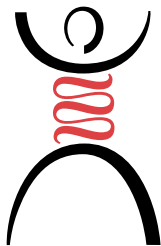


# Rapport de recherche 2002



Fondation canadienne des  
maladies inflammatoires  
de l'intestin

Crohn's and Colitis  
Foundation of Canada

*« Cette année, nous avons octroyé 2,7 millions de dollars à des recherches canadiennes du plus haut calibre. Cet investissement reflète à la fois la solidité et l'excellence de la collectivité de la recherche sur les MII au Canada, de même que l'engagement ferme de la FCMII à trouver un traitement curatif aux MII. »*

**Michael J. Howorth**  
Directeur général national de la FCMII

**L**es maladies inflammatoires de l'intestin (MII) touchent plus de 100 000 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 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.

**La FCMII est le principal bailleur de fonds de la recherche sur les MII au Canada.**

Jusqu'à présent, la Fondation a injecté plus de 29 millions de dollars dans :

- 162 **subventions en aide à la recherche** dans des centres universitaires;
- la **Banque de tissus du réseau canadien des MII**, afin de faciliter la collecte de tissus de MII et des données cliniques pour mener des projets de recherche coopératifs;
- le **Réseau sur les MII de la FCMII**, qui relie les personnes atteintes, les cliniciens et les chercheurs du pays;
- les **bourses groupées de la FCMII**, qui appuient la collaboration entre chercheurs sur les MII au Canada;
- le **prix du scientifique spécialiste de la recherche sur les MII de la FCMII**, qui aide les chercheurs universitaires canadiens à mener des recherches continues sur les MII;
- le programme **Innovations en recherche sur les MII**, qui finance des projets de recherche novateurs et moins traditionnels;
- 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 154 étudiants qui reçoivent une formation en recherche sur les MII;
- la mise sur pied de la première **chaire canadienne de la recherche sur les maladies intestinales**;
- la création 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.

### Le chef de file dans la quête d'un traitement curatif

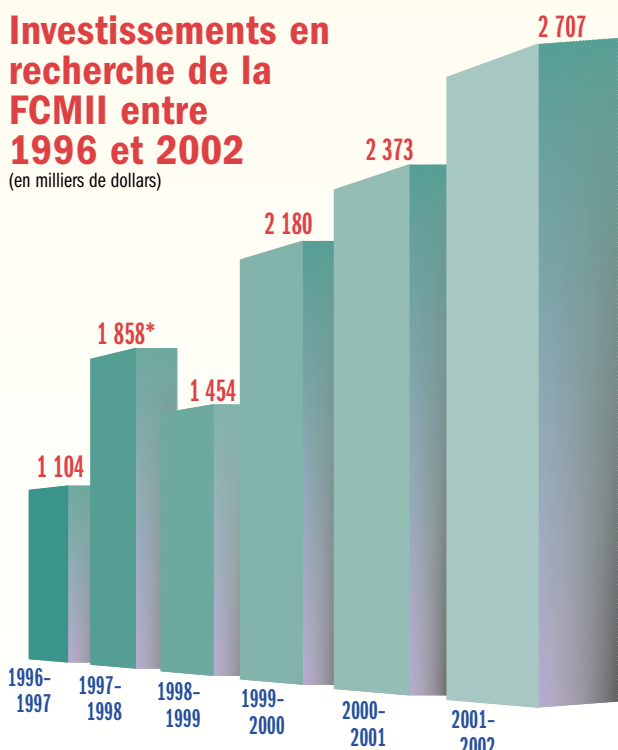
L'engagement de la FCMII envers la recherche sur les MII est plus fort que jamais. Cette année, nous avons investi près de 2,71 millions de dollars dans des subventions et des projets de recherche. Nous sommes fiers de souligner que nous avons presque doublé nos subventions pour la recherche depuis 1998-1999. Cette croissance incroyable est rendue possible par les milliers de membres, bénévoles et commanditaires de la FCMII qui dirigent nos efforts de collecte de fonds. Grâce à leur apport, la FCMII est le principal bailleur de fonds de la recherche sur les MII au Canada.

### Les subventions de recherche

La Fondation a accordé neuf nouvelles subventions en aide à la recherche cette année, pour un investissement de 1,9 million de dollars. Les subventions portent sur une

### Investissements en recherche de la FCMII entre 1996 et 2002

(en milliers de dollars)



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

vaste gamme de projets de recherche et, jusqu'à présent, représentent le plus important octroi attribué au programme de recherche en une seule année. Nous avons également continué à mettre l'accent sur la formation des futurs chercheurs sur les MII, avons remis une nouvelle bourse Finkelstein de la FCMII et avons distribué quatre bourses d'été pour étudiants. En 2001-2002, la FCMII a financé plus de 45 projets de recherche médicale d'importance, bourses de recherche clinique et bourses d'étude.

### La Banque de tissus du réseau canadien des MII

Cette année, la Banque de tissus du réseau canadien des MII a suscité l'adhésion d'un grand nombre de médecins intéressés aux MII. En qualité de participants, ces médecins soumettent des tissus et des données de patients qui ont appris récemment qu'ils souffraient d'une MII. Les matières et l'information seront utilisés dans le cadre de projets de recherche novateurs et à grande échelle qui seront menés par l'entremise du Réseau sur les MII de la FCMII. En fait, la Fondation a annoncé la tenue de deux études visant à évaluer le rôle des microbes comme facteurs causaux de l'évolution des MII. Ces études feront appel aux tissus et aux données cliniques entreposés dans la banque de tissus, afin de

comparer les microbes de patients nouvellement diagnostiqués avec ceux de patients non malades.

### MII 2002 : Défis et possibilités reliés aux MII

En mai 2002, La FCMII a organisé une conférence novatrice pour les chercheurs de pointe sur les MII du monde entier. *MII 2002 : Défis et possibilités reliés aux MII* a comporté des discussions sur les dernières idées et découvertes dans divers secteurs, y compris la génétique, l'application de nouvelles technologies dans la recherche sur les MII, l'effet des bactéries ou de la flore intestinale sur la régulation immunitaire et les interactions entre le cerveau et l'intestin dans l'apparition de l'inflammation.

La conférence était conçue pour aider la Fondation à établir de nouveaux buts et de nouvelles orientations pour ses programmes de recherche. De ces recommandations dépend l'avenir des initiatives de recherche de la Fondation.

Les discussions ont démontré sans équivoque que les chercheurs perçoivent la FCMII comme le chef de file de la recherche sur les MII au Canada. À l'unanimité, ces chercheurs ont avalisé le programme de subventions en aide à la recherche de la Fondation et ont encouragé la FCMII à accroître son rôle en attirant de nouveaux chercheurs dans la collectivité canadienne de la recherche sur les MII et en conservant ceux qui y sont déjà.

« MII 2002 : Défis et possibilités reliés aux MII a permis de rassembler les chercheurs de pointe sur les MII du monde entier, afin de discuter des nouvelles découvertes et des nouveaux progrès dans le milieu de la recherche médicale en général et des MII en particulier. Ces discussions ont ouvert la voie à des recommandations précises au sujet des priorités et des futures orientations du programme de recherche de la Fondation, qui pourraient contribuer à l'effort en vue d'accélérer la quête d'un traitement curatif. »

Docteur Ken Croitoru

Président du conseil consultatif médical de la FCMII

## 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 cette année :

### Un rôle génétique pour la perte de densité osseuse dans les MII

On pense que plusieurs facteurs, y compris l'usage de corticoïdes, contribue à la perte de densité osseuse reliée aux MII. La génétique peut également participer à la fois à l'expression de la maladie et à la perte osseuse. Les docteurs Gordon Greenberg, Lawrence Rubin et Mark Silverberg de l'université de Toronto ont examiné la densité osseuse de 410 personnes atteintes d'une MII.

Trente pour cent des personnes atteintes de la maladie de Crohn et qui n'ont jamais pris de stéroïdes présentaient une masse osseuse réduite au début de l'étude. Un nombre similaire de personnes traitées sans stéroïdes ont subi une diminution de leur masse osseuse pendant l'étude. La hanche était plus touchée que la colonne lombaire, un schéma qui peut s'associer à l'inflammation chronique. Les résultats soutiennent l'idée selon laquelle l'activité de la maladie peut être un facteur important de densité osseuse.

Les chercheurs ont également examiné certains facteurs génétiques qui peuvent avoir des répercussions sur la perte osseuse, y compris le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ). Cet agent inflammatoire peut être un marqueur pour les patients dont la maladie de Crohn est plus active et qui sont donc plus enclins à la perte osseuse. Leur investigation préliminaire a permis d'établir que le TNF $\alpha$  s'associait à une diminution de la densité osseuse dans le col du fémur, mais pas dans la colonne lombaire.

À l'avenir, ils étudieront d'autres gènes comme prédicteurs de la perte osseuse et évalueront les hypothèses selon lesquelles l'activité de la maladie est le principal prédicteur de perte osseuse en cas de maladie de Crohn et selon lesquelles le recours aux corticoïdes est le principal prédicteur de colite ulcéreuse.

### Le système nerveux autonome dans la colite expérimentale

Les nerfs autonomes contrôlent la fonction corporelle involontaire, comme la fonction gastro-intestinale et la fièvre. Le docteur Keith Sharkey, de l'université de Calgary, a évalué la manière dont le cerveau participe à la réponse nerveuse autonome et si cette réponse entraîne certains symptômes de colite.

Une réponse de fièvre non opportune accroît la susceptibilité à l'infection. Le docteur Sharkey a examiné la réponse de fièvre dans la colite en introduisant un produit bactérien, le lipopolysaccharide (LPS). Le modèle de colite a démontré une diminution de la réponse de fièvre au LPS, tandis qu'un modèle témoin en santé a affiché la bonne réponse de fièvre. Ce phénomène est semblable à la réponse au mouvement bactérien en cas de colite et peut expliquer la diminution de la capacité de l'organisme à combattre l'infection bactérienne en cas de MII. Cette découverte est conforme à la susceptibilité accrue à l'infection observée dans les cas de MII.

Ce projet a également permis de repérer certaines cellules cérébrales (les cellules immunitaires et deux types de cellules gliales) qui participent à l'activité des nerfs autonomes pendant la colite. C'est la première fois que les cellules cérébrales participent directement à la réponse nerveuse en cas de colite.

### Le recours à la médecine parallèle chez les personnes atteintes d'une MII au Canada

Les personnes atteintes d'une MII recourent de plus en plus aux médecines parallèles (MP). Le docteur Allan Best, de l'université de la Colombie-Britannique, et les docteurs Robert Hilsden et Marja Verhoef, de l'université de Calgary, ont examiné l'utilisation des MII chez les personnes atteintes d'une MII, le type de MP qu'elles utilisent et les bénéfices perçus.

D'après les réponses obtenues auprès de 2 828 personnes atteintes d'une MII, 47 pour cent ont indiqué qu'elles utilisaient ou avaient utilisé des MP. De ce nombre, la moitié utilisait les MP au moment de l'enquête. Les traitements les plus courants étaient l'acidophile (une bactérie bénéfique, ou probiotique), la massothérapie, les graines de lin, la méditation et la naturopathie. Parmi les répondants qui utilisaient encore les MP, les bénéfices les plus cités étaient un sentiment de bien-être, la diminution des symptômes, un sentiment de contrôle sur la maladie et une plus grande énergie.

Environ 71 pour cent des personnes atteintes qui font appel aux MP ont affirmé en avoir parlé avec leur médecin. Quarante-trois pour cent ont déclaré que leur médecin appuyait leur recours aux MP, tandis que seulement 13 pour cent étaient d'avis que leur médecin ne soutenaient pas cette utilisation.

### Les mécanismes d'atténuation de l'expression des gènes protéiques en phase aiguë par le TGF $\beta$

Les cellules épithéliales qui recouvrent la paroi intestinale produisent des protéines en phase aiguë (PPA) en réaction aux signaux inflammatoires. Ces protéines se trouvent en plus grand nombre en cas de MII. Le docteur Claude Asselin, de l'université de Sherbrooke, a examiné la manière dont ces protéines sont contrôlées par deux agents anti-inflammatoires, le facteur de nécrose tumorale bêta (TGF $\beta$ ) et le butyrate.

Le TGF $\beta$  réduit la production d'un gène de PPA, l'haptoglobine, en diminuant la régularisation de certains isoformes (des types de protéines) d'un facteur de transcription (C/EBP) qui, on le sait, contrôle l'inflammation des cellules intestinales. C'est la première fois que ces isoformes sont dépistés comme cibles du TGF $\beta$ .

Le butyrate, un acide gras à courte chaîne, aide peut-être à protéger l'épithélium pendant l'inflammation. La recherche du docteur Asselin a démontré que le butyrate réduit la production d'haptoglobine en diminuant la régularisation de ces isoformes. Le butyrate se combine également avec d'autres isoformes pour induire un autre gène de PPA, l'amyloïde sérique A. Les données indiquent que le butyrate pourrait représenter un facteur important dans l'expression génique et l'inflammation intestinale.

Ce projet a permis de découvrir des indices précieux sur la cause et la progression de l'inflammation intestinale et pourrait permettre d'utiliser de nouveaux moyens de régulariser l'inflammation.

### L'évaluation de la maladie métabolique des os chez les enfants atteints d'une MII : Une étude prospective des facteurs de risque et des mécanismes pathogènes de base

L'ostéoporose est une grave complication des MII et de ses traitements, surtout pendant l'enfance et l'adolescence, tandis que les os sont en croissance. Les docteurs Anne Marie Griffiths et Gillian Hawker, de l'université de Toronto, ont surveillé la densité osseuse d'enfants et d'adolescents nouvellement diagnostiqués pour évaluer la fréquence de la perte osseuse, les répercussions sur la densité osseuse après le diagnostic et le traitement et le lien entre la densité osseuse et l'inflammation intestinale.

Des tomodensitométries osseuses (effectuées avant le début du traitement contre les MII) ont révélé une diminution de la densité minérale osseuse chez les jeunes patients atteints de la maladie de Crohn par rapport à leurs camarades en santé. Par contre, la densité minérale osseuse des enfants atteints de la colite ulcéreuse était semblable à celle des camarades en santé. Les examens de suivi exécutés un an plus tard indiquaient des améliorations de la formation osseuse, qui ne se situaient toutefois pas encore à un taux normal. Dans l'ensemble, les personnes atteintes de la maladie de Crohn présentaient une densité minérale osseuse plus basse que leurs camarades en santé.

Pour examiner le lien entre l'inflammation intestinale et la faible densité osseuse, les chercheurs ont injecté dans un modèle osseux animal un sérum provenant de personnes atteintes de la maladie de Crohn nouvellement diagnostiquées et non traitées. Ils ont découvert que la formation osseuse diminuait. Cependant, lorsqu'ils bloquaient les médiateurs inflammatoires du sérum, qui se situaient à des taux élevés, les modifications de la formation osseuse étaient partiellement évitées.

Les chercheurs proposent de faire subir une tomodensitométrie osseuse aux jeunes patients pour dépister ceux qui devraient être traités en vue de retarder ou de prévenir l'ostéoporose.

### La synthèse du monoxyde d'azote par les cellules épithéliales intestinales

Les cellules épithéliales recouvrent la paroi intestinale interne et se défendent contre les substances nuisibles qui peuvent être responsables de l'inflammation. Elles y parviennent en sécrétant de l'eau pour vidanger les substances. En cas de maladie de Crohn, cette sécrétion est perturbée. Le docteur Wallace MacNaughton, de l'université de Calgary, a examiné si le monoxyde d'azote contribue à diminuer la sécrétion d'eau.

Certaines cellules épithéliales sont programmées pour répondre à des agents de sécrétion précis et pour déclencher la sécrétion d'ions chlorures au besoin. Le chlorure déclenche ensuite la sécrétion d'eau. Dans cette étude, la sécrétion était compromise par la synthèse inductible du monoxyde d'azote (NO), une enzyme qui produit du monoxyde d'azote. Le NO bloque la sécrétion de chlorure par les cellules épithéliales. La sécrétion de chlorure reprenait son taux normal grâce à l'inhibition de la synthèse du NO. Cette inhibition prévenait également le mouvement des bactéries dans l'intestin pendant et après l'inflammation.

Cette recherche accroît la compréhension de la fonction de barrière épithéliale et offre de nouvelles possibilités de traitement.

### La perméabilité et la maladie de Crohn

On pense que la pénétration d'antigènes ou de substances nuisibles dans l'intestin en raison d'un intestin grêle perméable (qui fuit) serait un facteur important dans l'apparition de la maladie de Crohn.

Le docteur Jon Meddings, de l'université de Calgary, a examiné les facteurs intracellulaires qui contrôlent l'inflammation et qui contrôlent

peut-être les fuites intestinales. L'un des facteurs importants pourrait être un complexe, le NF kappa B, qui peut accroître la libération des signaux inflammatoires lorsqu'ils sont activés. Ce projet a permis d'établir que l'activation du NF kappa B augmente la perméabilité des cellules intestinales. Ces fuites peuvent être inhibées ou prévenues si on limite l'activité du NF kappa B. Les résultats globaux ont démontré un lien étroit entre une perméabilité anormale et les réponses inflammatoires anormales.

Le projet a fourni de l'information précieuse sur les facteurs de perméabilité dans la maladie de Crohn et pourrait contribuer à établir de meilleurs prédicteurs et une prévention possible des récurrences de la maladie.

### La régulation de la fonction de la barrière épithéliale par le GLP-2

Le peptide 2 semblable au glucagon (GLP-2) est une hormone de croissance sécrétée par les cellules intestinales. Il régularise la croissance intestinale et la perméabilité de la paroi des cellules intestinales qui servent de barrière contre les substances au potentiel néfaste. Le docteur Mary Perdue, de l'université McMaster, a étudié les effets du GLP-2 sur la perméabilité (les fuites) de cette paroi cellulaire.

Le GLP-2 a été utilisé dans deux cas qui incluaient un accroissement de la perméabilité, une allergie alimentaire et un stress. Dans les deux cas, il a réduit la pénétration de substances au potentiel néfaste dans l'intestin en diminuant la perméabilité de la paroi cellulaire. Dans le cas de l'allergie alimentaire, l'hormone réduisait également l'inflammation et la sécrétion ionique responsable de la diarrhée.

Les résultats indiquent que le GLP-2 est un traitement au potentiel prometteur qui peut régulariser ou diminuer la perméabilité intestinale, accélérer la croissance intestinale et prévenir les récurrences de l'inflammation.

### Le rôle du GLP-2 dans le traitement des MII

Le peptide 2 semblable au glucagon (GLP-2), une hormone intestinale, contribue à réparer et à régénérer les cellules intestinales. Les traitements actuels des MII diminuent l'inflammation mais ne modifient pas la croissance intestinale. Le docteur Patricia Lee Brubaker, de l'université de Toronto, a examiné si le GLP-2, seul ou en combinaison avec le 5-ASA ou les corticoïdes, peut stimuler la croissance intestinale.

Le GLP-2 seul accroît la croissance de l'intestin grêle et réduit de manière considérable les dommages au côlon causés par la colite dans un modèle de souris. La combinaison de GLP-2, de 5-ASA et de corticoïdes augmente l'efficacité du GLP-2, mais la combinaison de GLP-2 et de corticoïdes seuls réduit l'efficacité du GLP-2.

Les résultats laissent supposer que le GLP-2 pourrait devenir une nouvelle manière de traiter les patients atteints d'une MII, s'il est utilisé en combinaison avec le 5-ASA et les corticoïdes.

### Le rôle de la polymérase du poly-ADP-ribosyl dans la modulation de la perméabilité et de l'inflammation épithéliale

Le stress oxydatif est un processus selon lequel des molécules (les radicaux libres) attaquent et détruisent des cellules, y compris celles de l'intestin. On pense qu'elles contribuent à la perméabilité (les fuites) intestinales observées en cas de MII. Le docteur Karen Madsen, de l'université de l'Alberta, a examiné une enzyme, la polymérase du poly-ADP-ribosyl (PARP), qui joue un rôle important pour que la cellule meure ou se répare pendant le stress oxydatif et, par conséquent, pour que la barrière intestinale demeure intacte ou se détériore.

Les résultats démontrent que le PARP participe à la détérioration de la barrière intestinale. L'enzyme est présent en plus grande quantité en cas de MII. L'inhibition du PARP améliore la fonction de la barrière intestinale, réduit la sécrétion des protéines du système immunitaire responsables de l'inflammation et diminue l'inflammation.

Les résultats permettent de mieux comprendre la détérioration de la fonction de la barrière intestinale et pourraient donner lieu à des traitements pour réparer les barrières endommagées, surtout pendant des récurrences de MII.



Fondation canadienne des  
maladies inflammatoires  
de l'intestin

Crohn's and Colitis  
Foundation of Canada

Bureau national  
60, av. St. Clair Est, bureau 600  
Toronto (Ontario)  
M4T 1N5  
Tél. : (416) 920-5035  
Sans frais : 1 800 387-1479  
Télé. : (416) 929-0364  
Site Web : www.cfcf.ca  
Courriel : cfcf@ccfc.ca

Organisme de bienfaisance enregistré n° 11883 1486 RR 0001  
Copyright © Octobre 2002  
Fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin