

Investissements records dans la recherche

La Société de la SP verse 4,5 millions de dollars additionnels à son programme de recherche ; La Fondation pour la recherche scientifique sur la SP subventionne deux projets innovateurs totalisant 7,4 millions de dollars.

En 2004, la Société canadienne de la sclérose en plaques et la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP, organisme affilié, ont affecté la somme sans précédent de 11,9 millions de dollars à des bourses et des subventions de recherche.

Ces études visent principalement à découvrir la cause de la SP chez l'enfant et l'adulte, à réparer la myéline détériorée par cette maladie et à contrer les poussées de SP.

En mars dernier, la Société de la SP approuvait 13 nouveaux projets de recherche s'échelonnant sur des périodes allant jusqu'à trois ans et 50 bourses de recherche attribuées à de jeunes chercheurs prometteurs : un investissement total de 4,5 millions, soit 1 million de plus que la somme versée en 2003. Le budget annuel de recherche de la Société se situe entre 5 millions et 6 millions, grâce au généreux soutien des donateurs d'un bout à l'autre du Canada.

En mai, la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP annonçait le versement de 7,4 millions à deux études coopératives innovatrices. La première porte sur le développement de la SP pédiatrique et vise à en déterminer la cause et à évaluer le risque de développer la SP après une première poussée. La deuxième constitue le quatrième volet de l'Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP qui, depuis son lancement en 1993, a permis de savoir qui est à risque d'avoir la SP et pourquoi.

Ces investissements reflètent la force de notre programme de recherche et la générosité des donateurs canadiens. Nos efforts ont des répercussions dans le monde entier. Et tout cela est possible, grâce à nos donateurs individuels, les entreprises partenaires de la Société et nos sections locales qui recueillent des fonds dans leur collectivité.

Table des matières

<i>Myéline : réparation des lésions</i>	2
<i>Immunologie : élimination des poussées</i>	9
<i>IRM : une fenêtre sur la SP</i>	18
<i>Recherche en sciences de la santé :</i>	
<i>meilleure prise en charge de la SP</i>	21
<i>La collaboration porte fruit</i>	23
<i>Remyélinisation dans la SP</i>	24
<i>Susceptibilité génétique</i>	24
<i>Greffe de moelle osseuse</i>	26
<i>Apparition de la SP chez les enfants</i>	27
<i>Programmes visant à attirer les jeunes talents</i>	28
<i>Glossaire</i>	33

Myéline : réparation des lésions

Qu'est-ce qui permet à l'organisme de propager l'influx nerveux en utilisant le moins d'espace et d'énergie possible ? La gaine de myéline. Cette protéine essentielle entoure les fibres nerveuses (axones), tout comme la gaine qui recouvre les fils électriques. Sans elle, la moelle épinière humaine devrait compter plusieurs mètres de largeur et consommerait une quantité d'énergie phénoménale pour faire son travail. La structure de la myéline est complexe. En effet, elle est constituée de couches de lipides (gras) et de protéines, formant une gaine compacte qui est détériorée par la SP. Les oligodendrocytes, cellules productrices de myéline, ne parviennent pas à la reconstituer aussi rapidement qu'elle se détériore.

Résultat : les fibres nerveuses démyélinisées ont de la difficulté à transmettre leurs signaux et leurs lésions sont souvent irréversibles.

Les plaques caractéristiques de la SP correspondent aux « cicatrices » laissées par les poussées de SP.

La recherche sur la SP vise un seul but : prévenir ou, à tout le moins, ralentir la destruction de la myéline dans le système nerveux central. Les chercheurs tentent de comprendre les mécanismes de production de la myéline par des cellules spécialisées, ainsi que le processus d'enroulement complexe des cellules autour de l'axone. De nombreuses questions restent toujours sans réponse, par exemple : Quels gènes participent à la myélinisation ? Quelles interactions entre les cellules productrices de myéline et les fibres nerveuses favorisent la remyélinisation ? Quelles sont les communications cellulaires qui contribuent à la régénération de la myéline ? Quels facteurs et traitements stimulent la régénération de la myéline.

Les chercheurs adoptent toutes sortes d'approches : cultures cellulaires, étude de protéines et de gènes, étude du modèle animal de la SP et essais cliniques. Lorsque

les processus de myélinisation et de remyélinisation seront mieux compris, ils pourront tenter de mettre au point des traitements capables de contrer les effets de la détérioration de la myéline, dont la portée s'avère considérable.

Guillermina Almazan, Ph.D., et Walter Mushynski, Ph.D.
Université McGill
241 770 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

Transactivation des voies émettrices de signaux et expression du gène dans les neurones sensoriels et leurs cellules myélinisantes : rôle des protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAPK)

L'architecture de la myéline est à la base d'une propagation efficace de l'influx nerveux. Dans la SP, on observe un nombre croissant de fibres nerveuses dépourvues de leur gaine de myéline dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique. Ce phénomène altère sérieusement le fonctionnement des axones. La détérioration de la myéline va souvent de pair avec la détérioration irréversible des axones, aggravant ainsi les problèmes des personnes atteintes de SP.

D^{rs} Almazan et Mushynski espèrent résoudre certains de ces problèmes en continuant de chercher des moyens d'empêcher la détérioration de la gaine de myéline des axones. Ils savent qu'une sorte de communication bidirectionnelle est établie entre les axones et les cellules productrices de myéline (oligodendrocytes et cellules de Schwann). Par ailleurs, ils viennent de découvrir que la protéine p38, membre de la famille des MAPK, joue un rôle dans cette communication qui aboutit à l'enroulement de la myéline autour de l'axone. Ils cherchent maintenant à mieux comprendre le fonctionnement de cette protéine et celle

de deux autres membres de cette famille, soit les ERK et les JNK.

Si les chercheurs parviennent à identifier les signaux permettant aux axones de conserver leur gaine de myéline, ils pourront ensuite essayer de comprendre les dérèglements que la SP provoque dans ces signaux. Partant de là, ils pourront élaborer des traitements capables de rétablir une communication normale entre les axones et les cellules productrices de myéline, chez les personnes atteintes de SP.

Joan Boggs, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades, Toronto
283 368 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Interactions entre, d'une part, les oligodendrocytes et les protéines de la gaine de myéline et, d'autre part, le cytosquelette et les glycosphingolipides

Les oligodendrocytes maintiennent la gaine de myéline en enroulant leur membrane externe, remplie de cette substance, autour des axones. Chez les personnes ayant la SP, cette gaine constituée de protéines et de lipides est détériorée et les oligodendrocytes ne parviennent pas à la réparer complètement. D^{re} Boggs aborde ce problème en étudiant les communications entre les protéines de la membrane des oligodendrocytes, qui assurent l'intégrité de la gaine de myéline.

D^{re} Boggs croit que les glycosphingolipides (gras contenant des sucres) et les principales protéines de la myéline (MBP, MAG et PLP) sont les premiers à recevoir les messages assurant le maintien de l'intégrité de la myéline, provenant de l'extérieur des oligodendrocytes. Elle pense que les glycosphingolipides et les principales protéines de la myéline passent les messages à une variété de protéines à l'intérieur des oligodendrocytes, puis les

transmettent au noyau de l'oligodendrocyte où la décision sera prise quant à ce qu'il faut en faire. Pour éprouver ces hypothèses, D^{re} Boggs a mis au point une membrane artificielle contenant des glycosphingolipides et les principales protéines de la myéline. Ces membranes peuvent être mises en présence d'oligodendrocytes cultivés en laboratoire pour évaluer leur capacité respective à transmettre les messages assurant le maintien de l'intégrité de la myéline, entre les protéines, d'une part, et entre les protéines et les glycosphingolipides, d'autre part.

Les mécanismes de transmission de messages aussi importants entre les protéines de l'oligodendrocyte et les glycosphingolipides doivent être élucidés avant que les chercheurs puissent réparer la myéline et mettre fin à la détérioration des fibres nerveuses dans la SP.

George Harauz, Ph.D.
Université de Guelph
171 394 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Interactions entre la protéine basique de la myéline (MBP) et les protéines à domaine SH3 dans les voies de signalisation durant la remyélinisation : effets des modifications post-translationnelles et du traitement par l'interféron associé à la vitamine B₁₂

La forme chronique de la SP se caractérise par des périodes où la gaine de myéline des fibres nerveuses est détériorée (démyélinisation), puis partiellement régénérée (remyélinisation). La protéine basique de la myéline (MBP), principale composante de cette gaine, joue un rôle clé dans ces dérèglements neurologiques. Des formes altérées de cette protéine abîment la gaine de myéline et se révèlent souvent de bonnes indicatrices de la gravité de la maladie.

D^r Harauz évalue les effets des changements qui surviennent durant le processus de formation de la MBP sur le fonctionnement de celle-ci. L'un de ces changements, appelé méthylation, pourrait promouvoir la remyélinisation en favorisant la communication entre la MBP et les protéines émettrices de signaux. Une fois éclairé sur le sujet, D^r Harauz tentera de voir si les traitements actuels tels que l'interféron bêta associé à la vitamine B₁₂ peuvent rétablir le fonctionnement normal de la MBP en accroissant son pouvoir de méthylation.

Ces travaux sont doublement utiles. En effet, ils nous renseignent non seulement sur le rôle de la MBP dans la SP, mais également sur le mode d'action des traitements actuels de cette maladie. Mis en commun, les résultats de cette étude permettront d'élaborer de meilleurs traitements pour les personnes atteintes de SP.

Timothy Kennedy, Ph.D.
Institut Neurologique de Montréal
198 920 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Fonction de la nétrine dans le développement des interactions axone-oligodendrocyte

La victoire contre la SP doit passer par une meilleure compréhension du processus de fabrication de la myéline par les oligodendrocytes. D^r Kennedy étudie donc une protéine, la nétrine-1, et son récepteur (DCC). Les nétrines favorisent le prolongement des fibres nerveuses et s'avèrent essentielles au bon fonctionnement du système nerveux. D^r Kennedy cherche à comprendre comment la nétrine-1 et le DCC aident les oligodendrocytes à devenir adultes et à fabriquer de la myéline dans le système nerveux central chez l'adulte.

D^r Kennedy a montré que, dans le SNC de l'embryon, la nétrine-1 et son récepteur

dirigent les jeunes oligodendrocytes dans leur migration vers le lieu où ils doivent se rendre. Des travaux subventionnés par la Société de la SP lui ont aussi permis de montrer que, chez le rat adulte, la nétrine-1 et le DCC sont fabriqués par les oligodendrocytes qui enroulent la myéline, par couches, autour des fibres nerveuses. D^r Kennedy a signalé que la nétrine-1 est élaborée par diverses classes de neurones ainsi que par les oligodendrocytes, dans la moelle épinière du rat et de la souris adultes. Dans l'étude en cours, il se sert de modèles murins (souris) pour scruter le rôle de la nétrine-1 et du DCC dans la migration des oligodendrocytes et l'interaction de ceux-ci avec les fibres nerveuses.

Ces travaux pourraient nous éclairer sur le processus de migration des oligodendrocytes et sur les mécanismes par lesquels ils fabriquent la myéline et l'enroulent autour des fibres nerveuses. De tels renseignements pourraient permettre d'élaborer de nouveaux traitements stimulant la remyélinisation chez les personnes atteintes de SP.

Rashmi Kothary, Ph.D.
Hôpital Général d'Ottawa
178 960 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Rôle de l'intégrine bêta-1 dans le processus de myélinisation du SNC

Pour qu'un traitement de la SP soit efficace, il doit non seulement empêcher la détérioration de la myéline, mais aussi favoriser la régénération de cette substance dans les endroits lésés. Il va sans dire qu'une meilleure compréhension du mécanisme d'enroulement de la myéline autour des fibres nerveuses du SNC par les oligodendrocytes aidera les chercheurs à atteindre ce but.

D^r Kothary étudie l'intégrine bêta-1, protéine élaborant la membrane cellulaire de l'oligodendrocyte. Cette intégrine agit comme un standard téléphonique relayant les messages destinés aux oligodendrocytes et les messages envoyés par ceux-ci. Ces messages, ou signaux, bidirectionnels permettent aux oligodendrocytes d'enrouler efficacement la myéline autour des fibres nerveuses. Pour ses travaux, D^r Kothary a créé une souris transgénique qui fabrique des types anormaux d'intégrine bêta-1 dans les oligodendrocytes. Cette méthode lui permettra de voir ce qui provoque la rupture des communications qui permettent aux oligodendrocytes de faire leur travail.

Le but à long terme de cette étude est de manipuler l'intégrine bêta-1 de façon à freiner la destruction de la myéline et à stimuler la régénération de celle-ci chez les personnes atteintes de SP.

Mario Moscarello, Ph.D.
Fabrizio Mastronardi, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades, Toronto
177 730 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)

La vitamine B₁₂ associée à un autre traitement induit la remyélinisation

La SP se caractérise par la détérioration par plaques de la gaine de myéline qui recouvre les fibres nerveuses. Lorsque la myéline n'est pas bien réparée, les symptômes de SP apparaissent. Pour être efficace, un traitement doit donc contrer le processus de détérioration et réparer la myéline. Ce travail est habituellement effectué par des cellules appelées « oligodendrocytes ».

Des travaux antérieurs, subventionnés par la Société de la SP, ont convaincu ces chercheurs que l'association de vitamine B₁₂ et d'interféron bêta pourrait produire la double action espérée, à savoir, contrer la détérioration et réparer la myéline. Ce

traitement a d'ailleurs arrêter la déperdition de myéline, atténuer les signes cliniques de la maladie et favoriser un fonctionnement quasi normal chez les souris atteintes d'une maladie semblable à la SP (souris transgénique DM20 et souris atteinte d'EAE chronique et grave). D^{rs} Moscarello et Mastronardi ont obtenu des résultats cliniques similaires en associant la vitamine B₁₂ au paclitaxel, médicament anti-cancer bien connu. Ils ont aussi constaté que l'association de vitamine B₁₂ et d'interféron bêta modifiait les niveaux de Notch-1, Jagged-1 et Sonic hedgehog. Ces molécules favorisent la maturation des oligodendrocytes, cellules productrices de myéline.

Le renouvellement de cette subvention permettra d'étudier les interactions entre la vitamine B₁₂ et d'autres médicaments, qui atténuent les symptômes cliniques d'une maladie semblable à la SP. Les chercheurs espèrent que leurs travaux sur les souris seront applicables aux humains et permettront d'améliorer le tableau clinique de la SP.

Aperçu des engagements financiers pour la recherche sur la SP

Total des projets de recherche subventionnés par la Société	33
Total des vastes études coopératives subventionnées par la Fondation	4
Total des bourses octroyées par la Société	48
Bourses de perfectionnement D ^r Donald Paty	5
Bourses d'études postdoctorales	15
Bourses de stagiaires de recherche	28
Total des subventions de recherche pilote de la Fondation	9

(97 % des projets de recherche subventionnés par la Société s'échelonnent sur plusieurs années.

100 % des études coopératives subventionnées par la Fondation sont pluriannuelles.)

Adil Nazarili, Ph.D.
Université de la Saskatchewan
65 506 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2005)

Expression des gènes de la boîte homéotique (Hox) dans les cellules myélinisantes *in vitro* et *in vivo*

Les cellules olfactives engainantes et les oligodendrocytes sont à l'origine de l'enroulement de la myéline autour des fibres nerveuses dans le système nerveux central (SNC). Ces deux types de cellules sont soumises à un processus dit « de différenciation » qui leur permet de passer de l'état immature (dans lequel elles ne peuvent myéliniser les fibres nerveuses) à l'état mature (dans lequel elles peuvent y parvenir). À l'heure actuelle, on sait peu de choses sur ce qui contrôle le processus de maturation de ces cellules et sur ce qui les rend pleinement fonctionnelles.

D^r Nazarali cherche depuis deux ans à combler le manque d'informations dans ce domaine, grâce au soutien de la Société de la SP. Il a fait des progrès remarquables dans l'étude des liens entre les gènes Hox et la différenciation des cellules olfactives engainantes. Ces gènes codent la synthèse de protéines qui se lient à l'ADN et influent sur l'activité génétique. D^r Nazarali est le premier à avoir montré que les gènes *Hoxa2* et *Hoxb4* sont produits par les cellules olfactives engainantes et les oligodendrocytes. Selon ses observations, il est fort probable que le *Hoxa2* participe à la myélinisation. À l'aide des méthodes améliorées qu'il a conçues pour isoler et cultiver les cellules olfactives engainantes et les oligodendrocytes de la souris, il continue de scruter les liens entre les gènes Hox et la maturation des cellules olfactives engainantes et des oligodendrocytes.

Découvrir ce qui favorise la maturation de ces cellules pour qu'elles puissent myéliniser les fibres nerveuses, en particulier les fibres

détériorées, pourrait grandement contribuer à la mise au point de traitements capables de réparer les lésions cérébrales dans la SP.

Alan Peterson, Ph.D.
Université McGill
229 020 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)

Régulation des gènes de l'oligodendrocyte

Chez les personnes ayant la SP, les fibres nerveuses cérébrales démyélinisées ne sont pas souvent réparées, malgré la présence d'oligodendrocytes (cellules productrices de myéline) qui ont la capacité de le faire. D^r Peterson cherche une solution à ce problème par l'étude des molécules contrôlant la formation, le maintien et la réparation de la myéline.

Les progrès de la technologie réalisés depuis la dernière période de subvention ont permis à l'équipe de chercheurs de mieux centrer leurs efforts dans leur étude sur la protéine basique de la myéline (PBM). En comparant le génome humain au génome murin (souris), ces derniers ont découvert l'existence d'un système régulateur, composé de plus de 1 000 séquences d'ADN (ordre relatif des paires de bases), qui contrôle l'« interrupteur » du gène de la PBM. Curieusement, les parties de ce système ne sont pas toutes utilisées également dans le développement ou la maturation du système nerveux. Par exemple, les parties régulatrices contrôlant la régénération de la myéline sont différentes de celles qui participent au développement du système nerveux. Avec cette nouvelle subvention, les chercheurs se pencheront sur les 1 000 séquences d'ADN pour repérer les protéines interagissantes, participant à la production normale de la PBM.

La mise au point de nouveaux traitements favorisant le maintien et la réparation de la myéline devrait être possible, une fois connus les mécanismes de contrôle régulant la formation, le maintien et la réparation de la myéline.

Christopher Power, M.D.
Université de Calgary
240 000 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

Régulation immunitaire facilitée par le récepteur de la purine dans la sclérose en plaques

L'inflammation du système nerveux central (SNC) dans la sclérose en plaques entraîne une détérioration de la gaine de myéline des fibres nerveuses et de ces fibres elles-mêmes, ainsi que des incapacités physiques chez les personnes touchées. D^r Power s'attaque à ces problèmes en étudiant le récepteur A1 de l'adénosine qu'il a récemment associé à l'inflammation cérébrale chez les personnes atteintes de SP.

Des récepteurs A1 de l'adénosine sont présents à la surface des macrophages du sang et du cerveau. Ils se lient à l'adénosine, connue pour ses propriétés protectrices contre certaines maladies neurologiques. Les précédents travaux de D^r Power ont montré que le nombre et le niveau de fonctionnement des récepteurs A1 de l'adénosine étaient inférieurs à la normale chez les personnes atteintes de SP. Il tente actuellement de comprendre la relation entre la détérioration observée dans la SP et la diminution du nombre de récepteurs A1 de l'adénosine. Son étude portera sur des souris dépourvues de récepteurs A1 de l'adénosine, ainsi que sur des échantillons de sang et de tissu cérébral de personnes atteintes de SP. Elle devrait lui permettre de voir si la détérioration causée par la SP est liée à la diminution du nombre de récepteurs A1 de l'adénosine.

Ces recherches pourraient aboutir à l'élaboration de nouveaux traitements capables de tirer profit de l'effet protecteur des récepteurs A1 de l'adénosine. De tels traitements pourraient en définitive atténuer la détérioration causée par l'inflammation du SNC chez les personnes atteintes de SP.

Stéphane Richard, Ph.D.
Institut de recherche Lady Davis, Hôpital Général Juif, Montréal
291 630 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

Rôle de la protéine *quaking* dans la physiologie de l'oligodendrocyte

La souris *quaking viable* tire son nom du fait qu'elle porte des protéines *quaking* défectueuses provoquant un tremblement (quake) qui se manifeste de 10 à 12 jours après sa naissance. La cause de ces tremblements semblables aux tremblements observés dans la SP demeure inconnue, mais on sait que les cellules productrices de myéline (oligodendrocytes) chez ces souris sont anormales.

D^r Richard poursuit ses travaux sur le rôle de divers types de protéines *quaking* dans le développement normal des oligodendrocytes. Ces protéines vivent dans le noyau ou le cytoplasme de la cellule ou dans les deux. La mort ou la survie de la cellule dépend du nombre de ces protéines dans chacune de ces deux endroits. D^r Richard a récemment montré qu'un excès de protéines *quaking* dans le cytoplasme provoque la mort des oligodendrocytes. Ce chercheur est le premier à avoir montré que les protéines *quaking* transportent, du noyau au cytoplasme de l'oligodendrocyte, les instructions sur la fabrication de la myéline. Dans ses prochains travaux sur la souris *quaking viable*, D^r Richard veut montrer que les protéines *quaking* anormales entraînent la formation d'oligodendrocytes anormaux

qui ne peuvent recouvrir que partiellement les fibres nerveuses de myéline.

Même s'ils ne touchent pas encore les patients, ces travaux de laboratoire ont révélé un lien direct entre la myélinisation et les protéines *quaking*. Il s'agit maintenant de voir si les protéines des personnes atteintes de SP présentent les mêmes anomalies. Le cas échéant, les chercheurs disposeront de meilleurs outils pour mettre au point des traitements capables de restaurer la fonction des oligodendrocytes chez les personnes atteintes de SP.

Valerie Anne Wallace, Ph.D.
Institut de recherche en santé d'Ottawa
74 746 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)
(Bénéficie également d'une subvention des Instituts pour la recherche en santé du Canada)

Rôle des morphogènes dérivés des neurones dans le développement du nerf optique

L'un des buts principaux du traitement de la SP est de favoriser la formation de nouvelle myéline (remyélinisation) sur les lésions du système nerveux central. Chez la majorité des personnes atteintes de SP, ce processus de réparation essentiel n'est jamais achevé et, à l'heure actuelle, aucun traitement ne peut réparer complètement les zones détériorées. Il semble de plus en plus évident que les morphogènes (stimulateurs de croissance) peuvent favoriser les communications intercellulaires qui contribuent à une remyélinisation efficace des fibres lésées.

D^{re} Wallace scrute les communications entre les axones et les astrocytes (cellules de soutien) intervenant au cours du développement du nerf optique chez le rat. Les messages provenant des axones stimulent le développement des astrocytes, et D^{re} Wallace est la première à avoir

montré qu'un morphogène, le Sonic hedgehog, sert d'intermédiaire dans la transmission des signaux. Il serait important de comprendre comment cette substance accomplit cela, étant donné que les astrocytes jouent un rôle primordial dans le processus de remyélinisation. En effet, ils élaborent les protéines messagères qui participent au développement des oligodendrocytes (cellules assurant la formation et le maintien de la myéline). Des messages incomplets de la part des astrocytes pourraient être à l'origine de la piètre qualité de la remyélinisation des axones. Le but à long terme de D^{re} Wallace est de décortiquer le fonctionnement du Sonic hedgehog, d'identifier les cibles de ce morphogène et de comprendre comment il parvient aux neurones.

Une meilleure compréhension des mécanismes par lesquels les morphogènes favorisent les communications entre les nerfs, les astrocytes et les oligodendrocytes pourrait déboucher sur de nouveaux moyens de stimuler la remyélinisation des fibres nerveuses détériorées par la SP.

V. Wee Yong, Ph.D.
Université de Calgary
352 500 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2007)

Rôle bénéfique des métalloprotéinases matricielles dans la formation de la myéline

La gaine de myéline est formée par les membranes longues, effilées et remplies de myéline des oligodendrocytes. Si ce processus vital pouvait être stimulé et si la survie des oligodendrocytes pouvait être assurée, la détérioration de la myéline pourrait être arrêtée ou freinée dans la SP. D^r Yong cherche des moyens de favoriser la survie et le bon fonctionnement des oligodendrocytes, et se concentre sur les

métalloprotéinases matricielles (MMP). Les MMP sont tout indiquées pour promouvoir la régénération de la myéline, car elles aident les oligodendrocytes à se développer et à enrouler leurs membranes remplies de myéline autour des fibres nerveuses.

Dans des travaux subventionnés par la Société de la SP au cours de la dernière période de subvention, D^r Yong a découvert que les astrocytes (cellules de soutien dans le cerveau) interagissent directement avec des protéines à la surface des oligodendrocytes, leur envoyant des signaux qui favorisent leur survie. Il a aussi montré que la MMP-9 est élaborée au site de la lésion au cours de la régénération de la myéline chez la souris, et que les niveaux de MMP-12 sont accrus dans les oligodendrocytes humains, au stade d'extension des prolongements. Chez certaines souris, une diminution de MMP-9 et de MMP-12 nuit à la formation de la myéline. Le renouvellement de cette subvention permettra à D^r Yong d'approfondir l'étude sur le rôle de la MMP-9 et de la MMP-12 dans la formation de la myéline. Certains traitements de la SP sont conçus pour inhiber certaines MMP qui favorisent la pénétration dans le cerveau de lymphocytes à l'origine de l'inflammation observée dans la SP. D^r Yong tentera de voir si l'inhibition continue de l'activité des MMP par de tels traitements a vraiment des effets négatifs sur la formation de la myéline à long terme.

Cette étude peut aboutir à de nouveaux traitements à base de MMP qui aideraient à réparer la gaine de myéline et à favoriser le rétablissement des personnes atteintes de SP.



Immunologie : élimination des poussées

Les cellules du système immunitaire sont toujours prêtes à défendre l'organisme contre les envahisseurs étrangers, tels les virus, les bactéries etc. On se demande donc pourquoi – dans la SP – elles tournent leurs armes destructrices contre la myéline et les cellules qui fabriquent cette substance. Certains chercheurs croient que des fragments d'agents infectieux peuvent agir comme catalyseurs et « déclencher » l'attaque du système immunitaire chez des personnes prédisposées. Les chercheurs ont donné le nom d'« auto-immunité » au dérèglement du système immunitaire qui l'amène à s'attaquer à son hôte comme il s'attaquerait à une infection.

Bien que les chercheurs ne cessent d'approfondir leurs connaissances, il leur reste encore beaucoup à apprendre sur l'attaque immunitaire dans la sclérose en plaques. Une grande partie de leurs travaux porte sur : 1) la définition du rôle des divers intervenants (lymphocytes T, lymphocytes B, macrophages, etc.), 2) la détermination des communications intercellulaires qui aboutissent à la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE – sang-

cerveau), 3) la compréhension des raisons et des mécanismes qui amènent des cellules habituellement protectrices à détériorer la BHE et à s'attaquer à la myéline et 4) l'identification des caractéristiques de l'attaque immunitaire, variables d'une personne à l'autre.

Les études sur les effets des traitements immunitaires potentiels et existants, dans le but de les adapter aux diverses formes de SP, revêtent également une grande importance. Leurs résultats permettront de compléter le casse-tête immunologique de la SP. Et à mesure que les morceaux se mettront en place, les chercheurs seront de plus en plus capables d'élaborer des traitements nouveaux et améliorés, aptes à rétablir le bon fonctionnement du système immunitaire.

Jack Antel, M.D.
Université McGill, Institut Neurologique de Montréal
306 000 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2007)

Réponse immunitaire générale dans la sclérose en plaques et effets des traitements

Dans la SP, la détérioration du système nerveux central est causée par des cellules immunitaires, appelées lymphocytes, qui traversent les membranes des vaisseaux sanguins et pénètrent dans le cerveau en passant au travers de la barrière sang-cerveau (hémato-encéphalique - BHE). Constituée de cellules endothéliales, cette barrière habituellement étanche empêche ces cellules de se faufiler jusqu'au cerveau. D^r Antel a mis au point un modèle expérimental de BHE pour voir comment les dangereux lymphocytes parviennent à la traverser.

Au cours de la dernière période de subvention, D^r Antel a montré, à l'aide de son modèle de BHE, que la microglie (cellules immunitaires) produit des facteurs favorisant l'étanchéité de la BHE. Il a aussi constaté que les lymphocytes des personnes chez qui la SP est active traversaient la BHE plus rapidement que ceux des personnes chez qui la SP était inactive. Ses travaux actuels portent sur les mécanismes par lesquels les interactions entre les lymphocytes et les cellules endothéliales de la BHE modifient le fonctionnement de ces types de cellules et favorisent la progression de la SP. D^r Antel poursuit également ses recherches sur l'interféron bêta et sur la capacité de celui-ci à altérer les cellules T qui, de leur côté, peuvent avoir des effets positifs et des effets négatifs sur les cellules endothéliales de la BHE.

Ces études devraient nous éclairer sur ce qui permet aux lymphocytes de traverser la BHE. Elles pourraient aussi aboutir à la détermination des aspects particuliers des interactions entre les lymphocytes et les cellules endothéliales que pourraient cibler de nouveaux traitements pour les personnes atteintes de SP.

Jack Antel, M.D. et Amit Bar-Or, M.D.
Université McGill, Institut Neurologique de Montréal
180 000 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)

Étude de la microglie en tant que régulateur et effecteur de la réponse immunitaire dans le système nerveux central

La SP se manifeste généralement d'emblée par une évolution cyclique (poussées-rémissions), qui se transforme avec le temps en une forme plus progressive. D^{rs} Antel et Bar-Or croient que les cellules immunitaires d'avant-garde, à savoir la microglie et les monocytes, jouent un rôle de premier plan dans chacune des

phases de la maladie. La microglie est formée de cellules cérébrales constituant la première ligne de défense contre les envahisseurs. Les monocytes migrent du sang vers le cerveau et sont présents dans les lésions actives de SP. Ces deux types de cellules « englobent » les débris cellulaires et stimulent les réponses immunitaires. Les chercheurs pensent que la microglie et les monocytes contribuent à la détérioration et à la réparation du tissu cérébral dans la SP.

Pour leurs travaux, D^{rs} Antel et Bar-Or se servent de tissu du système nerveux central humain comme source de microglie. Les monocytes et d'autres cellules immunitaires liés à la SP proviennent du sang périphérique de volontaires et de personnes atteintes de SP, dont certaines suivent un traitement immunomodulateur. Les chercheurs ont créé des conditions semblables à celles de la SP dans des cultures cellulaires pour tester un certain nombre de processus intervenant dans la progression de la maladie. Ils tentent en tout premier lieu de comprendre les effets sur la microglie et sur les monocytes des signaux provenant des cellules immunitaires, des oligodendrocytes (cellules productrices de myéline) et de la myéline. Ils étudieront ensuite les mécanismes par lesquels les récepteurs de la microglie et des monocytes dirigent les réponses de ces deux types de cellules.

Ces travaux devraient aboutir à une meilleure compréhension de la SP et à des traitements capables de contrer les mécanismes de destruction de la microglie et des monocytes et de stimuler les mécanismes de réparation de ces cellules.

Amit Bar-Or, M.D.

Université McGill, Institut Neurologique de Montréal

44 679 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

(Bénéficie également d'une subvention des Instituts pour la recherche en santé du Canada)

Sous-classes de cellules B humaines : propriétés de régulation immunitaire et rôle dans la sclérose en plaques

La majeure partie de la recherche sur la SP effectuée jusqu'ici a surtout porté sur les mécanismes de détérioration du système nerveux central par les cellules T du système immunitaire. Il appert qu'un autre type de cellules immunitaires, les cellules B, jouent également un rôle dans cette détérioration. Ces cellules protègent habituellement l'organisme en fabriquant des anticorps pour combattre l'infection. Par contre, elles peuvent être très nuisibles à certaines personnes atteintes de SP.

D^r Bar-Or a récemment découvert que les cellules B dites « à mémoire » (vie longue), pouvaient amener les lymphocytes T à fabriquer une grande quantité d'anticorps. Il a aussi constaté que le nombre de ce type particulier de cellules B était plus élevé que la normale dans la forme progressive de SP. L'analyse d'échantillons de sang et de liquide céphalo-rachidien de personnes ayant la SP et de personnes bien portantes lui permettra de voir lesquelles sont le plus prédisposées à présenter ce type de cellules B. Il tentera aussi de voir si les cellules B à mémoire peuvent fabriquer des anticorps contre la myéline et comment elles activent les lymphocytes T. D^r Bar-Or aimerait aussi savoir comment ces cellules parviennent à traverser la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau).

Les travaux de Dr Bar-Or contribueront à jeter les bases de nouveaux traitements conçus spécialement pour les personnes les plus sujettes au développement de ces cellules B destructives.

Samuel David, Ph.D.
Université McGill, Montréal
239 921 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2007)

Pathogenèse et traitement de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale chronique

La SP est une maladie inflammatoire du système nerveux central (SNC), pouvant entraîner une déperdition de myéline, une perte sensorielle, voire la paralysie. Son évolution varie d'une personne à l'autre et peut prendre une forme cyclique (poussées-rémissions) ou chronique (progressive). Bien que de nombreux facteurs puissent déclencher la SP chez les personnes vulnérables, ceux qui favorisent l'inflammation et la détérioration de la myéline s'avèrent de bons sujets d'étude. C'est pourquoi D^r David s'intéresse à l'enzyme PLA₂ dont les sous-produits peuvent détruire la myéline et provoquer de l'inflammation.

Les travaux de D^r David ont porté sur des souris qui développent une maladie semblable à la SP : l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Il a fait des progrès remarquables au cours de sa dernière période de subvention par la Société de la SP, montrant, en particulier, que la concentration en PLA₂ était accrue dans les lésions de la moelle épinière dans la forme cyclique (poussées-rémissions) de l'EAE. Il a aussi découvert que les inhibiteurs chimiques du PLA₂ retardent l'apparition de la forme cyclique (poussées-rémissions) de l'EAE et en ralentissent la progression de manière significative. Avec cette nouvelle subvention de la Société de la SP, D^r David prévoit élargir son champ d'étude à un modèle murin (souris) d'EAE chronique. Les modifications relatives à l'inflammation et à la détérioration nerveuse dans la moelle épinière à divers stades de l'EAE chronique seront étudiées, de même que le rôle de la PLA₂.

L'étude sur les souris atteintes d'EAE aidera les chercheurs dans la conception de nouveaux traitements basés, par exemple, sur les inhibiteurs chimiques de la PLA₂, qui pourraient contrer l'inflammation et la détérioration du tissu cérébral chez les personnes présentant une forme ou l'autre de SP.

Katerina Dorovini-Zis, M.D.
Université de la Colombie-Britannique
321 379 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

Interactions entre les lymphocytes et les cellules endothéliales du cerveau humain dans les maladies du SNC à médiation immunitaire

Les cellules spécialisées qui recouvrent l'intérieur des vaisseaux sanguins du cerveau sont appelées cellules endothéliales. Celles-ci forment habituellement une barrière étanche entre le sang et le cerveau (barrière hémato-encéphalique – BHE), empêchant la plupart des cellules immunitaires de pénétrer dans le cerveau. Au premier stade de la SP, la BHE présente des brèches par où s'infiltrent les lymphocytes T du système immunitaire, qui peuvent détruire les tissus. D^{re} Dorovini-Zis croit que la communication entre les cellules endothéliales et les lymphocytes T est à l'origine de la détérioration observée dans la SP.

D^{re} Dorovini-Zis a créé une BHE artificielle (conçue en laboratoire) lui permettant de voir si les messages entre les cellules endothéliales et les lymphocytes T favorisent le passage de ces derniers au travers de la BHE. Elle vérifie également sa théorie selon laquelle les cellules endothéliales « colleraient » à leur surface des fragments de myéline et des protéines « de présentation ». Les cellules T capables de se lier à ce complexe myéline-protéine pourraient être activées, traverseraient la BHE et iraient attaquer la myéline dans le cerveau.

Ces travaux sont importants, car ils permettront aux chercheurs de comprendre comment les cellules endothéliales peuvent laisser la voie libre aux lymphocytes T. Il serait extraordinaire de pouvoir rendre son étanchéité à la BHE et ainsi empêcher les cellules T activées de s'infiltrer dans le cerveau.

Mark Freedman, M.D.
Université d'Ottawa
173 870 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2004)

Rôle des cellules T gamma-delta dans la SP : amies, ennemies ou les deux ?

Les cellules T gamma-delta sont des cellules immunitaires spécialisées qui se trouvent habituellement sur la première ligne de défense de l'organisme contre les envahisseurs étrangers, en attendant l'arrivée de cellules immunitaires plus spécialisées. D^r Freedman émet l'hypothèse que les cellules T gamma-delta puissent jouer un rôle dans la SP en incitant les cellules immunitaires spécialisées à attaquer la myéline ou en ne les désactivant pas après les avoir activées.

Chez la souris ayant l'EAE (maladie animale semblable à la SP), le retrait des cellules T gamma-delta a aggravé la maladie. D^r Freedman a également montré que ces cellules pouvaient détruire – plus rapidement que n'importe quelle autre cellule immunitaire – des oligodendrocytes cultivés en laboratoire. Il semble donc que les cellules T gamma-delta peuvent être aussi bien bénéfiques que destructrices, au cours de la maladie. Utilisant sa propre technique de culture illimitée de cellules T gamma-delta, D^r Freedman étudiera le rôle de ces cellules à un stade donné de la maladie et tentera de voir si elles se trouvent dans le système nerveux central ou dans le sang. Il prévoit ensuite comparer la fonction de ces cellules à différents stades de la maladie, avant et après divers traitements.

Lorsque D^r Freedman saura si les cellules gamma-delta doivent être considérées comme des amies, des ennemies ou les deux, il pourra mieux identifier les médicaments capables de faire pencher la balance du côté des effets protecteurs de ces cellules.

David Haegert, M.D., et Veerabhadra Gadag, Ph.D.
Université McGill et Université Memorial
177 773 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Altérations du répertoire des récepteurs des lymphocytes T dans la SP

Un groupe particulier de lymphocytes T, les CD4, est soupçonné d'être à l'origine de l'attaque immunitaire dans la SP. Un autre groupe, les CD8, pourrait aussi contribuer à la détérioration subséquente de la myéline. D^{rs} Haegaert et Gadag croient que les récepteurs des lymphocytes T à la surface des CD4 et des CD8 sont altérés chez les personnes ayant la SP. Selon eux, les changements subis par ces récepteurs surviendraient avant le début de la destruction de la myéline et rendrait une personne plus vulnérable à cette maladie.

Pour vérifier leurs hypothèses, D^{rs} Haegaert et Gadag étudient les récepteurs des lymphocytes T chez des couples de jumeaux vrais non atteints de SP et chez des couples de jumeaux vrais dont l'un des deux ou les deux ont la SP. Comparés aux jumeaux vrais non atteints de SP, les deux jumeaux des couples de jumeaux vrais dont un seul avait la SP présentaient des modifications importantes des récepteurs des lymphocytes T CD4. Cela signifie que des facteurs non génétiques contribuent à modifier le récepteur des lymphocytes T CD4. D^{rs} Haegaert et Gadag scrutent ce phénomène et étendent leurs travaux aux lymphocytes T CD8.

Cette étude devrait nous éclairer sur le déclenchement de l'attaque dans la SP ainsi que sur les facteurs de prédisposition à cette maladie.

Stephen J. Karlik, Ph.D.
Université Western Ontario
136 012 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Angiogenèse dans la neuro-inflammation chronique

L'angiogenèse (formation de nouveaux vaisseaux sanguins) participe au processus normal de guérison et à de nombreux autres processus physiques. De nouveaux vaisseaux sanguins sont également formés au cours de nombreuses maladies, notamment le cancer, les maladies coronariennes et la polyarthrite rhumatoïde. D^r Karlik a récemment montré que l'angiogenèse est observée chez les cobayes présentant des lésions semblables à celles de la SP. Le chercheur croit que les nouveaux vaisseaux permettent le passage de nutriments et de cellules qui favorisent le développement des lésions.

Dr Karlik met sa théorie à l'épreuve sur des cobayes présentant une maladie chronique progressive semblable à la SP. Divers médicaments anciens et nouveaux seront administrés à ces cobayes dans le but de contrer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, ce qui pourrait faire diminuer les lésions. D^r Karlik utilise une nouvelle technique d'IRM pour suivre le processus d'angiogenèse chez les cobayes et pour évaluer l'efficacité des divers traitements administrés.

Ces travaux ouvrent une nouvelle voie dans la recherche sur des traitements pour la SP. Si on pouvait empêcher les nutriments et les cellules destructrices de circuler dans le sang, on pourrait peut-être trouver un moyen de contrôler le développement des lésions chez les personnes atteintes de SP.

Paul Kubes, Ph.D.
Université de Calgary
176 352 \$ (du 1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)

Rôle des TLR4 et des mastocytes dans le développement des maladies auto-immunes du système nerveux central

On ne sait toujours pas pourquoi la SP se manifeste chez certaines personnes et non chez d'autres. La plupart des recherches sont centrées sur le rôle des cellules T dans la SP. Or il est clair que ces cellules, capables de s'attaquer à la myéline chez les personnes ayant la SP, ne sont pas les seules responsables de cette maladie, étant donné qu'elles sont aussi présentes chez les personnes en bonne santé. D^r Kubes croit que des facteurs environnementaux, y compris l'exposition à certains agents infectieux au cours de l'enfance, jouent probablement un rôle critique dans le déclenchement de la SP. Mais comment cela se produit demeure un mystère. D^r Kubes a identifié le récepteur TLR4, qui se lie aux agents infectieux envahisseurs, comme un médiateur possible pour les facteurs environnementaux, dans la SP. Le TLR4 est présent sur de nombreuses cellules immunitaires, mais l'une d'elles en particulier – le mastocyte – se révèle un bon candidat pour la présente étude. Cette cellule se trouve dans les tissus exposés à l'environnement ; elle s'agglomère autour des plaques de SP et élabore des facteurs menant à l'inflammation et stimulant les réponses immunitaires. D^r Kubes prévoit évaluer le rôle du TLR4 en utilisant un modèle animal de SP. Il espère également découvrir comment et pourquoi les mastocytes s'agglomèrent dans le cerveau chez les personnes atteintes de SP, et définir le rôle exact de ces cellules dans le développement de cette maladie.

Cette étude innovatrice peut montrer que les mastocytes agissent comme une interface permettant aux facteurs environnementaux de déclencher la SP. Si cette hypothèse se confirme, les mastocytes et les TLR4 pourraient devenir les cibles de futurs traitements et méthodes de prévention de la SP.

Michael Mayne, Ph.D.
Université de l'Île-du-Prince-Édouard
170 000 \$ (du 1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

Rôle de la Rac-1 et de la CYFIP1 dans l'activation du lymphocyte T chez les personnes atteintes de SP

L'une des caractéristiques de la SP est qu'elle favorise la pénétration des lymphocytes T CD4 dans le cerveau. Ceux-ci y détériorent les tissus et enclenchent le processus de formation des lésions. Les cellules CD8 sont également présentes dans les lésions de SP, mais leur rôle demeure imprécis. Dans cette étude qui fait suite à un projet subventionné en tant que recherche pilote, D^r Mayne compte mettre au jour les étapes menant à l'activation des lymphocytes CD4 et CD8 et à leur pénétration dans le cerveau.

Une technique génomique permettant d'évaluer l'activité de milliers de gènes en une seule manipulation a fourni un indice à D^r Mayne. En effet, il a découvert deux protéines, la Rac-1 et la CYFIP1, qui interagissent entre elles et s'avèrent hyperactives dans les cellules T CD4 des personnes atteintes de SP. La Rac-1 permet à de nombreuses cellules, dont les lymphocytes T, de se mouvoir. Le rôle de la CYFIP1 n'est toujours pas connu. D^r Mayne continue d'étudier la fonction de la Rac-1 et de la CYFIP1 chez les personnes atteintes de SP. Selon certaines données préliminaires, des médicaments pour la SP, tels l'interféron bêta et le rolipram, pourraient

modifier le rôle de la Rac-1. (Le rolipram est un antidépresseur qui provoque également une diminution des niveaux de certaines enzymes destructeurs dans les modèles animaux de SP.)

D^r Mayne espère que cette étude débouchera sur de nouveaux traitements contre la Rac-1, qui viseraient à ralentir ou à bloquer les mécanismes de locomotion des lymphocytes T visés et, avant tout, de les empêcher de pénétrer dans le cerveau.

Trevor Owens, Ph.D.
Université McGill et Institut Neurologique de Montréal
276 030 \$ (du 1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Interactions immunocytes-névroglie dans des maladies inflammatoires et démyélinisantes du SNC

Dans la SP, les cellules immunitaires sont appelées au cerveau et attaquent la myéline, gaine des fibres nerveuses. À un certain stade d'évolution de la maladie, les cellules nerveuses sont également touchées. On ne connaît pas encore, toutefois, le rapport entre la détérioration de la cellule nerveuse et l'invasion des cellules immunitaires au cours de la SP.

D^r Owens a déjà montré que la détérioration nerveuse alerte les forces de sécurité que constituent les cellules microgliales qui englobent habituellement les débris cellulaires, les déchets et les cellules étrangères présentes dans le cerveau. Une fois l'alerte sonnée, les cellules microgliales fabriquent également des molécules émettrices de signaux, appelées chimiokines, qui attirent les cellules immunitaires vers la lésion. Grâce à l'imagerie par résonance magnétique, D^r Owens a pu constater que la détérioration nerveuse survient parfois avant que les

cellules immunitaires n'envahissent le cerveau. Dans sa présente étude, D^r Owens tentera de voir si divers types de lésions nerveuses peuvent laisser présager tel ou tel type de réponse immunitaire, et si les cellules microgliales continuent de fonctionner normalement après l'invasion du cerveau par des cellules immunitaires.

Si ses travaux permettent de déterminer le moment où l'invasion des cellules immunitaires survient, en réponse à des signaux activant la détérioration nerveuse, D^r Owens pourrait peut-être prévenir cette invasion et la détérioration de la myéline et des fibres nerveuses, dans la SP.

Trevor Owens, Ph.D.

Université McGill

55 052 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2005)

(Bénéficie également d'une subvention des Instituts pour la recherche en santé du Canada)

Rôle de l'interféron gamma dans l'inflammation du système nerveux central

Dans la SP, l'attaque de la myéline du système nerveux central par les lymphocytes T entraîne de l'inflammation (provoquant la détérioration des tissus). Nombre de cytokines (molécules messagères) contribuant au processus d'inflammation sont synthétisées par des cellules du cerveau. D'autres, comme l'interféron gamma, proviennent de cellules circulant vers le cerveau. L'interféron gamma semble jouer un rôle semblable à celui d'un couteau à double tranchant dans la SP. Par exemple, lorsqu'on l'injecte aux personnes atteintes de SP, la maladie s'aggrave. Curieusement, le même phénomène se produit lorsqu'il se trouve en quantité insuffisante chez les souris atteintes d'une maladie semblable à la SP.

Le défi de D^r Owens consistera donc à déterminer quand l'interféron gamma est bénéfique et quand il est destructeur. Il croit que cet interféron pourrait contrôler les cellules du cerveau capables d'atténuer la détérioration causée par les lymphocytes T. L'interféron gamma pourrait aussi communiquer avec les chimiokines (molécules balises) qui contrôlent la pénétration des cellules immunitaires dans le cerveau, ainsi que l'étendue de la perte de myéline. D^r Owens tente de trouver la source des molécules balises et d'identifier celles qui contrôlent l'interféron gamma. Pour vérifier son hypothèse, il utilise des souris atteintes d'une maladie semblable à la SP, dépourvues d'interféron gamma ou d'autres cytokines.

Ces expériences devraient nous éclairer sur le processus d'inflammation complexe du cerveau au cours de la SP. Comprendre les effets positifs et les effets négatifs de l'interféron gamma dans la SP aidera les chercheurs à élaborer de meilleurs traitements anti-inflammatoires.

Alexandre Prat, M.D., Ph.D.

Université de Montréal

200 000 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)

Rôle et fonction des cellules endothéliales humaines dans l'inflammation du système nerveux central

Le cerveau constitue un endroit privilégié sur le plan immunologique. En effet, les réponses immunitaires y sont « muselées », contrairement à celles qui surviennent dans les autres parties de l'organisme. Ce phénomène pourrait être attribuable au fait que les monocytes présents dans le cerveau ne stimulent pas au maximum les réponses immunitaires. Et il en est bien ainsi, car des réponses immunitaires vigoureuses dans le cerveau

peuvent détériorer le fragile tissu cérébral. Habituellement, les liens entre les cellules endothéliales qui tapissent l'intérieur des vaisseaux sanguins du cerveau sont assez serrés pour empêcher les cellules immunitaires circulantes de pénétrer dans le cerveau. Dans la SP, l'étanchéité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est altérée et des globules blancs, tels les lymphocytes et les monocytes, la traversent et atteignent le cerveau. Ces cellules sont soupçonnées d'être à l'origine de l'attaque de la myéline.

De nombreuses cultures cellulaires et d'autres techniques de laboratoire permettront à D^r Prat de comparer une BHE intacte à une BHE altérée, afin de mieux comprendre comment la SP est déclenchée. Il veut savoir si certains signaux des cellules gliales maintiennent le lien étanche entre les cellules endothéliales. Il espère aussi voir si les cellules endothéliales de la BHE envoient des signaux qui font des monocytes de meilleurs stimulateurs des réponses immunitaires dans le cerveau. Si oui, les monocytes peuvent jouer un rôle important dans la détérioration des tissus, observée dans la SP.

Dépendamment des résultats de ses travaux, D^r Prat espère pouvoir manipuler la BHE de manière qu'elle puisse permettre le passage d'agents anti-inflammatoires dans le cerveau. Ce genre de traitement pourrait se révéler très bénéfique aux milliers de personnes atteintes de SP, au Canada.

Luc Vallières, Ph.D.

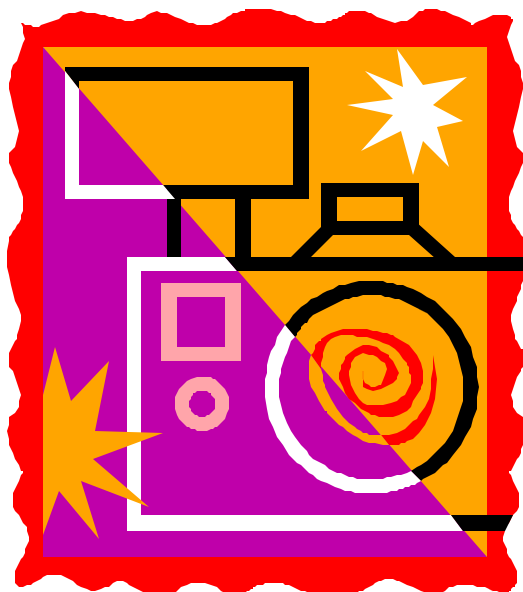
**Centre de recherche du CHUL, Québec
63 000 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)**

Régulation du développement des macrophages cérébraux dans un modèle murin de la sclérose en plaques

Les cellules microgliales et périvasculaires sont les principales cellules immunitaires que l'on retrouve dans le système nerveux central. Ces macrophages jouent un double rôle dans la SP : elles réparent les lésions en éliminant les débris cellulaires et, à l'inverse, elles participent à la réaction auto-immunitaire qui conduit à la détérioration du tissu nerveux.

Le but fondamental de cette étude est de comprendre comment les macrophages cérébraux sont formés chez l'adulte afin de concevoir des traitements anti-inflammatoires plus efficaces que ceux actuellement disponibles. D^r Vallières souhaite d'abord expliquer le rôle du facteur de nécrose tumorale (TNF), molécule qui gouverne le développement des macrophages. Des agents thérapeutiques destinés à neutraliser le TNF ont été homologués pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et pourraient également s'avérer utile dans la SP. Or, des études récentes ont démontré que l'inhibition du TNF peut entraîner une déperdition de myéline. Les recherches de D^r Vallières suggèrent que ce résultat pourrait découler du fait que le TNF joue un rôle à la fois proinflammatoire et immunosuppresseur. L'équipe de D^r Vallières tentera donc de confirmer cette hypothèse et de comprendre le mécanisme sous-jacent en utilisant des souris modifiées génétiquement et un modèle expérimental de démyélinisation.

En somme, ces travaux pourraient conduire à l'élaboration d'un traitement anti-TNF plus sélectif visant à freiner la progression de la SP.



IRM : une fenêtre sur la SP

Les scientifiques doivent recourir à de nombreuses technologies pour « voir » ce qui se passe dans le cerveau des personnes atteintes de SP. L'une des plus sensibles de ces technologies de pointe, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), est devenue largement accessible au milieu des années 80.

L'IRM produit des images en deux dimensions des structures internes de l'organisme. Dans la SP, on recourt à cette technologie pour distinguer la substance blanche (myéline) de la substance grise et du liquide céphalorachidien. Sa grande sensibilité permet aux chercheurs de faire la distinction entre les tissus sains et les tissus lésés dans le cerveau. Une technique plus récente s'avère également utile : la spectroscopie par résonance magnétique (SRM). Celle-ci ressemble à l'IRM, mais fournit des données chimiques, plutôt que structurales, sur les tissus sains et les tissus lésés.

Ces technologies étant non effractives (non invasives), on s'en sert dans le suivi régulier des patients. Elles peuvent

également être associées pour mesurer les effets de divers traitements. Les chercheurs tentent toujours d'optimiser les capacités de ces outils afin d'obtenir des images plus détaillées de ce qui se passe à divers stades de la maladie. Ces travaux visent, en bout de ligne, à rendre les techniques d'imagerie plus efficaces et à en élaborer de meilleures afin de pouvoir améliorer le processus diagnostique, la prise en charge des symptômes cliniques ainsi que le suivi des personnes atteintes de SP, sous traitement.

Douglas Arnold, M.D.
Université McGill, Institut Neurologique de Montréal
251 896 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Imagerie de la démyélinisation et de la remyélinisation dans la SP

La sclérose en plaques s'attaque à la myéline, gaine protectrice des fibres nerveuses. Cette gaine est essentielle à une bonne conduction nerveuse, mais peut aussi assurer la survie à long terme des fibres nerveuses. D^r Arnold vise globalement à mesurer la perte de myéline et le degré de régénération de la myéline qui survient avec le temps dans les lésions de SP. Ces données sont essentielles pour comprendre l'évolution de la détérioration nerveuse dans la SP.

Se basant sur ses travaux précédents, D^r Arnold a récemment mis au point une nouvelle technique d'IRM permettant de mesurer la quantité de myéline dans les lésions de SP. Les clichés obtenus l'aideront à évaluer le degré de remyélinisation dans ces lésions, à divers stades des formes cyclique (poussées-rémissions) et progressive secondaire de la maladie. Cette nouvelle technique pourrait permettre de voir si la détérioration de la myéline se poursuit dans les anciennes lésions et si ce

phénomène échappe aux techniques d'IRM employées jusqu'ici.

Les travaux de D^r Arnold devraient approfondir les connaissances sur la régénération de la myéline dans la SP et aider les chercheurs à suivre le processus de démyélinisation dans les lésions actives. Toutes ces données devraient permettre d'évaluer les chances de succès des futurs traitements destinés à réparer la myéline et à contrer la détérioration des fibres nerveuses.

Alex MacKay, M.D., David Li, M.D., et Donald Paty, M.D.
Université de la Colombie-Britannique
276 810 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2007)

Études pathologiques *in vivo* en série dans la SP intégrant les résultats de plusieurs techniques d'imagerie par résonance magnétique

Dans la SP, la détérioration de la myéline peut provoquer des poussées entraînant une perte temporaire ou permanente de la vision, des sensibilités, de la coordination et de la force musculaire. Grâce à la mise au point des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM), les chercheurs ne sont plus limités à l'autopsie pour examiner les modifications physiques et chimiques de la myéline chez les personnes atteintes de SP. Ils peuvent maintenant suivre l'évolution de la maladie chez des personnes vivantes.

D^{rs} MacKay, Li et Paty ont recours à diverses techniques d'IRM pour voir à quel moment survient la déperdition de myéline dans les lésions de SP, une fois que la barrière hémato-encéphalique a perdu de son étanchéité, permettant aux cellules immunitaires de s'infiltrer dans le cerveau et la moelle épinière. Ces chercheurs ont accompli des progrès techniques

importants au cours de leur dernière période de subvention par la Société de la SP. En effet, ils ont élaboré une technique d'IRM améliorée utilisant l'eau contenue dans les couches de myéline pour générer une carte de très haute définition d'une seule coupe de myéline du cerveau. Ils disposent également d'un nouvel appareil de spectroscopie par résonance magnétique produisant des images en deux dimensions d'une qualité sans précédent, jusqu'ici. Grâce à ces techniques nouvelles et améliorées, ils évalueront, au moyen d'un certain nombre de marqueurs, le niveau de déperdition et de régénération de la myéline ainsi que les modifications de la myéline – substance habituellement blanchâtre du cerveau.

En comparant les incapacités cliniques aux modifications physiques et chimiques de la myéline mises en évidence par l'IRM, les chercheurs devraient pouvoir identifier certains des facteurs qui contribuent à la perte des capacités chez les personnes aux prises avec la SP.

Ross Mitchell, Ph.D., et Ursula Tuor, Ph.D.
Université de Calgary
259 010 \$ (1^{er} avril 2003 au 31 mars 2006)

IRM sensible à la myéline : du labo au patient

Bien que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) soit couramment employée dans le suivi des personnes atteintes de SP, il n'existe toujours pas de technique d'IRM clinique capable de révéler l'état général de la myéline dans le cerveau des personnes atteintes de SP. Malheureusement, très peu de centres ont accès aux plus récents appareils d'IRM, processeurs d'image et instruments d'analyse nécessaires pour mesurer toutes les modifications biologiques cérébrales chez les personnes atteintes de SP.

Pour cette étude, D^r Mitchell bénéficie des formidables installations de l'Université de Calgary. Non seulement cet établissement dispose-t-il des appareils d'IRM du cerveau humain et animal à la fine pointe de la technologie, mais il regroupe une équipe multidisciplinaire composée de nombreux chercheurs en SP, voués à la recherche fondamentale (labo) et clinique (patient). Cette unique association d'installations et de chercheurs servira de moteur à cette étude sur une technique d'IRM pan-cérébrale clinique, sensible à la myéline, et à la mise en application de ce nouvel outil. D^r Mitchell espère que celui-ci permettra d'établir une relation entre les résultats de l'IRM et la composition des lésions de SP, d'élaborer des méthodes d'évaluation des nouveaux traitements et d'identifier de nouvelles cibles pour les futurs traitements préventifs.

À long terme, cette étude pourrait contribuer à accélérer les essais cliniques et à établir des liens entre les données de l'IRM et le stade de la maladie, qui orienteraient les prochaines recherches.

Wayne Moore, M.D., Donald Paty, M.D., Stanley Hashimoto, M.D., David Li, M.D., Robert Nugent, M.D., et Alexander MacKay, M.D.

**Université de la Colombie-Britannique
249 739 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)**

Base pathologique de l'imagerie par résonance magnétique dans la SP

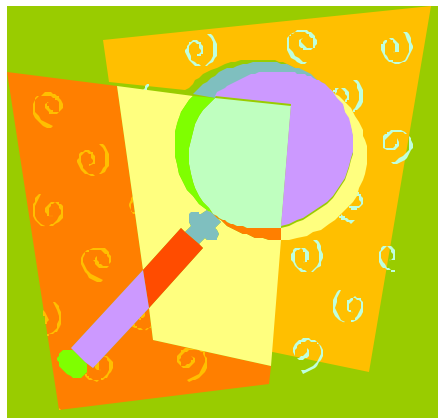
L'imagerie par résonance magnétique (IRM) traditionnelle a permis de « voir » clairement les lésions cérébrales dans la SP. Des techniques d'imagerie plus récentes ont montré que certaines régions du cerveau, en dehors des lésions, sont également altérées. On ne sait toujours pas si ces zones assombries de la

substance blanche sont attribuables aux lésions de SP ou à autre chose.

Ces chercheurs ont publié des articles dans *Neurology* et *Multiple Sclerosis*, montrant que l'IRM de tissu cérébral fixé au moyen de produits chimiques, au cours d'autopsies, fournit de précieuses informations sur la répartition de la myéline et sur les zones démyélinisées. Dans leurs présents travaux, ils tentent d'établir des liens entre les anomalies observées dans les lésions et, d'une part, les zones sombres de la substance blanche et, d'autre part, les modifications du tissu cérébral survenant au fil du temps. Ils comptent utiliser, à cette fin, diverses techniques nouvelles et anciennes d'IRM ainsi que la microscopie, outil d'examen traditionnel des tissus lors d'autopsies. Divers colorants histologiques (tissu) seront utilisés pour mettre en évidence les fibres nerveuses, la gaine de myéline, les oligodendrocytes (cellules productrices de myéline) et les cellules qui attaquent la myéline.

Les techniques d'IRM utilisées pour ces travaux aideront les chercheurs à identifier les modifications histologiques associées à la détérioration continue observée dans la SP.

En 2004, la Société canadienne de la sclérose en plaques et la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP, organisme affilié, ont affecté la somme sans précédent de 11,9 millions de dollars à des bourses et des subventions de recherche.



Recherche en sciences de la santé : meilleure prise en charge de la SP

La sclérose en plaques se manifeste généralement chez les personnes dont l'âge varie entre 15 et 40 ans. La majorité d'entre elles présente d'abord une forme cyclique (poussées-rémissions) qui devient souvent progressive, au fil des ans. Mais quelle que soit la forme de SP, il faut vivre toute sa vie avec les symptômes de cette maladie. C'est pourquoi les professionnels de la santé tentent par tous les moyens d'atténuer les difficultés auxquelles les personnes aux prises avec la sclérose en plaques doivent faire face dans leur vie quotidienne.

Le Comité d'examen des propositions de recherche en sciences de la santé passe en revue les projets liés aux nombreux problèmes quotidiens des personnes atteintes de SP. Ce type de recherche concerne, par exemple, l'économie de la santé (efficacité et politiques), la santé de la population (épidémiologie, déterminants de la santé et de l'environnement) et les questions psychosociales et comportementales (informations sur la santé, promotion de la santé, sociologie et communications). Contrairement aux études sur les causes de la sclérose en plaques, celles-ci portent sur l'impact de la SP sur tous les aspects de la santé et

visent à améliorer la qualité de vie des personnes touchées par cette maladie.

John Fisk, Ph.D.

Centre des sciences de la santé Queen Elizabeth II, Halifax

**30 250 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)
(Bénéficie également d'une subvention de Santé Canada)**

Efficacité et efficacité réelles des nouveaux traitements de la sclérose en plaques

Le remboursement du coût des traitements de la SP par les gouvernements suscite de vifs débats. La controverse provient en grande partie du fait que le coût direct de ces traitements est élevé et qu'on ne peut encore affirmer que leurs bienfaits justifient ce coût. D^r Fisk croit que les traitements pouvant ralentir l'évolution des incapacités dans la SP pourrait réduire ce coût. Il est cependant difficile de dire dans quelle mesure le coût des traitements des poussées aiguës de SP pourrait compenser celui des nouveaux médicaments capables de ralentir l'évolution de cette maladie.

Ces travaux comportent l'évaluation de nouveaux médicaments quant à leur capacité de freiner l'aggravation des incapacités. On se penchera sur (1) les données de cinq années d'études menées dans le cadre du MS Special Therapy Program de la Nouvelle-Écosse, (2) des données sur l'histoire naturelle de la SP provenant de la base de données sur la SP de la Nouvelle-Écosse et d'autres sources et (3) des évaluations des incapacités et de la qualité de vie liée à la santé de personnes atteintes de SP, sous traitement et non traitées. D^r Fisk a mis au point de nouveaux modèles mathématiques créés sur ordinateur afin d'intégrer et d'évaluer les informations recueillies.

Ces modèles fourniront la première estimation du rapport efficacité-coût pour le Canada des nouveaux traitements capables de ralentir la progression des incapacités dans la SP. Cette donnée permettra aux autorités du Canada et de nombreux autres pays de prendre des décisions éclairées quant au rembourse-ment du coût des nouveaux traitements pour la SP.

Helen Tremlett, Ph.D., and Joël Oger, M.D.
Université de la Colombie-Britannique
70 360 \$ (1^{er} avril 2004 au 31 mars 2006)

Effets du traitement par l'interféron bêta sur la sclérose en plaques : efficacité et toxicité

La sclérose en plaques, maladie chronique du cerveau et de la moelle épinière, est l'une des causes les plus fréquentes d'incapacité grave chez les jeunes adultes. Bien qu'il n'existe encore aucun remède à la SP, des médicaments à base d'interféron bêta sont maintenant homologués pour traiter cette maladie. Au cours de travaux effectués à l'Université de la Colombie-Britannique, grâce à une bourse d'études post-doctorales de la Société de la SP, D^r Tremlett a constaté que l'un des participants à un essai clinique sur l'interféron bêta présentait une insuffisance hépatique nécessitant une greffe. Cette personne prenait aussi d'autres médicaments. Cette observation a amené D^{rs} Tremlett et Oger à centrer leurs présents travaux sur l'efficacité de l'interféron bêta et sur ses risques de toxicité hépatique chez les personnes atteintes de SP.

Étant donné que les personnes atteintes de SP prennent souvent de nombreux médicaments, ils évalueront le risque de toxicité hépatique lié à l'association de divers médicaments à l'interféron bêta. Ils mesureront également la fréquence de survenue de troubles hépatiques chez les personnes atteintes de SP non traitées par l'interféron bêta. Ces travaux permettront également de voir pour la première fois si la présence d'autres maladies augmente la probabilité de troubles hépatiques chez les personnes atteintes de SP. Enfin, les chercheurs prévoient suivre des personnes traitées par l'interféron bêta, afin de déterminer les effets de ce traitement, à long terme (trois ans), sur l'incapacité dans la SP.

Le but de ces travaux est de mieux conseiller et suivre les personnes atteintes de SP. En bout de ligne, D^{rs} Tremlett et Oger espèrent réduire le taux d'abandon du traitement, en raison de troubles hépatiques.

Daria Trojan, M.D.
Université McGill
261 360 \$ (1^{er} avril 2002 au 31 mars 2005)

Dysfonctionnement neuronal du tronc cérébral et fatigue générale dans la sclérose en plaques

La fatigue générale est le symptôme le plus fréquent et le plus pénible de la SP. De nombreux facteurs peuvent contribuer à la fatigue dans la SP, dont les lésions du tronc cérébral, l'âge et la forme de la maladie, les difficultés respiratoires, le niveau d'exercice, les troubles du sommeil, les déficits immunitaires, l'état dépressif, le stress et la douleur. Bien qu'un certain nombre d'études sur la fatigue chez les personnes ayant la SP soient terminées, les causes exactes de ce symptôme demeurent inconnues.

L'étude de D^{re} Trojan est la première à intégrer des facteurs biopsychosociaux dans la recherche sur les causes possibles de la fatigue dans la SP. Le groupe témoin sera composé de personnes présentant le syndrome post-polio (PPS) qui, tout comme les personnes ayant la SP, subissent une lente détérioration neurologique caractérisée par la fatigue. Ces 65 témoins et les 65 participants ayant la SP subiront des examens médicaux et pulmonaires et feront l'objet d'analyses sanguines. Ils devront également répondre à un questionnaire visant à évaluer leur niveau de fatigue, de douleur, de stress, d'activité physique et d'autonomie, ainsi que leur santé psychologique et la qualité de leur sommeil. Des techniques d'imagerie, telle la spectroscopie par résonance magnétique, permettront ensuite de mesurer les lésions du tronc cérébral (région gouvernant la vigilance) et les régions avoisinantes.

Cette étude pourrait révéler les causes complexes de la fatigue et mener à une épreuve diagnostique de ce symptôme dans la SP, le PPS et d'autres maladies chroniques.

La recherche sur la SP vise un seul but : prévenir ou, à tout le moins, ralentir la destruction de la myéline dans le système nerveux central.



La collaboration porte fruit

Subventions de recherche de la Fondation pour la recherche scientifique sur la sclérose en plaques

La Fondation pour la recherche scientifique sur la SP a été créée en 1973 avec un investissement de départ de 1 000 \$. Grâce à l'apport financier continue de la Société canadienne de la SP, elle est devenue la plus importante fondation du monde, dédiée exclusivement à la recherche sur la SP. Cet organisme subventionne des projets de recherche multidisciplinaires, trop vastes pour être admissibles au programme de subventions actuel de la Société canadienne de la SP. Elle s'assure, en outre, que les futurs besoins et études de grande valeur scientifique soient soutenus. La Fondation subventionne également des projets pilotes de faible envergure, permettant ainsi à des chercheurs d'explorer des approches innovatrices, dans les cas où les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir soumettre une demande de subvention ordinaire. Elle soutient présentement quatre études coopératives phares.

Remyélinisation dans la sclérose en plaques : reconstitution basée sur le précurseur neural

3,5 millions de dollars sur trois ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (approuvée en juillet 2001)

Chercheur principal
D^r Antel, Université McGill

Collaborateurs

D^r Mark Noble, Université de Rochester (N.Y.)

D^r Moses Rodriguez, Clinique Mayo (Rochester, Minn.)

D^r Derek van der Kooy, Université de Toronto

D^r Samuel Weiss, Université de Calgary

Une vaste étude coopérative subventionnée par la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP permettra de voir si on ne pourrait pas amener certaines cellules de l'organisme à réparer la myéline lésée par la sclérose en plaques. Coordonnée par D^r Antel, de l'Université McGill, ce projet réunit d'éminents chercheurs en SP, œuvrant au Canada et aux États-Unis. Ils s'attaqueront à l'un des principaux problèmes dans la sclérose en plaques, soit l'attaque de la myéline (gaine des fibres nerveuses du système nerveux central) par les cellules du système immunitaire. La détérioration de la myéline est souvent grave, entraînant des incapacités à long terme.

L'étude en cours vise à transformer des cellules immatures ou « cellules souches » de façon qu'elles puissent recouvrir les lésions de nouvelle myéline. Pour ce faire, on peut soit amener les cellules souches déjà présentes dans le système nerveux adulte à produire de la myéline, soit introduire des cellules souches provenant d'une source extérieure, au moyen d'une

intervention chirurgicale ou d'une transplantation.

Les chercheurs engagés dans ce projet ont opté pour la première méthode, évitant ainsi les interventions chirurgicales, la limitation du nombre de cellules disponibles pour la transplantation et le problème lié au moyen de diriger ces cellules vers les lésions. L'équipe multidisciplinaire de neurologues et de fondamentalistes croit que l'utilisation des cellules souches de l'hôte pour réparer la myéline s'applique particulièrement bien à une maladie dont les lésions peuvent apparaître n'importe où dans le système nerveux central. S'ils atteignent leur but, on pourrait assister à la découverte de moyens de réparer la myéline.

Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP

Phase III et IV

Phase IV : 3,16 millions de dollars pour trois ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (approuvée en avril 2004)

Chercheurs principaux

A. Dessa Sadovnick, Ph.D., Université de la Colombie-Britannique
George Ebers, M.D., Université d'Oxford

Collaborateur

Neil Risch, Ph.D., Université Stanford, Californie

Phase III : 5,1 millions de dollars pour trois ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (approuvée en mai 2002)

Chercheurs principaux

George Ebers, M.D., Université d'Oxford
A. Dessa Sadovnick, Ph.D., Université de la Colombie-Britannique

Collaborateur

Neil Risch, Ph.D., Université Stanford, Californie

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire, mais elle a tendance à se manifester plus souvent dans les familles où un des membres en est déjà atteint. Soulignons que le taux de risque d'avoir la SP est deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Bien que les symptômes varient grandement d'une personne à l'autre, et même chez des jumeaux vrais, de plus en plus d'études montrent que ces familles pourraient partager certains gènes (molécules d'hérédité qui gouvernent le développement d'une personne) qui les rendent vulnérables à cette maladie.

Une bonne partie des connaissances en génétique proviennent d'études sur des groupes particuliers tels que les jumeaux, les frères et sœurs, les demi-frères et demi-sœurs et les enfants adoptés. Ces connaissances sont absolument essentielles à l'élaboration de traitements visant à maîtriser les gènes de susceptibilité à la SP.

Depuis le début de cette étude, en 1993, de grands progrès ont été accomplis dans la compréhension des rôles relatifs des gènes (hérédité) et des facteurs environnementaux (non génétiques) dans la SP, ainsi que dans la pluralité des cas de cette maladie dans certaines familles. Cette étude coopérative sans précédent porte sur plus de 21 000 personnes atteintes de SP, suivies dans 18 cliniques de SP au pays.

La phase III porte sur des études de génétique moléculaire, de génétique clinique, d'épidémiologie génétique et de facteurs environnementaux qui pourraient jouer un rôle dans la SP. D^r Ebers est responsable du volet génétique moléculaire du projet, tandis que D^{re} Sadovnick dirige le volet épidémiologie génétique.

Au cours de la phase IV, on poursuivra les recherches en épidémiologie génétique et sur les facteurs environnementaux, tout en appliquant les connaissances acquises jusqu'ici aux consultations en génétique des personnes atteintes de SP et de leurs proches.

L'Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP a confirmé que la SP était une maladie complexe. Plusieurs gènes et leurs interactions sont en cause. Des facteurs environnementaux sont aussi importants : ils agissent sur les populations et influent grandement sur le risque de développer la SP chez les personnes génétiquement prédisposées à cette maladie.

Les deux premières phases de cette étude ont fourni de précieuses informations .

- La pluralité des cas de SP dans une même famille est attribuable au fait que ses membres partagent certains gènes (ADN), et non au fait qu'ils sont exposés aux mêmes facteurs environnementaux.
- Des études comprenant des frères et des sœurs ayant la SP et leurs parents laissent croire que certaines familles sont porteuses d'un plus grand nombre de gènes de susceptibilité à la SP que d'autres.
- Des études sur des couples dont les deux membres ont la SP tendent à confirmer que la SP n'est pas une maladie infectieuse, étant donné que son taux de fréquence chez les conjoints des personnes déjà touchées n'est pas plus élevé que celui de la population en général.

Les études de génétique moléculaire se poursuivent. Certains gènes soupçonnés de jouer un rôle dans la SP ont été écartés, tandis que d'autres font toujours l'objet d'étude.

La troisième phase est centrée sur :

- les facteurs environnementaux, dont les événements et les maladies survenus durant l'enfance, l'exposition au soleil, les profils de migration, l'ordre de naissance dans la famille et le mois de la naissance ;
- le séquençage du génome se poursuit ainsi que la recherche de gènes « candidats » - ces travaux avancent rapidement grâce à l'accès aux données du Projet génome humain et à de nouvelles techniques de séquençage des gènes dans les populations.

Durant la quatrième phase, on continuera d'approfondir les données des trois premières phases tout en poursuivant les recherches visant à :

- approfondir nos connaissances sur le rôle des gènes et scruter les facteurs environnementaux ;
- mesurer l'incidence de la SP, dans le temps ;
- utiliser ces connaissances comme base pour une étude canadienne sur la prévention de la SP, qui serait la première du genre dans le monde.

Greffe de moelle osseuse

Titre intégral : Traitement de la sclérose en plaques comme une maladie auto-immune par un traitement immunoablatif intensif et une reconstitution immunologique – thérapie curative potentielle dans les cas de SP au pronostic sombre

4 millions de dollars pour six ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP
(approuvée en août 2000)

Chercheurs principaux

D^r Harold Atkins, Programme de greffe de moelle osseuse, L'Hôpital d'Ottawa – Campus Général

D^r Mark Freedman, Clinique de recherche sur la SP, L'Hôpital d'Ottawa – Campus Général

La Fondation pour la recherche scientifique sur la SP subventionne un projet de recherche multicentrique visant à voir une fois pour toutes si la greffe de moelle osseuse peut arrêter l'évolution de la sclérose en plaques. Mené par D^r Mark Freedman (neurologue spécialisé en SP) et D^r Harold Atkins (spécialiste de la greffe de moelle osseuse), tous deux de l'Université d'Ottawa, ce projet mettra à contribution 36 personnes ayant une forme progressive rapide de SP, qui risquent de devenir gravement handicapées. Vingt-quatre d'entre elles subiront une greffe, alors que les douze autres, présentant la même forme de la maladie, mais ne désirant pas subir de greffe, formeront le groupe témoin. Le recrutement a commencé en octobre 2000. Les centres participant à ce projet sont situés à Ottawa, Toronto et Montréal.

La greffe de moelle osseuse est couramment utilisée dans le traitement de la leucémie. Chez un très petit nombre de personnes atteintes à la fois de SP et de leucémie, elle a donné des résultats positifs. L'étude devrait permettre aux chercheurs de voir si ce traitement est efficace chez des personnes atteintes de SP, soigneusement appariées à un groupe témoin. Si la greffe de moelle osseuse n'arrête pas complètement l'évolution de la sclérose en plaques, les chercheurs espèrent au moins pouvoir identifier les déclencheurs de cette maladie et les modifications immunitaires qui surviennent au début de la SP. Ils surveilleront étroitement tout signe d'activité de la maladie chez les participants, à tous les stades de l'étude, de l'admission jusqu'à la fin du projet. Ce suivi comprendra des

tests immunologiques complexes et le dépistage de certaines modifications génétiques liées au système immunitaire, dans l'espoir de découvrir les gènes de susceptibilité à la SP.

Étude prospective sur les caractéristiques des syndromes cliniques isolés démyélinisants (SCI) chez les enfants du Canada, au point de vue de l'épidémiologie clinique, de la pathobiologie et de la neuro-imagerie

4,3 millions de dollars pour cinq ans, de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP
(approuvée en avril 2004)

Chercheurs principaux
D^{re} Brenda Banwell, M.D., Hôpital pour enfants malades, Toronto
D^r Douglas Arnold, M.D., Institut Neurologique de Montréal
D^r Amit Bar-Or, M.D., Institut Neurologique de Montréal
D^{re} A. Dessa Sadovnick, Ph.D., Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

Ce projet canadien innovateur portera sur les enfants ayant présenté un premier épisode de troubles neurologiques évoquant la SP, appelé « syndrome clinique isolé » (SCI). Prévues pour cinq ans, l'étude prospective sur la sclérose en plaques pédiatrique mettra à contribution 22 centres de recherche canadiens, établis dans 17 villes, soit : Victoria, Vancouver, Edmonton, Calgary, Saskatoon, Winnipeg, London, Hamilton, Windsor, Toronto, Kingston, Ottawa, Sherbrooke, Montréal, Saint-Jean, Halifax et St. John's. Le SCI n'a jamais été étudié en profondeur chez l'enfant. Cette étude est rendue possible grâce à la création du réseau canadien pour les maladies démyélinisantes pédiatriques, regroupant de nombreux médecins et scientifiques.

Les chercheurs tenteront de répondre à deux questions importantes : Quelle est la cause de la SP ? Quel est le taux de risque de développer la SP après une première manifestation du SCI

- La cause de la SP – En étudiant les cas d'enfants chez qui la SP est sur le point d'apparaître, les chercheurs espèrent identifier les facteurs clés à l'origine de la maladie, soit les tout premiers événements pathobiologiques.
- Le risque de développer la SP après une première manifestation du SCI – En examinant des enfants ayant présenté une première manifestation du SCI, les chercheurs espèrent comprendre pourquoi un tel événement ne survient qu'une fois chez certains, alors que chez d'autres, il est suivi d'autres « poussées » menant au développement de la SP.

L'étude repose sur trois grands domaines d'étude : épidémiologie clinique et génétique, pathobiologie et neuro-imagerie.

1) Épidémiologie clinique et génétique

- Les chercheurs définiront les caractéristiques épidémiologiques cliniques, démographiques et génétiques des enfants présentant le SCI et de ceux qui sont en voie de développer la SP, afin d'identifier les signes précurseurs de la maladie. À l'heure actuelle, ces signes chez l'enfant demeurent inconnus.
- Les résultats de l'étude nous éclaireront sur le déclenchement de la SP pédiatrique et favoriseront un diagnostic précoce de la maladie par l'identification des caractéristiques de la SP chez l'enfant et des signes

précurseurs de la SP après une première manifestation du SCI.

2) Pathobiologie

- En définissant les premières manifestations immunitaires dans le syndrome clinique isolé (SCI), les chercheurs tenteront d'identifier les déclencheurs et les premières cibles de la réponse immunitaire.
- Ainsi, l'étude révélera les réactions immunitaires associées au risque de subir d'autres « poussées » menant à un diagnostic de SP ou évoquant ce risque.

3) Neuro-imagerie

- L'IRM (imagerie par résonance magnétique) est une technique utilisée pour diagnostiquer la SP et évaluer le risque de développer la SP chez l'adulte présentant le SCI. En étudiant les caractéristiques des clichés de résonance magnétique dans la population pédiatrique, les chercheurs pourront
 - élaborer des critères de diagnostic de SP par IRM pour les enfants afin de faciliter le processus diagnostique dans cette maladie ;
 - voir si certaines données de l'IRM laissent présager la SP chez l'enfant présentant le SCI ;
 - utiliser de nouvelles techniques d'IRM pour voir s'il existe des différences fondamentales entre la substance blanche (myéline) du cerveau des enfants en voie de développer la SP et celle des adultes.



Programmes visant à attirer les jeunes talents

Bourses de perfectionnement D^r Donald Paty

La Société canadienne de la sclérose en plaques accorde un nombre limité de bourses de perfectionnement D^r Donald Paty à des titulaires de doctorat qui se montrent intéressés à se lancer dans une carrière de recherche en sclérose en plaques. Le postulant doit avoir terminé sa formation en recherche et pouvoir mener une étude indépendante à plein temps sur la sclérose en plaques, dans une faculté de médecine du Canada. L'université qui l'abrite doit confirmer qu'au moins 75 pour 100 du temps du chercheur sera consacré à la recherche et qu'il a obtenu une subvention de fonctionnement de la Société canadienne de la SP ou d'un autre organisme subventionnaire.

D^r Donald Paty a fait une longue et brillante carrière au Canada en tant que neurologue et chercheur spécialisé en SP. Il a dirigé les cliniques de SP de l'Université Western Ontario et de l'Université de la Colombie-Britannique. Son leadership sur le plan des soins aux patients, des essais cliniques et de la recherche IRM s'est avéré une source d'inspiration pour ses collègues dans le monde entier.

Total des bourses de perfectionnement : 750 000 \$

D^r Amit Bar-Or
Institut Neurologique de Montréal
Domaine : immunologie
Renouvellement : 50 000 \$ par année durant
trois ans, commençant le 1^{er} juillet 2004

D^{re} Paula Foster
Institute de recherche Robarts, London (Ont.)
Domaine : techniques de résonance magnétique
Nouvelle bourse : 50 000 \$ par année durant
trois ans, commençant le 1^{er} juillet 2004

D^r Ross Mitchell
Université de Calgary
Domaine : techniques de résonance magnétique
Renouvellement : 50 000 \$ par année durant
trois ans, commençant le 1^{er} juillet 2003

D^r Alexandre Prat
Hôpital Notre-Dame, Montréal
Domaine : immunologie
Nouvelle bourse : 50 000 \$ par année durant
trois ans, commençant le 1^{er} juillet 2004

D^{re} Helen Tremlett
Université de la Colombie-Britannique
Domaine : sciences de la santé
Nouvelle bourse : 50 000 \$ par année durant
trois ans, commençant le 1^{er} juillet 2004

Bourses d'études postdoctorales

La Société canadienne de la sclérose en plaques offre des bourses aux médecins (M.D.) et aux docteurs (Ph.D.) désireux de poursuivre leurs études dans un domaine lié à la sclérose en plaques. Ces bourses ont une durée de un an, mais peuvent être renouvelées.

Total des bourses d'études postdoctorales :
594 500 \$

Andréanne Bédard, Ph.D.
Centre de recherche du CHUL, Québec
Directeur : D^r Luc Vallières
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Lillian DeBruin, Ph.D.
Université de Guelph
Directeur : D^r George Harauz
Renouvellement : 39 000 \$

Shannon Dunn, Ph.D.
Université Stanford (Californie, É.-U.)
Directeur : D^r Lawrence Steinman
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Julie Fotheringham, Ph.D.
Instituts nationaux de la santé (Bethesda, Maryland, É.-U.)
Directeur : D^r Stephen Jacobson
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Elizabeth Jane Fry, Ph.D.
Institut de recherche de l'Hôpital Général de Montréal
Directeur : D^r Samuel David
Renouvellement : 39 000 \$

Isaias Glezer, Ph.D.
Centre de recherche du CHUL, Québec
Directeur : D^r Serge Rivest
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Yanping Gong, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades, Toronto
Directrice : D^{re} Joan Boggs
Renouvellement : 39 000 \$

Bradley Kerr, Ph.D.
Université McGill
Directeur : D^r Samuel David
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Daniel Larocque, Ph.D.
Université de la Californie à Los Angeles
Directeur : D^r Pedro Lowenstein
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Shalina Ousman, Ph.D.
Université Stanford, (Californie, É.-U.)
Directeur : D^r Lawrence Steinman
Renouvellement : 39 000 \$

Tiona Todoruk, Ph.D.
Université de Calgary
Directeur : D^r Wee Yong
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Shigeki Tsutsui, Ph.D.
Université de Calgary
Directeur : D^r Christopher Power
Renouvellement : 39 000 \$

Rachel Wheeler, Ph.D.
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Trevor Owens
Renouvellement : 39 000 \$

Karolina Wosik, Ph.D.
Hôpital Notre-Dame, Montréal
Directeur : D^r Alexandre Prat
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Rana Zabad, M.D.
Université de Calgary
Directeurs : D^{re} Luanne Metz et D^r Wee Yong
Renouvellement : 48 500 \$

Bourses de stagiaire de recherche

La Société canadienne de la sclérose en plaques offre des bourses aux étudiants qui préparent une maîtrise en sciences, au doctorat ou autres, dont les travaux portent sur un domaine lié à la sclérose en plaques. Ces bourses visent à encourager les jeunes chercheurs à se consacrer à la recherche sur la SP. Elles ont une durée de un an, mais peuvent être renouvelées.

Total des bourses de stagiaire de recherche : 534 666 \$

Joseph Antony
Université de Calgary
Directeur : D^r Christopher Power
Renouvellement : 20 000 \$

Edmund Au
Université de la Colombie-Britannique
Directrice : D^{re} Jane Roskams
Renouvellement : 20 000 \$

Alicia Babcock
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Trevor Owens
Renouvellement : 20 000 \$

Saoussen Bamri
Université McGill
Directeurs : D^{rs} Tim Kennedy et Jack Antel
Renouvellement : 20 000 \$

Jennifer Berard
Université McGill
Directeur : D^r Samuel David
Nouvelle bourse : 18 000 \$

Thor Bjarnason
Université de la Colombie-Britannique
Directeur : D^r Alex MacKay
Renouvellement : 18 000 \$

Arnaud Charil
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Alain Dagher
Renouvellement : 20 000 \$

Katia Charland
Université McGill
Directeurs : D^{re} Christina Wolfson et D^r Russell Steele
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Carol Anne Chénard
Institut de recherche Lady Davis, Montréal
Directeur : D^r Stéphane Richard
Renouvellement : 18 000 \$

Qiaoling Cui
Université McGill
Directrice : D^{re} Guillermina Almazan
Renouvellement : 20 000 \$

Angelika Goncalvez DaSilva
Université de Calgary
Directeur : D^r Wee Yong
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Gabriel DeLuca
Université d'Oxford
Directeur : D^r George Ebers
Renouvellement : 6 666 \$

Nancy Dionne
Université McGill
Directeur : D^r Alan Peterson
Renouvellement : 20 000 \$

Danielle Duszczyszyn
Université McGill
Directeur : D^r David Haegart
Renouvellement : 18 000 \$

Sandy HeM.D.an
Université McGill
Directrice : D^{re} Guillermina Almazan
Renouvellement : 20 000 \$

Shireen Hossain
Université McGill
Directrice : D^{re} Guillermina Almazan
Renouvellement : 20 000 \$

Igal Ifergan
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Amit Bar-Or
Renouvellement : 20 000 \$

Carolyn Jack
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Jack Antel
Nouvelle bourse : 18 000 \$

Andrew Jarjour
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Tim Kennedy
Renouvellement : 20 000 \$

Peter Larsen
Université de Calgary
Directeur : D^r Wee Yong
Renouvellement : 20 000 \$

Matthew Lincoln
Université d'Oxford
Directeur : D^r George Ebers
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Kenneth Liu
Université de la Colombie-Britannique
Directrice : D^{re} Katerina Dorovini-Zis
Renouvellement : 20 000 \$

Gregory Mayer
Université de Waterloo
Directeurs : D^{rs} Ed Vrscay et Ross Mitchell
Renouvellement : 20 000 \$

Jason Millward
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Trevor Owens
Renouvellement : 20 000 \$

Abdi Musse
Université de Guelph
Directeur : D^r George Harauz
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Madeleine Pool
Institut de recherche en santé d'Ottawa
Directeur : D^r Rashmi Kothary
Renouvellement : 20 000 \$

Leah Remington
Université McGill
Directeur : D^r Trevor Owens
Nouvelle bourse : 18 000 \$

Henrik Toft-Hansen
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : D^r Trevor Owens
Renouvellement : 20 000 \$

Subventions de recherche pilote

Les subventions de recherche pilote sont destinées à des projets innovateurs de faible envergure. Elles visent à vérifier rapidement des hypothèses nouvelles et inexplorées, afin d'obtenir des données préliminaires pouvant permettre une demande de subvention du programme général de recherche. Le programme de recherche pilote est subventionné par la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP, organisme affilié à la Société canadienne de la SP.

- **Lenora Brown, Ph.D., et Luanne Metz, M.D.**, Université de Calgary
Étude en sciences de la santé – Étude préliminaire sur un instrument de mesure de résultat dans la SP
22 582 \$ – Juin 2003
- **Murray Brown, Ph.D.**, Université Dalhousie
Étude en sciences de la santé – Est-il possible, en réalité, d'appliquer des méthodes de régression sur les bienfaits nets, à l'évaluation de l'efficacité réelle et du rapport coût-efficacité des nouveaux immunomodulateurs (agents modificateurs de l'évolution de la SP) ?
35 000 \$ – Mars 2003
- **Anne Cranney, M.D.**, Université Queen's
Étude en sciences de la santé – Effets de la SP sur la densité osseuse
34 976 \$ – Janvier 2003
- **Jean-Françoise Gauchat, Ph.D.**, Université de Montréal
Étude biomédicale – Cytokine semblable à la cardiotrophine dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE)
34 998 \$ – Février 2003
- **Bradley Goodyear, Ph.D.**, Université de Calgary
Étude biomédicale – Techniques IRM pour évaluer la fonction cognitive dans la SP
34 987 \$ – Septembre 2003
- **Paul O'Connor, M.D., et Farzin Forooghian, M.D.**, Hôpital St. Michael's et Université de Toronto
Étude biomédicale – Rétinopathie auto-immune dans la SP – Étude pilote
33 600 \$ – Septembre 2003
- **Paul O'Connor, M.D., et Melanie Ursell, M.D.**, Hôpital St. Michael's, Toronto
Étude biomédicale – Étude de phase 1 sur les effets d'une augmentation progressive du dosage de la vitamine D₃ et d'un supplément de calcium chez les personnes atteintes de SP
35 000 \$ – Début : mai 2004
- **George Robertson, Ph.D.**, Université Dalhousie
Étude biomédicale – Évaluation thérapeutique d'un inhibiteur non-émétique, le PDE4, dans l'EAE, modèle animal de SP
34 630 \$ – Juin 2003
- **Dessa Sadovnick, Ph.D., et George Ebers, M.D.**, Université de la Colombie-Britannique et Université d'Oxford
Étude en sciences de la santé – Statut de la vitamine D chez les personnes atteintes de SP et leurs proches
30 000 \$ – Juin 2003

Glossaire 2004

ADN (acide désoxyribonucléique) – Siège de l'information génétique qui déterminera le développement d'une personne. Se présentant sous la forme d'une double hélice, il se compose de complexes acide nucléique-sucre se liant aux protéines.

Angiogenèse – Formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Anticorps – Protéine produite par des cellules du plasma (lymphocytes B adultes) qui défendent l'organisme contre les envahisseurs étrangers, tels les bactéries et les virus.

Antigène – Substance qui se lie aux anticorps. Le terme « antigène » a été donné à cette substance en raison de sa capacité de **générer des anticorps**. Des molécules virales et bactériennes, voire certaines molécules présentes à l'état naturel dans l'organisme, peuvent être des antigènes.

Astrocyte - Cellule de soutien présente dans le système nerveux central (SNC), qui se lie aux neurones et aux vaisseaux sanguins et joue un rôle de soutien métabolique, nutritionnel et mécanique. Les astrocytes contribuent à la formation du tissu cicatriciel sur les lésions de SP.

Barrière hémato-encéphalique - Barrière formée d'une couche de cellules endothéliales, solidement liées entre elles, empêchant la plupart des grosses molécules et certains types de cellules sanguines de pénétrer dans le cerveau.

Cellule B – Voir lymphocyte B.

Cellule de Schwann - Cellule du système nerveux périphérique qui fabrique et maintient la myéline.

Cellule endothéliale - Cellule tapissant l'intérieur des parois du cœur et des vaisseaux sanguins des systèmes circulatoire et lymphatique. Ces cellules forment la barrière hémato-encéphalique (sang-cerveau).

Cellule gliale - Cellule de soutien non neuronale, comprenant l'oligodendrocyte, l'astrocyte et la cellule microgliale du système nerveux central et la cellule de Schwann du système nerveux périphérique.

Cellule NK (tueuse) – Voir Lymphocyte tueur.

Cellule présentatrice de l'antigène - Cellule spécialisée combinant à sa surface des fragments d'antigène et des molécules « de présentation », qu'elle fabrique elle-même, dans le but de soumettre ce complexe à l'examen des cellules immunitaires. Les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules B sont les principales cellules présentatrices d'antigènes.

Cellule T – Voir lymphocyte T.

Cytokine – Petite molécule messagère influant sur l'action des cellules immunitaires. Elle est aussi connue sous les noms de « lymphokine » ou « interleukine ». Il existe une grande variété de cytokines et chacune agit seulement sur les cellules dotées de récepteurs pour elle.

Démyélinisation – Processus de détérioration de la myéline.

Différenciation – Processus de maturation cellulaire.

Échelle élaborée d'incapacités de Kurtzke (ÉÉIK) - Outil de mesure du niveau d'incapacité d'une personne ayant la SP, élaboré par D^r John Kurtzke.

Encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) - Maladie semblable à la SP, transmise à des souris de laboratoire par injection de tissu du système nerveux central ou d'un dérivé de la protéine basique de la myéline.

Facteur de nécrose tumoral (TNF) – Comprend le TNF alpha et le TNF bêta. Il s'agit d'une cytokine élaborée par les macrophages et certaines cellules T. Toxique pour les cellules, elle joue un rôle dans les réponses inflammatoires.

Fibre nerveuse (axone) - Long prolongement effilé de la cellule nerveuse qui transmet l'influx nerveux d'un neurone à l'autre, dans tout l'organisme. La plupart des fibres nerveuses sont recouvertes de 1 à 200 couches de myéline.

Gaine de myéline – Substance constituée de 1 à 200 couches de myéline entourant les fibres nerveuses du système nerveux central et du système nerveux périphérique.

Gène – Particule d'ADN présente sur le chromosome, portant l'information génétique nécessaire à la synthèse des protéines.

Imagerie par résonance magnétique (IRM) - Technique produisant des images anatomiques, à partir de l'énergie libérée par les atomes hydrogène. Permettant de voir les tissus mous de l'organisme, dont le cerveau et la moelle épinière, elle met clairement en évidence les lésions de SP et peut être utilisée pour suivre l'évolution de cette maladie.

Immunoglobuline – Version d'anticorps liés à la membrane qui se lient aux antigènes et envoient un signal aux lymphocytes B pour qu'ils produisent des anticorps.

Inflammation – Ensemble des réactions protectrices locales provoquées par divers agents physiques ou chimiques ou par des germes pathogènes, menant à une détérioration des tissus où un dysfonctionnement peut accompagner l'œdème, la rougeur, la chaleur et la douleur. Le processus entraîne l'accumulation de liquide, de globules blancs et de protéines plasmatiques dans la région touchée.

Interféron (IFN) - Cytokine qui combat les virus en inhibant la multiplication de ceux-ci. L'interféron alpha (IFN-a) et l'interféron bêta (IFN-b) sont produits par les lymphocytes (globules blancs), les fibroblastes et d'autres cellules. (Des versions d'interféron obtenues par génie génétique sont employées dans le traitement de la SP.) L'interféron gamma (IFN-g) est produit par les lymphocytes T et les lymphocytes tueurs, par suite d'une inflammation. Sa fonction principale consiste à activer les macrophages pour qu'ils combattent l'infection. L'interféron gamma aggrave la SP.

Lipide - Gras soluble. Terme désignant toute substance renfermant un acide gras ou un savon qui peut se dissoudre dans les graisses.

Liquide céphalorachidien – Liquide qui baigne le système nerveux central.

Lymphocyte – Globule blanc (cellule B, cellule T et cellule tueuse naturelle - NK) du système immunitaire qui combat des infections spécifiques.

Lymphocyte B - Cellule immunitaire (globule blanc) productrice d'anticorps. Elle arrive à maturation dans la moelle osseuse.

Lymphocyte B à mémoire – Lymphocyte B à longue vie, capable de se remettre à fabriquer des anticorps après être demeuré longtemps dans l'organisme.

Lymphocyte T - Cellule immunitaire qui combat l'infection. Il existe deux grandes classes de lymphocytes T : les alpha-bêta et les gamma-delta. La première comprend les facilitateurs (CD4⁺) et les tueurs (CD8⁺). Le lymphocyte T arrive à maturation dans le thymus.

Lymphocyte tueur (NK) - Les lymphocytes tueurs sont un groupe de lymphocytes (non T et non B) qui ont la propriété intrinsèque (naturelle) de reconnaître et de détruire les cellules infectées par un virus et les cellules tumorales.

Macrophage – Cellule immunitaire se trouvant sur la première ligne de défense de l'organisme contre les envahisseurs. Elle fait partie des cellules dites « présentatrices d'antigènes ». Les macrophages portent divers noms selon leur localisation dans l'organisme (par ex. la microglie, dans le cerveau).

Mastocyte – Cellule provenant de la moelle osseuse ; elle intervient dans les réactions allergiques.

Microglie – Cellules semblables à des macrophages, présentes dans le cerveau ; elles « englobent » les débris cellulaires et stimulent les réponses immunitaires.

Morphogène – Substance diffusable déterminant la forme et la structure d'un organisme ; elle influe sur les mouvements et l'organisation des cellules au cours du développement.

Myéline – Substance constituée de protéines et de lipides formant la gaine des fibres nerveuses du système nerveux central. Elle accélère la transmission des messages le long de ces fibres.

Neurone - Cellule du système nerveux comprenant un noyau et des prolongements appelés « dendrites » (ramification abondante) ou « axones » (prolongement unique). L'influx nerveux se propage le long des axones.

Névrogliie (cellules gliales) - Tissu de soutien du système nerveux central, non générateur d'influx nerveux (par exemple, les astrocytes et les oligodendrocytes).

Oligodendrocyte - Cellule du système nerveux central, dont les prolongements remplis de myéline s'enroulent autour des fibres nerveuses (axones).

Peptide – Enchaînement formé par un nombre restreint d'acides aminés. Selon le nombre de ceux-ci, on décrit dipeptides (deux acides), tripeptides (trois acides), etc.

Plaque – Région démyélinisée caractéristique de la sclérose en plaques.

Protéine basique de la myéline (MBP) - Une des principales protéines de la myéline.

Protéine protéolipidique (PLP) - Une des principales protéines de la myéline.

Qualité de vie liée à la santé – Qualité de vie de la personne ayant la SP, évaluée selon sa propre perception de ses capacités fonctionnelles et de son bien-être.

Questionnaire sur la qualité de vie des personnes ayant la SP – Questionnaire conçu pour évaluer les effets de la SP sur la vie des personnes qui ont cette maladie.

Récepteur de la cellule (lymphocyte) T – Protéine présente à la surface de la cellule T. Le récepteur de la cellule T alpha-bêta se lie à des fragments de peptides étrangers (et parfois aux peptides de l'organisme, telle la myéline) à la surface des protéines « de présentation » sur les cellules présentatrices de l'antigène.

Remyélinisation – Processus au cours duquel les oligodendrocytes ou cellules de Schwann rajoutent de la myéline autour des fibres nerveuses.

Souris transgénique - Souris porteuse de gènes de source étrangère (animale ou humaine), d'où l'adjectif formé de « trans » (autre) et « génique » (gène).

Spectroscopie par résonance magnétique (SRM) - Technologie semblable à l'IRM, mais fournissant des données chimiques plutôt qu'anatomiques. Elle est fort utile dans l'évaluation des effets de nouveaux traitements, étant donné qu'elle permet de déterminer la gravité de la SP et d'en suivre l'évolution.

Système nerveux central (SNC) - Système comprenant le cerveau et la moelle épinière. Toutes les parties du SNC peuvent être touchées par la SP.

Domaines de recherche et chercheurs

Investissements records dans la recherche	1	Recherche en sciences de la santé : meilleure prise en charge de la SP	21
Myéline : réparation des lésions	2	Fisk	21
Almazan et Mushynski	2	Tremlett et Oger	22
Boggs	3	Trojan	22
Harauz	3	La collaboration porte fruit	23
Kennedy	4	Remyélinisation dans la sclérose en plaques : reconstitution basée sur le précurseur neuro	24
Kothary	4	Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la SP – Phase III et IV	24
Moscarello et Mastronardi	5	Greffe de moelle osseuse	26
Aperçu des engagements financiers pour la recherche sur la SP	5	Étude prospective sur les caractéristiques des syndromes cliniques isolés démyélinisants (SCI) chez les enfants du Canada, au point de vue de l'épidémiologie clinique, de la pathobiologie et de la neuro-imagerie	27
Nazarali	6	Programmes visant à attirer les jeunes talents	28
Peterson	6	Bourses de perfectionnement	28
Power	7	D ^r Donald Paty	29
Richard	7	Bourses d'études postdoctorales	30
Wallace	8	Bourses de stagiaire de recherche	30
Yong	8	Subventions de recherche pilote	32
Immunologie : élimination des poussées	9	Glossaire 2004	33
Antel	10		
Bar-Or	10, 11		
David	12		
Dorovini-Zis	12		
Freedman	13		
Haegert et Gadag	13		
Karlik	14		
Kubes	14		
Mayne	15		
Owens	15, 16		
Prat	16		
Vallières	17		
IRM : une fenêtre sur la SP	18		
Arnold	18		
MacKay, Li, et Paty	19		
Mitchell et Tuor	19		
Moore, Paty, Hashimoto, Li, Nugent et MacKay	20		

Notre mission

Être un chef de file dans la recherche sur le remède de la sclérose en plaques et permettre aux personnes aux prises avec cette maladie d'améliorer leur qualité de vie

Résumés de recherche sur la SP 2004

Rédaction : Maya Chaddah, M.Sc., immunologie

Traduction : Andrée Maisonneuve

Montage et mise en forme : Corin Toporas

Société canadienne de la sclérose en plaques

Service des communications et des relations avec les gouvernements

175, rue Bloor Est, bureau 700, Tour Nord

Toronto (Ontario) M4W 3R8

Téléphone : (416) 922-6065

N° sans frais : 1 866 922-6065

Courriel : info@scleroseenplaques.ca

Site Web : www.scleroseenplaques.ca

Ce document est également offert sur le site Web de la Société canadienne de la SP, dans la section « Recherche sur la SP », sous « Projets de recherche actuels ».

(Available in English)

La Société canadienne de la sclérose en plaques tient à remercier ses milliers de généreux donateurs, ses partenaires commerciaux et ses sections et groupes pour leur appui indéfectible à la recherche sur la SP. Tous ensemble, nous faisons avancer les choses.

