médecin ou d'un autre professionnel de la santé. Pour obtenir des informations spécifiques, personnalisées, consultez votre prestataire de soins. La MSIF n'accorde pas d'agrément, ne fait pas la promotion ou ne recommande pas des produits ou des services spécifiques, mais elle fournit des informations dans le but d'aider les personnes à prendre leurs propres décisions.

Cellules souches : comprendre leur

Jack Antel, MD et Peter Darlington, PhD,
Montreal Neurological Institute & Hospital,
McGill University, Montréal, Québec, Canada

La sclérose en plaques (SEP) se caractérise généralement par une évolution clinique de type rechute/rémission au cours de laquelle la personne affectée développe un ou plusieurs déficits neurologiques qui se règlent partiellement ou totalement au cours des jours ou des semaines suivantes. Ces rechutes reflètent le développement de nouvelles lésions du système nerveux central (SNC), comme le montre l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces lésions, examinées en laboratoire, révèlent des inflammations, une destruction de la myéline et divers degrés de dégradation des axones sous-jacents.

Un autre problème est que l'absence persistante de myéline contribue à la perte continue d'axones, ce qui semble être à l'origine de la nature progressive de la SEP dans certains cas. La perte constante de myéline peut rendre les axones plus vulnérables aux lésions répétées et induire ainsi des modifications compensatoires des propriétés des axones (modifications de l'expression du canal ionique), ce qui peut se traduire par de nouvelles agressions à retardement des axones et par l'annihilation des facteurs de soutien requis pour une survie axonale à long terme. Ce numéro de MS in focus aborde la capacité du traitement cellulaire à réparer ou remplacer la myéline endommagée dans le cadre de la restauration d'une conduction électrique efficace au sein du SNC, de manière à recouvrer les fonctions neurologiques

Que sont les cellules souches et quel est leur rôle?

Les cellules souches, ainsi que certains types de « cellules précurseurs », se définissent généralement comme des cellules capables d'auto-renouvellement

(elles peuvent se diviser et se multiplier) et de différenciation en un type de cellule mature avec les propriétés de cellules correspondant à des organes spécifiques. Les cellules souches initiales résultent des premières divisions de cellules après fécondation de l'ovule (ce que l'on appelle la conception). Ces cellules ont la capacité de se différencier en tous les types de cellules qui composent le corps et sont appelées cellules souches pluripotentes.

Au cours de ce processus de différenciation, certaines cellules conservent une capacité d'auto-renouvellement mais présentent un potentiel restreint en matière de différenciation ; par exemple, elles sont plus limitées en ce qui concerne les types de cellules qu'elles peuvent produire. Les articles de ce numéro traiteront des types spécifiques de cellules souches. Les cellules souches présentes dans le SNC et qui peuvent évoluer en cellules nerveuses sont appelées cellules neuronales ou cellules précurseurs. Certaines peuvent produire tous les types de cellules neuronales, alors que d'autres sont plus restreintes, y compris celles qui ne peuvent évoluer qu'en cellules produisant de la myéline (cellules myéloïdes ou cellules précurseurs oligodendrocytes). Chaque cellule du corps est créée avec des protéines spécialisées ou récepteurs, et chaque cellule dispose d'une combinaison spécifique de récepteurs. Les scientifiques ont utilisé cette spécificité biologique des récepteurs de cellules souches pour référencer ou marquer les cellules. Comme le démontrent des articles individuels, ces types de cellules peuvent être identifiés par leur expression de marqueurs cellulaires spécifiques correspondant à leur niveau de maturation et/ou par l'expression de produits géniques qui régulent leurs réponses aux signaux environnementaux.

Une perte continue de myéline peut fragiliser les axones face aux lésions répétées.

r rôle dans le traitement de la SEP

Pourquoi les cellules souches peuvent-elles jouer un rôle dans la SEP?

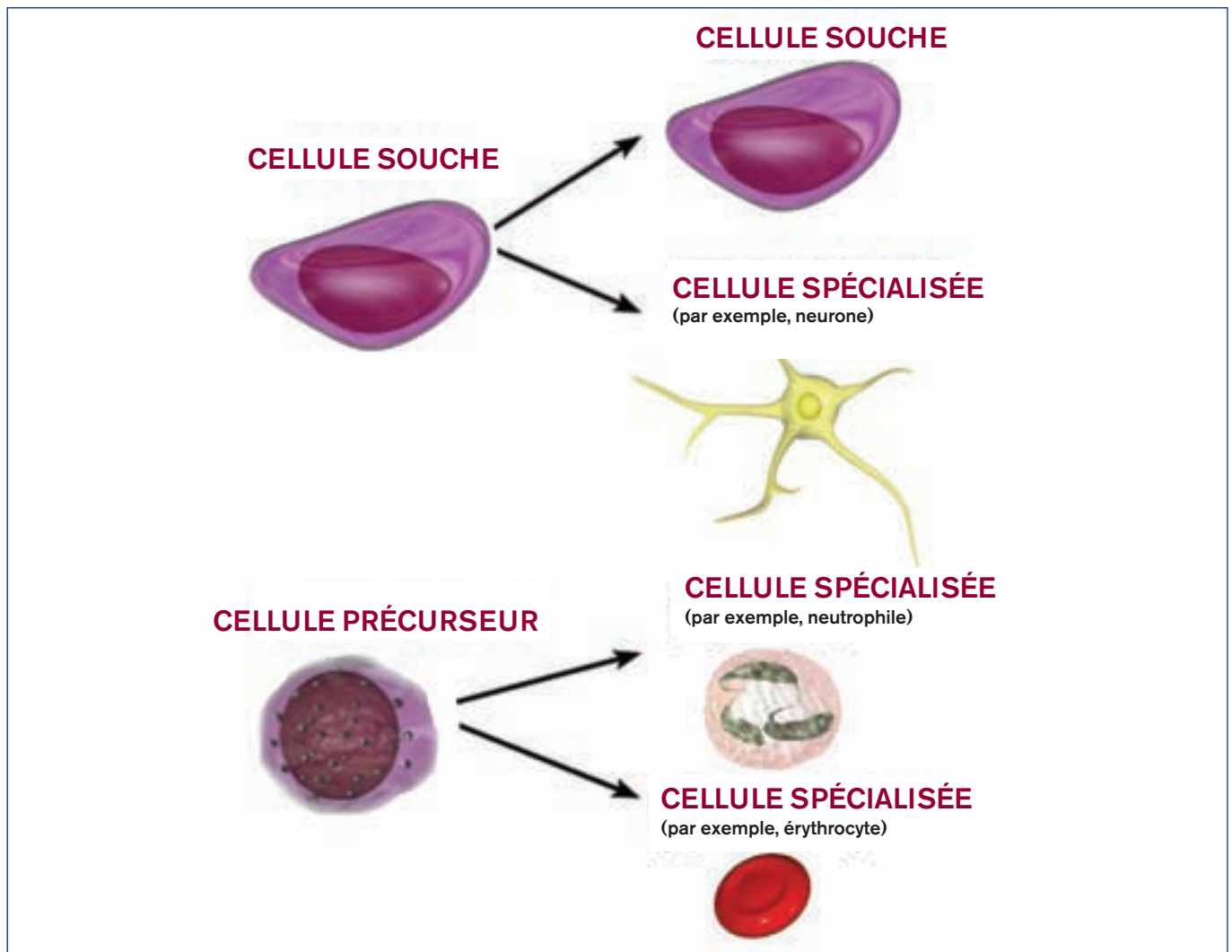
Des études histologiques et IRM indiquent que la remyélinisation peut intervenir dans le cas de lésions liées à la SEP. L'étendue de cette remyélinisation varie en fonction des lésions. Il existe de nombreux modèles de SEP chez des animaux pour lesquels une démyélinisation expérimentale induite par des toxines ou des mécanismes virus/immunisation s'est soldée par une réparation quasi complète. Dans ces modèles, la remyélinisation intervient non pas par le biais des cellules (oligodendrocytes) ayant initialement produit la myéline, mais par le biais de cellules précurseurs

immatures ou de cellules souches. Ces cellules se déplacent jusqu'à l'emplacement de la lésion (à l'endroit de la démyélinisation) et se développent en cellules produisant de la myéline. Ces cellules peuvent être identifiées à différents endroits du SNC des humains adultes, y compris dans des zones voisines de lésions liées à la SEP.

Que devons-nous savoir sur les cellules souches dans le cadre de la SEP?

L'un des principaux défis de la recherche liée à la SEP consiste à définir ce qui limite la capacité des cellules précurseurs à réparer les lésions causées par la SEP. Les éléments suivants doivent être pris en compte :

Les cellules souches ont la capacité de se différencier dans les différents types de cellules qui constituent le corps.



- le nombre de cellules précurseurs disponibles
- la détermination d'une éventuelle défaillance des cellules précurseurs
- la détermination d'éventuelles déficiences concernant les signaux requis pour le recrutement de telles cellules vers les lésions et pour leur stimulation en cellules produisant de la myéline ou, à l'inverse, la détermination d'une éventuelle inhibition de telles réponses par les signaux actuels dans l'environnement du SNC. La réparation est-elle limitée par l'extension des lésions aux axones sous-jacents ?

Un des objectifs de ce numéro de MS in focus est d'exposer les grandes lignes des approches utilisées pour comprendre la constitution des cellules précurseurs ou souches.

Convertir la biologie cellulaire en thérapie de remyélinisation pour la SEP

Ce numéro présente des perspectives spécifiques concernant la biologie et l'usage thérapeutique clinique potentiel d'un réseau de populations de cellules souches. Les populations de cellules souches qui ne sont pas normalement présentes dans le SNC doivent

être amenées (réparation exogène) et stimulées afin de participer directement au processus de réparation. Pour les cellules souches présentes dans le SNC, il est possible de favoriser une réparation endogène (à l'intérieur du corps), par exemple en utilisant des agents biologiques ou pharmaceutiques capables de franchir la barrière hémato-encéphalique afin d'amplifier le nombre de cellules et de favoriser leur développement en cellules produisant de la myéline.

Le futur de la technologie cellulaire et de la SEP

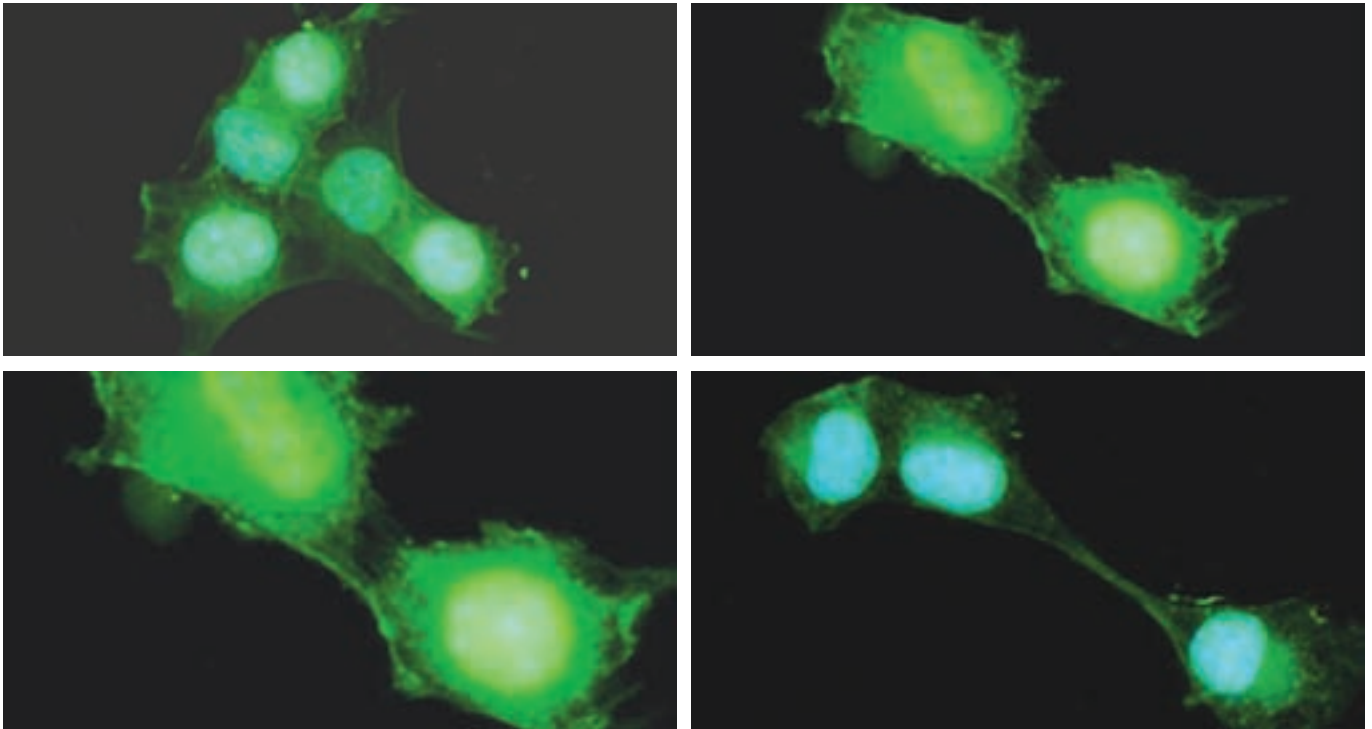
Ce numéro de MS in focus aborde la façon dont les progrès réalisés dans la compréhension de la biologie cellulaire peut nous amener à utiliser la thérapie cellulaire dans le cadre de la SEP, en particulier en combinant différents aspects des caractéristiques pathologiques des lésions liées à la SEP, des thérapies de contrôle de la phase de lésion d'origine immunologique de la SEP et de l'IRM afin de mettre en œuvre une surveillance dynamique de l'évolution de la SEP. Plus les bases de ces connaissances seront solides, plus cette « nouvelle biologie » sera susceptible d'être convertie en une thérapie rationnelle, sûre et efficace.



Illustration copyright © Peter J. Darlington PhD, 2007

Le défi de la réparation du SNC dans le cadre de la SEP

Cellules souches mésenchymateuses : promesses et réalité



Cellules souches mésenchymateuses murines fluorescentes en culture transfectées (modifiées) à l'aide d'une protéine fluorescente verte.

Antonio Uccelli, MD, Neuroimmunology Unit, Department of Neurosciences, Ophthalmology and Genetics, University of Genoa, Gênes, Italie

Les cellules souches sont des populations de cellules hétérogènes, ce qui signifie qu'elles ont des propriétés variables et distinctes. Elles sont souvent considérées à tort comme étant capables de réparer quasiment tous les tissus en raison de leur capacité à se différencier en cellules de chaque type de tissu. Sur la base de ces attentes, les cellules souches ont été proposées comme source de cellules pour la réparation de tissus dans différents domaines de la médecine régénérative, y compris la neurologie.

Les cellules T et B sont des éléments du système immunitaire du corps et sont également appelées lymphocytes. Ces deux types de cellules ont un rôle à jouer lorsque le corps est attaqué : les cellules B produisent des

anticorps et les cellules T mobilisent d'autres cellules dans le cadre de la réponse immunitaire. Dans le cas de la SEP, le corps gère une réponse immunitaire défectueuse. Les cellules T et B autoréactives du SNC identifient les antigènes myéloïdes du corps comme des corps étrangers, attaquant et détruisant donc la myéline. La lésion de la myéline (démyélinisation) se traduit par une déficience de la conduction nerveuse et, à long terme, par des lésions neuronales constituant la base biologique de handicaps irréversibles. Le traitement idéal pour la SEP doit donc cibler les cellules autoréactives, protéger les tissus du SNC attaqués et favoriser leur réparation.

De récentes études réalisées sur l'encéphalomyélite

allergique expérimentale (EAE), une maladie animale ressemblant à la SEP, ont démontré que les cellules souches mésenchymateuses (CSM) peuvent atteindre certains de ces objectifs.

Les CSM ont été caractérisées pour la première fois dans la moelle osseuse, où elles constituent les composants cellulaires dans le sang en interagissant étroitement avec les cellules souches hématopoïétiques (CSH). L'évolution naturelle des CSM est la différenciation en des tissus comme les os, les articulations, la graisse, les muscles et les tendons, que l'on appelle tissus mésodermiques. Si l'on se base sur leur tendance naturelle, les CSM devraient être considérées comme des cellules précurseurs multipotentes des tissus mésodermiques, plutôt que comme de véritables cellules souches. Toutefois, dans certaines conditions expérimentales spécifiques, les CSM ont la capacité de se différencier en d'autres types de cellules, y compris des cellules neuronales. Des études ont récemment démontré que les CSM peuvent affecter de nombreuses fonctions des cellules du système immunitaire, y compris les cellules T et B activées. En présence de CSM, les lymphocytes et autres cellules immunitaires n'augmentent pas en nombre et ne peuvent pas produire les cytokines inflammatoires qui signalent l'attaque immunitaire défectueuse. Sur la base de la capacité des CSM à ajuster la réponse immunitaire et de leur apparente capacité à se différencier en cellules neuronales, les CSM ont été testées comme traitement de l'EAE. Des injections intraveineuses de CSM chez des souris atteintes d'EAE ont montré une nette amélioration de l'évolution clinique de la maladie et une inflammation et une démyélinisation réduites. Cet effet bénéfique a été obtenu lorsque les souris ont été traitées tôt après la déclaration de la maladie, en association avec une modération de la réponse des cellules T et B contre les antigènes myéloïdes détectés dans les ganglions lymphatiques, ce qui suggère la possibilité que les CSM sont capables de moduler l'attaque auto-immune contre la myéline. En revanche, aucune amélioration clinique n'a été enregistrée pour les souris traitées après que la maladie a atteint la phase chronique. Les CSM ont pu être détectées dans le SNC touché par une inflammation, mais sans preuve significative de leur évolution en cellules neuronales. Toutefois, une perte axonale moindre associée à un nombre accru de neurones a été observée dans les zones du SNC touchées par l'inflammation. Un effet protecteur des neurones et autres types de cellules exposées aux inflammations et autres risques toxiques a également été

démonstré dans un environnement contrôlé (in vitro) et dans le cadre d'expérimentations animales, ce qui suggère que les CSM pourraient favoriser la survie des cellules lésées ou moribondes au sein d'un organisme vivant (in vivo).

La SEP étant une maladie dans le cadre de laquelle une dégénérescence neuronale succède à une inflammation du SNC et à une démyélinisation, ces résultats suggèrent que les CSM pourraient être un traitement potentiel de la SEP. Toutefois, rien ne permet d'affirmer pour l'instant que les CSM pourraient devenir une thérapie efficace pour les patients présentant un handicap sévère lié à une perte neuronale chronique et irréversible. Dans cette situation, on ne sait pas si les CSM, ou toute autre cellule souche adulte, peut régénérer le réseau neuronal complexe requis pour récupérer d'une déficience lourde. Les preuves expérimentales actuelles démontrent que cette possibilité est, malheureusement, improbable.

Malgré ces points négatifs, l'utilisation des CSM pour le traitement de la SEP est possible et ne relève pas d'un quelconque concept futuriste. De fait, des CSM ont été obtenues à des fins cliniques par le biais d'une biopsie osseuse ou en aspirant des tissus adipeux. Bien que la sécurité à long terme des CSM injectées ne soit toujours pas connue, elles ont été utilisées pour favoriser le développement des cellules sanguines (hématopoïèse) après une transplantation de moelle osseuse issue d'un donneur non compatible (donneur avec un groupe sanguin différent de celui du receveur) et à titre de thérapie pour le traitement d'un nombre limité de maladies aiguës comme les insuffisances cardiaques et les réactions du greffon contre l'hôte.

Ainsi, si l'on se base sur les données issues d'animaux atteints d'EAE et sur l'expérience clinique acquise pour d'autres maladies, les CSM peuvent représenter une thérapie future dans le cadre du traitement des personnes présentant une aggravation rapide de la SEP et pour lesquelles les thérapies actuelles ne sont pas efficaces. Les études à venir doivent vérifier la capacité des CSM à se différencier en cellules neuronales in vivo et éventuellement la favorisation de la guérison endogène grâce aux cellules précurseurs neuronales locales, qui prennent en charge les axones et produisent la gaine de myéline, ce qui représenterait un formidable espoir en vue de la réparation et de la régénération des tissus.

Cellules souches neuronales pour la réparation de la myéline dans le cadre de la SEP

Gianvito Martino MD, Department of Neurology and Neurophysiology, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italie

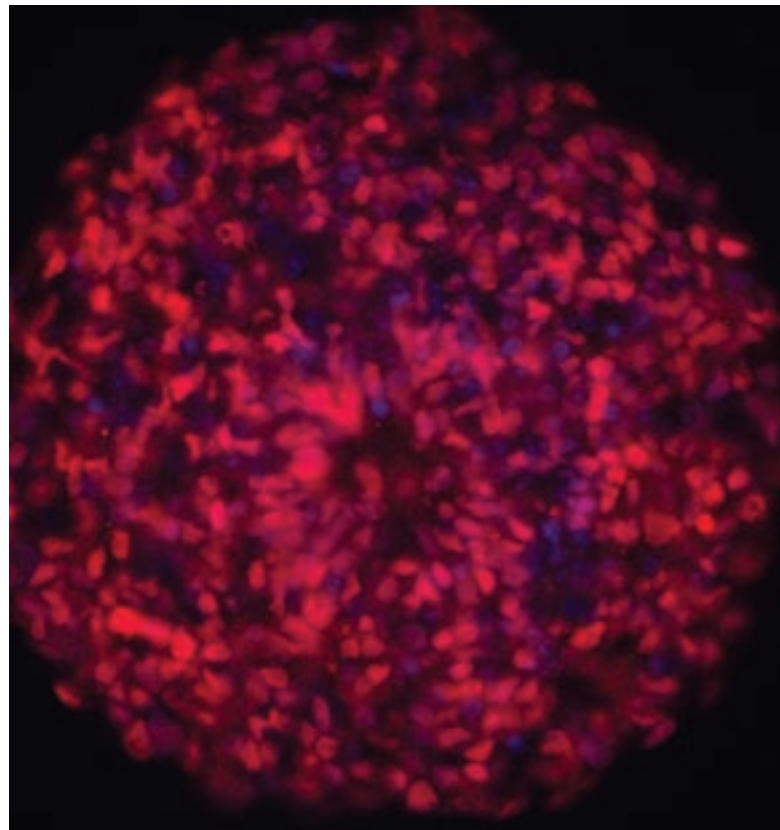
Que sont les cellules souches neuronales?

La toute première indication de l'existence de cellules souches remonte à la fin du XIX^{ème} siècle. À cette époque, les scientifiques supposaient que les cellules souches étaient présentes dans les embryons et dans le sang. Néanmoins, la notion de présence de cellules souches dans le cerveau mature a été négligée jusqu'au début des années 60, lorsque de nouveaux neurones générés à partir d'une population de cellules en division ont pu être observés pour la première fois (cellules souches/précurseurs neuronales). D'autres études réalisées jusqu'au début des années 80 ont démontré que ces cellules précurseurs neuronales sont des cellules auto-renouvelables capables de produire un nombre limité de types de cellules multipotentes en laboratoire grâce à leur capacité à évoluer vers l'un des trois types de cellules principaux du système nerveux: neurones, astrocytes et oligodendrocytes.

Depuis l'identification des cellules précurseurs neuronales, des protocoles visant à obtenir un grand nombre de ces cellules *in vitro* ont été établis avec succès. Ces protocoles de prélèvement reposent sur le concept que ces cellules peuvent représenter une source de cellules prêtes à l'emploi à des fins de transplantation dans quasiment tous les cas de troubles du SNC, y compris les lésions de la myéline comme dans le cas de la SEP.

Thérapie cellulaire neuronale pour la SEP : où en sommes-nous et où allons-nous?

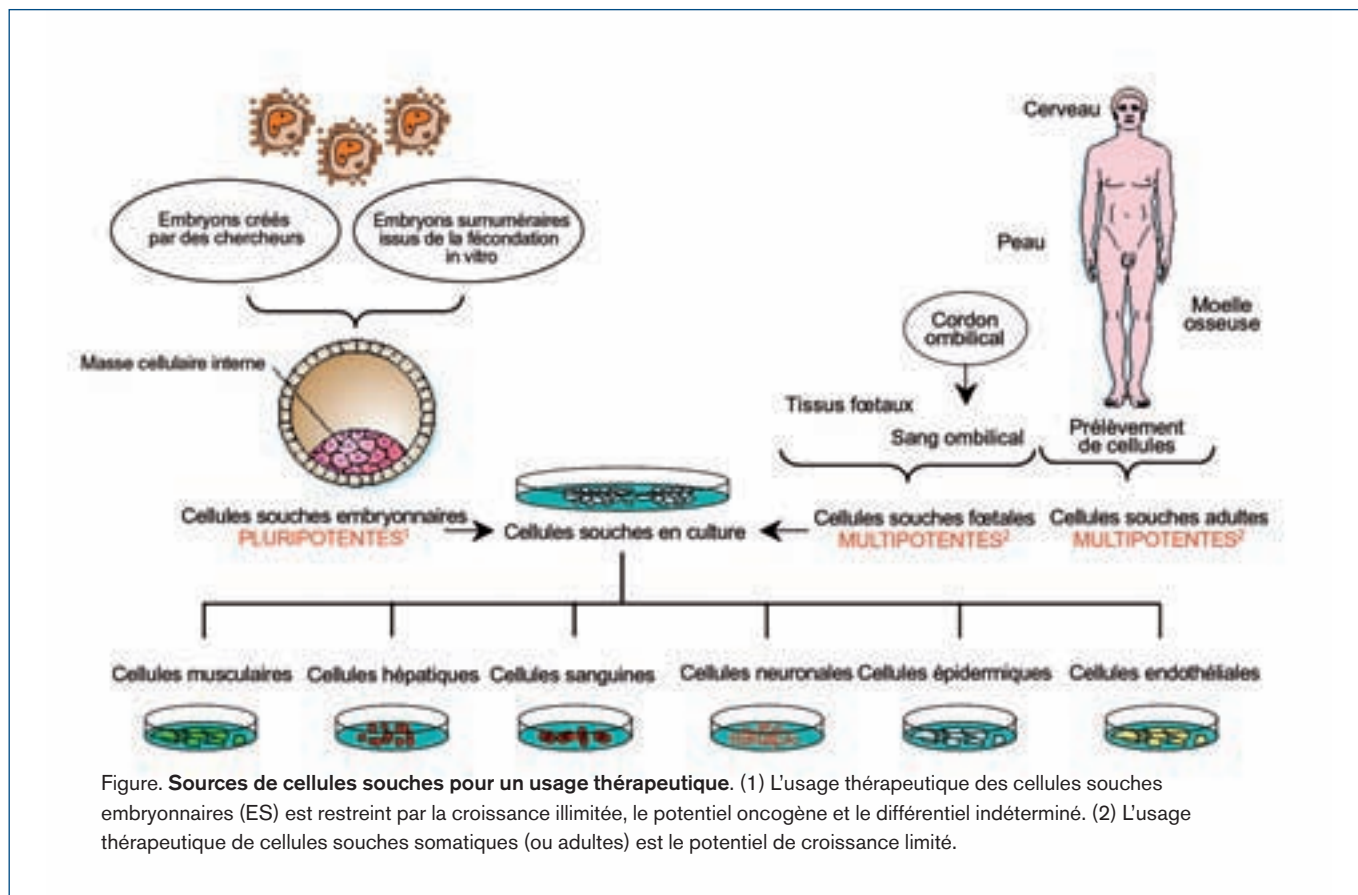
Des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus en transplantant des cellules précurseurs neuronales sur des rongeurs atteints de l'EAE, le



Les cellules précurseurs neuronales peuvent constituer la source de cellules idéale pour les thérapies cellulaires dans le cas des troubles liés à la myéline.

modèle expérimental de la SEP. Toutefois, certains points doivent encore être pris en considération avant une possible application de ces thérapies pour des personnes atteintes de SEP:

- la source de cellules souches idéale pour



Depuis l'identification des cellules précurseurs neuronales, des protocoles visant à obtenir un grand nombre de ces cellules in vitro ont été établis.

une transplantation,

- la voie d'administration des cellules,
- l'intégration des cellules transplantées dans le tissu ciblé.

Source des cellules souches

Les cellules souches embryonnaires (ES) et les cellules précurseurs neuronales peuvent représenter la source de cellules idéale pour les thérapies cellulaires dans le cas des troubles liés à la myéline. Ces cellules sont capables de se différencier en cellules produisant de la myéline et de regagner, in vivo, les nerfs démyélinisés lorsqu'elles sont transplantées sur des animaux atteints d'EAE. Mais chacune de ces sources potentielles présente des complications. Les questions éthiques ne sont pas la seule cause d'interrogation concernant les cellules ES. D'autres études ont montré que ces cellules ont tendance à former des tumeurs une fois transplantées. L'utilisation de cellules précurseurs neuronales est compliquée par la difficulté à obtenir ces cellules pour les transplanter sur une personne

atteinte de SEP sans rejet. Jusqu'à présent, la seule source disponible et fiable de cellules précurseurs neuronales est le fœtus humain, ce qui complique la procédure de transplantation car le receveur nécessite une immunosuppression chronique afin d'éviter toute complication liée à l'incompatibilité entre les cellules du donneur et celles du receveur.

Voie d'administration des cellules

La voie d'administration des cellules constitue une autre question clé de la transplantation de cellules souches. Si la transplantation directe de cellules dans les lésions peut être déterminante en ce qui concerne les troubles du SNC caractérisés par une seule zone de lésion nettement identifiable, comme dans le cas de la maladie de Parkinson ou d'une lésion de la moelle épinière, des approches alternatives doivent être établies pour une maladie comme la SEP, dans le cadre de laquelle plusieurs zones de lésions sont fréquentes. Plusieurs injections de cellules dans le cerveau ne constituent pas une solution réaliste. Certaines expériences récentes ont partiellement surmonté cette dernière restriction.

Dans les modèles animaux de la SEP, il a été démontré que les cellules précurseurs neuronales peuvent atteindre la plupart des zones de lésion de la myéline lorsqu'elles sont injectées par intraveineuse (IV) ou dans le liquide céphalorachidien (IC).

Intégration des cellules

Trois étapes sont nécessaires pour obtenir une restauration permanente de la conduction nerveuse. Les cellules précurseurs neuronales doivent être intégrées dans des zones de lésion de la myéline, se différencier en cellules produisant de la myéline et regagner les nerfs endommagés avec cette nouvelle myéline. Les cellules précurseurs neuronales peuvent se différencier en cellules produisant de la myéline une fois transplantées *in vivo*, mais leur capacité à reconstruire l'architecture cérébrale complexe et à produire des cellules fonctionnant correctement et capables d'une intégration fonctionnelle à long terme dans les circuits cérébraux n'est toujours pas démontrée.

D'un autre côté, des données récentes issues d'animaux atteints d'EAE suggèrent que les cellules précurseurs neuronales peuvent rester efficaces par le biais de mécanismes thérapeutiques. Il a été démontré que les injections IV et IC de cellules précurseurs neuronales peuvent prévenir toute lésion de la myéline en exerçant une activité anti-inflammatoire puissante entraînant la mort des cellules inflammatoires véhiculées par le sang qui envahissent le SNC et endommagent la gaine de myéline. Cet effet thérapeutique, qui prévient toute dégénérescence neuronale secondaire et toute lésion neurologique irréversible, n'est pas basé sur la capacité des cellules précurseurs neuronales à se différencier en cellules produisant de la myéline. Cet effet est essentiellement exercé par des cellules précurseurs neuronales qui ne se sont pas différenciées. En fait, l'étude a montré que moins de 5 à 10 % des cellules précurseurs neuronales transplantées se sont différenciées en cellules produisant de la myéline chez les rongeurs atteints d'EAE ayant bénéficié d'une transplantation cellulaire.

Comment les scientifiques utilisent les cellules souches pour comprendre la SEP

Les cellules précurseurs neuronales situées dans le cerveau adulte étant considérées comme des cellules multipotentes capables d'auto-renouvellement et de réparer les lésions cérébrales, il est difficile de comprendre pourquoi elles ne parviennent pas à favoriser une remyélinisation stable et spontanée dans le cas de la SEP. Les études expérimentales et humaines préliminaires de

la SEP indiquent que le processus inflammatoire engendrant une lésion de la myéline peut également causer des dommages sélectifs aux cellules précurseurs neuronales endogènes, ou aux cellules précurseurs neuronales déjà présentes dans l'organisme. La preuve la plus frappante de cette hypothèse est que la grande majorité des lésions cérébrales irréversibles chez les personnes atteintes de SEP se situent dans la région périventriculaire, qui se trouve être la zone dans laquelle les cellules précurseurs neuronales s'accumulent à l'âge adulte. Ainsi, les lésions des cellules précurseurs neuronales

Un développement sûr et contrôlé aura un impact profond.

peuvent, au moins en partie, être responsables de l'échec de la remyélinisation chez les personnes atteintes de SEP. Comprendre les interactions entre les cellules et comment elles sont régulées peut permettre la mise en oeuvre de stratégies thérapeutiques visant à rétablir la capacité des cellules précurseurs neuronales à se régénérer spontanément dans le cadre de la SEP.

La recherche sur les cellules souches dans le futur

Avant de réaliser de petits essais de sécurité de phase I avec des cellules précurseurs neuronales dans le cadre de la SEP, la communauté scientifique doit s'entendre sur des points importants, à savoir :

- l'établissement de critères communs de recrutement de patients et de mesure des résultats (afin de comparer les résultats, etc.),
- l'établissement d'un registre commun des patients transplantés,
- le développement de procédures reproductibles et traçables pour la production de cellules souches (source des cellules, traçabilité du donneur, etc.).

L'avenir de ces recherches dépend également du développement des biomarqueurs, qui sont des molécules permettant la détection et l'isolement d'un type de cellule particulier, et des techniques IRM visant à évaluer l'efficacité/la toxicité des cellules transplantées. Même s'il faut des années avant que la thérapie cellulaire ne devienne routinière dans le cas de la SEP, son développement sûr et contrôlé aura certainement un impact profond sur les options thérapeutiques de cette maladie.

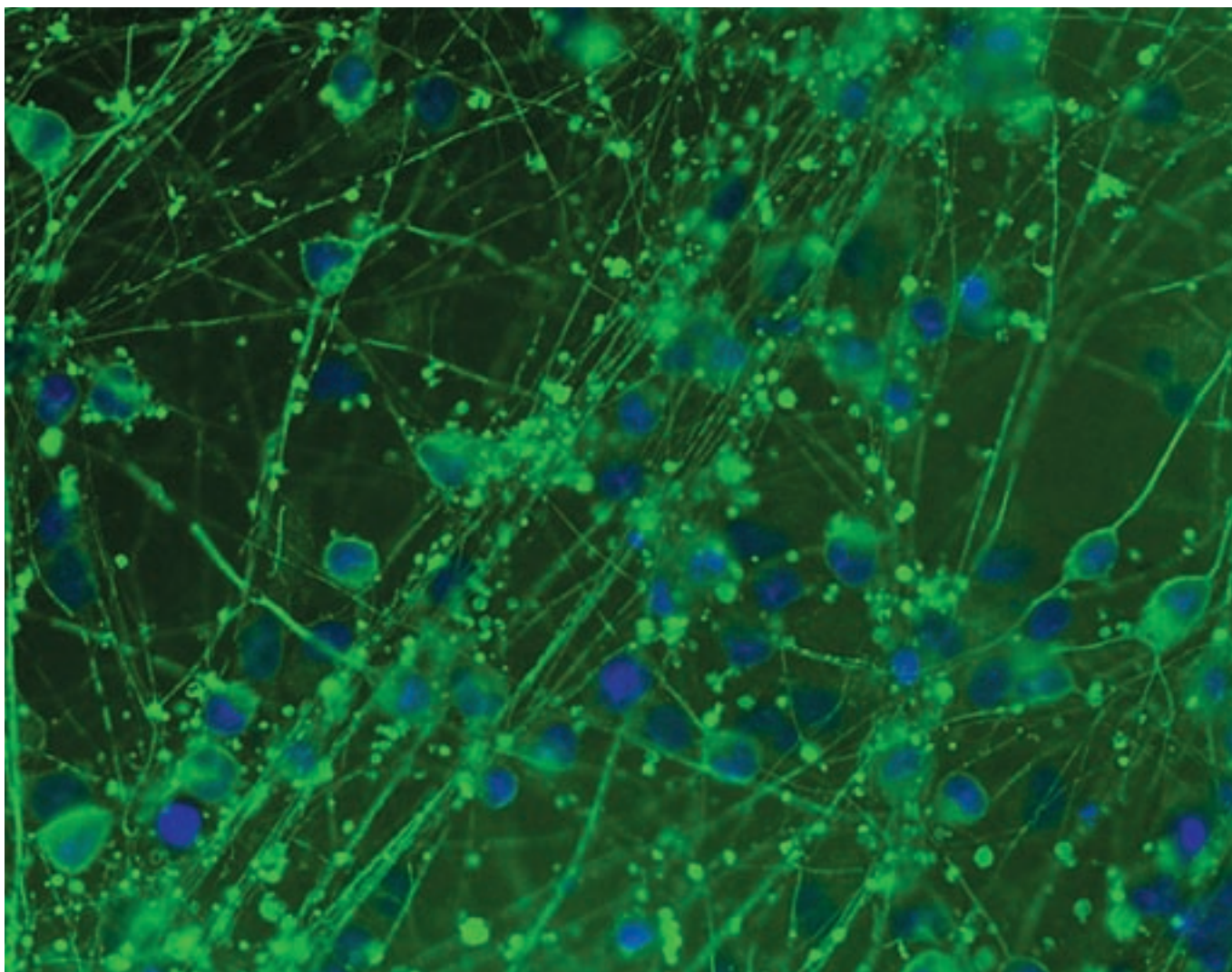
Cellules souches emb

une ressource expérimentale et thérapeutique?

Siddharthan Chandran, MRCP, PhD, Department of Clinical Neurosciences,
Centre for Brain Repair, University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni

Au cours de la dernière décennie, nous avons connu une explosion sans précédent de l'intérêt porté aux cellules souches en général et aux cellules embryonnaires (ES) humaines en

particulier. Ce phénomène a suscité tour à tour l'espoir et la crainte au sein d'un grand nombre de groupes, des protagonistes habituels aux décideurs politiques et aux éthiciens.



Les cellules ES peuvent générer une réserve quasiment illimitée de cellules nerveuses (ci-dessus) en tant qu'outil expérimental et de découverte de médicaments.

ryonnaires humaines:

Cellules ES, le kit de réparation ultime?

La plupart des cellules souches produisent simplement des cellules correspondant à leur tissu d'origine. Par exemple, les cellules souches nerveuses produisent des cellules nerveuses. Les cellules souches embryonnaires (ES) humaines peuvent produire tous les types de cellules (plus de 200) qui constituent une personne. La double propriété d'auto-renouvellement et de pluripotence (spécialisation illimitée) implique que les ES peuvent être le kit de réparation ultime du corps humain.

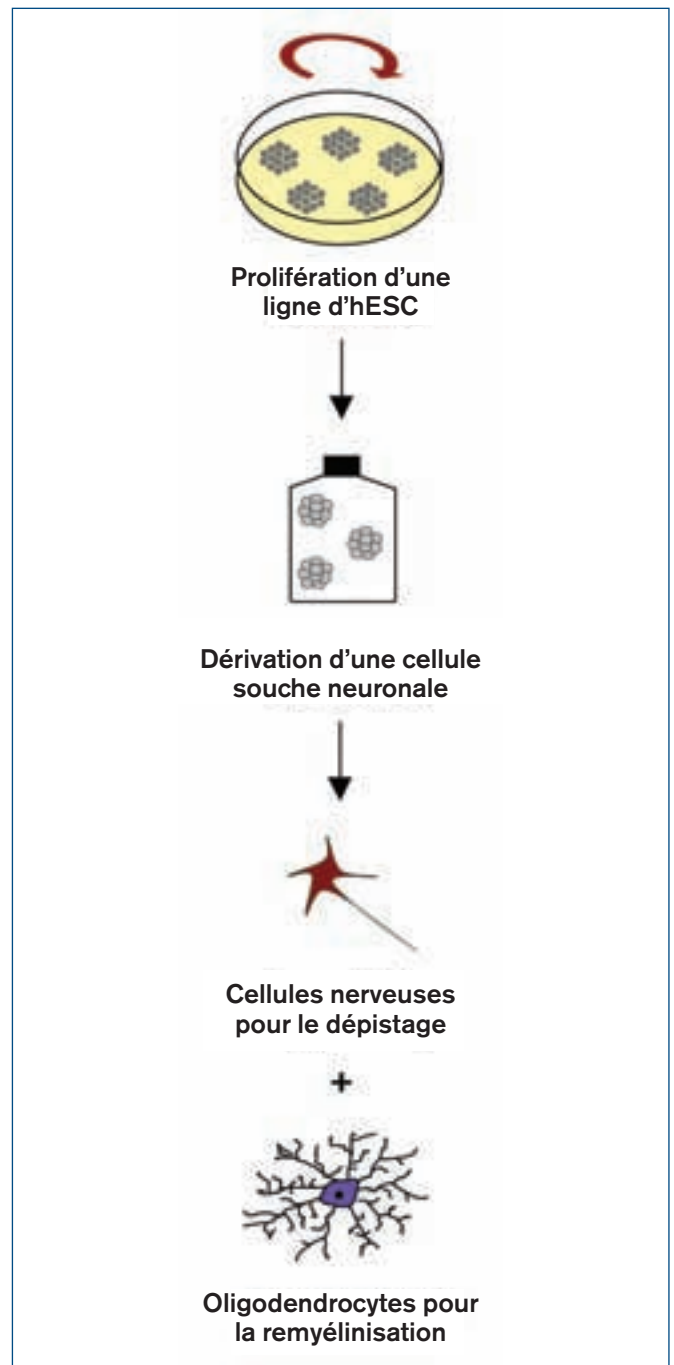
D'où viennent-elles?

Les ES sont des cellules souches prélevées sur des embryons (de quatre à cinq jours) obtenus auprès de cliniques spécialisées dans le traitement de la stérilité. Ces embryons ont été fécondés en dehors du corps (in vitro) et ont été donnés pour la recherche en toute connaissance de cause. Les cellules prélevées sont alors cultivées sur une couche de cellules nourricières en présence de nutriments de support spécialisés (culture de cellules). Avec le temps, les ES prolifèrent et dominent la nacelle de départ, puis sont réensemencées dans de nouvelles nacelles. Ce processus peut permettre de générer plusieurs millions d'ES, simplement à partir de quelques ES.

Comment les ES peuvent-elles aider les scientifiques à comprendre la SEP?

Les traitements de la SEP ont deux objectifs : prévenir et réparer les lésions. Malgré les importantes avancées réalisées en matière de -traitements (médicaments de modification de la maladie) qui permettent de réduire le taux de rechute et malgré un début de preuve tendant à démontrer qu'un traitement précoce peut limiter les handicaps, aucune thérapie significative ne permet d'éviter ou de réparer un handicap établi.

Le développement d'une thérapie nécessite une



Avant l'avènement des ES, la possibilité d'étudier les cellules humaines à grande échelle était tout simplement inexistante.

meilleure compréhension de la nature de l'évolution de la maladie et de l'incapacité à guérir. Actuellement, on utilise de nombreux systèmes basés sur les animaux pour étudier la SEP. Bien que ces systèmes soient de grande valeur, il est indispensable de pouvoir étudier les cellules humaines. Avant l'avènement des ES, la possibilité d'étudier les cellules humaines à grande échelle était tout simplement inexistante.

Les cellules souches peuvent permettre la remyélinisation en agissant en tant que réservoir cellulaire.

Une ressource de recherche inestimable pour les chercheurs sur la SEP serait l'accès à un nombre illimité de cellules nerveuses humaines et d'oligodendrocytes. Grâce aux ES, c'est possible. Pour concrétiser cette possibilité, les scientifiques doivent d'abord comprendre le processus ou les signaux qui incitent une ES à devenir une cellule souche nerveuse, puis une cellule nerveuse ou un oligodendrocyte. La majorité de la recherche se concentre sur ce point et emprunte énormément aux résultats des études sur les animaux en développement. Une fois compris, ces signaux chimiques peuvent être appliqués sous contrôle afin d'inciter les ES à évoluer en cellules souches nerveuses, en neurones ou en oligodendrocytes exclusivement.

Si le nombre de cellules nerveuses et oligodendrocytes humaines disponibles était illimité, des questions importantes pourraient être résolues. Par exemple, on pourrait en savoir plus sur les signaux chimiques entre les cellules nerveuses et les oligodendrocytes et comment ce langage est interrompu dans la SEP. De telles connaissances permettraient la mise en oeuvre de thérapies en vue de restaurer le dialogue cellulaire chez les personnes atteintes de SEP, permettant ainsi la réparation des lésions. L'industrie pharmaceutique est particulièrement intéressée par les ES pour cette raison. Une réserve importante de cellules humaines constituerait une opportunité unique de tester et de découvrir de nouveaux médicaments.

Les cellules produites à partir d'ES peuvent-elles jouer un rôle dans la SEP?

Il est incontestable que les ES peuvent générer

une réserve quasiment illimitée de cellules nerveuses en tant qu'outil expérimental et de découverte de médicaments. Il est moins certain que les ES aient un rôle à jouer dans les thérapies cellulaires.

Le système nerveux lésé des personnes atteintes de SEP est capable d'autoréparation. Une réparation endogène intervient lorsque les cellules oligodendrocytes constituent une nouvelle isolation autour des nerfs endommagés, mettant ainsi en oeuvre un « emplâtre » de protection appelé remyélinisation. Malheureusement, une telle réparation est limitée et inadéquate dans le cas de la SEP. Les cellules souches peuvent permettre la remyélinisation en agissant en tant que réservoir cellulaire de facteurs de support limitant les lésions et/ou en permettant une remyélinisation endogène. Par ailleurs, les cellules découlant de cellules souches, et plus particulièrement les oligodendrocytes, peuvent être utilisées pour réparer directement les zones lésées. Les modèles animaux de la SEP vont dans ce sens. Toutefois, sachant que les lésions liées à la SEP peuvent apparaître en divers endroits du SNC, la méthode consistant à administrer de telles cellules remyélinisantes constitue un obstacle conceptuel. Des découvertes récentes donnent à espérer qu'une administration par intraveineuse de cellules souches nerveuses peut permettre la diffusion des cellules jusqu'aux lésions étendues, un concept que l'on appelle « homing ». Cependant, il reste des questions importantes à régler avant de pouvoir envisager un essai clinique basé sur les cellules souches. Parmi ces questions, reste le développement d'ES cliniquement compatibles et de méthodes garantissant l'exclusion d'ES contaminantes des préparations « thérapeutiques » de cellules souches nerveuses.

La méthode d'administration des cellules remyélinisantes constitue un obstacle conceptuel.

Conclusion

La connaissance des ES évolue rapidement. La fourniture d'un nombre illimité de cellules nerveuses humaines pour des études expérimentales va accélérer notre compréhension, et donc le développement de nouvelles thérapies pour la SEP. Tout ceci peut nous permettre de faire preuve d'un optimisme prudent dans l'émergence de thérapies significatives basées sur les ES.

Thérapie cellulaire hématopoïétique:

peut-on réparer le système immunitaire dans le cadre de la SEP?

Paolo A Muraro, MD, Department of Cellular and Molecular Neuroscience, Imperial College, Londres, Royaume-Uni

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont la « semence » des cellules qui constituent notre système sanguin et immunitaire. Chez les adultes humains, ces cellules précurseurs sont conservées dans la moelle osseuse, un tissu mou complexe qui occupe les espaces creux à l'intérieur des os, en particulier des grands os plats. Tout au long de notre vie, un grand nombre de CSH se différencient en permanence de manière à alimenter le sang et les organes lymphoïdes de cellules matures et à remplacer les cellules en fin de vie ou bien éliminées ou perdues d'une quelconque manière. Ainsi, les CSH sont essentielles pour notre développement et notre survie. En outre, la capacité des CSH à repeupler le système sanguin et immunitaire est une propriété extrêmement utile dans le cadre du traitement de certains troubles. De fait, une perfusion de CSH peut « sauver » un patient d'une défaillance de la moelle osseuse pouvant résulter de troubles de la moelle ou d'une exposition en cas de radiothérapie ou de chimiothérapie en générant une descendance de nouvelles cellules saines. Dans le cadre d'expériences, une seule CSH a pu repeupler le sang d'une souris ayant reçu une dose mortelle de rayonnement nucléaire!

CSH dans la pratique : transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Aujourd'hui, les hématologues utilisent régulièrement la perfusion de CSH dans le cadre d'une procédure appelée transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) afin de favoriser la



Les nouvelles cellules immunitaires saines issues de CSH constituent une «réinitialisation de l'horloge immunologique».

restauration du nombre de cellules sanguines chez les personnes ayant reçu de fortes doses de radiothérapie ou de chimiothérapie immunosuppressive. Généralement, les CSH sont obtenues en aspirant directement la moelle osseuse de l'os iliaque ou en mobilisant les cellules précurseurs dans le sang périphérique. L'administration d'un facteur de croissance des cellules sanguines qui stimule la

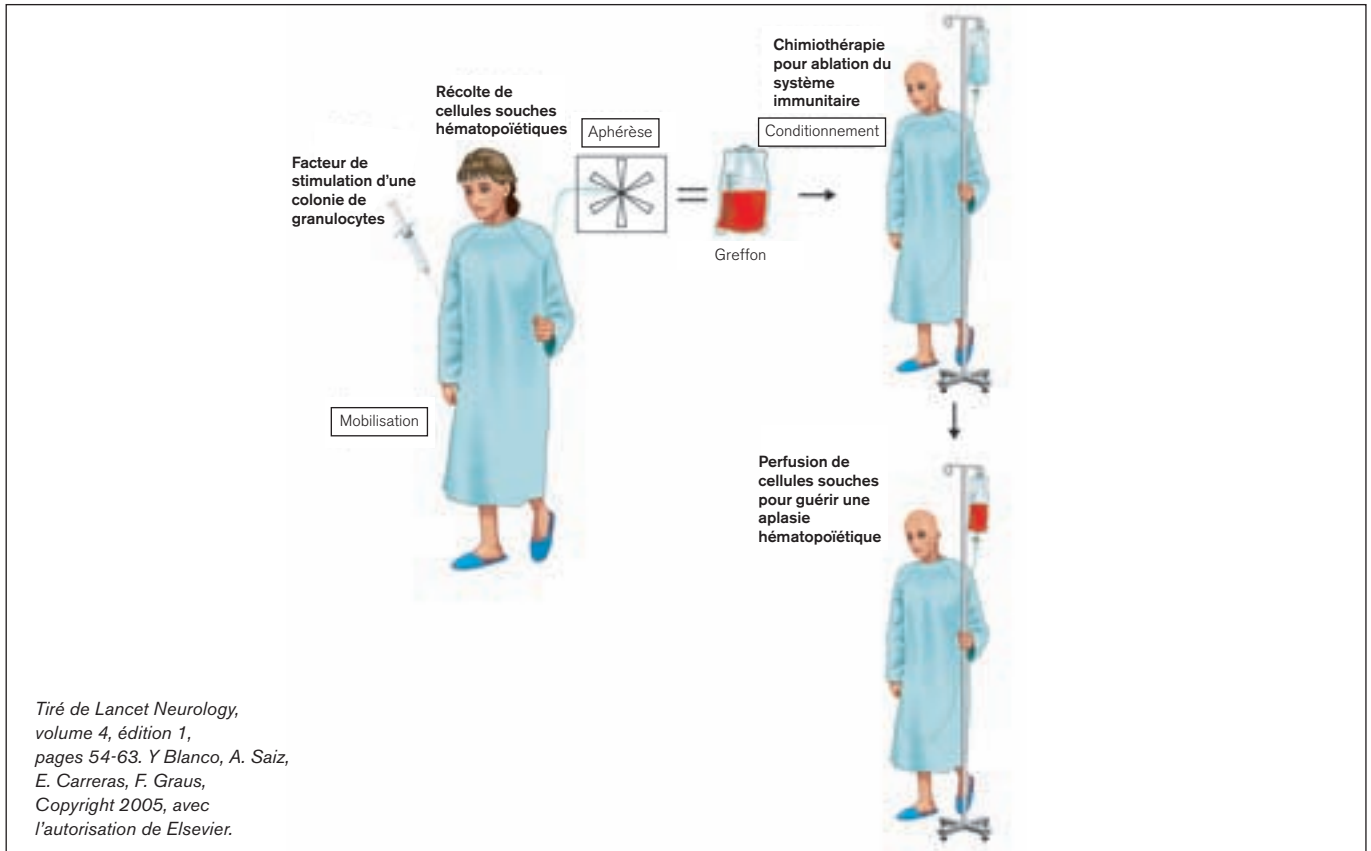


Fig. 1 – Les CSH peuvent être issues du même individu et conservées pour perfusion.

production et la libération de cellules souches incitent les CSH à sortir de la moelle osseuse et à atteindre la circulation sanguine. Le sang est amené du patient vers un appareil de séparation des cellules, qui collecte les CSH mobilisées avec les leucocytes au cours d'un processus appelé leucophérèse. Les CSH peuvent alors être purifiées en sélectionnant les cellules portant le marqueur CD34, spécifiquement exprimé sur la membrane des cellules. Le sang ombilical est également riche en CSH et a été utilisé pour des transplantations hématopoïétiques dans des cas de cancer, en particulier pour des enfants sans donneur de moelle osseuse compatible. Les CSH peuvent être obtenues sur un même patient et conservées pour une perfusion après la chimiothérapie ; cette procédure s'appelle une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (Fig. 1). Il est également possible d'identifier un donneur génétiquement « compatible » parmi les proches d'un patient ou dans un registre de donneurs de moelle osseuse ou de sang ombilical ; la transplantation de CSH issues d'une autre personne est qualifiée d'alogénique. Les TCSH allogéniques et autologues ont des indications différentes et sont largement utilisées pour traiter les

cancers du sang, des organes lymphoïdes et de la moelle osseuse. En effet, la transplantation de CSH est un traitement qui a permis de sauver des dizaines de milliers de personnes atteintes de leucémie, de lymphome, de myélome et autres tumeurs malignes.

TCSH pour une « réparation immunitaire »

Des études cliniques sur l'utilité potentielle de la TCSH dans le cadre de la SEP et autres troubles d'origine immunologique ont été initiées après avoir observé que des personnes atteintes de maladies auto-immunes, après avoir développé un cancer, ont connu une rémission de leur maladie suite à un traitement par TCSH. Ces essais ont été limités aux TCSH autologues, les transplantations allogéniques présentant un risque plus élevé d'effets secondaires et de complications graves.

De fait, la transplantation de CSH est un traitement qui a permis de sauver des dizaines de milliers de personnes atteintes de leucémie, de lymphome, de myélome et autres tumeurs malignes. Ces essais ont été limités aux TCSH autologues, les transplantations allogéniques présentant un risque plus élevé d'effets

secondaires et de complications graves.

Comment fonctionne une TCSH autologue dans le cadre de la SEP?

Les lésions liées à la SEP sont infiltrées par des cellules immunitaires d'origine sanguine, y compris des lymphocytes T et B qui semblent attaquer et léser les cellules produisant de la myéline. Nous ne savons pas ce qui provoque cette attaque, mais ce processus implique quasiment à coup sûr un dysfonctionnement du système immunitaire.

L'objectif d'une TCSH dans le cadre de la SEP consiste à purger le système immunitaire existant à l'aide d'une chimiothérapie immunosuppressive et à régénérer un pool de nouvelles cellules immunitaires saines issues de CSH. Ce concept a été ingénieusement qualifié de « réinitialisation de l'horloge immunologique ». Cela signifie qu'en principe, les cellules matures du système immunitaire, parmi lesquelles celles qui attaquent le cerveau, peuvent être supprimées et remplacées par de nouvelles cellules inoffensives. Des études récentes ont démontré que cette « réinitialisation » du système immunitaire intervient réellement et que le thymus, l'organe dans lequel les cellules précurseurs hématopoïétiques évoluent en lymphocytes T, est réactivé après une TCSH, générant un nombre important de nouvelles cellules T, y compris d'éventuelles cellules T « régulatrices » qui annihilent les attaques auto-immunes.

Que représente la TCSH pour les personnes atteintes de SEP?

Au moment de la rédaction de cet article, plus de 350 personnes atteintes de SEP ont subi une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques. Bien qu'aucune étude sur échantillon aléatoire et contrôlé évaluant rigoureusement l'efficacité n'ait été réalisée, une analyse des résultats enregistrés fournit quelques indications sur ce que ce traitement peut apporter ou non pour l'instant. Tout d'abord, la TCSH montre généralement des effets inhibiteurs bénéfiques sur les inflammations et le développement de nouvelles plaques détectées par IRM. Dans la grande majorité des cas traités, une stabilisation des troubles neurologiques préexistants a été constatée. Bien

qu'en principe, les CSH puissent évoluer en n'importe quel type de cellule, y compris en cellules neuronales ou produisant de la myéline, on ne sait pas si les CSH peuvent directement aider à la réparation des structures neuronales déjà lésées par la SEP. Les études cliniques ont révélé que la situation des malades présentant un degré de handicap élevé et chronique avant la TCSH continuait souvent à se dégrader après la thérapie. Cette observation suggère que ces individus souffraient d'un type ou d'un degré de détérioration neuronale qui n'était pas (ou plus) causé par une inflammation type pouvant être inversée ou même stoppée par une TCSH, malgré ses effets importants sur le système immunitaire. Ainsi, les essais cliniques tentent désormais de recruter plus tôt dans l'évolution de la maladie des patients présentant des formes très actives de SEP et n'ayant pas réagi à d'autres traitements immunitaires, de manière à déterminer si une TCSH peut éviter une aggravation de leur situation.

Des études combinant recherche clinique et en laboratoire peuvent contribuer à rendre la TCSH plus sûre et plus efficace.

Difficultés et espoirs actuels liés à la recherche

La principale difficulté rencontrée par les études cliniques sur la TCSH dans le cadre de la SEP est la question des risques liés au traitement. Des complications fatales peuvent découler d'une TCSH, et même si ces cas sont en diminution grâce au développement des connaissances et de la technologie, des effets secondaires mortels peuvent toujours survenir. Un autre défi consiste à identifier de manière précoce les personnes atteintes d'une forme sévère de SEP et ne réagissant pas aux autres traitements. Il semble raisonnable d'envisager l'option d'une intervention thérapeutique intensive pour ces personnes, comme une « réparation immunitaire » par le biais d'une TCSH. Un traitement par TCSH est préférable dans le cadre d'un essai clinique qualifié. Des études combinant recherche clinique et en laboratoire peuvent contribuer à rendre la TCSH plus sûre et plus efficace et nous apprendre comment les modifications du système immunitaire peuvent

Remyélinisation: le nouveau traitement ciblé pour la SEP?

Robin J.M. Franklin, Professor of Neuroscience and Director of the UK MS Society
Cambridge Centre for Myelin Repair, University of Cambridge, Cambridge, Royaume-Uni

Qu'est-ce que la remyélinisation?

Le système nerveux fonctionne parce que les fibres nerveuses (axones) transportent les informations entre les cellules nerveuses (neurones) par le biais d'impulsions électriques. Cette capacité est fortement amplifiée par une gaine isolante qui entoure les fibres nerveuses. Cette gaine est composée d'une substance appelée myéline qui, dans le SNC (le cerveau et la moelle épinière), est constituée d'une cellule appelée oligodendrocyte. Dans le cadre de la SEP, les oligodendrocytes et la gaine de myéline qu'elles constituent sont une cible majeure du processus de la maladie. La perte d'oligodendrocytes entraîne la perte de la gaine de myéline autour des axones : ce processus s'appelle la démyélinisation. La conséquence immédiate de la démyélinisation est que les axones sont beaucoup moins efficaces en ce qui concerne la conduction des impulsions. Toutefois, la démyélinisation peut être suivie par un processus spontané de régénération ou de guérison dans le cadre duquel de nouvelles gaines de myéline sont restaurées sur les axones. Ce processus s'appelle remyélinisation ou réparation de la myéline, bien que ce terme suggère un raccommodage de la myéline endommagée (ce qui n'est pas réellement le cas), et permet aux axones de recouvrer une conduction efficace des impulsions.

Pourquoi la remyélinisation est-elle importante?

La remyélinisation est la réponse normale à la

démyélinisation et il a été démontré il y a de nombreuses années qu'elle survient dans la SEP. Des études récentes ont prouvé que chez certains patients, la remyélinisation peut être très étendue. Toutefois, pour des raisons qui ne sont toujours pas claires et qui peuvent s'avérer multiples, la remyélinisation est parfois incomplète ou défectueuse. Cela signifie que les axones restent démyélinisés de façon permanente, ce qui constitue une situation critique puisque dans cet état, ils risquent fortement de mourir. Les chercheurs qui étudient la SEP partagent largement le point de vue que la perte progressive d'axones démyélinisés de façon chronique participe à la détérioration progressive et largement incurable dont souffrent quasiment tous les patients atteints de SEP. La prévention de la perte axonale est donc un objectif thérapeutique majeur qui, on l'espère, permettra un traitement de la maladie à des stades pour lesquels il n'en existe actuellement aucun et ralentira ou même stoppera la détérioration. La myéline semblant être importante pour le maintien de la santé des axones, de nombreux experts de ce domaine pensent que la promotion thérapeutique de la remyélinisation dans des situations où elle a échoué peut représenter l'une des manières les plus efficaces de prévenir la perte d'axones. La prévention de la perte axonale est parfois appelée neuroprotection.

Comment améliorer la remyélinisation?

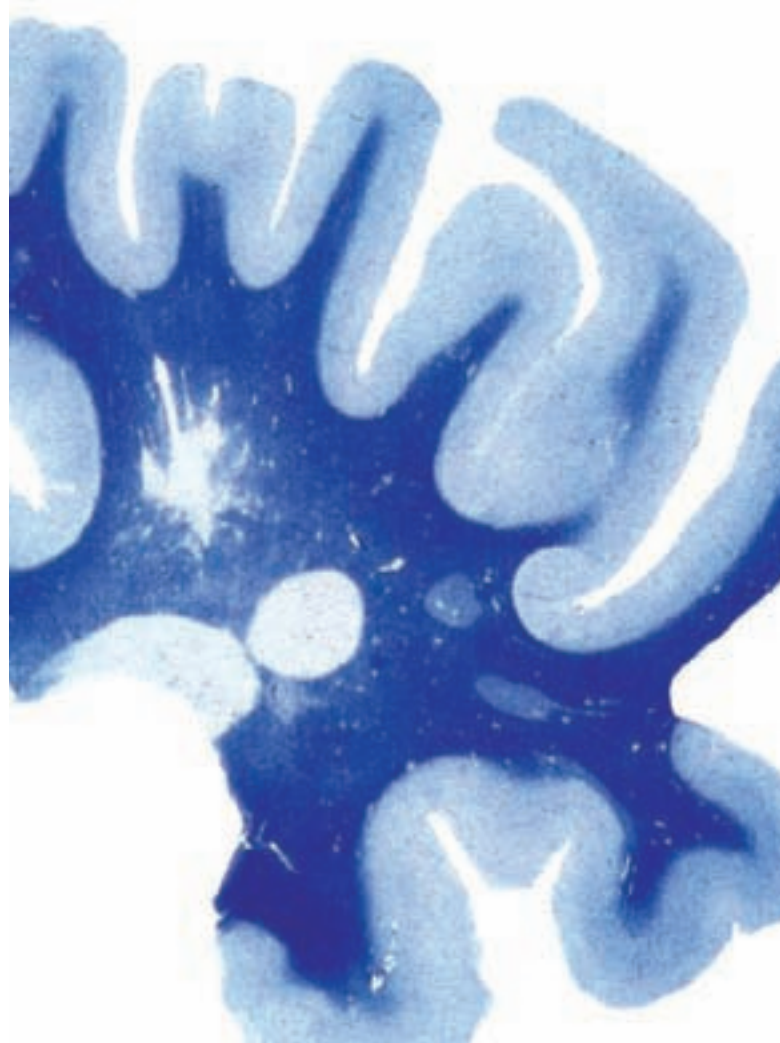
La remyélinisation pouvant être une réponse spontanée à la démyélinisation, une approche de

son amélioration thérapeutique peut consister à persuader les propres mécanismes de remyélinisation du corps de ne pas abandonner, mais bien de travailler plus efficacement. C'est ce que l'on appelle parfois l'approche endogène. Une autre approche est basée sur l'argument que la guérison endogène ayant échoué, elle a besoin d'une aide externe, qui peut être fournie sous forme de cellules transplantées capables de produire de la myéline. C'est ce que l'on appelle parfois approche exogène ou thérapie cellulaire, et cette méthode est actuellement considérée par certains comme étant plus appropriée pour les maladies génétiques rares touchant la myéline que pour la SEP. Une troisième approche combinée existe également dans le cadre de laquelle des cellules (exogènes) transplantées sont utilisées pour améliorer la remyélinisation endogène. Cette approche n'en est qu'à ses balbutiements, mais elle démontre un potentiel certain. Des preuves expérimentales récentes suggèrent la possibilité remarquable que les cellules transplantées, facilement délivrées via le flux sanguin, favorisent la réparation endogène d'une part et s'avèrent particulièrement efficace dans la prévention des premières lésions en contenant la réponse inflammatoire nocive qui caractérise les épisodes aigus de SEP (rechutes).

L'un des attraits de l'approche endogène est qu'elle peut faire l'objet de traitements médicamenteux. Pour pouvoir développer cette approche, il est nécessaire de savoir pourquoi la remyélinisation échoue, afin d'identifier et de corriger les aspects défailants. Pour cela, il est toutefois important de comprendre comment fonctionne la remyélinisation. Par analogie, il est très difficile de réparer le moteur cassé d'une voiture si l'on ne sait pas comment il fonctionne.

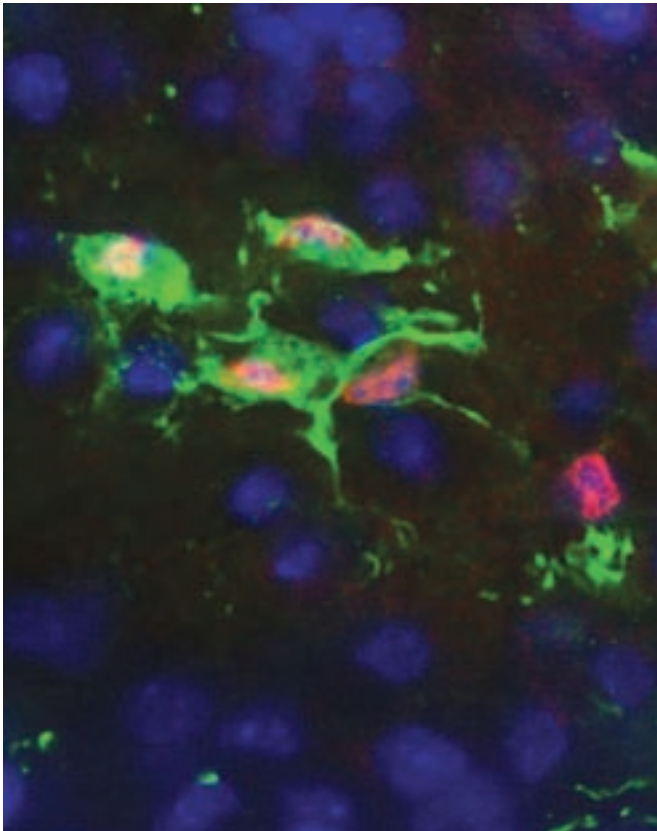
Comment fonctionne la remyélinisation?

La remyélinisation est effectuée par une population de cellules souches présente en abondance dans l'ensemble du SNC adulte. Ces cellules sont souvent appelées cellules précurseurs oligodendrocytes ou CPO. Dans le cadre de la démyélinisation, toutes les CPO à proximité entrent en action. Ce phénomène s'appelle l'activation et implique l'accroissement de la réactivité des cellules aux facteurs générés par la démyélinisation qui les incitent à réagir et à produire des copies d'elles-mêmes. Très rapidement, la zone de démyélinisation se remplit de CPO, un processus appelé le recrutement.



Une section du cerveau d'une personne atteinte de SEP. Dans la région en bleu foncé (substance blanche), les zones claires (blanches) correspondent à la démyélinisation, alors que les zones bleu clair correspondent à la remyélinisation.

L'étape suivante est l'évolution de ces cellules en oligodendrocytes de remplacement qui vont constituer de nouvelles gaines de myéline autour des axones démyélinisés. Ce processus s'appelle la différenciation. Ainsi, la remyélinisation est le résultat d'un processus en deux étapes de recrutement et de différenciation des CPO. Au cours des dernières années, des scientifiques se sont consacrés à l'identification de la multitude de facteurs impliqués dans le recrutement et la différenciation des CPO. Certains sont des facteurs environnementaux auxquels les CPO sont exposées, d'autres sont des facteurs intrinsèques des CPO qui leur permettent de



Des cellules précurseurs souches adultes (ci-dessus) génèrent de nouvelles cellules produisant de la myéline pour la remyélinisation.

réagir de manière appropriée aux facteurs environnementaux. Mais si beaucoup de choses ont été apprises, il est évident qu'il reste encore beaucoup à comprendre. Le nombre des facteurs est très important et la plupart fonctionnent dans des réseaux complexes, ce qui rend la compréhension globale du processus éminemment complexe.

Pourquoi la remyélinisation échoue-t-elle?

En théorie, la remyélinisation peut échouer en raison d'une défaillance du recrutement ou de la différenciation des CPO, ce qui permet de déterminer si les thérapies de remyélinisation doivent être basées sur l'apport de facteurs de recrutement ou de différenciation. La différenciation semble être le plus complexe des deux processus, et donc le plus susceptible d'échouer. Il est donc peu surprenant qu'il ait été récemment prouvé qu'une cause commune d'échec de la remyélinisation chez les patients atteints de SEP ne soit pas l'absence de CPO (elles sont même souvent abondantes), mais leur incapacité à se différencier en oligodendrocytes produisant de la myéline.

Où en est la recherche sur la remyélinisation?

La remyélinisation semblant échouer au stade de la différenciation, au moins en termes de zones de lésion chez un grand nombre de patients, de nombreux scientifiques se concentrent actuellement sur le fonctionnement de la différenciation et sur la façon de la favoriser. Il existe deux explications possibles pour l'échec de la différenciation, chacune étant possible individuellement ou en combinaison : la différenciation peut échouer en raison de l'absence de facteurs pour la favoriser ou de la présence de facteurs pouvant l'inhiber. Plusieurs possibilités sont étudiées pour ces deux explications. Ces études prennent généralement la forme d'études en laboratoire et se basent sur différents modèles animaux et de cultures cellulaires; il peut également s'agir d'études portant sur des tissus post-mortem de patients atteints de SEP, une pratique de plus en plus développée grâce à la mise en place de banques de cerveaux propres à la SEP. La banque fondée par la société de la SEP du Royaume-Uni au sein de l'Imperial College à Londres en est un excellent exemple. Les résultats obtenus grâce à ces deux types d'études se complètent mutuellement, les tissus post-mortem indiquant une orientation aux études en laboratoire et ces dernières donnant des indices sur ce qu'il faut s'attendre à trouver dans les matériaux post-mortem. Ce travail progresse sur de nombreux fronts grâce à un nombre croissant de chercheurs et de groupes de recherche.

Bien que les études basées sur les patients progressent actuellement sur la façon de surveiller et d'évaluer la remyélinisation améliorée chez les patients, la recherche dans ce domaine reste essentiellement basée sur un travail en laboratoire. C'est inévitable si l'on considère la complexité du problème, et il est important de rappeler qu'il existe actuellement très peu de traitements pour améliorer le processus régénératif de n'importe quel tissu du corps, et à plus forte raison du SNC. Néanmoins, les scientifiques et cliniciens impliqués sont optimistes dans le fait qu'à l'avenir, la disponibilité de thérapies de remyélinisation aura un impact significatif sur le traitement de la SEP étant donné la vitalité dont ce domaine important de la recherche fait preuve depuis quelques années.

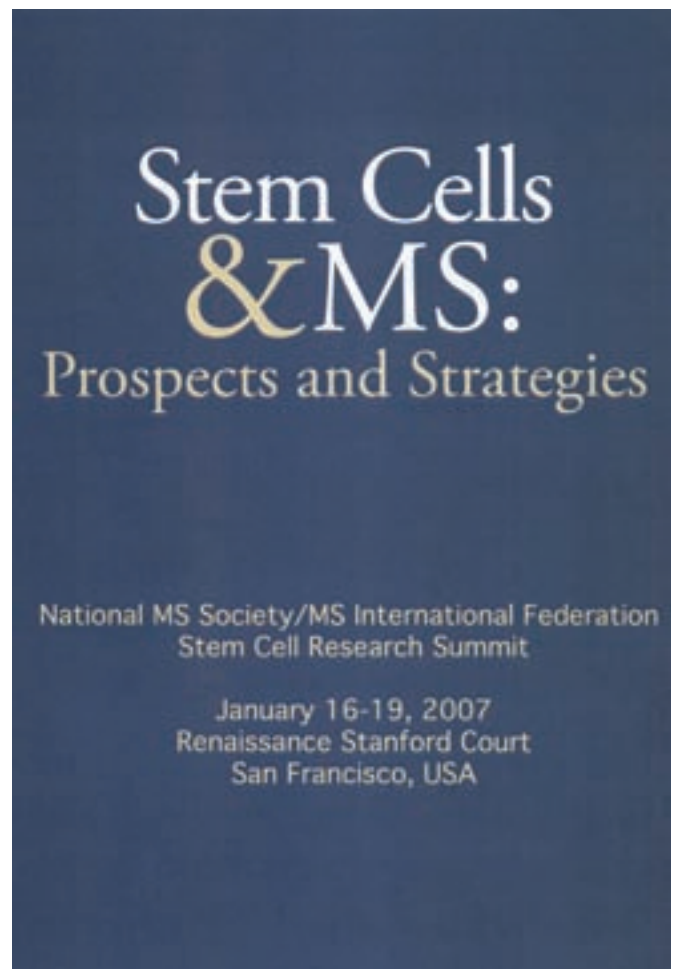
Établir une politique concernant les cellules souches dans le cadre de la SEP

Cathy Carlson, Senior Director, Research Information, National MS Society (NMSS), États-Unis

En 2005, la Stem Cell Research Task Force de la National MS Society (États-Unis) a rencontré des chercheurs dans le domaine des cellules souches, ainsi que des experts juridiques et en réglementation, des bioéthiciens et autres organismes de santé volontaires. Ce groupe de travail a déterminé que la recherche sur tous les types de cellules offrait de grandes promesses, un bon potentiel et un espoir certain pour les personnes atteintes de SEP et qu'il existait de fortes chances pour que cette recherche améliore notre compréhension du processus de la maladie et permette d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques. Ces membres ont conseillé à la société de la SEP d'être plus active sur la scène publique afin de garantir l'évolution de cette

Ce groupe de travail a déterminé que la recherche sur tous les types de cellules offrait de grandes promesses, un bon potentiel et un espoir certain pour les personnes atteintes de SEP.

recherche. La société de la SEP a approuvé cette recommandation et demandé aux volontaires régionaux et à l'équipe dirigeante d'exprimer leurs doutes, mais l'opposition exprimée a été faible. « Nous avons perdu quelques volontaires importants dont nous apprécions vivement les conseils en adoptant un profil plus public concernant la recherche sur les cellules souches embryonnaires ; toutefois, ce serait trahir notre mission que de ne pas nous exprimer sur ce domaine prometteur de la recherche », a déclaré John R. Richert, MD, vice-président exécutif des



Programme du Stem Cell Research Summit, réuni par la National MS Society (NMSS) et la MS International Federation (MSIF) du 16 au 19 janvier 2007. Ce sommet a réuni des experts des cellules souches et de la SEP du monde entier pour explorer le potentiel de tous les types de cellules dans le traitement, la prévention et la guérison de la SEP.

programmes de recherche et cliniques de la National MS Society (États-Unis).

Recommandations de la National MS Society Stem Cell Research Task Force

Parmi ces recommandations, il a été établi que la Société devait :

- Poursuivre son effort de financement de la recherche sur les cellules souches, y compris sur les cellules souches embryonnaires humaines.
- Encourager le transfert nucléaire des cellules somatiques (« clonage thérapeutique » : il s'agit de l'implantation de l'ADN d'une personne dans un œuf non fécondé afin de permettre le développement de cellules souches qui pourraient être utilisées pour traiter la condition médicale de cette personne) pour la recherche biomédicale, mais l'interdire dans un but de reproduction.
- Défendre publiquement les politiques contribuant à la recherche sur les cellules souches embryonnaires et définir clairement la position de la Société.
- Respecter les croyances de ceux qui pourraient s'opposer à la position de la Société, mais interdire que

de telles croyances limitent ses activités de recherche ou de défense.

- Mettre en place un comité sur les implications éthiques, légales et sociales (Ethical, Legal & Social Implications Committee) pour examiner régulièrement les politiques de la Société et servir de forum permettant de publier des commentaires publics.
- Financer un groupe de travail scientifique sur la recherche sur les cellules souches dans la SEP.

Étapes à prendre en considération pour définir un statut sur les cellules souches

Quelles étapes les autres Sociétés de la sclérose en plaques devraient suivre pour définir un statut sur les cellules souches ? Voici quelques recommandations, basées sur l'expérience de la National MS Society (NMSS) :

- Coopérer avec des centres de recherche nationaux, leur apporter toute l'aide dont ils ont besoin.
- Connaître le climat politique national en termes de recherche sur les cellules souches embryonnaires humaines.
- Se baser sur des lettres reçues ou un sondage pour comprendre la position de la majorité des membres et partisans sur la recherche sur les cellules souches (fournir aux personnes atteintes de SEP des informations sur les promesses d'une telle recherche peut permettre d'ouvrir la voie vers une réponse positive).
- Évaluer la marche à suivre pour encourager cette recherche.

Faut-il défendre les changements de politique, rejoindre une coalition travaillant pour le changement, financer la recherche sur les cellules souches ? Pour chacune des étapes possibles, l'équipe dirigeante doit évaluer les risques (par exemple, perdre des partisans clés) et les avantages éventuels (faire avancer la recherche pour les personnes atteintes de SEP).

- Une fois qu'une position a été définie, il faut prendre le temps d'informer les membres du problème et de communiquer clairement et de façon cohérente votre position.
- Laisser la mission diriger les actions entreprises.

Pour plus de détails sur les présentations du Stem Cell Research Summit, consultez le site Internet de la NMSS : www.nationalMSSociety.org/stemcell

Photo ©2007 Jessica Brandi Lifiand



John R. Richert, MD, souhaite la bienvenue aux participants au Stem Cell Summit et leur demande leur aide pour définir les priorités de la recherche.

Réponse à vos questions

Le Dr Gianvito Martino répond à des questions sur la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques, le seul type de thérapie par cellules souches actuellement applicable aux personnes atteintes de SEP.

Q. Est-ce que je pourrais choisir quelles cellules souches utiliser pour des raisons éthiques?

R. Actuellement, la seule thérapie par cellules souches pouvant être appliquée est celle basée sur la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques. On est loin d'être en mesure de pouvoir utiliser les autres cellules souches (mésenchymateuses, neuronales, etc.) régulièrement à des fins thérapeutiques. Il n'est donc pas possible, à l'heure actuelle, de choisir.

Q. La thérapie par cellules souches est-elle un traitement « unique » ou s'agit-il d'un programme continu?

R. Jusqu'à présent, la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques a été réalisée sous forme de traitement « unique » sur des patients atteints de SEP. Il n'est pas exclu que dans le futur, quel que soit le type de thérapie par cellules souches appliqué, des traitements répétés ou multiples seront nécessaires.

Q. Les cellules souches me seraient-elles utiles même si les résultats de mon IRM ne montrent aucune nouvelle lésion?

R. Actuellement, nous ne possédons aucune donnée cohérente prouvant que la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques peut s'avérer efficace en l'absence de signes d'inflammation. D'un autre côté, il semble que plus la maladie est inflammatoire, meilleur est le résultat après la transplantation.



Q. D'où proviennent les cellules souches embryonnaires? Est-il possible de les fabriquer ou doivent-elles provenir d'un organisme vivant?

R. À l'heure actuelle, les cellules souches embryonnaires humaines (ES) n'existent qu'à un stade précoce de l'embryon humain (utilisé lors de la fécondation in vitro) ou proviennent d'un clonage thérapeutique. Chez les souris, la possibilité d'obtenir des ES à partir de cellules matures (les cellules épidermiques par exemple) existe, ce qui évite d'utiliser des « organismes vivants ». Il a récemment été démontré qu'une procédure appelée « programmation des cellules somatiques » utilisant des tissus humains adultes peut également être appliquée. En novembre 2007, Shinya Yamanaka, de l'université de Kyoto au Japon, a rapporté avoir fabriqué des cellules pluripotentes (de type ES), c'est-à-dire des cellules qui peuvent à leur tour se transformer en n'importe lequel des quelques 220 types de cellules du corps, grâce à des rétrovirus transportant trois gènes clés dans les cellules épidermiques humaines. Bien que cela constitue un progrès majeur dans la recherche sur les ES, il reste encore beaucoup à accomplir avant de pouvoir appliquer ces avancées dans la pratique.

Interview: Dr Pablo Villoslada

Pouvez-vous nous en dire un peu plus sur vous et votre travail ?

Je suis neurologue et je travaille au Multiple Sclerosis Centre à l'université de Navarre, à Pampelune, en Espagne. J'ai été formé à Barcelone et à San Francisco, en Californie, et je me suis toujours intéressé à la sclérose en plaques. Au MS Centre, nous essayons de comprendre la pathogénie de la SEP et d'entreprendre des études biologiques pour comprendre la maladie. Nous espérons trouver des biomarqueurs et des thérapies grâce aux informations recueillies.

Est-ce qu'un grand nombre de vos patients vous posent des questions sur la recherche sur les cellules souches et sur la SEP ?

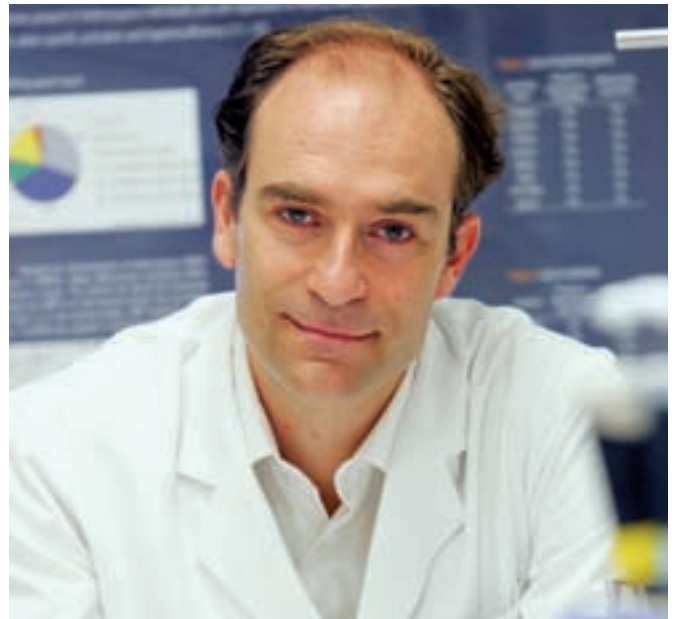
Plus de 30% de mes patients me pose des questions sur la thérapie par cellules souches, particulièrement ceux qui souffrent d'un degré de handicap sévère. Un plus grand nombre de personnes qu'autrefois posent maintenant des questions à cause des articles publiés dans la presse relatant l'histoire de malades suivant une thérapie, mais l'intérêt porté à ce domaine a toujours existé. La plupart des gens considèrent les cellules souches comme un moyen de régénérer leur corps, un peu comme s'il s'agissait de reconstruire une maison, et sont intéressés, même s'ils ne sont en temps normal pas très favorables à la prise de médicaments.

Quelles questions vous posent-ils ?

La principale question est « Puis-je suivre une thérapie par cellules souches ? ». Mais la plupart des patients ne sont pas conscients de la complexité scientifique du sujet. Ils ont souvent lu ou entendu parler de quelqu'un pour qui la thérapie a réussi et ils veulent essayer eux aussi. Ils ne s'intéressent généralement pas aux risques ni au coût, mais ils auraient probablement beaucoup plus de questions s'ils pouvaient bénéficier de la thérapie.

Quels types d'explications devez-vous donner ?

D'une manière générale, j'explique et je résume l'état actuel des recherches sur la thérapie par cellules souches et la SEP, et j'explique que les problèmes sont plus complexes dans le cas des maladies neurologiques que pour les autres types de maladies. Je dois également souvent préciser que certains des centres dans lesquels la thérapie par cellules souches a été réalisée ne sont pas scientifiques, qu'ils coûtent souvent très chers et qu'il existe de sérieux problèmes de sécurité. Mais cela peut s'avérer frustrant pour les



Dr Pablo Villoslada.

patients qui estiment n'avoir pas d'autre choix. Nous évoquons donc souvent les autres traitements qui donnent des résultats et peuvent être plus appropriés.

Quelles sont les principales inquiétudes de vos patients ?

Leur principale inquiétude est de savoir s'ils peuvent avoir accès à la thérapie et si elle les aidera à retrouver leur mobilité et leur capacité, et pas seulement à stopper la progression de la SEP. Nombreux sont ceux qui espèrent se sentir comme avant. Certains patients s'inquiètent également de l'origine des cellules.

Quelles autres sources d'informations ont-ils exploité ?

Principalement des reportages diffusés à la télévision ou publiés dans des journaux, ainsi que des sites Internet. Ils en ont aussi discuté avec d'autres personnes atteintes de SEP.

Suggérez-vous des sources d'informations aux patients qui vous posent des questions sur la recherche sur les cellules souches ?

Je suggère toujours aux malades de contacter la Société nationale de la sclérose en plaques dont ils dépendent pour obtenir des informations conviviales et neutres et des avis objectifs sur toutes les options de thérapie. Je les oriente également plus particulièrement vers le site Internet de la MSIF pour plus d'informations: **www.msif.org**.

Résultats du sondage en ligne sur les cellules souches

Le traitement par cellules souches est un sujet extrêmement prisé dans la recherche actuelle sur la sclérose en plaques. Plus de 92% des personnes ayant répondu au questionnaire sont atteintes de SEP et leur intérêt a été largement reflété par le plus grand nombre de participants jamais atteint, 886, pour aucun sondage en ligne publié dans MS in focus. Plus de 92% des personnes ayant répondu au questionnaire sont atteintes de SEP et leur intérêt a été largement reflété par le plus grand nombre de participants jamais atteint, 886, pour aucun sondage en ligne publié dans MS in focus.

Conscience et question éthique

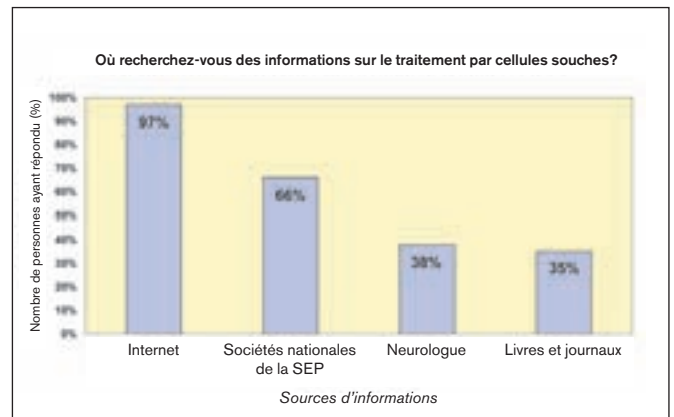
Seuls 6% (50 participants) des personnes ayant répondu ne connaissaient pas les différents types de cellules souches et plus de 92% seraient prêts à envisager la possibilité de suivre un traitement par cellules souches, mais un grand nombre de personnes souhaitait également en savoir plus sur les risques et le degré de sécurité, ou à quel stade la recherche en est actuellement. Les participants étaient très précis sur le type de cellules souches qu'ils accepteraient en traitement. La plupart était peu favorable ou complètement contre l'idée des cellules souches embryonnaires ; toutefois, cette question est perçue par la majorité comme un dilemme éthique et certains continueraient « s'il n'y avait pas d'autre alternative ».

Sources d'informations

Internet est une source d'informations sur la recherche sur les cellules souches très populaire. Une majorité de 97% des personnes ayant répondu a effectué des recherches sur le Web pour trouver des informations ; les deux tiers (66%) se sont également adressés aux Sociétés nationales de la sclérose en plaques. Il est également intéressant de constater que le pourcentage de personnes qui a consulté des livres et des magazines sur la recherche sur les cellules souches (35%) est pratiquement aussi élevé que le pourcentage de personnes (38%) qui sont allées directement chez un neurologue pour obtenir plus d'informations.

La recherche sur les cellules souches dans le futur

Malgré les 91% de personnes qui ont répondu à la question « Pensez-vous que votre Société nationale de



la sclérose en plaques devrait investir des fonds dans la recherche sur les cellules souches? », il reste de nombreuses questions en suspens sur le traitement par cellules souches, l'évaluation des risques, les types de SEP sur lesquels le traitement fonctionne et le degré d'invasivité du traitement.

Conclusion

Globalement, les gens sont relativement conscients de ce type de thérapie, mais leurs connaissances semblent être incohérentes dans le domaine de la recherche sur les cellules souches, la majorité des personnes ayant répondu étant toutefois favorable à la poursuite de la recherche actuelle afin d'en savoir plus sur le traitement par cellules souches d'une manière générale. Un grand nombre de personnes emploie le mot « soigner » dans ses commentaires ; le traitement par cellules souches est considéré sous un angle positif par la plupart des gens comme un traitement futur ou quelque chose qu'ils considéreraient sans aucun doute si leur type de SEP empirait. L'impression et la réceptivité générales sur le développement de la recherche dans ce domaine sont très positives.

Bibliographie



The Stem Cell Site

Ce site fait partie du portail Internet officiel du gouvernement américain et est hébergé par le National Institutes of

Health à l'adresse

<http://stemcells.nih.gov/info/basics>.

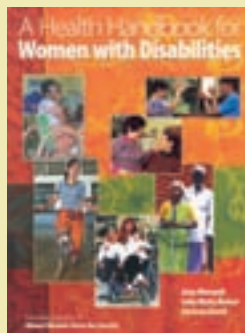
Ce site retiendra l'attention des visiteurs et les informera grâce à son format précis, son index et son système de navigation faciles à suivre. Il aborde des sujets tels que les propriétés uniques de toutes les cellules souches, les cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes et la différence entre les cellules souches embryonnaires et adultes ainsi que les éventuelles utilisations des cellules souches humaines. Ce site est exhaustif et d'une grande aide. Il oriente le visiteur vers d'autres sources d'informations. Il propose un glossaire des termes les plus compliqués, mais la compréhension du texte peut s'avérer difficile pour ceux qui ne s'y connaissent pas déjà en biologie.

Les informations sont vastes et exhaustives et abordent tous les aspects pertinents. Les diagrammes (« dessins ») sont colorés et attirants, mais nécessitent une bonne compréhension de la terminologie pour être interprétés correctement (gardez le glossaire sous la main !). Les profanes les plus motivés, patients et assidus seront en mesure de suivre le contenu et de comprendre les concepts, mais pour la plupart, cette tâche relèvera du défi. Les professionnels de santé devraient s'y retrouver plus facilement, dans la mesure où ils possèdent déjà le bagage scientifique requis dans ce domaine.

Le lien vers les Frequently Asked Questions (FAQ) de la page d'accueil fournit des informations disponibles dans un style plus adapté au grand public. À la page d'accueil, le lien VII. Where can I get more information? permet d'accéder au site de l'université du Wisconsin, lequel est rédigé dans un style plus accessible aux non initiés:

www.news.wisc.edu/packages/stemcells/

Commenté par Nancy Holland, vice-présidente, Clinical Programs, NMSS, États-Unis
Clinical Programs, NMSS, USA.



A Health Handbook for Women with Disabilities

De Jane Maxwell, Julia Watts Belser et Darlena David

Copyright©2007 par Hesperian Foundation, février 2007, ISBN : livre broché 978-0-942364-50-7.

Ce livre est destiné aux millions de femmes souffrant de handicaps dans le monde entier, y compris celles atteintes de troubles de la vision et de l'audition, qui ont des difficultés à marcher, à parler ou qui souffrent d'une déficience en matière d'apprentissage.

Cet ouvrage a pour objectif d'aider les femmes à mieux prendre soin d'elles, mais également d'aider leur famille, amis, travailleurs sanitaires de la communauté et soignants qui les aident à vivre avec leur handicap.

Il se divise en 15 chapitres, dont la santé mentale, les soins à apporter au corps, la sexualité, la planification familiale, les soins à apporter à un bébé, comment vieillir avec un handicap et le soutien aux soignants.

Ce livre offre des explications très claires sur les différents thèmes et situations potentielles. Il est rédigé de manière très directe et contient de nombreuses illustrations, ce qui le rend très facile à lire et à comprendre.

À mon avis, ce livre est très complet et prend en compte tous les aspects importants et toutes les informations qui intéressent les femmes vivant dans ces conditions. Je le conseille vivement comme une excellente entrée en matière à quiconque est concerné ou intéressé par le sujet. J'ai pris beaucoup de plaisir à lire ce livre et je suis sûre que vous trouverez cet ouvrage à la fois plaisant et utile.

www.hesperian.org

Commenté par Maria Marta Castro, membre du PwMSIC pour l'Argentine.

Glossaire des termes utilisés

Astrocytes – également appelés « névroglies » ou cellules gliales (grec pour « colle »), ce sont les cellules étoilées non neuronales du cerveau : elles ont pour fonction de former la barrière hémato-encéphalique, de fournir les nutriments aux tissus nerveux et jouent un rôle dans la réparation et la cicatrisation du cerveau.

Axones – fibres nerveuses, projections des cellules nerveuses, conduisant les impulsions électriques en dehors du corps cellulaire du neurone (soma).

Biomarqueur – substance utilisée comme indicateur d'un état biologique ; il peut s'agir de n'importe quel type de molécule indiquant l'existence (passée ou présente) d'organismes vivants.

Cytokines – groupe de protéines et de peptides utilisés dans les organismes comme composés de signalisation.

Endogène – à l'intérieur du corps.

Exogène – en dehors du corps.

Encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) – modèle animal des maladies de démyélinisation du système nerveux central (SNC) humain, dont la sclérose en plaques.

Expression du canal ionique – les canaux ioniques sont des protéines qui jouent le rôle de conducteurs, permettant ainsi aux ions hydrophiles de traverser la barrière lipidique des membranes cellulaires pour atteindre le cytoplasme aqueux d'une cellule. Une fois ici, les ions permettent le développement des processus physiologiques fondamentaux tels que la croissance, la

reproduction et la contraction des muscles.

Hématopoïèse – formation de cellules sanguines ; les cellules souches hématopoïétiques constituent le point de départ de tous les composants cellulaires.

Histologie – étude anatomique de la structure microscopique des tissus animaux et végétaux ; étude microscopique des tissus.

In vitro – dans un tube en verre ; dans une éprouvette ; ou réalisation d'une expérience dans un environnement contrôlé, en dehors d'un corps vivant.

In vivo – dans un organisme vivant.

Mésenchymateux – se dit des cellules souches multipotentes.

Mesenchymal – multipotent stem cells.

Multipotent – capacité d'une cellule à se transformer en différents types de cellules ; les cellules hématopoïétiques multipotentes peuvent se transformer en n'importe quel type de cellule dans le système sanguin.

Oligodendrocytes – communément appelés « névroglies », il s'agit de cellules non neuronales dont la principale fonction est la myélinisation des axones dans le système nerveux central.

Réaction du greffon contre l'hôte – complication courante de la transplantation de moelle osseuse entre des individus génétiquement différents (allogéniques). Les cellules immunitaires fonctionnelles de la moelle transplantée identifient le receveur comme étant « étranger », mettant alors en place une attaque immunologique.

MS *in focus*



multiple sclerosis
international federation

Skyline House
200 Union Street
Londres
SE1 0LX
Royaume-Uni

Téléphone: +44 (0) 20 7620 1911
Télécopie: +44 (0) 20 7620 1922
www.msif.org
info@msif.org

La MSIF est une organisation caritative et une société à responsabilité limitée par garantie, enregistrée en Angleterre et au Pays de Galles. Numéro de société: 5088553. Numéro de l'association caritative reconnue par l'État: 1105321.

Inscriptions

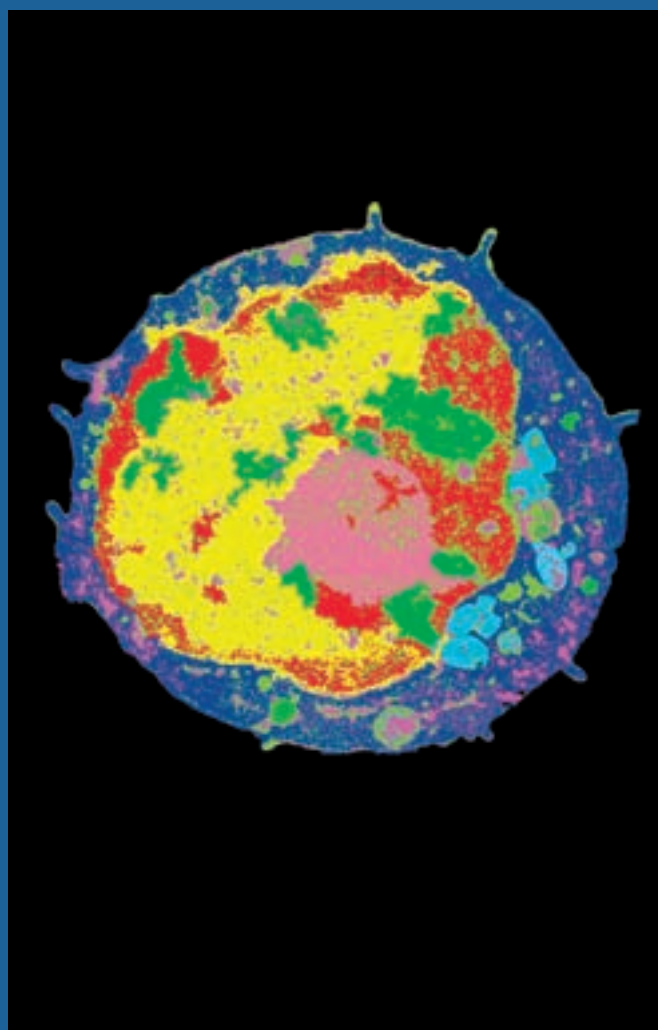
La Fédération internationale de la sclérose en plaques publie la revue **MS in focus** deux fois par an. Cette revue dispose d'un comité de rédaction interculturel international, elle est rédigée dans un langage accessible et l'inscription est gratuite. La revue MS in focus est à la disposition de tous/toutes ceux/celles qui sont atteints par la SEP dans le monde entier. Pour vous inscrire, connectez-vous sur www.msif.org.

Les numéros précédents sont disponibles sur papier ou à télécharger sur notre site Web:

- | | |
|-----------|--|
| Numéro 1 | Fatigue |
| Numéro 2 | Les problèmes vésicaux |
| Numéro 3 | La famille |
| Numéro 4 | Émotions et cognition |
| Numéro 5 | Vivre sainement |
| Numéro 6 | Intimité et sexualité |
| Numéro 7 | Rééducation |
| Numéro 8 | La génétique et les aspects héréditaires de la SEP |
| Numéro 9 | Les soins et la SEP |
| Numéro 10 | La douleur et la SEP |

Remerciements

La MSIF voudrait remercier Merck Serono pour son soutien sans restriction qui a rendu possible la publication de **MS in focus**.



Merck Serono est la division du groupe Merck KGaA spécialisée dans les médicaments de prescription innovants dont les produits sont disponibles dans plus de 150 pays à travers le monde. Cela fait plus de dix ans que nous sommes actifs dans la lutte contre la SEP. Au moyen de la pharmacogénomique, nous sommes actifs

dans la recherche visant à comprendre la base génétique de la SEP. Merck Serono a un engagement à long terme envers les personnes atteintes de SEP. Nous faisons des efforts constants de recherche et de découverte afin de trouver de nouvelles thérapies et nous l'espérons, un jour, une cure.