

atteintes de ces deux maladies et si ces différences se reproduisent entre divers tissus et divers foyers chez chaque patient. Compte tenu de l'information obtenue, les chercheurs espèrent mettre aux points des produits thérapeutiques novateurs pour les cas existants et des stratégies thérapeutiques proactives afin de prévenir l'apparition de MII au sein de groupes très vulnérables pouvant être repérés.

### La réponse des cellules neuroendocriniennes à l'inflammation intestinale

Kevan Jacobson

B.C. Children's Hospital

Il est important de comprendre les mécanismes sous-jacents à la capacité qu'a l'inflammation intestinale de modifier l'organisation et la fonction du système nerveux entérique. Cette étude permettra d'analyser les conséquences neurobiologiques et fonctionnelles de l'infection entérique et de l'inflammation intestinale récurrente chronique associées aux MII. Les expériences menées pendant l'étude permettront également de mieux comprendre l'atteinte neurale en cas de maladie chronique aiguë et pendant les symptômes persistants après le rétablissement. En utilisant des bactéries probiotiques pendant l'étude, les chercheurs pourront commencer à mettre au point des interventions thérapeutiques susceptibles de réduire au minimum le fardeau bactérien et d'alléger la maladie intestinale et les conséquences neurologiques qui peuvent s'associer à une maladie continue et à l'origine de symptômes constants.

### La microflore associée à la muqueuse et l'évolution de la maladie de Crohn

Denis Otto Krause

Université du Manitoba

On postule que les maladies inflammatoires de l'intestin sont causées par un antigène bactérien qui suscite une réponse inflammatoire chez un hôte qui y est génétiquement prédisposé. Ainsi, des bactéries sont probablement responsables de l'inflammation dans l'intestin de personnes présentant une anomalie génétique des mécanismes cellulaires qui contrôlent l'inflammation. Nous ne savons toujours pas quelles bactéries provoquent cette réaction inflammatoire. Il est très difficile de découvrir les espèces bactériennes responsables, parce la plupart (70 %) d'entre elles ne peuvent pas être mises en culture. Cette étude fera appel à des méthodes moléculaires ne nécessitant pas de cultures pour dépister les bactéries responsables des MII chez des personnes qui y sont génétiquement prédisposées.

### La protection cellulaire par l'interleukine-11 pendant l'inflammation intestinale

Mark J. Ropeleski

Université Queen's

Certaines protéines épithéliales et voies de régulation de l'intestin exacerbent l'intégrité de la fonction épithéliale. D'après l'hypothèse de cette étude, l'épithélium intestinal peut fabriquer des protéines pendant un stress physiologique et pathologique afin d'accroître la résistance cellulaire aux lésions. Par cette étude, nous tenterons de découvrir les mécanismes selon lesquels l'interleukine-11, une cytokine cytoprotectrice, protège l'épithélium intestinal pendant un stress pro-inflammatoire relié aux causes des maladies inflammatoires de l'intestin. À l'aide d'un modèle animal de colite et de cellules isolées en cultures, les chercheurs examineront les effets de l'interleukine-11 (IL-11), une cytokine anti-inflammatoire qui protège l'épithélium dans de nombreux modèles de lésions intestinales, et notamment des modèles de MII. À long terme, l'étude vise à définir de nouvelles stratégies pour prolonger les rémissions des MII et à mettre au point des démarches thérapeutiques qui favorisent directement la guérison de la muqueuse intestinale endommagée pendant le stress inflammatoire.

### Les rôles fonctionnels de la protéine CARD15 reliée à la maladie de Crohn

Katherine Siminovitch

Mount Sinai Hospital

Il est démontré que les mutations du gène CARD15 s'associent à la maladie de Crohn, et le gène CARD15 est désormais reconnu comme le gène de susceptibilité de la maladie de Crohn. Il est établi que des variantes de ce gène prédisposent les individus à la maladie de Crohn dans des populations très diversifiées. Cette étude portera sur plusieurs des principales lacunes dans la compréhension de la fonction du gène CARD15. Les chercheurs définiront chacune des étapes qui relient un changement dans le gène ou la protéine CARD15 à l'apparition de la maladie de Crohn, avec comme objectif à long terme d'élaborer des stratégies thérapeutiques à la fois pour prévenir et pour traiter la maladie de Crohn.

### Les mécanismes de susceptibilité intestinale pour les pathogènes bactériens : Les répercussions pour les maladies inflammatoires de l'intestin

Bruce Vallance

B.C. Research Institute for Children

On ne connaît pas les mécanismes exacts qui entraînent les MII, mais une MII peut surgir lorsque le système immunitaire de l'intestin de personnes susceptibles devient incapable de reconnaître ou de contrôler des espèces bactériennes précises, ce qui permet aux bactéries d'infecter les tissus intestinaux et de provoquer une inflammation chronique. Cette hypothèse a été renforcée par la découverte selon laquelle de nombreuses personnes atteintes de la maladie de Crohn présentent une perte de fonction dans le gène qui codifie la protéine NOD2. Cette protéine est un récepteur qui reconnaît les bactéries et l'un des quelques récepteurs qui déclenchent une série de réactions inflammatoires en présence de profils moléculaires bactériens ou viraux. Au moyen de la colite infectieuse causée par le pathogène bactérien *Citrobacter rodentium*, cette étude cherchera à repérer les bases de la susceptibilité génétique à un pathogène bactérien dans le tube digestif et à déterminer les types de cellules qui contribuent à cette anomalie. Par conséquent, cette étude contribuera à dépister les personnes vulnérables aux MII et à clarifier le type de microbes susceptibles de déclencher une inflammation intestinale chronique.

### La modulation inflammatoire des canaux ioniques dans les neurones DRG accroît la nociception dans les MII

Stephen James Vanner

Université Queen's

La douleur est une cause importante de mauvaise santé chez les patients atteints d'une MII, et elle peut fortement limiter leur qualité de vie. Les traitements actuels incluent des narcotiques comme la morphine, aux effets non spécifiques dans l'organisme. Ces effets non spécifiques incluent la somnolence, une perturbation de la conscience, une perte d'énergie, des nausées et des vomissements. Chez les patients atteints d'une colite active, les narcotiques risquent de précipiter un mégacolon toxique, qui peut mettre la vie en danger. Par conséquent, il est plus que nécessaire d'élaborer des agents efficaces pour traiter la douleur des MII qui ne s'associent pas à ces effets secondaires dévastateurs. Cette étude permettra d'examiner les mécanismes cellulaires sous-jacents à la douleur, notamment la douleur inflammatoire. Elle vise à repérer les principaux événements signalant la douleur inflammatoire et à établir comment ces événements modifient les nerfs « capteurs de la douleur ». Au bout du compte, l'étude vise à repérer les cibles de ces nerfs, ce qui pourra donner lieu à l'élaboration d'une nouvelle classe de produits pharmacologiques sélectifs pour le traitement de la douleur inflammatoire.

### Les lipoxines comme cible thérapeutique dans les MII

John Lawrence Wallace

Université de Calgary

Des données probantes indiquent que les lipoxines (des acides arachidoniques) réduisent l'inflammation du côlon. Cette étude vise à mieux évaluer le rôle de ce groupe de médiateurs lipidiques dans des modèles animaux de maladie inflammatoire de l'intestin et à jeter les assises d'études cliniques qui aideront les chercheurs à comprendre le processus pathogène responsable des lésions et des dysfonctions tissulaires. Elle permettra d'évaluer la production de lipoxines par le colon enflammé de souris à diverses étapes du processus inflammatoire et d'examiner le lien entre la synthèse des lipoxines et la gravité de l'inflammation et des dommages intestinaux, de même que la fonction de la barrière épithéliale. Des études d'intervention seront menées au moyen d'un analogue stable de la lipoxine A4 afin de déterminer si cet agent peut moduler la gravité de la colite ou de l'entérocolite dans les deux modèles expérimentaux. Les chercheurs exécuteront des études de réaction dose-réponse et des études dans lesquelles ils feront appel à des protocoles de traitement à la fois préventifs et curatifs. Enfin, par leur étude, ils tenteront de repérer les mécanismes d'action des lipoxines dans l'intestin. Ils cherchent ainsi à établir des bases d'information solides au sujet de la notion selon laquelle les lipoxines constituent une cible rationnelle de traitement des MII, avant de vérifier cette hypothèse en milieu clinique.



Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin

Crohn's and Colitis Foundation of Canada

Bureau national  
60, avenue St. Clair Est, bureau 600  
Toronto (Ontario) M4T 1L9  
Tél. : (416) 920-5035  
Sans frais : 1 800 387-1479  
Télééc. : (416) 929-0364  
Site Web : www.fciii.ca  
Courriel : ccfc@ccfc.ca



Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin

Crohn's and Colitis Foundation of Canada

# Rapport de recherche

« Chaque année, la FCIII accroît son soutien financier de la recherche en vue de trouver les causes sous-jacentes des MII, afin de finir par trouver un traitement curatif. La Fondation lance également des projets créateurs et novateurs qui rassemblent les plus grands cerveaux de la médecine à s'intéresser aux MII. »

Docteur A. Hillary Steinhart,  
vice-président, comité directeur,  
Institut de recherche sur les  
MII de la FCIII

**Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) touchent plus de 170 000 hommes, femmes et enfants canadiens. On n'en connaît ni la cause, ni le traitement curatif.**

# Des percées à célébrer dans la recherche d'un traitement curatif

C'est le 30<sup>e</sup> anniversaire de la Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin (FCMII) cette année. Nous avons beaucoup de raisons de fêter. Grâce en partie aux subsides versés par la FCMII, cette année, des chercheurs ont isolé le gène associé à l'apparition de la maladie de Crohn. Cependant, il reste beaucoup de travail à accomplir. D'autres projets passionnants subventionnés par la Fondation visent à isoler les antigènes bactériens associés aux MII ainsi qu'à étudier les systèmes immunitaires intestinaux d'individus susceptibles aux MII et les manières les plus efficaces de traiter la douleur physique causée par les MII.

Depuis un an seulement, la FCMII a investi plus de 3,6 millions de dollars dans la subvention de projets de recherche nouveaux ou en cours. Ainsi, les subventions à la recherche totalisent plus de 35 millions de dollars depuis 30 ans. Voici quelques exemples de la manière dont les dons à la FCMII ont été investis :

## Graphique des investissements en recherche : 1997 à 2004

(en milliers de dollars)



## Les projets de recherche

### Le projet GEM

Au printemps 2004, le comité directeur de l'Institut de recherche sur les MII de la FCMII a rencontré des chercheurs canadiens de pointe afin d'élaborer la méthodologie, la nature et la portée du « projet GEM », une étude pluridisciplinaire des causes génétiques, environnementales et microbiennes des MII chez les humains.

### L'Institut de recherche sur les MII de la FCMII

Au cours de l'été 2003, la FCMII a annoncé son projet d'octroyer plus de 25 millions de dollars à la recherche sur les MII pendant les cinq premières années de l'Institut. Voici quelques-uns de ses projets :

### Une expansion marquée des subventions de recherche de la FCMII

Après une augmentation de 75 000 \$ à 125 000 \$ en 2003, les subventions en aide à la recherche de la FCMII passeront de 125 000 \$ à 150 000 \$ par année sur une période maximale de trois ans en 2004. D'ordinaire, le comité de révision des subventions supervise la révision par des paires de 15 à 20 demandes de subvention par année. Toutefois, cette année, la Fondation a reçu un nombre sans précédent de 29 projets. De toute évidence, le mot a été passé entre les chercheurs intéressés aux MII : Le programme de subventions en

aide à la recherche de la FCMII est l'un des plus estimés au Canada. Autrement dit, la Fondation attire des chercheurs d'envergure internationale qui ne pourront qu'accroître la somme de connaissance sur les MII. Grâce à l'apport des membres et des commanditaires de la FCMII, dix nouveaux projets seront entrepris cette année en vue de nous rapprocher de notre objectif ultime, trouver un traitement curatif.

### Une étude épidémiologique pour évaluer l'incidence et le coût des MII au Canada

En 2003, la FCMII a financé une étude épidémiologique capitale, dirigée par le docteur Charles Bernstein, de l'université du Manitoba, afin d'étudier le fardeau de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse au pays en matière de coûts de santé, de temps de travail perdu en raison de la maladie, etc.

### L'expansion des subventions individuelles

La FCMII donne de l'expansion à ses subventions aux étudiants en médecine les plus brillants, afin de les encourager à opter pour une carrière en recherche sur les MII.

### Le premier consortium d'essais cliniques au Canada

Au printemps 2004, la FCMII a investi dans la formation d'un réseau des meilleurs spécialistes

des essais cliniques au Canada, qui travailleront ensemble à trouver de nouvelles démarches et de nouveaux traitements pour les MII.

### Le financement de collaborations nationales et internationales par un nouveau programme de bourses groupées de la FCMII

Par ce programme, la FCMII a l'intention de subventionner des projets de recherche multidisciplinaire en santé dans des établissements de recherche canadiens. En 2004, des subventions pouvant atteindre 150 000 \$ par année pendant trois ans seront offertes à des groupes de trois collaborateurs au maximum.

### La subvention de symposiums axés sur la recherche sur les MII, au Canada et à l'étranger

La Fondation commanditera un symposium satellite sur les MII au prochain congrès mondial de gastroentérologie qui aura lieu à Montréal.

### La Banque canadienne de tissus du Réseau sur les MII

La Banque canadienne de tissus du Réseau sur les MII s'est révélé essentiel pour recueillir des tissus de MII et des données cliniques en vue de projets de recherche conjoints.

# Les subventions de recherche

Grâce à la générosité de ses partisans, la FCMII a subventionné dix nouveaux projets de recherche en 2003-2004, pour un total global de plus de 180 subventions en aide à la recherche depuis 30 ans. Voici la liste de ces nouveaux projets :

### L'effet du facteur de croissance neuronal et des probiotiques dans des modèles d'inflammation intestinale

John Bienenstock

Université McMaster

En général, la collectivité internationale de la recherche médicale convient que, selon toute probabilité, les MII possèdent des antécédents génétiques et qu'une réaction anormale à une microflore classique relativement normale dans l'intestin est responsable des modifications inflammatoires. Les organismes probiotiques, qui sont des commensaux normaux du tube digestif, peuvent avoir d'importants effets bénéfiques pour prévenir l'apparition de la colite, bien que leur mécanisme d'action ne soit pas clair. Malgré cette lacune, de nombreux organismes probiotiques semblent être efficaces dans les maladies humaines, peut-être à cause de la stimulation du facteur de croissance neuronal (NGF), qui ont des propriétés anti-inflammatoires inhabituelles. Cette étude permettra d'explorer et, peut-être, de déterminer si le NGF participe au mécanisme d'action des probiotiques dans la sous-régulation de l'inflammation de ces modèles. Grâce à ces études, nous pourrions peut-être repérer de nouvelles cibles pour élaborer des démarches thérapeutiques novatrices en cas de MII.

### Les prébiotiques (des ingrédients alimentaires non digestibles) et la colite expérimentale

Levinus « Leo » Albert Dieleman

Université de l'Alberta

Des recherches sur des modèles animaux de colite et sur des personnes atteintes d'une MII révèlent que plusieurs bactéries intestinales précises sont essentielles à l'apparition de la maladie. En plus des bactéries activatrices des MII, d'autres bactéries, les probiotiques, sont bénéfiques pour l'hôte. L'administration de lactobacilles et de bifidobactéries, des probiotiques, peut prévenir l'apparition de la colite dans des cas de colite expérimentale, de colite ulcéreuse et de pochite. Les prébiotiques sont des oligosaccharides non digestibles qui sont naturellement présents dans divers aliments. Puisqu'ils peuvent stimuler la croissance de ces bactéries probiotiques dans l'intestin, ils sont prometteurs pour des traitements des MII à la fois novateurs et émergents, qui visent à modifier les bactéries intestinales et leur fonction. L'étude sera axée sur l'évaluation de deux prébiotiques prometteurs dans deux modèles de rongeurs atteints d'une maladie inflammatoire chronique. Elle permettra également d'examiner les mécanismes immuns et non immuns chez ces hôtes susceptibles à la colite. Grâce aux résultats de ces études, il sera possible de mettre sur pied un essai thérapeutique au moyen de traitements diététiques comme les prébiotiques chez les personnes atteintes d'une MII.

### La microbiote des archées dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII)

W. Ford Doolittle

Université Dalhousie

Des causes microbiennes sont démontrées ou présumées dans la plupart des cas de maladies inflammatoires chroniques, sinon tous, y compris l'arthrite, la gastrite chronique et des maladies inflammatoires des voies gastro-intestinales inférieures comme la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn. Des facteurs génétiques de l'hôte, tels que le gène NOD2 (CARD15), des variations dans le type et le niveau des peptides antimicrobiens et une absence de flore protectrice contribuent probablement tous à ces maladies complexes. Aucun microbe seul n'a été démontré sans équivoque comme responsable des MII, mais la majorité des microbes intestinaux n'ont jamais été mis en culture. Cette étude sera la première à évaluer l'hypothèse que les archées jouent un rôle (à titre d'agent causatif ou protecteur) dans la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, dans le cadre de la première évaluation vraiment complète de la diversité des archées chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Les chercheurs espèrent déterminer quels archées sont présents dans la flore intestinale et les tissus connexes de personnes en santé, s'il existe une différence dans la diversité et la prévalence des archées chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin et les personnes en santé, s'il existe une différence entre les personnes