



Fondation canadienne des
maladies inflammatoires
de l'intestin

Crohn's and Colitis
Foundation of Canada

2
0
0
3

RAPPORT DE RECHERCHE

Les progrès récents
vers un traitement curatif

« La FCMII est le principal bailleur de fonds de la recherche sur les maladies intestinales au Canada et par conséquent, c'est un élément essentiel pour trouver un traitement curatif aux maladies inflammatoires de l'intestin. »

Docteur A. Hillary Steinhart
Vice-présidente, comité directeur,
Institut de recherche sur les MII de la FCMII

Les maladies inflammatoires de l'intestin

(MII) touchent plus de 150 000 hommes, femmes et enfants canadiens. On n'en connaît ni la cause, ni le traitement curatif. ▶

La Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin

(FCMII) est d'avis que la recherche médicale constitue la clé d'un traitement curatif à ces maladies digestives chroniques. C'est grâce à des recherches intensives d'envergure internationale menées au Canada, dont la plupart sont financées par la FCMII, qu'on en sait davantage sur la biologie fondamentale de l'intestin et des MII.

À titre de principal bailleur de fonds de la recherche sur les MII au Canada, la FCMII a injecté près de 32 millions de dollars dans :

- plus de 170 **subventions en aide à la recherche** dans des centres universitaires;
- la **Banque de tissus du Réseau sur les MII de la FCMII**, afin de faciliter la collecte de tissus de MII et de données cliniques pour mener des projets de recherche coopératifs;
- l'**Institut de recherche sur les MII de la FCMII**, pour relier des personnes atteintes, des cliniciens et des chercheurs du pays;
- les **bourses groupées de la FCMII**, qui appuient la collaboration entre chercheurs qui se consacrent aux MII dans diverses universités;
- le programme **Innovations en recherche sur les MII**, qui finance des projets de recherche novateurs et moins traditionnels;

La recherche d'un traitement curatif

La recherche sur les MII est en pleine effervescence au Canada. Des recherches sur la génétique, la microbiologie et la physiologie intestinale en révèlent de plus en plus au sujet de ces maladies. De nouvelles avenues de traitement, telles que l'emploi des probiotiques, sont explorées.

La FCMII est au premier rang de plusieurs projets remarquables. Les projets financés par la Fondation contribuent énormément à nos connaissances des MII, et les scientifiques canadiens qu'elle subventionne sont des chefs de file mondiaux de la recherche sur les MII.

L'an dernier, la FCMII a investi plus de trois millions de dollars dans diverses études sur les MII. Et elle ne s'arrête pas là ! La FCMII accroît constamment ses initiatives de recherche et tend à trouver de nouvelles occasions d'intensifier la recherche d'un traitement curatif. À cet effet, la Fondation a l'intention d'octroyer 25 millions de dollars supplémentaires à des projets de recherche et à la formation en recherche d'ici cinq ans.

Cet investissement considérable dans l'avenir de la recherche sur les MII marque une nouvelle étape du programme de recherche de la FCMII, grâce à l'appui généreux de nos donateurs, de nos partisans et de nos bénévoles.

L'avenir de la recherche sur les MII

En 2003, la Fondation s'est lancée dans un nouveau projet d'envergure qui changera le visage de la recherche sur les MII au Canada. Ce nouvel **Institut de recherche sur les MII de la FCMII** a tenu sa première série de réunions et a élu son comité directeur pendant l'été 2003.

Cet institut virtuel constitue une expansion importante des efforts de recherche de la FCMII en vue de trouver un traitement curatif aux MII. Par le passé, la Fondation

- le **prix du scientifique spécialiste de la recherche sur les MII de la FCMII**, qui aide des chercheurs universitaires canadiens à mener des recherches continues sur les MII;
- des **bourses de matériel de laboratoire**, pour aider de jeunes chercheurs à établir leur carrière en recherche sur les MII;
- des **bourses d'été** à 158 étudiants, pour donner une formation en recherche sur les MII;
- la mise en œuvre de la collectivité de la recherche sur les MII au Canada, y compris la création de la première **chaire canadienne de la recherche sur les maladies intestinales** et le financement de deux **unités de recherche sur les maladies intestinales** d'envergure internationale, l'une à l'université McMaster et l'autre à l'université de Calgary.

