

Croissance inégale de la recherche sur la SP

En mars 2005, la Société canadienne de la sclérose en plaques a fracassé un record quant à la somme additionnelle versée à la recherche.

En effet, le financement était à la hausse dans toutes les catégories d'attribution, à savoir, plus de 3,6 millions de dollars pour les subventions de recherche, 711 500 \$ pour les bourses d'études postdoctorales et 716 000 \$ pour les bourses de stagiaire en recherche.

Une telle somme – plus de 5 millions de dollars – constitue le montant le plus

élevé jamais attribué par la Société canadienne de la SP à des subventions de recherche et des bourses d'études. Elle contribuera à la mise en œuvre de 14 projets de recherche d'une durée maximale de trois ans et soutiendra plus de 50 jeunes chercheurs.

Ces subventions et ces bourses de la Société de la SP sont attribuées aux meilleurs projets, au terme d'un processus d'évaluation rigoureuse. Des scientifiques de renom ont minutieusement étudié les propositions présentées avant d'émettre leurs recommandations.

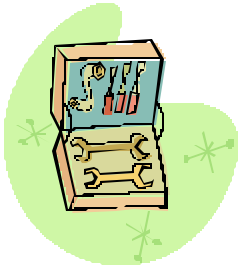
Table des matières

<i>Réparation et protection de la myéline</i>	2
<i>Suppression des attaques du système immunitaire</i>	10
<i>Principes régissant l'attribution de subventions et de bourses de recherche</i>	19
<i>IRM : des outils pour scruter la SP</i>	20
<i>Prise en charge de la SP : une amélioration constante</i>	23
<i>La collaboration porte fruit</i>	26
<i>Remyélinisation dans la SP</i>	26
<i>Susceptibilité génétique</i>	27
<i>Greffe de moelle osseuse</i>	29
<i>Apparition de la SP chez les enfants</i>	29
<i>Programmes visant à attirer les jeunes talents</i>	31
<i>Glossaire</i>	36

En avril, la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP a approuvé l'octroi d'une subvention de 2,25 millions de dollars pour la tenue d'une étude coopérative multicentrique sur des moyens de stimuler la réparation des lésions de la myéline par les cellules souches de l'organisme. L'étude se déroule à l'Institut Neurologique de Montréal, au Hotchkiss Brain Institute, de Calgary, et à la Clinique Mayo, de Rochester, au Minnesota.

La Société de la SP et la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP maintiendront leur engagement ferme à soutenir la recherche, grâce au fidèle appui de particuliers, de leurs partenaires d'affaires et des sections de la Société de la SP.

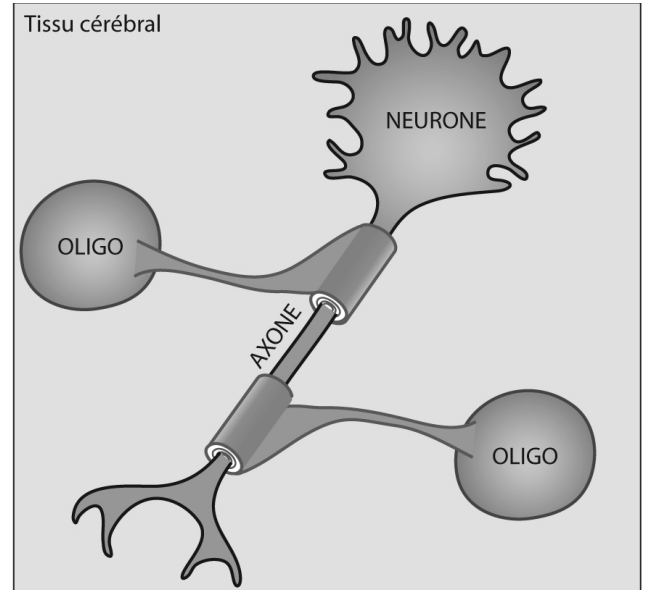
Réparation et protection de la myéline



L'organisme utilise la myéline pour propager l'influx nerveux afin d'employer le moins d'espace et d'énergie possible. Sans la contribution de cette substance protéinique essentielle, la moelle

épineière humaine devrait compter plusieurs mètres de largeur et consommerait une quantité d'énergie phénoménale pour faire son travail. Des couches de myéline entourent les fibres nerveuses (axones), formant ainsi une gaine compacte. Or, en présence de SP, cette gaine se détériore et les cellules productrices de myéline ne parviennent pas à la reconstituer aussi rapidement qu'elle se dégrade. Les axones démyélinisés ont alors 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. À ces fins, ils utilisent diverses approches : cultures cellulaires, étude de protéines et de gènes, étude du modèle animal de la SP et essais cliniques. Lorsque les processus de croissance (myélinisation) et de régénération (remyélinisation) de la myéline seront mieux compris, nous aurons accès à des traitements capables de contrer les effets de la détérioration de la myéline, dont les répercussions sont profondes.



Les oligodendrocytes (OLIGO) entourent l'axone de leurs membranes remplies de myéline, formant ainsi la gaine de myéline.

© Maya Chaddah

**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.
Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants malades, Université de Toronto
311 744 \$ (1^{er} avril 2005 au 31 mars 2008)

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 fabriquent la gaine de myéline en enroulant leur membrane externe, remplie de cette substance, autour des fibres nerveuses (axones). Cette gaine est semblable aux couches qui entourent le centre d'un oignon, en l'occurrence, l'axone. De nombreux types de protéines, de lipides et de glycolipides (composés de lipides et de sucre) font partie intégrante

de la gaine de myéline. Chez les personnes ayant la SP, les oligodendrocytes ne réussissent pas à réparer complètement la gaine de myéline lésée. Or, la manière la plus efficace d'améliorer leur capacité à y parvenir consiste probablement à étudier la fonction des protéines et des glycolipides à l'intérieur même de cette gaine.

D^{re} Boggs croit qu'en se touchant dans différentes couches de la gaine de myéline, les glycolipides et les protéines peuvent transmettre des signaux influant sur l'intégrité de la fibre nerveuse et de la myéline. Tirant parti des résultats d'une étude antérieure subventionnée par la Société de la SP, elle s'emploie à reproduire un modèle de gaine comprenant deux membranes remplies de myéline qui se touchent dans lesquelles des membranes artificielles contenant des glycolipides et des protéines sont ajoutées aux oligodendrocytes. Elle sera ainsi en mesure d'étudier le comportement des oligodendrocytes et de décoder les signaux propres à leur fonctionnement et à leurs communications avec l'axone.

Les recherches de D^{re} Bogg pourraient aboutir à la mise au point de traitements novateurs visant à stimuler la remyélinisation par le truchement des oligodendrocytes et à prévenir la détérioration axonale chez les personnes aux prises avec la SP.

Peter Braun, Ph.D., et Michel Gravel, Ph.D.
Université McGill
261 710 \$ (1^{er} avril 2005 au 31 mars 2007)

Structure biologique de la myéline : rôle de la phosphodiesterase de nucléotide cyclique (CNP ou CNPase)

La myélinisation comprend une série complexe de phénomènes au cours desquels les oligodendrocytes produisent de la myéline, puis la projettent à partir de leurs membranes en forme de voiles. Les « voiles de myéline » s'enroulent autour

des fibres nerveuses (axones) de nombreuses fois pour créer une gaine protectrice qui optimise la conduction nerveuse. Or, chez les personnes atteintes de SP, la gaine de myéline est détériorée et, pour une raison inconnue, les oligodendrocytes sont incapables à remyéliniser complètement les axones. Certains axones meurent, et ceux qui subsistent semblent incapables de fonctionner normalement. Les D^{rs} Braun et Gravel explorent le processus de myélinisation dans le but de mieux comprendre les processus de fabrication et de maintien d'une myéline saine.

Leurs recherches sont axées sur une enzyme intervenant dans la régulation des protéines, la phosphodiesterase de nucléotide cyclique (CNP ou CNPase). Celle-ci pourrait jouer un rôle important dans la myélinisation des axones. En outre, lors d'études antérieures, les chercheurs ont démontré que chez les animaux dépourvus de cette enzyme, le fonctionnement de l'axone s'altère. Leurs récentes observations portent sur le rôle qu'occuperait la CNP ou CNPase dans la production de « voiles de myéline » par les oligodendrocytes et le maintien du fonctionnement de l'axone. Ils continuent d'explorer la théorie selon laquelle la CNP serait une protéine à fonctions multiples, capable de lier un grand nombre de protéines de l'oligodendrocyte et d'ARN (acide ribonucléique) pour favoriser la myélinisation.

Ces recherches pourraient faire de la CNP ou CNPase un outil thérapeutique pour améliorer la myélinisation chez les personnes atteintes de 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 (démélinisation), 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.

Dr 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, Dr 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.
Université McGill
266 370 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2008)

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

Les oligodendrocytes qui fabriquent la myéline dans le système nerveux central (SNC) sont détruits en présence de maladies comme la sclérose en plaques (SP). Il est impératif de mieux comprendre comment ces cellules importantes arrivent à maturité et deviennent fonctionnelles si l'on veut vaincre la SP. C'est dans cet esprit que le D^r Kennedy étudie les mécanismes régulateurs de la maturation et de la fonction des oligodendrocytes, dans l'espoir de trouver des moyens de stimuler la remyélinisation.

Le D^r Kennedy a récemment présenté les résultats d'une étude animale financée par la Société de la SP. Ses travaux montrent qu'une protéine appelée nétrine-1, substance chimique répulsive, pousse les oligodendrocytes immatures à migrer vers les axones dans le SNC embryonnaire. Le récepteur de la nétrine-1, le DCC, joue également un rôle indispensable dans ce processus. Le D^r Kennedy a fait une découverte surprenante : il a montré que la nétrine-1 et le DCC étaient fabriqués par des types de neurone différents, mais également par les oligodendrocytes matures et fonctionnels du SNC adulte. Le D^r Kennedy conclut de ses études post-mortem menées chez des sujets humains atteints de sclérose en plaques que l'excès de nétrine-1 associé aux lésions de SP pourrait bloquer la remyélinisation en empêchant les oligodendrocytes immatures d'atteindre les axones lésés.

Si le D^r Kennedy trouve le moyen de contrer les effets de la nétrine-1 et du DCC dans les lésions de SP, il pourrait aider les oligodendrocytes à atteindre les axones démyélinisés et à entamer le processus de réparation.

Rashmi Kothary, Ph.D.
Institut de recherche en santé
d'Ottawa
273 300 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2008)

Voie de signalisation de l'intégrine et myélinisation et démyélinisation du SNC

Pour qu'un traitement de la SP soit efficace, il doit non seulement empêcher la détérioration de la myéline, mais également stimuler les oligodendrocytes pour qu'ils remyélinisent les nerfs lésés. Les oligodendrocytes subissent de nombreuses transformations avant de devenir pleinement fonctionnels et capables de myéliniser les axones. Il va sans dire qu'une meilleure compréhension de ce processus aidera les chercheurs à concevoir des traitements plus efficaces de la SP.

Grâce au soutien de la Société de la SP, le D^r Kothary a déjà étudié les mécanismes par lesquels les oligodendrocytes myélinisent les fibres nerveuses (axones), s'intéressant de plus près aux intégrines, protéines qui élaborent la membrane cellulaire de l'oligodendrocyte. L'intégrine agit comme un téléphoniste qui relaye les messages destinés à l'oligodendrocyte et les messages envoyés par celui-ci. Ces signaux bidirectionnels ont une incidence sur la manière et le moment choisis par les oligodendrocytes pour commencer à enrouler leur membrane riche en myéline autour des axones. Le D^r Kothary étudie la démyélinisation et la remyélinisation chez des souris transgéniques auxquelles des gènes ont été ajoutés pour induire la fabrication de différents types d'intégrine. Pour les besoins de ses travaux, il est en train de mettre au point d'autres souris transgéniques, dotées d'un gène qui induit la fabrication d'ILK, protéine de l'oligodendrocyte qui transporte le message relayé par l'intégrine. Les souris transgéniques porteuses du gène intervenant dans la fabrication de la protéine ILK aideront le chercheur dans son étude sur le rôle de cette protéine dans la myélinisation.

L'objectif à long terme de ses travaux est de manipuler l'intégrine de façon à freiner la destruction de la myéline et à stimuler sa régénération chez les personnes atteintes de SP.

**Mario Moscarello, Ph.D., et
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 arrêté la déperdition de myéline, atténué les signes cliniques de la maladie et favorisé 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.

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. Dr 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 SP

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.

Suppression des attaques du système immunitaire



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 les agents infectieux peuvent agir comme catalyseurs et « déclencher » l'attaque du système immunitaire chez les personnes prédisposées à cette maladie. 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 un agent infectieux.

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 tentent de définir le rôle des leucocytes (cellules T, cellules B, macrophages, mastocytes, etc.) dans le processus d'inflammation entraîné par la SP et de voir comment les communications intercellulaires rompent l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE), permettant aux leucocytes de pénétrer dans le cerveau. Les études sur les traitements immunitaires potentiels et existants qui peuvent aider les cliniciens à adapter le traitement aux différentes formes de SP sont tout aussi importantes. À mesure que les morceaux du casse-tête immunologique de la SP seront mis en place, les chercheurs seront de plus en plus aptes à concevoir des traitements

novateurs propres 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

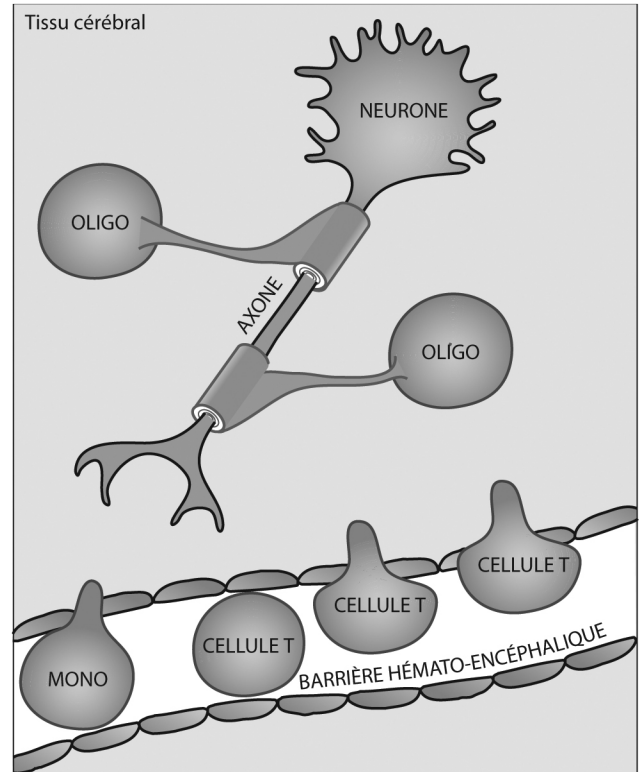
personnes ayant la SP et de personnes bien portantes lui permettra de voir lesquelles sont le plus prédisposées à présenter ce type de cellules B. Il tentera aussi de voir si les cellules B à mémoire peuvent fabriquer des anticorps contre la myéline et comment elles activent les lymphocytes T. D^r Bar-Or 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



Les cellules T et les monocytes (MONO) pénètrent dans le cerveau en se glissant entre les cellules endothéliales qui tapissent la barrière hémato-encéphalique.

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.
Hôpital Général de Vancouver
158 892 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2007)

Pénétration des monocytes et des cellules dendritiques dans le cerveau : régulation par les chimiokines et les molécules d'adhésion des cellules endothéliales

Dans la SP, la barrière hémato-encéphalique (BHE) devient perméable, ce qui incite les leucocytes à pénétrer dans le système nerveux central (SNC) où ils s'attaquent aux axones et à la myéline. Les cellules endothéliales qui forment la BHE sont les premières cellules du SNC à rencontrer les leucocytes circulants. C'est pourquoi la D^{re} Dorovini-Zis pense que les interactions entre les cellules endothéliales et les leucocytes pourraient expliquer la capacité de ceux-ci à pénétrer dans le cerveau.

À l'aide d'une BHE artificielle mise au point dans son laboratoire grâce au soutien financier de la Société de la SP, la D^{re} Dorovini-Zis étudie les interactions entre les cellules endothéliales et deux types de leucocytes : les monocytes et les cellules dendritiques. Les monocytes sont souvent présents en grand nombre dans les lésions de SP. Normalement, les cellules dendritiques ne sont pas observées dans le cerveau, mais on en a récemment découvert dans le système nerveux central de souris atteintes d'une maladie semblable à la SP. La D^{re} Dorovini-Zis utilise diverses techniques pour évaluer le rôle promoteur des molécules d'adhésion et des molécules messagères, appelées chimiokines, des cellules endothéliales dans la perméabilité de la BHE.

Ces travaux pourraient mener à l'élaboration de traitements à base d'anticorps capables de bloquer les molécules d'adhésion, et de chimiokines modifiées capables d'interrompre l'afflux de leucocytes dans le cerveau des personnes atteintes de SP.

Alyson Fournier, Ph.D., et
Amit Bar-Or, M.D.
Université McGill
219 740 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2007)

Molécules inhibitrices de la myéline et interface neuro-immunitaire

Le passage de cellules immunitaires activées au travers des cellules endothéliales qui tapissent la barrière hémato-encéphalique, la dégradation de la myéline et la lésion des fibres nerveuses (axones) sont caractéristiques de la sclérose en plaques. La lésion axonale est aujourd'hui reconnue comme la cause principale de l'incapacité neurologique permanente. Les travaux des D^{rs} Fournier et Bar-Or portent sur les mécanismes qui entravent la régénération axonale.

Lorsque la gaine de myéline est lésée par la SP, plusieurs protéines myéliniques normalement enfouies dans la gaine sont à découvert. Ces protéines, dont la plus puissante est appelée Nogo A, sont connues pour inhiber la régénération axonale. La protéine Nogo A se lie à son récepteur (NgR) à la surface des axones et entraîne leur dégénérescence. Plusieurs études montrent que l'inhibition de la protéine Nogo dans l'EAE, modèle animal de la SP, s'est traduite par une amélioration de la régénération axonale et du fonctionnement des axones. La D^{re} Fournier a récemment découvert que la protéine Nogo A était présente à la surface des cellules activées du système immunitaire humain ; elle a également remarqué la présence du récepteur NgR à la surface des cellules endothéliales tapissant la barrière hémato-encéphalique humaine. Elle et le D^r Bar-Or misent sur ces observations pour comprendre le rôle joué par la protéine Nogo A dans le processus pathologique de la SP.

Les traitements qui découleront des travaux sur la protéine Nogo A viseront à optimiser la réparation axonale et à ralentir la perte des capacités fonctionnelles chez les personnes atteintes de SP.

Jennifer Gommerman, Ph.D.
Université de Toronto
218 039 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2007)

Évaluation du rôle de la voie de la lymphotoxine dans l'encéphalomyélite allergique expérimentale

Les lymphocytes sont des cellules du système immunitaire qui combattent l'infection. Dans la sclérose en plaques, ils peuvent également se retourner contre certaines parties du système nerveux central (SNC). Pour pouvoir s'attaquer au SNC, les lymphocytes doivent d'abord être activés dans les nœuds lymphatiques. Ils migrent ensuite vers le SNC. Comprendre ce processus aidera les chercheurs à mettre au point des traitements plus efficaces pour contrer la SP.

La D^{re} Gommerman étudie actuellement un inhibiteur de la voie de la lymphotoxine comme traitement potentiel de la SP. La voie de la lymphotoxine mobilise des cytokines et d'autres molécules messagères qui interviennent dans le système immunitaire mature et en développement. Des études antérieures ont montré que l'inhibiteur de la voie de la lymphotoxine prévenait l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE), maladie semblable à la SP, chez le rongeur. Toutefois, les rongeurs atteints d'EAE utilisés n'ont pas permis de recueillir des données utiles sur les lymphocytes qui détériorent le SNC. La D^{re} Gommerman utilise un nouveau type de souris EAE modifiées génétiquement pour contracter une EAE spontanée ou provoquée. Grâce à ce modèle, elle sera en mesure de déterminer le sort des lymphocytes qui attaquent le SNC et d'étudier parallèlement les inhibiteurs de la voie de la lymphotoxine.

Ces renseignements permettront de mieux comprendre les moyens par lesquels les inhibiteurs de la lymphotoxine préviennent l'EAE et de savoir s'ils ont ou non une valeur thérapeutique pour les personnes atteintes de SP.

David George Haegert, M.D. et
Veerabhadra Gadag, Ph.D.
Université McGill
310 956 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2008)

Homéostasie de cellules T naïves modifiées dans la sclérose en plaques

Chez les personnes non atteintes de SP, la production des cellules T du système immunitaire, qui se développent dans le thymus, est parfaitement régulée. Les D^{rs} Haegert et Gadag s'appuient sur leurs travaux récents, rendus possibles grâce à une subvention de la Société de la SP, pour avancer que les personnes atteintes de SP ont moins de cellules T que les autres. Les cellules T sont normalement fabriquées dans la moelle osseuse et migrent vers le thymus où elles atteignent leur pleine maturité avant d'être libérées dans le sang. La réduction du nombre de cellules T chez les personnes atteintes de SP pourrait également être liée à d'autres anomalies de la régulation des cellules T.

Les chercheurs ont isolé un marqueur qui mesure le nombre de cellules T naïves (inactivées) dérivées du thymus. Les Drs Haegert et Gadag mettent à l'essai ce marqueur chez les personnes atteintes de SP cyclique et de SP progressive primaire, mais aussi chez des personnes présentant un syndrome démyélinisant cliniquement isolé (un seul événement démyélinisant). Ils étudient également les facteurs qui influencent la régulation des cellules T dans ces groupes.

Montrer qu'un nombre réduit de cellules T dérivent du thymus chez les personnes atteintes de SP serait important à trois égards. D'abord, une anomalie dans la production des cellules T pourrait précéder le début de la SP et expliquer en partie l'apparition de cette maladie chez certaines personnes. Ensuite, recenser un nombre plus faible de cellules T naïves chez les personnes présentant des lésions annonciatrices de SP (induites par un événement démyélinisant isolé) permettrait

de dépister les personnes à risque de SP. Enfin, le marqueur de la production des cellules T pourrait permettre d'identifier les personnes présentant des lésions annonciatrices de SP chez qui un traitement précoce est requis pour prévenir l'évolution vers une SP cliniquement définie.

Stephen Karlik, Ph.D.
Université Western Ontario
217 956 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2007)

Angiogenèse dans l'EAE chronique

L'inflammation chronique à l'extérieur du système nerveux central est en partie tributaire de l'angiogenèse, formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir des vaisseaux existants. Les néovaisseaux ainsi formés sont comme une autoroute le long de laquelle circulent les nutriments et les cellules du système immunitaire à destination des tissus pour favoriser l'inflammation et provoquer des lésions. On sait que l'angiogenèse joue un rôle dans les maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis, mais son rôle dans la SP demeure inconnu.

Le D^r Karlik a récemment découvert un phénomène d'angiogenèse dans la moelle épinière de souris et de cobayes atteints d'EAE, maladie semblable à la SP. Il a observé une concentration accrue du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), molécule qui stimule l'angiogenèse, chez ces animaux. Il a également découvert que l'inhibition de l'action de la HIF-1, molécule qui contrôle le VEGF, exposait les animaux à des concentrations élevées en oxygène et modifiait grandement l'évolution de l'inflammation. Le D^r Karlik s'intéresse au rôle du VEGF dont il inhibe l'action à l'aide d'un vaccin ou de dérivés inoffensifs de la thalidomide. Il tente également de savoir pourquoi le fait d'inspirer plus d'oxygène peut réduire l'inflammation.

En étudiant le lien entre l'angiogenèse, le VEGF et l'HIF-1, le D^r Karlik espère trouver le moyen de stopper l'angiogenèse chez les animaux atteints d'EAE et ouvrir ainsi de nouvelles possibilités pour le traitement des 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 certains 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
309 480 \$ (1^{er} avril 2005 au 31 mars 2008)

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

L'inflammation est caractéristique de la SP et est associée à la pénétration de cellules immunitaires dans le cerveau. La plupart de ces cellules sont des cellules T, dont nombre d'entre elles peuvent attaquer la myéline, et des macrophages, susceptibles d'aggraver l'inflammation. Le moment auquel les macrophages et les cellules T pénètrent dans le cerveau marque une étape cruciale dans la cascade d'événements qui conduisent à la SP. Il est impératif d'analyser minutieusement cette cascade pour vaincre cette maladie.

Lors d'une étude antérieure subventionnée par la Société de la SP, le D^r Owens a montré que les lésions axonales dans le cerveau déclenchaient la production de chimiokines par des cellules de soutien résidentes appelées cellules gliales. Il s'agit de molécules messagères qui attirent les cellules immunitaires vers le lieu de production des chimiokines. Il a également montré que les récepteurs TLR (« Toll-like receptors » - ressemblant à un péage), qui se lient normalement à certaines parties des microorganismes étrangers au début de la réponse immunitaire, sont capables de contrôler la réponse des cytokines à la

lésion. Les récepteurs TLR jouent également un rôle essentiel dans la pénétration des cellules T dans le cerveau. Le Dr Owens utilise des souris génétiquement modifiées pour étudier les mécanismes par lesquels les récepteurs TLR, les cytokines et les chimiokines influencent la pénétration des cellules T et des macrophages dans le cerveau. Il pense que les cellules immunitaires qui pénètrent dans le cerveau ne sont pas toutes nuisibles et souhaite trouver des moyens de contrôler les conséquences de la pénétration des cellules T et des macrophages dans le cerveau.

Les résultats globaux des travaux du Dr Owens pourraient favoriser une meilleure compréhension de la SP et un meilleur contrôle de la réponse immunitaire chez les personnes atteintes de cette maladie souvent handicapante.

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 Dr 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. Dr 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.

Principes régissant l'attribution de subventions de recherche sur la SP



La Société canadienne de la sclérose en plaques finance un vaste programme de recherche sur la SP qui fait figure de référence et totalise entre six et sept millions

de dollars par an.

La Société subventionne des chercheurs qui abordent le problème de la SP sous divers angles. Elle soutient également les jeunes chercheurs en leur octroyant des bourses de perfectionnement, des bourses d'études postdoctorales et des bourses de stagiaire de recherche pour les aider à entreprendre une carrière dans la recherche sur la SP.

Les principes directeurs qui régissent le programme de recherche de la Société sont l'**excellence** et la **pertinence**. La Société ne subventionne que les **meilleurs** projets de recherche et les meilleurs jeunes chercheurs.

Les projets de recherche doivent avoir un **rapport direct avec la SP**. Aussi excellent soit-il, un projet qui n'a rien à voir avec la sclérose en plaques ne sera pas subventionné. Actuellement, les travaux menés sur la SP concernent plus particulièrement les domaines suivants : régénération de la myéline, susceptibilité génétique, immunologie, technologies de l'IRM, santé et effets des traitements.

Le 1^{er} octobre de chaque année, la Société reçoit près de 100 demandes de subventions de recherche, de bourses de perfectionnement, de bourses d'études postdoctorales et de bourses de stagiaire de recherche. Dans les mois qui suivent, chaque demande est étudiée par plusieurs

examineurs scientifiques. C'est alors que commence un processus rigoureux visant à déterminer quels sont les meilleurs projets et les meilleurs candidats.

Chaque examinateur, qui possède une bonne connaissance du domaine de recherche dans lequel s'inscrivent les projets, consacre de nombreuses heures à la lecture et à la critique des projets. Il examine notamment les travaux réalisés par le candidat et les autres chercheurs, la méthodologie proposée (va-t-elle porter fruit ?) et le budget (est-il trop élevé ou trop restreint ?).

En janvier, le comité d'évaluation des projets de recherche biomédicale et le comité d'évaluation des projets de recherche en sciences de la santé se réunissent pour étudier minutieusement chaque projet de recherche, débattre des commentaires formulés par les examinateurs externes et internes à la Société et classer chaque projet selon sa qualité et son degré de pertinence à la SP. Les budgets font l'objet d'un examen particulièrement soigneux. Ils doivent en effet convenir aux projets.

Aperçu des engagements financiers pour la recherche sur la SP

Total des projets de recherche subventionnés par la Société	36
Total des vastes études coopératives subventionnées par la Fondation	4
Total des bourses octroyées par la Société	60
Bourses de perfectionnement D ^r Donald Paty	5
Bourses d'études postdoctorales	19
Bourses de stagiaires de recherche	36
Total des subventions de recherche pilote de la Fondation	5

Les comités disposent de règles claires en ce qui concerne les conflits d'intérêts. Ainsi, les chercheurs issus d'une même université ou d'un même hôpital qu'un candidat doivent quitter la salle pendant le débat sur le projet concerné et le classement de celui-ci.

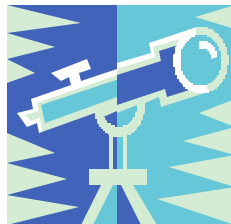
Les projets sont ensuite rangés par catégories. Chaque membre du comité attribue une cote de 0 à 5 aux projets, où 0 signifie « inacceptable » et 5, « excellent ». En général, les projets de recherche subventionnés par la Société appartiennent aux catégories « très bon » et « excellent ».

À l'issue de deux journées de travail intense, l'examen des demandes de subventions et de bourses est terminé. Inciter de jeunes chercheurs talentueux et inventifs à travailler dans le domaine de la SP est un défi que la Société prend très au sérieux. À cet égard, les différentes subventions de soutien du personnel constituent une mesure incitative pour les étudiants et les chercheurs fraîchement diplômés.

Le jour suivant, les recommandations de subvention sont transmises au comité consultatif médical (CCM) qui vérifie le processus d'examen général pour s'assurer qu'il fut équitable et que toutes les étapes ont été franchies. Le CCM formule à son tour des recommandations de subvention, et les dossiers sont transmis au comité exécutif du conseil d'administration de la Société de la SP qui procède à un examen final et approuve ou non les projets.

Enfin, tous les candidats sont avisés de l'acceptation ou du refus de leur demande. Ceux qui sont retenus doivent alors préparer leurs travaux de recherche qui commenceront le 1^{er} avril ou le 1^{er} juillet, dans le cas des subventions de soutien du personnel, et leur permettront de contribuer à la résolution du problème de la SP.

IRM : des outils pour scruter la SP



Les scientifiques doivent recourir à de nombreuses technologies pour « voir » ce qui se passe dans le cerveau des personnes atteintes de la SP. L'une des plus sensibles de ces

technologies est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui produit des images en deux dimensions des structures internes de l'organisme. Cette technologie permet de distinguer la substance blanche (myéline) de la substance grise et du liquide céphalorachidien. Elle est à ce point sensible qu'elle permet aux chercheurs de faire la distinction entre les tissus sains et les tissus lésés dans le cerveau d'une personne atteinte de SP. La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est également une technologie d'imagerie utile qui recueille des données chimiques sur les tissus sains et les tissus lésés.

Ces technologies étant non effractives, on s'en sert dans le suivi régulier des personnes atteintes de SP. Lorsqu'elles sont associées, elles permettent de mesurer très efficacement la réponse des lésions de SP à différents traitements. Les scientifiques cherchent constamment à concevoir de nouvelles techniques d'IRM et de SRM ou à raffiner les techniques existantes dans le but d'obtenir des images plus détaillées de ce qui se passe à divers stades de la maladie. Des outils d'imagerie plus performants permettront d'améliorer le diagnostic, la surveillance et la prise en charge des symptômes cliniques, mais également les traitements à la disposition des personnes aux prises avec la SP.

**Douglas Arnold, M.D. et
Gilbert Pike, Ph.D.
Université McGill
342 383 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2008)**

Imagerie de la démyélinisation et de la remyélinisation dans la SP

La SP lèse la couche isolante de myéline autour des fibres nerveuses (axones). À court terme, la déperdition de myéline peut entraîner des symptômes aigus de poussée. La dégradation prolongée de la myéline peut, quant à elle, provoquer la destruction des fibres nerveuses et occasionner des incapacités permanentes. La relation entre la déperdition de myéline, la détérioration axonale et les incapacités peut être étudiée à l'aide de techniques d'imagerie qui mesurent la déperdition de myéline et le niveau de réparation de celle-ci.

Les lésions cérébrales causées par la SP prennent la forme de taches blanches sur les clichés d'IRM classiques. Malheureusement, ces taches sont difficiles à interpréter car elles ne correspondent pas toujours à l'ampleur des lésions cérébrales ni aux symptômes cliniques observés. Le but des travaux des D^{rs} Arnold et Pike consiste à mettre au point des techniques d'IRM plus précises pour mesurer dans le temps la déperdition de myéline et la réparation de cette substance dans les lésions aiguës de SP. L'imagerie par transfert de magnétisation (ITM) est une technique d'IRM plus récente, supérieure à l'IRM classique parce qu'elle fournit des données précises sur les lésions de la myéline. À l'aide de l'ITM, les D^{rs} Arnold et Pike sont déjà parvenus à établir la chronologie de la dégénérescence de la myéline dans les lésions chroniques et, dans une moindre mesure, dans les lésions aiguës de SP.

Leurs travaux de recherche devraient montrer que l'ITM pourrait ou non être efficace dans l'évaluation des traitements destinés à stimuler la remyélinisation chez les personnes atteintes de SP.

**Alex MacKay et M.D., David Li, 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 et Li 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., Stanley
Hashimoto, M.D., David Li, M.D.,
Robert Nugent, M.D., et Alex MacKay,
Ph.D.
Université de la Colombie-Britannique
247 680 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2007)**

Base pathologique de l'imagerie par résonance magnétique dans la sclérose en plaques

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique très sensible de détection des lésions causées par la SP. Ces dernières années, les études menées sur l'IRM ont également permis de déceler d'autres anomalies dans d'autres régions du cerveau et de la moelle épinière. On ignore encore les changements que ces anomalies diffuses occasionnent au tissu cérébral et le lien qui existe entre ces changements et la formation de nouvelles lésions.

Le D^r Moore et ses collaborateurs continuent d'étudier ce phénomène en examinant les changements détectés par l'IRM dans les zones assombries et les zones apparemment normales de la substance blanche, toutes exemptes de

lésions de SP. L'équipe de recherche a fait de grands progrès depuis l'octroi de sa dernière subvention de la Société. Les chercheurs ont remarqué que les plaques de démyélinisation se trouvaient principalement dans les zones assombries de la substance blanche. Ces zones seraient donc l'endroit où se forment les lésions de la myéline. Ils étudient les zones assombries de plus près et les comparent aux zones normales quant à la déperdition de myéline, aux anomalies lipidiques, à la détérioration des fibres nerveuses et à l'intégrité des vaisseaux sanguins. Ils cherchent également à savoir si la barrière hémato-encéphalique est rompue dans les zones assombries, ce qui permettrait aux cellules circulantes et à d'autres substances d'y pénétrer et de causer des lésions.

Ces travaux permettront de mieux comprendre comment et où se forment les lésions de SP. Ils mettront également en évidence les facteurs qui favorisent l'aggravation de la maladie.

Les principes directeurs qui régissent le programme de recherche de la Société sont l'excellence et la pertinence. La Société ne subventionne que les meilleurs projets de recherche et les meilleurs jeunes chercheurs.

Prise en charge de la SP : une amélioration constante



La sclérose en plaques se manifeste généralement chez les personnes dont l'âge varie entre 15 et 40 ans. La majorité d'entre elles présentent d'abord une forme cyclique (poussées-rémissions) qui devient souvent progressive. Mais quelle que soit la forme de SP, il faut vivre toute sa vie avec cette maladie.

Les projets de recherche en santé portent sur les problèmes auxquels sont confrontés chaque jour les personnes qui vivent avec la SP. Ils sont centrés sur plusieurs domaines, notamment l'économie de la santé, la santé de la population et les questions psychosociales et comportementales. 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.

**Anthony Feinstein M.D., Ph.D.,
Danielle Tisserand, Ph.D. et
Paul O'Connor M.D.
Hôpital St. Michael's, Université de
Toronto
144 340 \$ (1^{er} avril 2005 au
31 mars 2007)**

**Sclérose en plaques et dépression :
étude d'IRM basée sur l'imagerie du
tenseur de diffusion**

Environ 50 pour 100 des personnes atteintes de SP connaissent une dépression cliniquement significative au cours de leur vie. On en ignore encore la raison. Grâce à l'IRM, l'équipe du Dr Feinstein a montré lors

de travaux antérieurs que les lésions de SP et le rétrécissement de certaines régions du cerveau augmentaient le risque de dépression. Toutefois, les clichés d'IRM ne permettent pas toujours de dire qui souffrira de dépression, témoignant donc des limites des techniques classiques d'IRM.

Le Dr Feinstein et ses collaborateurs ont ajouté l'imagerie du tenseur de diffusion (ITD) à leur arsenal de détection pour mieux comprendre la dépression dans la SP. Ils utilisent à la fois l'IRM classique et la technique plus récente de l'ITD pour étudier les facteurs cérébraux associés aux changements d'humeur. Dans ce but, ils soumettent des personnes atteintes de SP, dont certaines sont sujettes à de tels changements et d'autres pas, à des examens d'IRM et d'ITD.

Les résultats de ces travaux auront d'importantes retombées cliniques. Si la dépression peut être liée plus étroitement aux anomalies cérébrales, les cliniciens choisiront plus aisément le traitement pharmacologique comme solution idéale de prise en charge. En revanche, si les anomalies cérébrales mises en évidence par l'IRM et par l'ITD n'expliquent la dépression que chez une minorité de personnes, les cliniciens opteront de préférence pour des interventions psychosociales.

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 SP

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. Dr 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 Programme 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. Dr 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 remboursement du coût des nouveaux traitements pour la SP.

Helen Tremlett, Ph.D., et
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, Dr 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 Drs 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, Drs 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 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 continu 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.

La Société de la SP et la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP maintiendront leur engagement ferme à soutenir la recherche, grâce au fidèle appui de particuliers, de leurs partenaires d'affaires et des sections de la Société de la SP.

Remyélinisation dans la sclérose en plaques : améliorer la reconstitution intrinsèque

Phase II : 2,25 millions de dollars sur trois ans de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (subvention approuvée en avril 2005)

Chercheurs principaux

Jack Antel, M.D., Institut Neurologique de Montréal, Université McGill
Samuel Weiss, Ph.D., Hotchkiss Brain Institute, Université de Calgary
Moses Rodriguez, M.D., Clinique Mayo, Rochester, Minnesota

La détérioration de la myéline dans le cerveau et dans la moelle épinière est une des principales caractéristiques de la sclérose en plaques. Les cellules du système immunitaire attaquent la myéline, substance qui entoure et protège les fibres nerveuses du système nerveux central. Les lésions de la myéline sont souvent graves et peuvent entraîner des incapacités à long terme. La myéline est reconstituée et remplacée, mais cette régénération est limitée.

La deuxième phase de cette vaste étude coopérative vise à voir si certaines cellules autologues du système nerveux central peuvent être mobilisées pour réparer les lésions infligées à la myéline par la sclérose en plaques. Les cellules ciblées par l'équipe de recherche sont appelées progéniteurs. Il s'agit de cellules autologues qui n'ont pas encore de fonction précise. Le but de ces travaux est de les amener à se transformer en oligodendrocytes, cellules productrices de myéline.

Les D^{rs} Antel, Weiss et Rodriguez ont décidé d'utiliser des progéniteurs autologues, présents dans le système nerveux central adulte, pour éviter les interventions chirurgicales effractives, mais aussi les problèmes liés au nombre limité de cellules disponibles pour transplantation et au routage des cellules vers les régions

lésées. Cette équipe pluridisciplinaire, composée de neurologues et de spécialistes de la recherche fondamentale, pense que la ligne de conduite qui consiste à utiliser des cellules autologues pour réparer la myéline se prête bien au traitement d'une maladie dans laquelle les lésions peuvent survenir n'importe où dans le système nerveux central. Les travaux ciblent des progéniteurs déjà localisés dans l'organisme, qui détournent diverses protéines et hormones vers les parties lésées du cerveau et de la moelle épinière à remyéliniser.

Les chercheurs ont également mis au point de nouvelles techniques d'IRM pour mesurer, de manière non effractive, la production de nouvelle myéline et la vitesse à laquelle l'organisme se remet des poussées de SP. Il est essentiel de pouvoir générer de la myéline et de vérifier si elle s'enroule efficacement autour des fibres nerveuses pour réduire les incapacités associées à la SP.

Bref, ces équipes, à l'œuvre dans trois centres de recherche, tentent de découvrir l'« interrupteur » qui permettra d'enclencher le processus de remyélinisation. S'ils arrivent à leurs fins, les chercheurs espèrent mettre en évidence des stratégies précises pour réparer la myéline et mener ensuite des études cliniques pour voir si la remyélinisation se traduira par une baisse réelle des incapacités chez les personnes atteintes de SP.

Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la sclérose en plaques – Phase IV

Phase IV : 3,16 millions de dollars sur trois ans de la Fondation pour la recherche scientifique sur la SP (subvention 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

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. Le 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 de vrais jumeaux, de plus en plus d'études montrent que ces familles pourraient partager certains gènes qui les rendent plus vulnérables à cette maladie.

Une bonne partie des connaissances en génétique proviennent d'études sur des groupes particuliers, tels les jumeaux, les frères et sœurs, les demi-frères et demi-sœurs et les enfants adoptés. Les chercheurs recensent les gènes de susceptibilité dans ces groupes et tentent de mettre au jour leur fonction normale. Les gènes qui retiennent particulièrement l'attention des chercheurs sont ceux qui contrôlent la myélinisation et les communications intercellulaires. Mises ensemble, les connaissances acquises grâce aux études génétiques aident les chercheurs à concevoir des traitements qui pourraient se révéler capables de contrôler les gènes de susceptibilité chez les personnes atteintes de 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 l'étiologie générale de la SP, ainsi que dans la pluralité des cas 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.

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 pour les personnes génétiquement prédisposées à cette maladie.

Les trois 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 soeurs 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 générale.

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'études.

Dans la troisième phase, les chercheurs se sont intéressés à la génétique moléculaire, à la génétique clinique, à l'épidémiologie génétique et aux facteurs environnementaux susceptibles de jouer un rôle dans la SP. Ils se sont plus particulièrement intéressés aux 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.

Au cours de la quatrième phase, 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. La phase IV pourrait déboucher sur une étude s'intéressant à la prévention de la SP.

Durant la quatrième phase, les chercheurs poursuivront 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 d'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 Dr Mark Freedman (neurologue spécialisé en SP) et Dr 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.

SP chez les enfants

Titre intégral : 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} résonance 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 sclérose en plaques 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 sclérose en plaques. 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 :
780 000 \$

Fatemeh Afifiyan, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades, Toronto
Directeur : D^r Hans-Michael Dosch, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Peter Darlington, Ph.D.
Université McGill, Montréal
Directeur : Timothy E. Kennedy, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

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

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

Julie Fotheringham, Ph.D.
Instituts nationaux de la santé (Bethesda,
Maryland, É.-U.)
Directeur : Steven Jacobson, Ph.D.
Renouvellement : 39 000 \$

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

Isaias Glezer, Ph.D.
Université Laval
Directeur : Serge Rivest, Ph.D.
Renouvellement : 39 000 \$

Andrea Hebb, Ph.D.
Université Dalhousie, Halifax
Directeur : George Robertson, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Yukie Hirahara-Wada, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades, Toronto
Directrice : Joan Boggs, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Bradley Kerr, Ph.D.
Université McGill, Montréal
Directeur : Samuel David, Ph.D.
Renouvellement : 39 000 \$

Bianca Kramer, Ph.D.
Hôpital pour enfants malades, Toronto
Directrice : Freda Miller, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

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

Madeline Pool, Ph.D.
Institut de recherche en santé d'Ottawa
Directeur : Stéphane Richard, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Victor Skihar, Ph.D.
Université de Calgary
Directeur : V. Wee Yong, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

Luciana Torres Ribeiro, Ph.D.
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : Douglas Arnold, M.D.
Nouvelle bourse : 48 500 \$

Nicolas P. Turrin, Ph.D.
CREMO, Montréal
Directeur : Serge Rivest, Ph.D.
Nouvelle bourse : 39 000 \$

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

Karolina Wosik, Ph.D.
Hôpital Notre-Dame, Montréal
Directeur : Alexandre Prat, Ph.D.
Renouvellement : 39 000 \$

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 : 716 000 \$.

Joseph Antony
Université de Calgary
Directeur : Christopher Power, M.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Alicia Babcock
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : Trevor Owens, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Jennifer Berard
Université McGill, Montréal
Directeur : Samuel David, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Shawn Beug
Institut de recherche en santé d'Ottawa
Directrice : Valerie Wallace, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Thor Bjarnason
Université de la Colombie-Britannique
Directeur : Alex MacKay, M.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Olivia Bibollet-Bahena
Université McGill, Montréal
Directrice : Guillermina Almazan, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Michelle Brucal, Ph.D.
Wayne State University, Détroit, Michigan
Directeur : John Kamholz, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Katia Charland
Université McGill, Montréal
Directeur : Christina Wolfson, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Arnaud Charil
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : Alain Dagher, M.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Carol Anne Chénard
Institut de recherche Lady Davis, Montréal
Directeur : Stéphane Richard, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Rowena Cua
Université de Calgary
Directeur : V. Wee Yong, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Danielle Duszczyszyn
Université McGill, Montréal
Directeur : David Haegart, M.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Farmaz Forghani
Hôpital Royal Victoria, Montréal
Directeur : Alan Peterson, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Angelika Goncalves daSilva
Université de Calgary
Directeur : V. Wee Yong, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Sandy Hemdan
Université McGill, Montréal
Directrice : Guillermina Almazan, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Shirren Hossain
Université McGill, Montréal
Directrice : Guillermina Almazan, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Igan Iferghan
Hôpital Notre-Dame, Montréal
Directeur : Alexandre Prat, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Carolyn Jack
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : Jack Antel, M.D
Renouvellement : 20 000 \$

James Knight
University of York, Heslington, R.-U.
Directeur : Rashmi Kothary, Ph.D.
Nouvelle bourse : 18 000 \$

Shannon Kolind
Université de la Colombie-Britannique
Directeur : Alex MacKay, M.D
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Antonia Kuznetsova
Université Dalhousie, Halifax
Directeur : John Fisk, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Karen Lee
Institut de recherche en santé d'Ottawa
Directeur : Rashmi Kothary, M.D
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Matthew Lincoln
Université d'Oxford
Directeur : George Ebers, M.D
Renouvellement : 20 000 \$

Kenneth Liu
Université de la Colombie-Britannique
Directrice : Katerina Dorovini-Zis, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Marie Lune-Simard
Université McGill, Montréal
Directeur : Amit Bar-Or, M.D
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Andre Luiz Mendes Matos
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : Douglas Arnold, M.D
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Jason Millward
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : Trevor Owens, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Craig Moore
Université Dalhousie, Halifax
Directeur : George Robertson, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Abdi Musse
Université de Guelph
Directeur : George Harauz, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Ayman Oweida
Université Western Ontario, London
Directrice : Paula Foster, Ph.D.
Nouvelle bourse : 18 000 \$

Sathyanath Rajasekharan
Université McGill, Montréal
Directeur : Tim Kennedy, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Leah Remington
Université McGill, Montréal
Directeur : Trevor Owens, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Leslie Summers DeLuca
Université de Toronto
Directrice : Jennifer Gommerman, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Henrik Toft-Hansen
Institut Neurologique de Montréal
Directeur : Trevor Owens, Ph.D.
Renouvellement : 20 000 \$

Nazi Torabi
Université McGill, Montréal
Directeur : Stéphane Richard, Ph.D.
Nouvelle bourse : 20 000 \$

Melissa Wright
Université McGill, Montréal
Directeurs : Alyson Fournier, Ph.D. et
Amit Bar-Or, M.D
Nouvelle bourse : 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 inexploitées, 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.

- **Paul O'Connor, M.D., et Melanie Ursell, M.D.**, Hôpital St. Michael, 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 \$ – Approuvé : mai 2004
- **Alyson Fournier, Ph.D., et Amit Bar-Or, M.D.**, Institut Neurologique de Montréal
Étude biomédicale – Rôle des inhibiteurs myéliniques à l'interface neuro-immunitaire
35 000 \$ – Approuvé : septembre 2004
- **John Fisk, Ph.D.**, Capital Health, Université Dalhousie
Étude en sciences de la santé – Étude pilote en neuro-imagerie quantitative visant à mettre en évidence des corrélats dans le dysfonctionnement cognitif associé à la SP
35 000 \$ – Approuvé : octobre 2004
- **Jack Hay, Ph.D.**, Université de Toronto
Étude biomédicale – Nouvelles approches pour définir la sortie des cellules immunitaires du cerveau
18 823 \$ – Approuvé : décembre 2004
- **Trevor Owens, Ph.D.**, Université McGill
Étude biomédicale – Rôle des inhibiteurs de l'apoptose dans les maladies auto-immunes démyélinisantes
35 000 \$ – Approuvé : février 2004
- **Tom Tombaugh**, Université de Carleton
Étude en sciences de la santé – Détection des troubles cognitifs au moyen d'un test informatisé du traitement de l'information
13 600 \$ – Approuvé : juin 2005
- **Chris Proud**, Université de la Colombie-Britannique
Étude biomédicale – Modèle murin transgénique ciblé de maladie dégénérative entraînant la disparition de la substance blanche
35 000 \$ – Approuvé : juin 2005

Inciter de jeunes chercheurs talentueux et inventifs à travailler dans le domaine de la SP est un défi que la Société prend très au sérieux. À cet égard, les différentes subventions de soutien du personnel constituent une mesure incitative pour les étudiants et les chercheurs fraîchement diplômés.

Glossaire 2005

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 dendritique– Leucocyte issu de la moelle osseuse spécialisé dans la présentation des antigènes aux cellules T.

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.

Chimiokine – Protéine balise qui attire les leucocytes porteurs de son récepteur.

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

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.

Molécule d'adhésion – Protéine qui favorise la liaison entre deux cellules ou entre une cellule et la matrice extracellulaire.

Monocyte – Leucocyte présent uniquement dans le sang. Lorsqu'un monocyte migre dans les tissus, il est appelé macrophage.

Morphogène – Substance diffusible 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.

Névroglie (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.

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

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.

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.

Système nerveux périphérique (SBP) – Système nerveux en dehors du cerveau et de la moelle épinière. Il peut être touché par la SP.

INDEX

Croissance inégale de la recherche sur la SP	1	IRM : des outils pour scruter la SP	20
		Arnold et Pike	21
		MacKay et Li	21
		Mitchell et Tuor	22
		Moore, Hashimoto, Li, Nugent et MacKay	22
Réparation et protection de la myéline	2	Prise en charge de la SP : une amélioration constante	23
Almazan et Mushynski	2	Feinstein, Tisserand et O'Connor	23
Boggs	3	Fisk	24
Braun et Gravel	3	Tremlett et Oger	24
Harauz	4	Trojan	25
Kennedy	5	La collaboration porte fruit	26
Kothary	5	Remyélinisation dans la sclérose en plaques : améliorer la reconstitution intrinsèque	26
Moscarello et Mastronardi	6	Étude coopérative canadienne sur la susceptibilité génétique à la sclérose en plaques – Phase IV	27
Nazarali	6	Greffe de moelle osseuse	29
Peterson	7	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	29
Power	7	Programmes visant à attirer les jeunes talents	31
Richard	8	Bourses de perfectionnement	31
Wallace	8	D ^r Donald Paty	31
Yong	9	Bourses d'études postdoctorales	31
		Bourses de stagiaire de recherche	33
Suppression des attaques du système immunitaire	10	Subventions de recherche pilote	35
Antel	10, 11	Glossaire 2005	36
Bar-Or	11		
David	12		
Dorovini-Zis	13		
Fournier	13		
Gommerman	14		
Haegert et Gadag	14		
Karlik	15		
Kubes	15		
Mayne	16		
Owens	16, 17		
Prat	17		
Vallières	18		
Principes régissant l'attribution de subventions et de bourses de recherche	19		

Rédaction : Maya Chaddah, M.Sc., immunologie
Traduction : Les traductions Transol, 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.

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.