dépensait la majorité de ses dollars de recherche pour la subvention de projets, c'est-à-dire l'étude de divers aspects des causes et de l'évolution des MII. L'Institut de recherche sur les MII de la FCMII se penchera sur les principaux défis de la recherche sur les MII, comme suit :

- Attirer les jeunes chercheurs les plus talentueux vers la recherche sur les MII, investir dans leur carrière en recherche et organiser des colloques scientifiques pour qu'ils puissent profiter de formation avec des scientifiques et des cliniciens de renommée internationale.
- Procéder à une étude nationale afin d'établir l'incidence des MII au Canada et déterminer le coût réel des maladies pour ce qui est de ses répercussions sur les personnes atteintes, leur famille et le système de santé. Le financement de cette étude est a été accordé à un épidémiologiste de pointe, le docteur Charles Bernstein, de l'université du Manitoba, au cours de l'été 2003.
- Porter les MII à l'attention du gouvernement et d'autres organismes subventionnaires afin de favoriser une augmentation considérable de leur appui à la recherche sur les MII, souvent éclipsée par des maladies plus courantes, qui attirent davantage l'attention du public.
- Investir dans le premier consortium d'essais cliniques au Canada, un réseau des meilleurs spécialistes des essais cliniques au Canada qui, ensemble, travailleront à mettre à l'essai de nouvelles démarches pour comprendre les causes et les traitements des MII.
- Financer des collaborations nationales et internationales entre de multiples centres de recherche afin d'étudier diverses démarches en vue de trouver un traitement curatif aux MII.

Investissements en recherche de la FCMII

1997 - 2003

(en milliers de dollars)



*Inclut une subvention de lancement de 755 000 \$ pour le Réseau sur les MII de la FCMII, attribuée par AstraZeneca.

Les subventions de recherche

Tandis qu'elle cherche des avenues nouvelles et novatrices dans la recherche d'un traitement curatif, la Fondation reconnaît l'importance de ses cibles de subvention habituelles. Les subventions en aide à la recherche sont la pierre angulaire du programme de recherche de la FCMII depuis près de 30 ans, et elles le demeurent. Elles fournissent un financement aux recherches canadiennes les plus prometteuses sur les causes, l'évolution, la fonction et les complications de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Chaque année, la FCMII investit avec diligence dans plusieurs projets, dont la majorité sont menés et financés pendant une période de trois ans. Cette année, en plus de financer huit nouvelles subventions en aide à la recherche, la Fondation en a augmenté la valeur monétaire, la faisant passer de 75 000 \$ à 125 000 \$ par année, en raison des coûts croissants de la recherche et afin d'attirer des chercheurs qui n'ont jamais travaillé dans ce domaine auparavant.

Nous continuons également à mettre l'accent sur la formation de futurs chercheurs qui se consacreront aux MII, par le financement de deux bourses de recherche clinique Finkelstein de la FCMII, d'une bourse clinique postdoctorale de la FCMII et de quatre bourses d'été pour étudiants.

La Banque de tissus du Réseau sur les maladies inflammatoires de l'intestin

Des tissus et des données cliniques de la Banque de tissus du Réseau sur les maladies inflammatoires de l'intestin continuent de constituer une ressource essentielle pour les chercheurs qui se consacrent aux MII. Plusieurs projets de recherche, y compris certains de ceux qui sont énumérés ci-dessous et trois vastes études sur les microbes et les bactéries dans l'évolution des MII, sont menés grâce à des matières recueillies par l'entremise de la Banque de tissus.

Les récentes découvertes en recherche

Chaque année, la FCMII choisit avec soin plusieurs projets de recherche prometteurs dans lesquels elle investit. La plupart de ces projets sont menés et financés pour une période de trois ans. Voici ce que nous avons appris grâce aux projets de recherche arrivés à terme en 2003 :

Le mycobacterium paratuberculosis et d'autres microbes dans la maladie de Crohn

Le *mycobacterium paratuberculosis* (Mpara) est une bactérie associée à la maladie de Crohn. Les docteurs Charles Bernstein, James Blanchard, Gopi Nayar et David Relman, de l'université du Manitoba, ont étudié si cette bactérie, et d'autres également, sont liés à l'évolution de la maladie.

Les données et le sérum de personnes atteintes d'une MII, de leur fratrie et de personnes en santé ont été étudiés afin de repérer la réponse des anticorps aux bactéries. En cas de réaction des anticorps, qui laissait supposer une infection antérieure par l'une des bactéries, le patient était jugé séropositif. Le taux de résultats de séropositivité au Mpara était similaire dans les quatre groupes. Une étude des réponses sérologiques à la rougeole, à la rubéole et aux oreillons a révélé que les personnes atteintes de la maladie de Crohn étaient moins susceptibles d'avoir déjà été infectées par la rubéole, mais ne présentaient pas de différence statistiquement significative des taux séropositifs de rougeole ou de rubéole.

Une étude de tissus a révélé qu'il n'existe aucun lien entre le Mpara et la maladie de Crohn. La recherche a toutefois permis de soulever de nouvelles questions qui permettront de mieux comprendre la maladie de Crohn et peut-être, en bout de ligne, de trouver un traitement curatif.

Le rôle de la lipoprotéine du Campylobacter jejuni (JlpA) dans l'infection d'un intestin humain

Les MII peuvent être imputables à une réponse immunitaire incontrôlée aux microbes ou aux bactéries contenus dans l'intestin. Le *Campylobacter jejuni* (Cj) est une bactérie capable de provoquer une inflammation en raison de la production d'un produit génique, le JlpA. Le docteur V.L. Chan, de l'université de Toronto, a étudié le rôle du Cj et de la JlpA et si une infection à Cj s'associe aux MII.

Des tissus chirurgicaux prélevés sur des personnes atteintes d'une MII et sur des sujets témoins ont été examinés afin d'établir s'ils contenaient la séquence génétique de la JlpA ou du Cj. Six (12,5 pour cent) des 48 échantillons de MII présentaient la séquence de Cj, par rapport à deux (5,1 pour cent) cas des 39 sujets sains en santé. Bien que ces résultats ne soient pas significatifs d'un point de vue statistique, ils indiquent une association entre les MII et la Cj. L'étude indique également qu'il faut des JlpA pour que le Cj adhère aux cellules épithéliales de l'intestin, et que les JlpA et le Cj peuvent induire des facteurs qui activeront les gènes participant aux réponses inflammatoires et immunitaires.

La compréhension du rôle du Cj pourrait permettre d'élaborer des traitements pour contrôler non seulement le Cj, mais peut-être aussi l'évolution et l'exacerbation des MII.

Le transport gastro-intestinal de l'eau en situation de santé et de maladie

L'un des rôles importants du tube digestif demeure la stabilisation de l'équilibre hydrique dans l'organisme. Les modifications au transport intestinal de l'eau peuvent jouer un rôle dans la diarrhée et dans les complications qui en découlent et qu'on observe dans les cas de MII. Le docteur James A. Hardin, de l'université de Calgary, a étudié le rôle des aquaporines (les AQP), une catégorie de canaux protéiques de la membrane qui participent au mouvement de l'eau.

Au moins dix protéines d'AQP différentes ont été repérées, et les études indiquent que ces protéines jouent un rôle dans le transport du fluide intestinal. Le docteur Hardin a dépisté diverses protéines d'AQP à la surface des cellules épithéliales de l'intestin, ce qui laisse supposer que ces protéines forment un canal favorisant le passage de l'eau dans l'intestin. Des recherches

plus approfondies indiquent que l'expression protéique de l'AQP dans le côlon diminuait, tant chez un modèle animal de colite que chez des patients atteints de la colite ulcéreuse, de la colite de Crohn ou de la colite infectieuse. Chez les patients humains, la diminution de l'expression de l'AQP semblait être corrélée à l'activité de la maladie. Chez les animaux, la diminution de l'expression de l'AQP dans le côlon s'associait à une diminution considérable de l'absorption de liquides par le côlon.

Les résultats laissent supposer que les AQP participent à la physiopathologie associée aux MII et qu'ils pourraient donner lieu à l'élaboration de traitements en vue de contrôler la diarrhée et la perte d'eau qui sont reliées aux MII.

La réactivation de l'inflammation intestinale par des produits bactériens

Les infections et les bactéries sont peut-être partiellement responsables des rechutes ou des récidives de MII, mais on possède peu de données probantes pour étayer cette hypothèse. Certaines bactéries intestinales produisent des superantigènes (les SAg) qui sont de puissants activateurs de cellules immunitaires, les lymphocytes T. Au moyen d'un modèle de colite dans lequel la maladie a été induite par voie chimique, le *docteur Derek McKay*, de l'*université McMaster*, a démontré que les SAg pouvaient réactiver et exacerber l'inflammation.

La libération de superantigènes d'une manière donnée (par voie intracolique) produisait une légère inflammation, ce qui indique qu'une infection par une espèce de bactérie productrice de superantigènes peut prédisposer un individu à une inflammation plus importante. Pendant l'étude, le *docteur McKay* a remarqué des mécanismes de contrôle anormaux reliés au transport ionique et a obtenu des données qui laissent supposer que le monoxyde d'azote (dérivé des nerfs) est proabsorbant (c'est-à-dire anti-diarrhéique) et, par conséquent, bénéfique dans le modèle chimique de colite.

La régulation épigénétique du gène du facteur de nécrose tumorale alpha dans la maladie de Crohn

La surproduction du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), une molécule immunitaire, semble jouer un rôle dans la maladie de Crohn. Les *docteurs Arturas Petronis* et *Jeffrey P. Baker*, de l'*université de Toronto*, ont procédé à une analyse épigénétique du code génétique du TNF α . L'épigénétique désigne la régulation de l'expression de l'activité génique sans modifier la structure de l'ADN.

Au moyen d'échantillons d'ADN prélevés sur des personnes atteintes d'une maladie de Crohn et des sujets témoins en santé, les chercheurs ont fait appel à un processus de cartographie pour repérer des éléments chimiques précis, qui codent l'information épigénétique du TNF α , et évaluer lequel de ces éléments diffère dans la maladie de Crohn, par rapport à ceux des sujets normaux. Les résultats révèlent des schémas épigénétiques fort complexes de gène TNF α . Bien que les différences entre les groupes n'aient pas été statistiquement significatives, les chercheurs ont

affirmé qu'il serait prématuré d'exclure les facteurs épigénétiques de la mauvaise régulation en raison des défis reliés au processus de cartographie utilisé. Les techniques épigénétiques classiques de TNF α utilisées n'ont permis d'analyser que de petites sections d'ADN. Au moyen de la nouvelle technologie des micro-échantillons, spécifiquement adaptée aux études épigénétiques, les chercheurs préparent une analyse épigénétique à vaste échelle des gènes qu'on pense partiellement responsables de la maladie de Crohn. Si les facteurs épigénétiques de la régulation génique du TNF α s'associent à la maladie, l'élaboration de traitements modifiant l'ADN sera envisagée.

L'immunopathogenèse des MII : le rôle des cytokines

Les cytokines sont des protéines régulatrices qui contrôlent la réponse immunitaire. Les *docteurs Ernest Seidman* et *José Menezes*, de l'*université de Montréal*, ont examiné si les microbes infectieux contenus dans l'intestin induisent la production de cytokines pro-inflammatoires responsables d'une augmentation de l'inflammation chez les personnes atteintes d'une MII. Au moyen de biopsies coliques prélevées chez des personnes atteintes d'une MII et des personnes qui ont servi de contrôle, ils ont étudié les cytokines produites en réaction à des produits bactériens et ont découvert que la libération de cytokines pro-inflammatoires (TNA α et IL-1) augmentait énormément dans les tissus atteints d'une MII. Ils ont ensuite étudié le rôle éventuel des infections virales dans l'apparition des récidives de la maladie de Crohn et ont découvert que d'autres cytokines pro-inflammatoires importantes (IL-2R α et IL-15) sont également présentes en plus grand nombre dans les tissus touchés par la maladie de Crohn.

Ils ont découvert que lorsque les tissus coliques de personnes atteintes de la maladie de Crohn sont exposés au virus de l'herpès, seules les cellules dendritiques sont infectées, et pas les autres cellules immunitaires ou la surface des cellules épithéliales à la surface de la paroi intestinale. Les cellules dendritiques peuvent repérer les antigènes envahisseurs, des substances capables de provoquer une réponse immunitaire, et agir à leur rencontre. Par rapport aux tissus des sujets témoins, des modifications du nombre, de l'état d'activation et de la distribution de cellules dendritiques matures ont été observées dans les tissus atteints de la maladie de Crohn.

Ces nouvelles données sur la modulation de la dysrégulation des cytokines dans les MII et sur le rôle éventuel des cellules dendritiques, qui demeure largement inconnu, permettent d'élaborer de nouvelles stratégies pour découvrir la cause des MII et, par conséquent, de nouvelles manières de traiter ces maladies.

Les mécanismes de la migration leucocytaire dans l'intestin enflammé

Le mouvement des leucocytes (des globules blancs qui exacerbent l'inflammation) est caractéristique des MII. Ces cellules, et surtout les leucocytes polymorphonucléaires (PMN), se trouvent dans les selles des patients. Pour arriver là, les PMN doivent pénétrer dans les vaisseaux sanguins, traverser les tissus

sous-jacents et passer la paroi épithéliale pour parvenir dans l'intestin.

Le *docteur Andrew Stadnyk*, de l'*université Dalhousie*, a examiné des moyens de prévenir le mouvement leucocytaire afin de contrôler l'inflammation. Il a déterminé que le fait d'empêcher la pénétration des cellules dans les vaisseaux sanguins n'est pas le moyen optimal d'interrompre la migration leucocytaire, parce qu'il n'existe aucun moyen de bloquer seulement les PMN. Par conséquent, toutes les cellules sont bloquées, ce qui crée un risque de suppression immunitaire générale. Il existe une meilleure démarche, celle de bloquer la dernière étape de la migration leucocytaire, soit le mouvement des cellules à travers la paroi épithéliale.

Cette étude permet de mieux comprendre la migration leucocytaire et la manière dont les leucocytes se fixent à d'autres cellules afin de traverser la barrière épithéliale. Ces observations, ainsi que d'autres recherches visant à repérer les molécules d'adhésion, pourraient donner lieu à l'élaboration d'agents bloquants.

Le rôle de la prostaglandine D2 dans la progression de la colite au cancer du côlon

La colite accroît le risque de cancer intestinal. Des médicaments, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), semblent réduire le risque de cancers intestinaux au sein de la population générale, mais ils exacerbent l'inflammation intestinale. *Monsieur John L. Wallace, Ph. D.*, de l'*université de Calgary*, a examiné si les molécules de prostaglandines, inhibées par les AINS, jouent un rôle dans la colite et dans l'augmentation du risque de cancer du côlon.

Les essais, menés dans un modèle de colite élaboré en laboratoire, indiquent que la production de prostaglandine D2 est beaucoup plus élevée en cas de colite ulcéreuse, et qu'elle se poursuit longtemps après l'apaisement de l'activité de la maladie. Des études plus approfondies ont démontré que la prostaglandine D2 est un signal important de promotion du cancer du côlon. Enfin, la réduction de la gravité de la colite à l'aide d'anti-inflammatoires classiques réduit la production de prostaglandine D2, de même que l'incidence et la gravité du cancer du côlon.

Les futures études incluront l'essai de médicaments expérimentaux qui pourraient un jour être utiles dans le traitement de la colite chez les humains.



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 1N5
Téléphone : (416) 920-5035
Sans frais : 1 800 387-1479
Télécopieur : (416) 929-0364
Site Web : www.ccfcc.ca
Courriel : ccfc@ccfc.ca

Organisme de bienfaisance enregistré
n° 11883 1486 RR 0001

Copyright © Octobre 2003 Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin