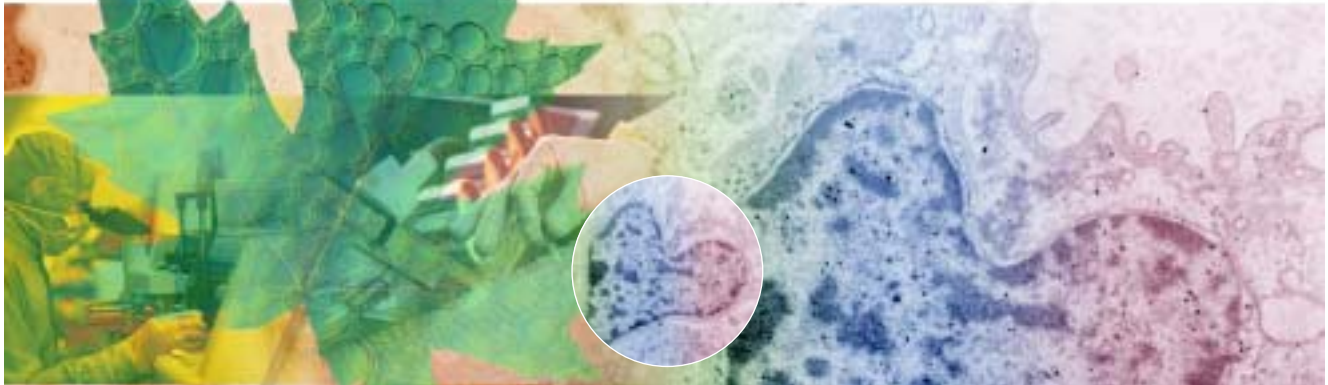




**IRSC CIHR**  
Instituts de recherche  
en santé du Canada Canadian Institutes of  
Health Research



**Santé Health**  
Canada Canada



**SYMPOSIUM DE RECHERCHE SUR L'INTÉGRATION DES  
PLATES-FORMES DE DÉCOUVERTE EN MATIÈRE DE MALADIES  
AUTO-IMMUNES**



**Kingbridge Centre  
King City (Toronto) (Ontario)**

**Les 4 et 5 décembre 2003**

**Canada**

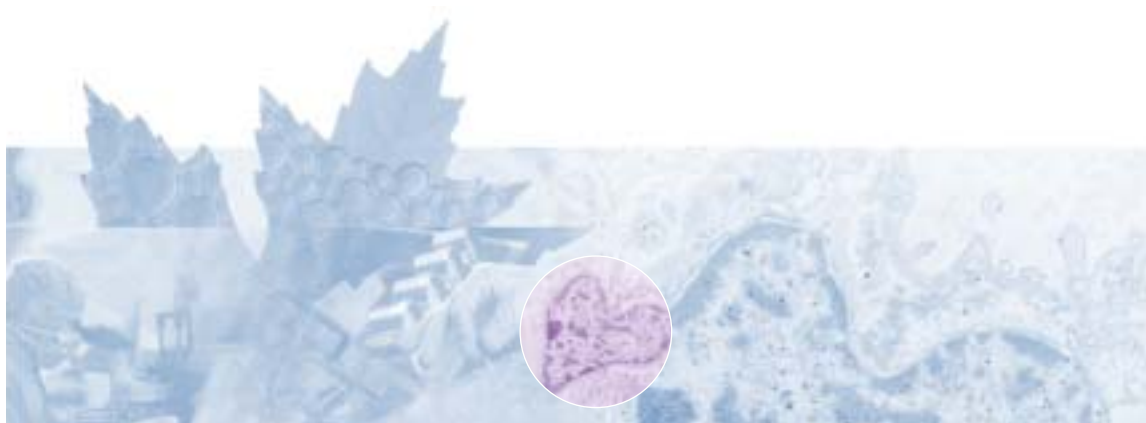




**IRSC CIHR**  
Instituts de recherche en santé du Canada Canadian Institutes of Health Research



Santé Canada Health Canada



**SYMPOSIUM DE RECHERCHE SUR L'INTÉGRATION DES  
PLATES-FORMES DE DÉCOUVERTE EN MATIÈRE DE MALADIES  
AUTO-IMMUNES**



Kingbridge Centre  
King City (Toronto) (Ontario)

Les 4 et 5 décembre 2003

Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC  
Siebens-Drake Research Institute, bureau 214  
The University of Western Ontario  
1400 Western Road  
London (ON) N6G 2V4  
Télec. (519) 661-4226  
[www.irsc-cihrc.gc.ca](http://www.irsc-cihrc.gc.ca)

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada (2004)  
N° de cat. : MR21-53/2004F-PDF  
ISBN 0-662-77473-6





## **Présidents du symposium**

D<sup>re</sup> Katherine A. Siminovitch

Professeure, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto

M<sup>me</sup> Eleanor Fish

Professeure, Département d'immunologie, Université de Toronto

## **Symposium organisé par**

Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC

Bhagirath Singh

Directeur scientifique

## **Symposium coparrainé par**

Institut du vieillissement, Institut de la santé des femmes et des hommes et Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète des IRSC





## Table des matières

Sommaire . . . . .	1
Introduction . . . . .	8
Partie I : Exposés . . . . .	8
Séance I : Maladies auto-immunes : mécanismes fondamentaux et points communs . . . . .	8
Séance II : Principes immunologiques . . . . .	16
Séance III : Plates-formes des sciences et technologies . . . . .	21
Séance IV : National Institute of Allergy and Infectious Diseases des États-Unis . . . . .	26
Partie II : Rapport de consultation . . . . .	29
Appuis, possibilités et défis . . . . .	29
Orientations stratégiques de recherche . . . . .	31
Méthodes de détection précoce des cas . . . . .	32
Biométrie . . . . .	33
Méthodologie des études de cohortes . . . . .	34
Régénération et réparation tissulaires . . . . .	35
Biomarqueurs . . . . .	37
Immunopathogénie . . . . .	39
Génomique fonctionnelle . . . . .	41
Pathogénie auto-immune microbienne . . . . .	43
Conclusion . . . . .	45
Annexe I - Comité organisateur . . . . .	48
Annexe II - Programme du symposium . . . . .	49
Annexe III - Résumés et biographie des conférenciers . . . . .	53
Annexe IV - Brève introduction au système immunitaire . . . . .	66
Annexe V - Documents d'information . . . . .	67
Annexe VI - Déterminants de la santé . . . . .	77
Annexe VII - Participants au symposium . . . . .	79











## Sommaire

### Introduction

Le symposium de recherche sur **l'intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes** avait pour but l'établissement du cadre d'un programme canadien de recherche en santé dans le domaine des maladies auto-immunes. Les objectifs poursuivis étaient les suivants : explorer la situation actuelle en ce qui a trait aux maladies auto-immunes, particulièrement les mécanismes fondamentaux à l'origine de ces maladies et les points communs entre celles-ci; déterminer les orientations stratégiques et les questions de recherche qui pourraient, par exemple, servir de base aux appels de demandes des IRSC et aux appels de demandes pour des projets financés par des partenaires et qui pourraient être utilisées pour l'intégration des maladies auto-immunes à l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie; renforcer la collaboration et les partenariats entre les intervenants dans le domaine des maladies auto-immunes.

### Partie I : Exposés

Les exposés ont permis aux participants de connaître l'état actuel de la recherche sur les maladies auto-immunes et d'établir un cadre pour les discussions liées à la planification stratégique.

#### Séance I : Maladies auto-immunes : mécanismes fondamentaux et points communs

Le **D<sup>r</sup> Paul Fortin** et la **D<sup>re</sup> Luanne Metz** ont coprésidé la séance I. Le **D<sup>r</sup> Amit Bar-Or**, de l'Institut neurologique de Montréal, a présenté un exposé intitulé « La sclérose en plaques : interactions neuro-immunitaires ». Il a parlé de nouveaux thèmes dans le domaine de la sclérose en plaques, maladie inflammatoire chronique du système nerveux central qui cible spécifiquement le cerveau et la moelle épinière. Le **D<sup>r</sup> Charles Elson**, de l'Université de l'Alabama à Birmingham, a présenté un exposé ayant pour thème les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : troubles de l'interface hôte (soi)-microbes (non-soi). Il a souligné que le tube digestif était le siège d'un certain nombre de maladies inflammatoires à médiation immunitaire, telles que la gastrite auto-immune et la maladie cœliaque, dont les antigènes cibles ont été définis. **M<sup>me</sup> Jayne Danska**, de l'Université de Toronto, a présenté un exposé ayant pour thème le diabète de type 1 : mécanismes immunogénétiques et perspectives d'élucidation d'une maladie complexe. Elle a souligné la nécessité d'identifier plus de marqueurs humains (cellulaires et génétiques) de l'auto-immunité prédiabétique. Le **D<sup>r</sup> Peter Lipsky**, du National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, a abordé le sujet de l'immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus. Il a décrit ce qu'il appelle le « modèle chaotique de l'auto-immunité ». Ce modèle pourrait s'appliquer à la pathogénie de plusieurs maladies auto-immunes et servir de base commune aux discussions. Le **D<sup>r</sup> Hani El-Gabalawy** a présidé



l'exposé final de la séance, au cours de laquelle **M. John McLaughlin**, du Samuel Lunenfeld Research Institute et de l'Université de Toronto, a présenté le plan des études de cohortes prévues dans le cadre de l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie. Il a décrit cette initiative transversale stratégique regroupant plusieurs instituts des IRSC qui comportera deux études longitudinales : l'Étude de cohorte de naissance nationale canadienne et l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement. Ces études auront pour but d'examiner l'hypothèse selon laquelle le fardeau de la maladie est déterminé à la fois par le patrimoine génétique de l'individu et par des facteurs environnementaux complexes.

## Séance II : Principes d'immunologie

Les coprésidents, **M<sup>me</sup> Karen Madsen** et le **D<sup>r</sup> Ken Croitoru**, ont dirigé la séance II. **M. Stephen D. Miller**, de la Faculté de médecine de l'Université Northwestern, a présenté les principes immunologiques qui sous-tendent la pathogénie et la régulation des maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T. Il a parlé des études menées par son groupe sur des modèles animaux de la sclérose en plaques, des principes immunologiques qui sous-tendent la pathogénie de la maladie et des données récentes concernant le traitement de la maladie au moyen d'immunothérapies dirigées contre les antigènes. Le **D<sup>r</sup> Andrew Macpherson**, de l'Université de Zurich, a expliqué la compartimentation des réponses immunitaires contre les bactéries commensales de l'intestin, soulignant que les microorganismes non pathogènes de l'environnement façonnent le système immunitaire. **M. Steve Kerfoot** a parlé au nom de **M. Paul Kubes**, de l'Université de Calgary. Son exposé avait pour thème la circulation des leucocytes dans le cerveau : apprendre en observant le comportement des leucocytes. Il a expliqué les techniques utilisées au laboratoire de M. Kubes pour visualiser l'inflammation et le recrutement des leucocytes *in vivo*. M. Kerfoot a conclu en disant que l'imagerie *in vivo* est un outil puissant pour comprendre le recrutement des leucocytes, car elle permet l'observation directe du processus.

## Séance III : Plates-formes des sciences et technologies

Le **D<sup>r</sup> Steve Collins** et le **D<sup>r</sup> Pere Santamaria** ont coprésidé la séance III. La séance a débuté par un exposé de la **D<sup>re</sup> Claire Bombardier** (en collaboration avec **M<sup>me</sup> Sheilah Hogg-Johnson**), de l'Institut de recherche de l'Hôpital général de Toronto, qui a pris comme exemple la polyarthrite rhumatoïde pour illustrer les modèles épidémiologiques pronostiques. Elle a parlé des facteurs prédictifs classiques de l'issue de la maladie, de l'activité de la maladie au moment où elle se manifeste, de la propagation de la maladie du point de vue des lésions structurales, de la capacité fonctionnelle et des variables autres que les facteurs biologiques, tel le niveau socioéconomique, qui ont des répercussions sur l'issue de la maladie.

**M. John A. Wilkins**, du Manitoba Centre for Proteomics, a présenté trois exemples de l'application de la protéomique à l'étude des maladies humaines et a parlé de questions liées à la



sélection des patients et à l'obtention d'échantillons, tout en soulignant que les capacités en matière de protéomique augmentent rapidement. **M. Alexandre Montpetit**, de l'Université McGill et du Centre d'innovation Génome Québec, a parlé des nouveaux outils génomiques pour l'étude des maladies auto-immunes et d'autres maladies complexes. Il a mentionné que le phénotype associé à une maladie donnée et l'anomalie génétique sous-jacente peuvent être étudiés par une analyse de liaison ou par association. Cependant, vu la grande taille du génome humain, l'analyse de liaison convient mieux à la cartographie à l'échelle du génome. **M. Igor Jurisica**, de l'Université de Toronto et de l'Université Queen's, a fait un exposé intitulé « Vers une médecine moléculaire intégrée et intelligente ». Il a parlé des aspects computationnels, des possibilités et des défis associés à la caractérisation de maladies complexes à l'aide de données obtenues par analyse à haut débit de microréseaux et de réseaux de protéines.

#### Séance IV : National Institute of Allergy and Infectious Diseases des États-Unis

Le **D<sup>r</sup> Jack P. Antel** a présidé la séance finale au cours de laquelle le **D<sup>r</sup> Daniel Rotrosen**, des National Institutes of Health des États-Unis, a présenté une vue d'ensemble des activités de financement et de planification stratégique du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) et des National Institutes of Health (NIH) au chapitre des maladies auto-immunes. Au cours de l'année financière 2003, les NIH ont accordé quelque 591 millions de dollars à la recherche sur l'auto-immunité, ce qui représente environ 2,2 % du budget total de 27 milliards de dollars des NIH. Environ 45 % des dépenses au chapitre de l'auto-immunité concernent des projets portant sur la pathogénie et le dysfonctionnement immunitaire, alors que 3 % des fonds sont alloués à la mise au point de nouveaux modèles animaux. Le principal but des programmes de recherche clinique des NIH est la mise au point de nouveaux vaccins, d'immunothérapies et d'outils diagnostiques qui serviront dans la pratique clinique.

### Partie II : Rapport de consultation Appuis, possibilités et défis

Après les exposés, les participants ont discuté en petits groupes hétérogènes des deux points suivants afin de définir des orientations stratégiques de recherche. Certains groupes ont noté des recouvrements entre ces deux points. Un résumé des discussions est présenté par la suite.

- a) appuis (p. ex. infrastructure, renforcement des capacités) et possibilités en ce qui concerne la mise sur pied d'un programme canadien de recherche en santé axé sur les plates-formes de découverte intégrées dans le domaine des maladies auto-immunes;
- b) considérations et défis principaux liés à l'élaboration du cadre d'un programme canadien de recherche en santé de 10 ans qui serait axé sur les plates-formes de découverte intégrées dans le domaine des maladies auto-immunes.



## Recommandations de la conférence

	Nouvelles questions de recherche	Appuis requis
<b>Méthodes de détection précoce des cas</b>	<p>Avantages et inconvénients de la publicité directe aux consommateurs pour la détection des cas, y compris l'analyse des données sur les cas recensés et les faux positifs.</p> <p>Utilité des bases de données de facturation pour le repérage des diagnostics précoces.</p> <p>Avantages du réseautage avec les omnipraticiens pour la détection précoce des cas, p. ex. au moyen de la formation médicale continue.</p>	
<b>Biométrie</b>	<p>Détermination d'un ensemble net, normalisé et accepté de variables pour les déterminants de la santé.</p> <p>Méthodes de recherche sur des cohortes, p. ex. analyse statistique pour une exploration innovatrice des données sur la biométrie, les modèles de soins et l'issue de la maladie chez les patients.</p> <p>Plans d'étude innovateurs, p. ex. plans croisés comportant des stratégies pour la sélection des groupes témoins.</p> <p>Définitions communes des cas précoces de chaque maladie et méthodes statistiques innovatrices pour le groupement par grappes des cas classés à un stade précoce.</p>	



	Nouvelles questions de recherche	Appuis requis
<b>Méthodologie des études de cohorte</b>	<p>Méthodes innovatrices de collecte des données pour faciliter la participation et la fidélisation, p. ex. collecte de données intégrée à la pratique avec une valeur ajoutée pour les cliniciens participants et des applications dans la pratique communautaire.</p> <p>Recherche pour trouver des méthodes visant à résoudre les problèmes pratiques liés à la fidélisation et au suivi des cohortes, p. ex. quoi faire lorsque les patients changent de médecin ou déménagent dans une autre province, mesures incitatives pour que les patients continuent à se soumettre à la collecte de données.</p> <p>Problèmes liés aux méthodes d'échantillonnage ciblé, p. ex. atteinte d'une représentativité dans la collectivité ou appui à la collecte normalisée de tissus dans les divers centres.</p> <p>Questions pour la recherche entreprise par des chercheurs, p. ex. sur l'évolution et le pronostic des patients.</p>	<p>Des appuis sont nécessaires pour s'assurer que les questions de recherche de la présente section et des deux sections suivantes seront abordées. Pour établir une capacité de recherche, il faut prioritairement créer un groupe permanent ou une superstructure financé qui permette l'intégration des approches parmi les chercheurs dans le domaine des maladies auto-immunes. Les chercheurs cliniques dans ce domaine sont aux prises avec de nombreux problèmes semblables dans l'ensemble du Canada, que ce soit avec une maladie en particulier ou avec plusieurs maladies. Ce groupe de travail aurait pour objectif de relever, de clarifier et de résoudre des problèmes liés, par exemple, aux technologies de l'information, aux codes à barres, à la protection des renseignements personnels, à la sécurité des données, aux normes de prélèvement et de manipulation des tissus, aux méthodes innovatrices de collecte des données et à l'accès aux données de facturation.</p>
<b>Régénération et réparation tissulaires</b>	<p>Mobilisation des cellules souches pour améliorer la réparation.</p> <p>Manipulation de cellules préexistantes pour favoriser la régulation négative des récepteurs cytopathologiques ou la régulation positive des récepteurs de croissance.</p> <p>Réaction moléculaire durant la lésion, le rétablissement, la réparation et le remodelage.</p> <p>Processus de réaction tissulaire aux lésions (fibrose, gliose), lorsqu'il cesse d'être bénéfique et nuit plutôt à la réparation.</p>	<p>Collaboration et cohésion efficaces entre les programmes des hôpitaux, des instituts de recherche, des universités ainsi que des organismes de financement publics et privés.</p> <p>Accès coordonné aux tissus appropriés afin de favoriser au maximum la recherche.</p> <p>Intégration rationnelle des multiples programmes fédéraux existants afin de faciliter et d'optimiser les pratiques d'embauche et la mise en œuvre de la recherche.</p>

	Nouvelles questions de recherche	Appuis requis
<b>Biomarqueurs</b>	<p>Identification et validation de biomarqueurs (risque, activité, progression, réaction aux médicaments et maladie).</p> <p>Mise au point et utilisation de biomarqueurs et d'épreuves biologiques dans des essais cliniques bien conçus.</p> <p>Progression hyperaccélérée des biomarqueurs dans les essais cliniques.</p> <p>Biomarqueurs spécifiques des tissus et des espèces.</p> <p>Études en population générale comportant la création de cohortes nouvelles et précoces pour l'identification et la mise au point de biomarqueurs.</p> <p>Interface avec la génomique chimique, les données de réseaux (gènes) et les bibliothèques de criblage.</p> <p>Imagerie des biomarqueurs, y compris les biomarqueurs moléculaires, en vue de l'imagerie <i>in vivo</i> des organes cibles.</p> <p>Mise au point d'une méthodologie pour traiter les vastes ensembles de données qui sont propres aux maladies auto-immunes (MAI).</p>	<p>Il faut disposer d'infrastructures et d'installations centrales et créer des consortiums nationaux pour permettre l'adoption d'approches intégrées à l'égard des maladies auto-immunes (MAI) de façon à réduire au minimum le dédoublement des activités parmi les organismes participants.</p> <p>Des plates-formes technologiques intégrées dans des installations centrales sont nécessaires à l'établissement de partenariats et à la collaboration visant à garantir la mise au point et la normalisation d'épreuves spécialisées et l'accès à celles-ci.</p> <p>Des programmes hyperaccélérés sont nécessaires pour appuyer la mise au point et l'utilisation d'essais biologiques dans les essais cliniques dans le domaine des MAI.</p> <p>Des consortiums et des équipes universitaires et cliniques sont nécessaires pour tirer parti des traditions canadiennes concernant les projets en collaboration, p. ex. pour</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- favoriser le soutien aux cliniciens afin d'encourager leur participation;</li> <li>- faciliter la normalisation des épreuves biologiques;</li> <li>- faciliter le processus d'obtention des échantillons de patients (prélèvement sanguin, technologie de l'information, éthique).</li> </ul>
<b>Immunopathogénie</b>	<p>Exploration des voies de régulation sur les plans de la génétique, de l'expression et de la fonction en vue du traitement.</p> <p>Immunothérapies qui altèrent et guérissent la maladie.</p> <p>Corrélations avec les connaissances acquises grâce à l'oncologie.</p>	<p>Renforcement des capacités par la formation et le recrutement.</p> <p>Étude de la possibilité de liens avec des réseaux établis en matière de tolérance immunitaire.</p>
<b>Génomique fonctionnelle</b>	<p>Moyens de valider l'incidence fonctionnelle des polymorphismes génétiques identifiés chez l'humain ou les modèles animaux.</p> <p>Moyens d'exploiter les vastes ensembles de données génomiques et protéomiques obtenus afin de les appliquer au phénotype moléculaire et à la physiopathologie de la maladie.</p> <p>Régulation génétique des phénotypes précliniques (selon les biomarqueurs).</p>	<p>Infrastructure organisationnelle pour un centre de coordination des données, y compris la gestion financière, la communication entre les centres de recherche, l'information et l'accès facile à des installations centrales pour la génomique, la protéomique et l'imagerie.</p> <p>Financement permanent suffisant pour permettre la mise sur pied de nouvelles équipes, l'établissement de plates-formes, la production de données et la prise des risques nécessaires à l'innovation.</p>





	Nouvelles questions de recherche	Appuis requis
<b>Pathogénie auto-immune microbienne</b>	<p>Mise au point de nouveaux modèles animaux de maladies auto-immunes (y compris de maladies autres que gastro-intestinales) à l'aide d'infections proscrites avec des constituants microbiens bien définis.</p> <p>Analyse des réactions à l'infection et des produits de la réplication de fœtus et d'animaux venant tout juste de naître dans un milieu gnotobiotique contrôlé.</p> <p>Déterminants de l'immunoréactivité tout au long de la vie.</p> <p>Application à la physiologie néonatale et à la formation d'empreintes biologiques chez l'humain.</p>	<p>Installations de gnotobiotique pour les animaux de laboratoire.</p> <p>Bases de données qui serviraient, par exemple, à l'exploration et à l'élaboration de questions appropriées.</p> <p>Cryopréservation des modèles animaux en vue d'un transfert interprovincial.</p> <p>Accès gratuit à de nouveaux modèles animaux.</p> <p>Banque virale et microbienne.</p>

## Conclusion

La D<sup>re</sup> Siminovitch, M<sup>me</sup> Finegood et M. Singh ont chacun prononcé une allocution finale au cours de laquelle ils ont souligné l'importance du symposium en tant que base pour la mise sur pied de nouvelles initiatives de recherche sur les plates-formes de découverte intégrées. M. Singh a confirmé la nature transversale des maladies auto-immunes et la nécessité de faire participer des organisations de santé bénévoles à l'élaboration et à la mise en œuvre des cadres de recherche. Il a également souligné les avantages liés à la présence de représentants de telles organisations au symposium et a fait état des commentaires formulés par ces représentants au cours du deuxième après-midi de la rencontre : ils ont rappelé l'importance d'adopter des approches ouvertes à tous et concertées pour la recherche qui se traduiront par des résultats clairs pour la santé, et ce, pour les patients tout autant que pour les fournisseurs de soins. Par ailleurs, M. Singh a souligné la présence de chercheurs des quatre thèmes des IRSC et a insisté sur l'importance de poursuivre les nouvelles relations établies au cours de la rencontre. Il transmettra les résultats de l'atelier à toutes les parties présentes et tiendra d'autres discussions avec les NIH afin de donner suite aux suggestions concernant la possibilité de partage à long terme des infrastructures.



## Introduction

Le symposium de recherche sur « l'intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes » avait pour but l'établissement du cadre d'un programme canadien de recherche en santé dans le domaine des maladies auto-immunes. Les objectifs poursuivis étaient les suivants :

- explorer la situation actuelle en ce qui a trait aux maladies auto-immunes, particulièrement les mécanismes fondamentaux à l'origine de ces maladies et les points communs entre celles-ci;
- déterminer les orientations stratégiques et les questions de recherche qui pourraient, par exemple, servir de base aux appels de demandes des IRSC et aux appels de demandes pour des projets financés par des partenaires et qui pourraient être utilisées pour l'intégration des maladies auto-immunes à l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie;
- renforcer la collaboration et les partenariats entre les intervenants dans le domaine des maladies auto-immunes.

## Partie I : Exposés

Les exposés suivants ont permis aux participants de connaître l'état actuel de la recherche sur les maladies auto-immunes et d'établir un cadre pour les discussions liées à la planification stratégique.

### Séance I : Maladies auto-immunes : mécanismes fondamentaux et points communs

**Coprésidents : D<sup>r</sup> Paul Fortin et D<sup>re</sup> Luanne Metz**

Sujets	Conférenciers
La sclérose en plaques : interactions neuro-immunitaires	D <sup>r</sup> Amit Bar-Or
Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : troubles de l'interface hôte (soi)-microbes (non-soi)	D <sup>r</sup> Charles Elson
Le diabète de type 1 : mécanismes immunogénétiques et perspectives d'élucidation d'une maladie complexe	M <sup>me</sup> Jayne Danska
Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus	D <sup>r</sup> Peter Lipsky

**Président : D<sup>r</sup> Hani El-Gabalawy**

Sujets	Conférenciers
Plan des études de cohortes prévues dans le cadre de l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie	M. John McLaughlin



## La sclérose en plaques : interactions neuro-immunitaires

*D<sup>r</sup> Amit Bar-Or, Institut neurologique de Montréal*

Le D<sup>r</sup> Amit Bar-Or a parlé de thèmes émergents dans le domaine de la sclérose en plaques (SEP). La SEP est considérée comme une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (SNC) qui touche spécifiquement le cerveau et la moelle épinière. Les lésions du SNC s'accompagnent de lésions de la myéline et des cellules productrices de myéline (oligodendrocytes) ainsi que d'une perte axonale. La SEP est la principale cause de déficit neurologique chez les jeunes adultes, le diagnostic étant très fréquemment posé dans la vingtaine ou la trentaine. La plupart des patients arrêtent de travailler entre 10 et 15 ans après le diagnostic, ce qui entraîne un lourd fardeau pour eux, leur famille et la société en général. Il est intéressant de noter que les cas existants de la maladie sont distribués de façon non aléatoire, l'incidence augmentant avec l'éloignement de l'équateur vers le nord ou le sud. L'origine ethnique est également une considération importante, les personnes de race blanche étant plus fréquemment atteintes de SEP. Par ailleurs, dans la population blanche, l'incidence est environ 1,5 à 2,5 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

L'évolution très variable et imprévisible de la SEP constitue l'une de ses caractéristiques notables. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a facilité le diagnostic et a permis aux cliniciens et aux chercheurs de surveiller certains aspects de la maladie. L'utilisation de gadolinium (Gd) comme milieu de contraste en IRM a permis de mieux comprendre l'activité de la maladie, les fuites de Gd révélant les points de rupture de la barrière hémato-encéphalique. La prise de contraste après l'injection de Gd a aussi servi de marqueur de substitution pour l'évaluation de l'issue des essais cliniques de phase II. Le D<sup>r</sup> Bar-Or a noté que des études récentes en pathologie et, particulièrement, en imagerie laissent croire à la possibilité d'une composante dégénérative de la maladie (atteinte tissulaire avec peu d'infiltration de cellules immunitaires) qui pourrait débiter tôt dans la maladie et se produire de façon relativement indépendante de l'inflammation. Ces données ont entraîné une modification du modèle de traitement, ce dernier étant maintenant amorcé beaucoup plus tôt. Idéalement, de tels traitements visent la protection et la réparation neuronales en plus de l'immunomodulation. La spectroscopie par résonance magnétique constitue une autre méthode pour étudier l'évolution de la maladie. Cette méthode permet une évaluation des métabolites présents dans le cerveau. Dans la substance blanche du cerveau normal, on s'attend à trouver une signature chimique caractéristique, signature qui est anormale dans le cerveau des cas de SEP et révèle une atteinte axonale. Pour ajouter à la complexité de la SEP, on a récemment émis l'hypothèse qu'il existerait quatre patrons distincts de lésions tissulaires associées à la démyélinisation. La maladie pourrait donc se manifester sous quatre formes physiopathologiques différentes ou les patrons pourraient ne représenter que des instantanés des processus prédominants qui surviennent chez les patients et qui se modifient avec le temps. Il s'agit d'un point très important à élucider.

Le D<sup>r</sup> Bar-Or a souligné que la SEP illustre bien l'équilibre délicat entre les gènes, les pathogènes et l'échec de la régulation immunitaire. Par exemple, trois études de criblage du génome ont

révélé que de multiples gènes contribuent au risque de SEP et, en ce qui concerne l'environnement, les chercheurs ont envisagé que les toxines, les éléments nutritifs et les agents infectieux, tels les virus, pourraient jouer un rôle dans la maladie. La SEP est considérée comme une maladie dans laquelle il se produit une activation périphérique des cellules réactives du SNC associée à des poussées inflammatoires au cerveau. Le modèle animal de la SEP le plus couramment utilisé est le modèle d'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE). Ce modèle a révélé que les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui réagissent avec l'antigène immunisant du SNC peuvent transférer la maladie. En ce qui concerne le profil Th1/Th2, il semble que les cellules Th1 pourraient déclencher la maladie, alors que les cellules Th2 de même spécificité pourraient avoir un effet protecteur dans l'EAE. L'activité auto-immune des lymphocytes T dans la SEP peut être décrite ainsi : 1) activation des cellules immunitaires périphériques; 2) régulation à la hausse des molécules d'adhésion; 3) attraction par le biais de l'interaction entre les chimiokines et les récepteurs des chimiokines; 4) invasion active de cellules immunitaires dans le cerveau par l'élaboration d'enzymes lytiques; et 5) réactivation des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigène (CPA) locales ou envahissantes qui participent ensuite au processus lésionnel. Les molécules qui pourraient peut-être servir de cibles thérapeutiques à chacune des étapes ont été identifiées chez des patients atteints de SEP; cependant, il n'existe à ce jour aucun biomarqueur de la maladie. Le D<sup>r</sup> Bar-Or a conclu son exposé en faisant ressortir un thème commun à toutes les maladies auto-immunes, soit la nécessité de mettre au point et d'intégrer des épreuves biologiques dans les essais cliniques. Ces épreuves aideraient à mieux comprendre le mode d'action des agents thérapeutiques et la physiopathologie de la maladie. Finalement, le D<sup>r</sup> Bar-Or a mentionné que les essais cliniques avaient révélé que certains traitements devaient être utilisés avec prudence. Par exemple, les traitements anti-TNF- $\alpha$  ont été utilisés avec succès pour traiter plusieurs maladies auto-immunes. Cependant, chez certains patients, on a noté l'apparition d'une maladie démyélinisante et, dans des essais initiaux de ces agents chez des patients atteints de SEP, on a signalé des cas d'exacerbation de la maladie.

### **Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : troubles de l'interface hôte (soi)-microbes (non-soi)**

*D<sup>r</sup> Charles Elson, Université de l'Alabama à Birmingham*

Le D<sup>r</sup> Elson a souligné que le tube digestif était le siège d'un certain nombre de maladies inflammatoires à médiation immunitaire, telles que la gastrite auto-immune et la maladie coéliqua, dont les antigènes cibles ont été définis. La rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn sont des maladies inflammatoires chroniques qui touchent respectivement le côlon et la plus grande partie de l'intestin. Certains signes d'autoréactivité sont présents dans ces maladies, des auto-anticorps (tels que pANCA) dirigés contre des auto-antigènes ayant été identifiés chez des cas de rectocolite hémorragique, et des anticorps, (tels que ASCA), dirigés contre des antigènes bactériens ayant été caractérisés dans la maladie de Crohn. Il y a environ 10 ans, des modèles murins des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ont commencé à être utilisés, modèles qui ont fait ressortir deux éléments communs : les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sont les cellules effectrices qui médient la maladie, et la flore bactérienne oriente la réponse des



lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, de telle sorte que lorsqu'on élimine les bactéries des animaux, ces derniers ne développent plus la maladie. Le D<sup>r</sup> Elson a parlé d'une hypothèse qui circule concernant la pathogénie des MICI selon laquelle la maladie résulterait d'une réponse immunitaire anormale au niveau de la muqueuse (lymphocytes T CD4<sup>+</sup>) dirigée contre les antigènes des bactéries entériques chez un hôte présentant une susceptibilité génétique. Il est intéressant de noter que la dichotomie entre les cellules Th1 et Th2 n'est qu'apparente dans les MICI, les deux sous-types pouvant provoquer la maladie. Des études récentes ont révélé que les lymphocytes T régulateurs pourraient jouer un rôle protecteur, ce qui laisse croire que ce sous-type pourrait être exploité pour le traitement des maladies auto-immunes. En général, si l'on en croit les modèles murins, on peut conclure que la maladie résulte soit d'une régulation altérée des lymphocytes T, soit d'une fonction effectrice excessive des lymphocytes T.

Selon une deuxième hypothèse, qualifiée par le D<sup>r</sup> Elson d'hypothèse épithéliale, le fonctionnement anormal de la couche épithéliale pourrait entraîner une inflammation intestinale chronique même si le système immunitaire fonctionne normalement. Ce concept est étayé par des observations telles que le rôle anormal de barrière que joueraient certaines petites molécules dans la maladie de Crohn. En fait, il est maintenant établi que des interactions dynamiques se produisent entre les bactéries entériques, l'épithélium et les lymphocytes dans l'intestin, bien que la nature de ces interactions n'ait pas encore été clairement définie. Cependant, il a été établi que les bactéries entériques pouvaient altérer l'expression des gènes dans l'épithélium. Les cellules épithéliales transduisent alors les signaux non seulement vers les lymphocytes, mais également en sens inverse vers les bactéries elles-mêmes. Fait intéressant, le gène CARD15/NOD2 a été le premier gène de susceptibilité identifié dans la maladie de Crohn. Ce gène, qui est un récepteur capable de reconnaître les motifs (PRR, ou *Pattern Recognition Receptor*), lie le peptidoglycane bactérien, activant ainsi NF- $\kappa$ B, qui régule à la hausse les gènes en aval, tels que TNF- $\alpha$ . Le récepteur PRR et le récepteur apparenté à Toll (TLR, ou *Toll-like receptor*) reconnaissent des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP, ou *Pathogen Associated Molecular Patterns*) exprimés par les microorganismes. Il est important de souligner que même les bactéries commensales expriment des PAMP, par exemple, la flagelline qui lie TLR5. Le groupe du D<sup>r</sup> Elson a identifié un locus sur le chromosome 3 qui régule la réponse aux antigènes bactériens chez des souris déficientes en IL-10, ce qui laisse croire que la susceptibilité à la colite pourrait être régie par la réponse du système immunitaire aux bactéries commensales.

Le D<sup>r</sup> Elson a soulevé un point intéressant en disant que le système immunitaire avait évolué dans les excréments. Avec le temps, les microbes ont acquis des gènes de l'hôte, et, pour se défendre, l'hôte doit être capable de réagir au soi, ce qui explique le phénomène de l'auto-immunité. Cette affirmation est corroborée par le fait que dans les régions où les infections sont endémiques, on observe une diminution de l'incidence de l'auto-immunité. Le D<sup>r</sup> Elson a conclu son exposé en soulignant les énormes possibilités de mise au point de nouvelles technologies pour élucider les interactions entre les microbes, l'épithélium et les lymphocytes et, ainsi, mieux comprendre les MICI.

## **Le diabète de type 1 : mécanismes immunogénétiques et perspectives d'élucidation d'une maladie complexe**

*Mme Jayne Danska, Université de Toronto*

M<sup>me</sup> Danska a parlé du diabète de type 1 (DT1), maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T. L'un des avantages énormes liés à l'étude du DT1 est l'existence de modèles animaux purs de diabète spontané, soit la souris NOD et le rat BB, qui intègrent plusieurs aspects de la maladie humaine. Ces modèles ont joué un rôle essentiel dans la compréhension de la pathogénie du DT1 et ont permis la réalisation d'études génétiques et immunologiques. Le DT1 est probablement la maladie auto-immune la plus étudiée sur le plan génétique. Il s'agit clairement d'une maladie multigénique, et le polymorphisme du locus majeur d'histocompatibilité (CMH) joue un rôle important autant chez les humains que chez les modèles animaux. Les chercheurs ont aussi élucidé plusieurs mécanismes cellulaires sous-jacents de la susceptibilité au DT1 et de la progression de la maladie, notamment la régulation altérée de l'homéostasie des lymphocytes, l'intervention obligatoire de lymphocytes T immunorégulateurs ainsi que la différenciation et le fonctionnement anormaux des macrophages et des cellules dendritiques (CD).

M<sup>me</sup> Danska a aussi mentionné que les modèles animaux ont permis d'étudier les étapes successives du DT1. L'évolution de la maladie est prévisible chez la souris NOD et se déroule sur quelques mois. Il est bien établi qu'un certain nombre d'événements cruciaux doivent survenir avant la mort des cellules  $\beta$ , qui, en fait, survient tard dans la maladie. Si on parvenait à déterminer les fondements moléculaires des différentes étapes, on disposerait de multiples possibilités d'intervention thérapeutique. M<sup>me</sup> Danska et son équipe ont plus particulièrement étudié le recrutement des lymphocytes T vers les lésions précoces. Au moyen d'outils génétiques et génomiques, l'équipe a identifié plusieurs régions du génome murin qui contrôlent cette étape, ce qui fait ressortir la complexité génétique de la maladie. À l'aide de stratégies génomiques de recombinaison et d'animaux congéniques, il est possible de préciser ces régions, mais il reste à étudier un grand nombre de gènes qui pourraient être des candidats. Au bout du compte, il faudrait disposer de plates-formes pour évaluer la fonctionnalité des variants génétiques. Avec ces diverses approches, il devrait être possible d'étudier à fond la fonction de régions particulières du génome qui contrôlent des étapes précises du DT1. Par ailleurs, grâce à l'appui financier de Génome Canada, des recherches concertées ont été amorcées en vue d'identifier, par l'analyse de l'expression génique à l'aide de microréseaux, des voies communes dans la pathogénie du DT1 chez la souris NOD, les rats BB et les cas familiaux de DT1.

Pour ce qui est de l'avenir, M<sup>me</sup> Danska a parlé de la nécessité d'identifier plus de marqueurs humains (cellulaires et génétiques) de l'auto-immunité prédiabétique. En ce qui concerne la position du Canada, M<sup>me</sup> Danska a souligné la nécessité de s'appuyer sur les infrastructures existantes afin de favoriser la collaboration nationale et internationale à la recherche axée sur la découverte et aux essais cliniques. M<sup>me</sup> Danska a conclu en encourageant les équipes multidisciplinaires qui travaillent en collaboration à l'aide de plates-formes multiples à examiner :





1) les modèles murins et les études humaines en population générale; 2) l'analyse génomique de la susceptibilité héréditaire et l'épidémiologie des possibles déclencheurs environnementaux; 3) la biologie moléculaire des interactions hôte-pathogène et la réaction aux auto-antigènes; 4) le biais lié au genre et les déterminants du développement des maladies auto-immunes.

### **Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus**

***D<sup>r</sup> Peter Lipsky, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases***

Le D<sup>r</sup> Lipsky a commencé son exposé par la remarque suivante : « L'auto-immunité est omniprésente. » Il a par la suite mentionné que selon un article de *Newsweek*, l'auto-immunité se classait au sixième rang parmi les dix problèmes de santé les plus importants de l'année précédente. Le D<sup>r</sup> Lipsky a décrit un modèle qui, selon lui, pourrait s'appliquer à la pathogénie de plusieurs maladies auto-immunes et servir de base commune aux discussions. Dans ce modèle, qui pourrait fort bien être qualifié de « modèle chaotique de l'auto-immunité », les polymorphismes génétiques qui surviennent dans les maladies complexes créent des changements subtils mais profonds chez l'hôte. Ces changements doivent être subtils, car la maladie peut prendre des années à se développer, ce qui est carrément à l'opposé des modèles animaux, chez lesquels on peut manipuler un seul gène pour reproduire une maladie dans un délai établi. Chez l'humain, le réseau entier des polymorphismes caractéristiques de certaines maladies crée une unité de réponse chez chaque personne qui réagit à son environnement d'une manière unique. Dans ce modèle, on peut imaginer qu'une inflammation non spécifique pourrait entraîner des altérations tissulaires causées par 1) une altération de l'écotaxis des cellules inflammatoires; 2) une maturation des cellules du stroma qui fait en sorte que les cellules fonctionnent d'une manière qui stimule la réactivité immunitaire (elles fonctionnent comme des cellules dendritiques [CD] folliculaires); 3) l'expression de néoantigènes aux foyers d'inflammation; 4) la maturation des CD (les CD pro-tolérologènes deviennent des CD pro-inflammatoires). Finalement, des auto-anticorps sont produits par suite de l'activation des lymphocytes T autoréactifs et de la formation de structures semblables aux centres germinatifs. Le D<sup>r</sup> Lipsky a expliqué que les centres germinatifs ectopiques sont des amas lymphoïdes qui se forment à des endroits où ils ne sont pas censés se former. Par exemple, chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), les centres germinatifs peuvent se former dans la synoviale. Dans ces structures, les lymphocytes B rencontrent des auto-antigènes et sont choisis de façon positive. Donc, contrairement aux centres germinatifs des organes lymphoïdes secondaires, les centres germinatifs ectopiques n'éliminent pas les lymphocytes B autoréactifs. Ces activités ont finalement pour effet d'augmenter l'inflammation et, par le fait même, de provoquer des lésions tissulaires. Les implications d'un tel modèle sont les suivantes : 1) il n'existe aucun agent causal spécifique des maladies auto-immunes et rhumatismales; 2) la participation des organes dépend de facteurs génétiques, du siège de l'inflammation non spécifique et de la nature de la réponse immunitaire; 3) des processus à la fois semblables et distincts gouvernent toutes les maladies auto-immunes rhumatismales (idée radicale qui doit être prise en considération); 4) les traitements efficaces ciblent les processus pathologiques et non pas les causes, ce qui donne à penser qu'un bon nombre de thérapies seront efficaces contre plusieurs de ces maladies. Pour l'heure, l'affirmation qui précède est contredite par ce qu'on sait actuellement du résultat des

interventions thérapeutiques contre diverses maladies inflammatoires à médiation immunitaire. On peut citer comme exemple le méthotrexate, qui est efficace contre la PR, mais n'a aucun effet thérapeutique contre le psoriasis ni les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Finalement, le D<sup>r</sup> Lipsky a parlé d'une étude menée en Hollande qui a permis de tirer des conclusions importantes au sujet de la PR. Dans cette étude, les chercheurs voulaient déterminer s'il était possible de déceler une réponse immunitaire anormale chez les personnes atteintes de PR avant que ces dernières ne présentent des symptômes. Le succès de cette étude reposait en grande partie sur le système de santé très organisé de la Hollande, qui conserve des dossiers détaillés sur les donneurs de sang. Le groupe a écrit des lettres aux patients atteints de PR pour leur demander de donner du sang. Sur les 80 personnes qui ont répondu, 79 avaient déjà donné du sang avant le début de leur PR. Les chercheurs ont ensuite recherché la présence d'auto-anticorps dans les échantillons de sérum et ont découvert qu'environ la moitié de ces patients avaient des auto-anticorps à un titre détectable (facteur rhumatoïde, anti-peptide citrulliné ou une combinaison des deux) de huit à dix ans avant l'apparition des symptômes. On peut donc en conclure que le processus pathologique débute très tôt, au moment où les lymphocytes B sont activés pour produire des anticorps spécifiques, soit des années avant que les symptômes ne se manifestent. Cette information pourrait être utilisée pour identifier une population à risque et, par la suite, étudier les éléments responsables du passage de l'étape de la production d'auto-anticorps à celle de l'apparition de la maladie.

## **Plan des études de cohortes prévues dans le cadre de l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie**

***M. John McLaughlin, Samuel Lunenfeld Research Institute et Université de Toronto***

M. McLaughlin a décrit l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie, initiative transversale stratégique regroupant plusieurs instituts des IRSC. Cette initiative comportera deux études longitudinales : l'Étude de cohorte de naissance nationale canadienne (ECNNC) et l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement (ELCV), dont la conception et la planification sont en cours. M. McLaughlin a parlé du concept et du plan de ces études et des progrès réalisés en vue de la constitution des cohortes. L'un des thèmes fondamentaux de l'étude porte sur les interactions entre les gènes et l'environnement. Ce concept est lié à la théorie selon laquelle le fardeau de la plupart des maladies est déterminé à la fois par le patrimoine génétique de l'individu et par des facteurs environnementaux complexes. Ces interactions entre les gènes et l'environnement ne se manifestent totalement qu'après des décennies. Qui plus est, les maladies et les affections qui se manifestent plus tard dans la vie surviennent chez certaines personnes et non chez d'autres à cause des liens entre le bagage génétique particulier et l'exposition à certains environnements sociaux et physiques. Cependant, on en sait peu sur les causes sous-jacentes de plusieurs affections et sur l'augmentation de la fréquence de ces affections (p. ex. asthme). Pour comprendre les causes des maladies et mettre au point des stratégies de prévention et de contrôle, il faut étudier la séquence des événements chez un grand nombre de personnes dont le bagage génétique et les expositions environnementales répétées sont évalués dans le temps. La





composante génétique, l'environnement, l'alimentation, le mode de vie et, du point de vue de la santé de la population et de la santé publique, la structure sociale constituent les déterminants de la maladie. Au bout du compte, cet enchevêtrement de causes peut être appréhendé par l'étude de la génétique des populations et l'épidémiologie génétique. Au cours de la vie, de la naissance à l'âge adulte, plusieurs facteurs influent sur le développement et la survenue d'affections subcliniques et cliniques qui finissent par avoir des effets sur la santé.

Le concept de l'ELCV a d'abord été lancé par l'Institut du vieillissement des IRSC; plusieurs autres instituts ont accepté de contribuer à la mise sur pied de la cohorte. Le plan et les procédures de l'ELCV sont actuellement établis par une équipe constituée de trois chercheurs principaux, de 20 co-chercheurs et de 200 collaborateurs représentant 26 universités de dix provinces. L'un des raisonnements qui sous-tend l'ELCV est que l'allongement de l'espérance de vie de la population canadienne crée un lourd fardeau pour le système de santé et les programmes sociaux. Comme le processus de vieillissement est peu connu, il est nécessaire de caractériser le vieillissement au-delà de la présence de la maladie, de l'incapacité et de la fragilité. Les objectifs préliminaires de l'ELCV sont d'étudier le vieillissement en tant que processus dynamique; d'examiner les relations entre les facteurs intrinsèques et les facteurs extrinsèques qui interviennent du milieu de la vie jusqu'à un âge avancé; de cerner les transitions, les trajectoires et les profils du vieillissement; de fournir une infrastructure; et de renforcer les capacités de recherche de grande qualité sur le vieillissement au Canada. De façon plus spécifique, le but de l'étude serait, d'une part, d'évaluer comment les changements dans le temps des éléments tels que les facteurs génétiques et biochimiques, l'exercice, la nutrition et d'autres comportements de santé sont liés entre eux et influent sur la morbidité et, d'autre part, de déterminer comment ces éléments pourraient contribuer au « vieillissement en santé ». Si l'étude est financée, elle prendra probablement la forme d'une étude longitudinale auprès d'un vaste échantillon de Canadiens et de Canadiennes (p. ex. jusqu'à 50 000) de 40 ans et plus qui nécessitera une longue période de suivi, peut-être 20 ans. Il faut aussi mentionner que cette grande infrastructure permettrait de mener des sous-études plus détaillées. Le but ultime serait de créer une base de données nationale accessible au public.

En ce qui concerne l'ECNNC, sa mise sur pied est moins avancée, et il faudra probablement plusieurs années avant qu'elle ne soit mise en branle. L'ECNNC offre une occasion intéressante de reconnaissance internationale, car il s'agirait d'une étude de cohorte de naissance portant sur plusieurs générations. La mise sur pied de cette cohorte, qui serait composée d'enfants de 15 ans et moins, aurait pour but l'étude d'issues multifactorielles fréquentes et complexes sur le plan génétique. En conclusion, M. McLaughlin a souligné que les questions éthiques, juridiques et sociales sont clairement préoccupantes pour les deux cohortes. Pour que ces études bénéficient à la population canadienne et au milieu scientifique, elles doivent avoir des bases très solides. La confiance de la population est essentielle à la participation à ces études et, par le fait même, à leur succès. Il faudra trouver des moyens de régler les questions du consentement éclairé et de la divulgation des renseignements personnels liées à l'utilisation d'échantillons biologiques. Finalement, il serait extrêmement important d'établir des liens utiles entre les résultats de l'ELCV et de l'ECNNC.

## Séance II : Principes immunologiques

Coprésidents : M<sup>me</sup> Karen Madsen et D<sup>r</sup> Ken Croitoru

Sujet	Conférenciers
Principes immunologiques qui sous-tendent la pathogénie et la régulation des maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T	D <sup>r</sup> Steve Miller
Compartimentation des réponses immunitaires contre les bactéries commensales de l'intestin	D <sup>r</sup> Andrew Macpherson
Circulation des leucocytes dans le cerveau : apprendre en observant le comportement des leucocytes	M. Steven Kerfoot (au nom de M. Paul Kubes)

### Principes immunologiques qui sous-tendent la pathogénie et la régulation des maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T

*M. Stephen D. Miller, Faculté de médecine de l'Université Northwestern*

M. Stephen Miller a parlé des études menées par son groupe sur des modèles animaux de la sclérose en plaques (SEP), des principes immunologiques qui sous-tendent la pathogénie de la maladie et des données récentes concernant le traitement de la maladie à l'aide d'immunothérapies dirigées contre les antigènes. La SEP, maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T CD4, attaque la myéline dans le système nerveux central (SNC). On croit qu'il existe deux événements déclencheurs possibles de la SEP : le premier serait un déficit de l'immunorégulation qui entraînerait une activation des réponses auto-immunes contre les neuroantigènes, et le deuxième serait le déclenchement par un agent infectieux, au moins pour certaines formes de la maladie. La dernière hypothèse découle des données épidémiologiques. L'équipe du laboratoire de M. Miller étudie deux modèles murins de la SEP, l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE) et la maladie démyélinisante liée au virus de Theiler. Chez les souris SJL, l'EAE est de type rémittente, alors que dans la maladie démyélinisante liée au virus de Theiler, elle est de type chronique-progressif. Il est intéressant de noter qu'avec le même bagage génétique, deux maladies auto-immunes offrent un tableau clinique complètement différent; cependant, à l'examen des lésions du SNC, il est difficile de les distinguer. Par ailleurs, les deux maladies se caractérisent par l'apparition de nouveaux épitopes. Dans le modèle de l'EAE, dans lequel la maladie est induite par le peptide 139-151 de la protéine protéolipidique (PLP), des lymphocytes T CD4 spécifiques de cet antigène sont responsables de la phase aiguë de la maladie. Le premier épisode de rechute est causé par des lymphocytes T spécifiques d'épitopes de la PLP qui n'entraînent pas de réaction croisée et est qualifié de propagation intramoléculaire. À mesure que la maladie progresse vers la deuxième rechute, la réponse immunitaire se modifie et cible plutôt un épitope de la protéine basique de la myéline (PBM); on parle alors de propagation intermoléculaire. Le même phénomène est à l'origine de l'induction de l'auto-immunité dans le modèle induit par un virus. Dans ce modèle, l'apparition de la maladie est provoquée par des lymphocytes T qui reconnaissent des antigènes viraux et, au moment de la phase chronique



ultérieure, la réponse est dirigée vers la myéline et les épitopes viraux. L'apparition de nouveaux épitopes s'amorce dans le SNC et est associée à l'apparition de ce qu'on croit être des cellules dendritiques CD11c<sup>+</sup>. En ce qui concerne la pathogénie et l'immunothérapie de la SEP, l'apparition de nouveaux épitopes laisse croire que les réponses auto-immunes sont dynamiques et évoluent au cours de cette maladie chronique et qu'un traitement fondé sur l'induction par un peptide d'une tolérance spécifique envers un antigène pourrait causer des problèmes, car il serait quasi impossible de déterminer quel épitope serait le suivant dans la séquence pathologique. On pourrait donc croire que les traitements ciblant les molécules de costimulation, traitements qui ne requièrent pas une connaissance préalable des épitopes autoréactifs, mais qui peuvent entraîner une tolérance envers un antigène spécifique, pourraient s'avérer efficaces contre la SEP. Les traitements de la SEP actuellement employés en clinique sont l'administration de corticostéroïdes, d'interféron  $\beta$  et de copolymère 1 ainsi que la greffe de moelle osseuse dans les cas graves. Malheureusement, ces traitements sont en grande partie inefficaces et ne sont pas axés sur des antigènes spécifiques.

L'équipe du laboratoire de M. Miller souhaite mettre au point des traitements spécifiques pour intervenir dans la cascade d'apparition des épitopes, qui entraîne la maladie chronique. L'une des stratégies adoptées par l'équipe consiste à utiliser un anticorps pour bloquer les interactions des molécules de costimulation ou le complexe de signalisation CD3. Une autre stratégie serait de se servir d'une tolérance envers un antigène spécifique pour prévenir l'activation initiale des lymphocytes T ou, chez les animaux dont la maladie est en progression, l'apparition de nouveaux épitopes. Des études menées sur des souris SJL ont montré qu'une intervention à l'aide du fragment F(ab') de la molécule anti-B7.1, qui bloque l'interaction B7/CD28, se traduit par une diminution du nombre de rechutes si les souris sont traitées durant les périodes de rémission. Cette diminution est aussi corrélée à une période de non-réponse des lymphocytes T spécifiques de la région de la molécule PLP qui participe à l'apparition de nouveaux épitopes. L'une des complications possibles du traitement par les anticorps est illustrée par les molécules anti-B7. La maladie peut être exacerbée si on utilise la molécule anti-B7.1 intacte, ce qui laisse croire que l'anticorps intact pourrait provoquer une signalisation, alors que le fragment F(ab') bloque la signalisation. Cette stratégie a aussi été employée avec succès avec l'anti-CD40L. Si l'anti-CD40L est administré au début de la maladie, il prévient très efficacement l'apparition de l'EAE; mais, ce qui est plus important encore, s'il est administré au plus fort de la phase aiguë ou durant une rechute, il empêche de nouvelles rechutes. On croit que les traitements qui bloquent la costimulation inhibent la différenciation des cellules pro-inflammatoires Th1. En collaboration avec d'autres laboratoires, le groupe de M. Miller a montré que l'anti-CD3 F(ab')<sub>2</sub> non mitogène, administré au début de la maladie ou au pic de la phase aiguë, réussit, dans le premier cas, à inhiber l'apparition de la maladie et, dans le deuxième cas, à empêcher les rechutes. Fait intéressant, si l'anti-CD3 est administré au début de la maladie, il n'a aucun effet, ce qui donne à penser qu'il cible des lymphocytes T ayant déjà été activés, ce qui serait l'idéal pour le traitement des maladies auto-immunes. Finalement, M. Miller a parlé de la possibilité d'induire une tolérance envers un antigène spécifique. On peut réaliser une telle induction en utilisant des cellules présentatrices d'antigène pulsées par un peptide et traitées par un produit chimique de

couplage pour empêcher la transmission du signal de costimulation. Si la tolérance envers un antigène spécifique est appliquée au moment de la rémission qui suit la phase aiguë, elle prévient très efficacement la progression de l'EAE.

## **Compartimentation des réponses immunitaires contre les bactéries commensales de l'intestin**

***Dr Andrew Macpherson, Université de Zurich***

Le D<sup>r</sup> Macpherson a parlé de la façon dont les microorganismes non pathogènes de l'environnement façonnent le système immunitaire. Par exemple, les animaux exempts de germes qui sont gardés dans des cages isolées et auxquels on donne des aliments et de l'eau stérile n'ont pas de flore bactérienne intestinale. Cependant, après une colonisation, ces animaux n'ont pour ainsi dire pas d'IgA dans l'intestin grêle, les plaques de Peyer sont hypoplasiques et contiennent relativement peu de centres germinatifs, et on observe des différences dans le nombre de lymphocytes T dans l'intestin. Malgré une forte réponse immunitaire locale, les souris exemptes de microorganismes n'ont aucune réponse immunitaire générale contre les germes commensaux. Ces caractéristiques dénotent les différences profondes dans le système immunitaire muqueux, ce qui ne veut pas dire que les microorganismes qui composent la flore intestinale ne provoquent aucune réponse; en fait, ils ont un effet très important sur les systèmes immunitaires muqueux et général. Ces observations soulèvent deux questions très intéressantes : 1) comment la réponse immunitaire muqueuse contre les germes commensaux peut-elle être distincte de la réponse générale? et 2) si l'organisme finit par avoir une réponse immunitaire générale, est-ce qu'il s'ensuit une maladie auto-immune? Le groupe du D<sup>r</sup> Macpherson a répondu à la première question en démontrant que les cellules dendritiques (CD) transportent un petit nombre de bactéries commensales vers les ganglions lymphatiques mésentériques (GLM). La preuve de ce phénomène est fournie par une expérience simple et reproductible dans laquelle on inocule *Enterobacter cloacae* à des souris par gavage ou injection intraveineuse dans la veine de la queue et on examine divers tissus pour déceler la présence de bactéries vivantes à différents moments. Chez les souris gavées, on peut observer un pic de bactéries dans les GLM pendant environ 72 heures, alors qu'aucune bactérie n'est observée dans la rate. En revanche, chez les souris qui reçoivent une injection intraveineuse, les bactéries sont éliminées dans la rate. Cette expérience montre que le confinement géographique de ces bactéries est préservé de façon absolue avec la dose de provocation, à moins que les GLM de ces animaux n'aient été enlevés chirurgicalement, les bactéries inoculées par gavage apparaissant alors dans la rate. Lorsqu'on trie les cellules des GLM par cytométrie en flux, on observe la présence des bactéries dans la fraction des CD, mais, étonnamment, pas dans la fraction des macrophages. Les germes commensaux ne sont pas décelés dans les macrophages parce qu'ils sont rapidement tués. Par contre, la bactérie pathogène *Salmonella typhimurium*, qui peut survivre à l'intérieur des cellules en dérégulant les mécanismes bactéricides, peut être détectée dans ces cellules, ce qui laisse croire à un effet de type « cheval de Troie » des germes commensaux qui subsistent à l'intérieur des CD. À l'aide de la technique des anses intestinales de Thiry-Vella, le groupe du D<sup>r</sup> Macpherson a montré que les bactéries commensales voyagent vers les GLM à l'intérieur des CD et ne pénètrent pas seulement



comme des microorganismes libres. L'effet fonctionnel du transport par les CD des bactéries comme passagères est mis en évidence par la stimulation du système immunitaire muqueux au moyen de provocations répétées par le microorganisme, provocations qui se soldent par une production substantielle d'IgA. Les IgA produits jouent un rôle protecteur en limitant la pénétration des germes commensaux. Fait intéressant, les CD CD11c<sup>+</sup> peuvent être des CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> ou des CD8 $\alpha$ <sup>-</sup>, mais, dans les deux cas, les cellules régulent à la hausse la molécule de costimulation CD86, ce qui laisse croire qu'elles sont activées.

Pour terminer, le D<sup>r</sup> Macpherson a résumé les points suivants : 1) une sensibilisation distincte du compartiment muqueux est essentielle au maintien de l'absence relative de réponse générale aux germes commensaux, étant donné que les conséquences d'une sensibilisation générale non voulue sont profondes, bien qu'il reste à déterminer comment elles influent sur les modèles d'auto-immunité classiques; 2) les germes commensaux trouvent leur niche évolutive dans la lumière et, contrairement aux pathogènes, ils ne dérèglent par les mécanismes microbicides; 3) la compartimentation s'effectue par la retenue dans les CD d'un très faible nombre de germes commensaux au sein du circuit muqueux, ce qui permet à ces derniers de sensibiliser le compartiment muqueux sélectivement et localement, mais une légère perte de compartimentation se produit probablement dans une immunopathologie.

### **Circulation des leucocytes dans le cerveau : apprendre en observant le comportement des leucocytes**

***M. Steve Kerfoot, au nom de M. Paul Kubes, Université de Calgary***

M. Kerfoot a parlé des techniques utilisées au laboratoire de M. Kubes pour visualiser l'inflammation et le recrutement des leucocytes *in vivo*. Plus précisément, il a décrit la microscopie intravitale du cerveau et une nouvelle technique pour observer les leucocytes *in vivo*. Les leucocytes sont recrutés aux foyers d'inflammation par une cascade d'événements bien caractérisés. En réaction à l'inflammation, les cellules endothéliales sont activées pour exprimer les molécules d'adhésion, qui permettent aux leucocytes en circulation de se fixer à l'endothélium, puis de rouler. Si le leucocyte rencontre un signal approprié, telle une chimiokine, il régulera positivement les intégrines de surface, s'aplatira, puis migrera dans le tissu. Chaque étape de cette cascade est nécessaire à la suivante, à quelques exceptions près : par exemple, une cellule activée antérieurement peut se fixer et adhérer immédiatement sans passer par l'étape du roulement. Par ailleurs, différents types de molécules d'adhésion sont importants aux différentes étapes : les sélectines sont requises pour la fixation et le roulement, alors que les intégrines sont nécessaires à une adhésion solide. Ces étapes peuvent être observées *in vivo* au moyen de la microscopie intravitale. Dans le cas du cerveau, on enlève une partie du crâne et la dure-mère pour découvrir le réseau microvasculaire sous-jacent. On administre par la suite de la rhodamine 6G par voie intraveineuse afin de marquer tous les leucocytes circulants. Finalement, on peut, par microscopie en fluorescence, observer les interactions entre les leucocytes et les cellules endothéliales dans les vaisseaux sanguins. Lorsqu'on visualise le réseau microvasculaire cérébral d'une souris témoin en santé, on peut voir que le recrutement de base des leucocytes est faible.



Par contre, lorsqu'on examine une souris qui développe une EAE, on peut voir un nombre formidable de leucocytes qui roulent et adhèrent. Ces cellules migrent par la suite dans les tissus et provoquent une démyélinisation et une destruction associées à la maladie. Il est possible d'étudier le développement d'une maladie à l'aide d'un modèle d'EAE induit activement chez des souris C57BL/6. On immunise les souris avec la glycoprotéine de la myéline et de l'oligodendrocyte (MOG) et la toxine de la coqueluche (PTx), ce qui se traduit par une maladie dont l'évolution est très prévisible. Les symptômes commencent à se manifester vers le 12<sup>e</sup> jour, et cette phase de développement est suivie d'une phase aiguë après laquelle l'état de la souris ne s'améliore pas, mais ne s'aggrave pas non plus. On considère que cette phase de non-aggravation est la phase chronique. Lorsqu'on examine par microscopie intravitale le recrutement des leucocytes à ces phases de la maladie chez les souris présymptomatiques, on peut déjà observer une induction du roulement qui atteint un sommet à la phase aiguë et diminue au cours de la phase chronique. Par ailleurs, on peut observer un déroulement très similaire en ce qui concerne l'adhésion des leucocytes. Il est intéressant de noter que chez des souris traitées par des anticorps dirigés contre l'intégrine  $\alpha_4$ , la P-sélectine ou une combinaison des deux, anticorps qui bloquent les molécules d'adhésion, on a observé une réduction marquée du roulement et de l'adhésion. Cette observation est particulièrement importante, car un anticorps anti-intégrine  $\alpha_4$  est actuellement à l'essai chez des patients atteints de SEP et donne des résultats prometteurs. On en déduit que les anticorps fonctionnent en empêchant l'infiltration des leucocytes dans le cerveau. Cette déduction est cependant impossible à prouver tant qu'on ne pourra pas visualiser le processus *in vivo* dans l'organe cible, en temps réel.

M. Kerfoot a par la suite fait état de nouveaux travaux passionnants qui s'effectuent au laboratoire de M. Kubes. Comme il a été mentionné, la PTx est utilisée pour induire l'EAE, mais son mode d'action est inconnu. Le laboratoire de M. Kubes possède maintenant des données qui laissent croire que la PTx pourrait agir comme certains facteurs environnementaux en influant sur l'induction de la maladie. La PTx seule peut induire le roulement et l'adhésion des leucocytes dans le cerveau de souris par ailleurs non traitées. Fait intéressant, chez les souris déficientes en récepteur 4 apparenté à Toll (*Toll-like receptor 4* ou TLR4), ce recrutement est complètement éliminé, ce qui laisse croire que le recrutement des leucocytes induit par PTx est médié par le récepteur TLR4. L'un des obstacles majeurs aux études actuelles faisant appel à la microscopie intravitale est qu'on ignore le type des cellules. Ce problème pourrait être résolu par l'étude des mécanismes de recrutement des différents sous-types à l'aide de cellules purifiées marquées par fluorescence qui seraient transférées chez des souris atteintes d'EAE. Une meilleure méthode consisterait peut-être à employer des souris transgéniques qui expriment une protéine fluorescente d'un sous-type précis. Fait important, l'équipe de M. Kubes a appris par l'étude de divers modèles animaux d'auto-immunité qu'il est essentiel d'étudier l'organe cible, car différents mécanismes de recrutement des leucocytes prédominent dans les divers tissus.

Une nouvelle technique est mise au point pour visualiser le recrutement des leucocytes *in vivo* : l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM est utilisée en clinique pour détecter les lésions démyélinisantes chez les patients atteints de SEP, et il existe maintenant un certain nombre



d'installations pour les petits animaux. Avec cette technique, les leucocytes sont marqués à l'aide d'agents magnétiques qui apparaissent sur les écrans d'IRM aux endroits où ils s'accumulent. Parmi les avantages importants de cette technique figurent la possibilité d'effectuer des études longitudinales et de localiser les leucocytes dans tout l'organisme et dans des lésions précises. M. Kerfoot a terminé son exposé en déclarant que l'imagerie *in vivo* est un outil puissant pour comprendre le recrutement des leucocytes, car elle permet l'observation directe du processus. Par ailleurs, de nouvelles technologies permettront l'étude des différents sous-types. Le but final est d'utiliser les connaissances acquises concernant le recrutement des leucocytes pour aider à la mise au point de traitements anti-inflammatoires.

### Séance III : Plates-formes des sciences et technologies

**Coprésidents : D<sup>r</sup> Steve Collins et D<sup>r</sup> Pere Santamaria**

Sujet	Conférenciers
Modèles épidémiologiques pronostiques	D <sup>re</sup> Claire Bombardier et M <sup>me</sup> Sheilah Hogg-Johnson
Application de la protéomique à l'étude des maladies humaines	M. John Wilkins
Nouveaux outils génomiques pour l'étude des maladies auto-immunes et d'autres maladies complexes	M. Alexandre Montpetit
Vers une médecine moléculaire intégrée et intelligente	M. Igor Jurisica

#### Modèles épidémiologiques pronostiques

***D<sup>re</sup> Claire Bombardier (en collaboration avec Mme Sheilah Hogg-Johnson), Institut de recherche de l'Hôpital général de Toronto***

Comme l'a expliqué la D<sup>re</sup> Bombardier, la constitution de cohortes pour une étude constitue un défi. Les épidémiologistes des populations examinent des cohortes de la population en santé afin de déterminer les facteurs de risque associés à l'apparition des maladies, alors que les épidémiologistes cliniques étudient des personnes qui sont déjà atteintes d'une maladie. Le principal défi lié à l'étude d'une population en santé est que peu de personnes seront atteintes de la maladie et que, par conséquent, le dénominateur est énorme. Cependant, lorsque les personnes sont atteintes de la maladie, le défi consiste à concevoir des cohortes cliniques qui seront utiles pour reconnaître les facteurs pronostiques. À l'aide de l'exemple de la polyarthrite rhumatoïde (PR), la D<sup>re</sup> Bombardier a parlé des facteurs prédictifs classiques de l'issue de la maladie, notamment la présence du facteur rhumatoïde (FR) comme facteur pronostique; l'activité de la maladie au moment où elle se manifeste; la propagation de la maladie du point de vue des lésions structurales; la capacité fonctionnelle; et des variables autres que les facteurs biologiques, comme le niveau socioéconomique, qui ont des répercussions sur l'issue de la maladie. Parmi les problèmes auxquels



doivent faire face les épidémiologistes cliniques figurent la mise sur pied et le maintien de la cohorte. Pour évaluer les facteurs pronostiques, il faut une cohorte prospective. Cette cohorte est définie comme un groupe de patients qui sont recrutés à un point uniforme dans le cours de la maladie et suivis à partir de ce point. Idéalement, le suivi des patients devrait débuter dès l'apparition des premiers symptômes. En pratique, cependant, c'est impossible, étant donné que la plupart des patients attendent avant de consulter leur médecin. En conséquence, le suivi de la cohorte prospective pourrait débuter après la première consultation chez le médecin. De façon similaire, une cohorte prospective pourrait être formée après l'aiguillage vers un spécialiste (p. ex. un rhumatologue), et, finalement, le moment où le premier diagnostic est posé pourrait constituer un autre point à partir duquel le suivi pourrait être effectué. Dans la plupart des études, le point zéro est le moment du diagnostic, et il est évident que la durée du suivi est très différente au sein de la cohorte. Il est important de souligner, d'une part, les implications en ce qui concerne la durée du suivi, les caractéristiques de la maladie et les facteurs pronostiques si le suivi de la cohorte débute plus tôt et, d'autre part, les possibilités d'entreprendre différentes études basées sur le point où le suivi commence. L'une des erreurs courantes que font les médecins lorsqu'ils mettent sur pied une cohorte est de voir le patient au moment du diagnostic, d'obtenir des détails sur le moment où ses symptômes sont apparus et de se servir de ces renseignements pour fixer le point zéro. Il n'est pas souhaitable de retourner en arrière, car cela introduit un biais dans les cohortes constituées de patients atteints d'une maladie chronique. En réalité, dans une cohorte réunie selon le moment d'apparition des premiers symptômes, les patients ne présenteront pas tous la maladie. Pour mettre sur pied des études qui débiteront plus en amont, par exemple, dès l'apparition des premiers symptômes, il faut mieux comprendre la grandeur de ces populations.

La D<sup>re</sup> Bombardier a ensuite parlé des défis énormes que constituent le maintien de la cohorte, la perte de vue et les données manquantes. Les collègues de la D<sup>re</sup> Bombardier à l'Institut de recherche sur la santé et le travail ont modélisé l'impact de la perte de vue des patients sur l'estimation du risque relatif que le facteur d'intérêt soit lié à l'issue. Le modèle représente graphiquement les pourcentages de perte de vue par rapport à l'intervalle de confiance en pourcentage, y compris le risque relatif réel (c'est-à-dire l'estimation réelle se situe-t-elle dans l'intervalle de confiance?). Il existe deux types de données manquantes : les données manquantes aléatoires et les données manquantes non aléatoires. Avec les données manquantes aléatoires, l'estimation réelle du risque relatif se situe souvent dans l'intervalle de confiance. Par conséquent, si le nombre de données manquantes aléatoires est important, l'intervalle de confiance sera très grand, mais le risque relatif réel se situera dans l'intervalle de confiance. À l'opposé, si les données manquantes non aléatoires représentent plus de 20 % des données, le risque relatif réel se situe à l'extérieur de l'intervalle de confiance et, en conséquence, l'information est complètement biaisée. Il est donc absolument nécessaire que la perte de vue soit inférieure à 20 %, mais il s'agit là d'un objectif très difficile à atteindre. La D<sup>re</sup> Bombardier et ses collègues ont entrepris une étude dans toute l'Amérique du Nord auprès d'environ 1 000 patients dont la PR était d'abord peu évoluée (< 1 an) et qui seront suivis pendant cinq ans. Après un an, le nombre de données manquantes se chiffre déjà à 8 %. Après cinq ans, ce chiffre pourrait atteindre 40 %, ce qui illustre à quel point il est important de maintenir la cohorte et de conserver les données.



Lorsqu'on tente de prévoir les issues dans la cohorte, le défi consiste à déterminer quelle issue examiner. En ce qui concerne la PR, on pourrait prévoir l'activité de la maladie inflammatoire, les lésions structurales, la capacité fonctionnelle, la qualité de vie ou la mortalité. Selon certaines études, lorsqu'on examine les effets à long terme, il vaut mieux mesurer un ensemble d'issues plutôt qu'une seule. De plus, le choix de la technique statistique appropriée représente un défi considérable, car il existe plusieurs variables de base. La méthode statistique choisie dépendra réellement de la variable étudiée.

Pour résumer, la D<sup>re</sup> Bombardier a parlé d'un cadre conceptuel pour classer les études pronostiques. Premièrement, il faut évaluer la validité interne de la cohorte : sa mise sur pied, le suivi, la qualité du résultat et l'utilisation des techniques statistiques appropriées. Deuxièmement, il est important de se rappeler que les données obtenues peuvent être réelles pour certains patients de la cohorte dont la maladie est très grave, mais ne pas s'appliquer à tous les patients. De plus, il faudrait définir l'état actuel des connaissances dans le domaine. Il faudrait aussi déterminer si les études en cours et antérieures servent à générer des hypothèses fondées sur les études descriptives ou à mettre à l'essai certaines théories.

### **Application de la protéomique à l'étude des maladies humaines**

***M. John A. Wilkins, Manitoba Centre for Proteomics***

M. John A. Wilkins a décrit trois méthodes protéomiques utilisées pour l'étude des maladies humaines. Il a également parlé de la sélection des patients et de l'obtention des échantillons. M. Wilkins a d'abord décrit l'analyse en 2D comme un outil pour obtenir de l'information sur la composition des échantillons cliniques d'intérêt. Dans cette méthode, les échantillons sont séparés selon leur poids moléculaire et leur point isoélectrique, et les protéines obtenues sont excisées et digérées dans un gel contenant de la trypsine. Par la suite, les peptides sont extraits et analysés par spectrométrie de masse, technique qui produit une liste de pics qui peuvent faire l'objet d'une recherche dans une base de données en vue de l'identification des protéines. À l'aide de lysats de fibroblastes synoviaux, le groupe de M. Wilkins a extrait 390 taches et identifié 328 protéines, parmi lesquels figuraient des auto-antigènes, des protéines régulatrices et de nouveaux types de protéines présentes chez les patients atteints de maladies rhumatismales. La deuxième méthode dont a parlé M. Wilkins est une méthode protéomique très prometteuse servant à définir la spécificité des auto-anticorps. On utilise du sérum ou des anticorps de personnes atteintes de maladies auto-immunes pour sélectionner les antigènes par immunoprécipitation ou par immunotransfert western, puis on identifie les antigènes par spectrométrie de masse. M. Wilkins a cependant mentionné qu'environ 10 à 15 % des anticorps, seulement, sont absorbés. Avec cette méthode de détection des antigènes, un grand sous-ensemble d'anticorps qui pourraient être importants sur le plan physiologique peuvent ne pas être détectés. Cette méthode pourrait néanmoins être utile pour définir les répertoires d'auto-anticorps au cours de l'évolution d'une maladie auto-immune. La troisième méthode décrite par M. Wilkins est la technique SELDI (*surface-enhanced laser desorption ionization*) sur puce à ADN. La caractéristique qui rend cette méthode particulièrement utile et unique est l'utilisation de la chromatographie du rétentat combinée à la spectrométrie de masse. Pour illustrer l'application de cette technique, M. Wilkins a

présenté une étude à laquelle participaient des patients ayant subi une greffe de rein. L'objectif de l'étude était d'identifier des biomarqueurs associés au rejet aigu du greffon. Les profils SELDI des protéines urinaires fractionnées par chromatographie du rétentat ont été comparés à celles des témoins et des patients dont l'état était stable ou qui rejetaient leur greffon. Une série de biomarqueurs ont été identifiés et ont permis la différenciation entre les deux groupes de patients. Ceux dont l'état était stable présentaient des profils semblables à ceux des témoins non greffés. Par contre, les patients qui rejetaient leur greffon avaient chacun un profil unique. Ces résultats indiquent qu'il est possible d'identifier des profils de biomarqueurs associés au rejet aigu. Ces marqueurs pourraient être utiles pour surveiller la progression de la maladie et prévoir l'intensification de l'activité. L'identification de ces biomarqueurs pourrait aussi aider à mieux comprendre les processus pathologiques qui interviennent au cours de la maladie. Au bout du compte, ce type de méthode pourrait servir à l'évaluation des schémas posologiques et à la surveillance de la réaction des patients.

M. Wilkins a parlé de plusieurs questions concernant le plan des études et la sélection des patients. Parmi ces questions figuraient les comparaisons intra- ou inter-patients. Si le degré d'hétérogénéité des patients est élevé, les comparaisons intra-patient pourraient être plus instructives. Par ailleurs, la connaissance du stade de la maladie est essentielle à la comparaison entre patients. Contrairement au génome, les profils d'expression des protéines sont dynamiques, changent avec le temps et sont modifiés par les traitements. De plus, la source et l'accessibilité des échantillons cliniques sont des considérations importantes, particulièrement si de multiples échantillons sont nécessaires. Idéalement, il faudrait obtenir des échantillons de l'organe cible touché. Pour créer une banque d'échantillons, il est important que les échantillons soient traités et conservés de façon que leur intégrité soit préservée. Des données cliniques détaillées sont également un élément essentiel de toute initiative protéomique médicale, au même titre que l'analyse des données et la bioinformatique. Cette dernière est nécessaire à l'obtention de données, à l'identification des protéines et à l'analyse.

En terminant, M. Wilkins a souligné que les capacités en matière de protéomique augmentent rapidement et que l'analyse à grande échelle offre de nouvelles possibilités. Toutefois, la puissance de la technologie présente également de nouveaux défis au chapitre de la complexité et de la quantité des données produites. Le message à retenir des analyses effectuées à ce jour est le suivant : il est essentiel de mener des études simples et bien conçues dans des populations de patients qui soient le plus homogènes possible. Le respect de ces paramètres offre une chance raisonnable de succès. L'atteinte de ces objectifs nécessite des efforts intégrés de chercheurs cliniques et de chercheurs en sciences fondamentales. Dans le contexte des maladies auto-immunes, ces questions posent des défis immenses.



## **Nouveaux outils génomiques pour l'étude des maladies auto-immunes et d'autres maladies complexes**

***M. Alexandre Montpetit, Université McGill et Centre d'innovation Génome Québec***

M. Montpetit a parlé de l'application d'outils génomiques à l'étude du fondement génétique des maladies auto-immunes et d'autres maladies complexes. Le phénotype associé à une maladie donnée et l'anomalie génétique sous-jacente peuvent être étudiés par une analyse de liaison ou par association. Cependant, vu la grande taille du génome humain, l'analyse de liaison convient mieux à la cartographie à l'échelle du génome. Il est possible d'effectuer des analyses de liaison à l'aide de polymorphismes de nucléotide simple (SNP) ou d'ADN microsatellitaire. M. Montpetit a décrit l'application d'une technologie de puce à ADN dans laquelle on se sert des SNP pour effectuer de telles analyses, technologie qui offre de nombreux avantages comparativement à l'utilisation de marqueurs d'ADN microsatellitaire. Des conclusions similaires peuvent être obtenues avec des SNP ou de l'ADN microsatellitaire. Plus important encore, l'analyse des SNP de la biopuce permet un criblage très rapide du génome. Pour les études familiales, il est plus compliqué d'effectuer des analyses de liaison avec une biopuce contenant des SNP, en partie parce que de grandes cohortes de familles sont nécessaires pour établir de façon fiable des liens entre un phénotype donné et un locus génétique. M. Montpetit a pris comme exemple les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) pour parler de l'application de l'analyse de liaison à l'aide de SNP. Dans les MICI, un pic de liaison associé au bras long du chromosome 5 humain a été identifié, et les SNP de cette région ont été caractérisés, ce qui a permis l'identification d'un haplotype de la susceptibilité aux MICI. Cette étude a mis en évidence l'utilité de l'analyse de liaison à l'aide de SNP pour l'identification de loci de susceptibilité à la maladie et sert de fondement au projet sur les haplotypes qui est en cours ([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)). Ce projet vise l'identification et la caractérisation des SNP dans tout le génome de certaines populations d'Europe, d'Asie et d'Afrique. Actuellement, des données concernant les 145,554 SNP sont affichées sur le site Web du projet HapMap.

## **Vers une médecine moléculaire intégrée et intelligente**

***M. Igor Jurisica, Université de Toronto et Université Queen's***

M. Jurisica a parlé des aspects computationnels, des possibilités et des défis associés à la caractérisation de maladies complexes à l'aide de données obtenues par analyse à haut débit de microréseaux et de réseaux de protéines. Les marqueurs génétiques identifiés pour une maladie complexe donnée peuvent varier d'une étude à l'autre. Ces différences s'expliquent par le grand nombre de sous-types de maladies qui peuvent exister, par le fait que dans la plupart des études on a recours à l'analyse différentielle et par l'emploi de méthodes d'analyse différentes selon les études. M. Jurisica a décrit une méthode d'analyse des données à multiples facettes. Les données sont d'abord analysées d'une façon non biaisée qui permet la formulation de nouvelles hypothèses devant faire l'objet d'une validation ultérieure par l'expérimentation ou d'autres analyses statistiques. Il existe de nombreuses plates-formes qui permettent d'obtenir des données expérimentales, mais il n'y a que très peu de points communs entre ces plates-formes. M. Jurisica a illustré cette réalité en donnant comme exemple une analyse récente de données sur le cancer

du poumon obtenues par des études réalisées à l'aide de vastes et multiples microréseaux. De nombreuses maladies sont très complexes et, pour l'heure, il n'existe aucune plate-forme qui englobe tous les gènes. Lorsqu'on utilise de multiples plates-formes, on peut procéder à l'identification systématique des marqueurs génétiques. M. Jurisica a souligné à quel point il est important de connaître les différences en ce qui concerne les éléments comparés dans chaque étude. Le profilage moléculaire constitue également une méthode d'analyse utile pour la caractérisation des maladies. Il permet de reconnaître les processus sous-jacents de la maladie sans diagnostic clinique formel. Le profilage moléculaire peut également servir à déterminer le stade de la maladie. Cependant, il est difficile, avec cette technique, d'obtenir des échantillons de patients qui donnent des résultats concluants. Il est important d'effectuer l'analyse sans biais afin d'obtenir des résultats, mais il pourrait être impossible d'obtenir des résultats statistiquement significatifs. Aussi est-il nécessaire de mettre au point de nouvelles études et de les réexaminer. Avec le profilage moléculaire, on tente d'identifier, au moyen d'un vaste criblage, un nombre réduit de marqueurs associés à la maladie et pouvant être validés par la suite. Il s'agit là d'une forme de compression des données et d'un procédé de visualisation.

Dans une autre méthode d'analyse des profils d'expression des gènes ou des protéines, ces profils sont décrits sous la forme d'un tableau bidimensionnel. Les données du tableau peuvent être groupées et analysées sans supervision ou avec un certain degré de biais. Le groupe de M. Jurisica a recours à deux types d'analyses : le premier est une combinaison complémentaire de l'analyse en classification automatique à K moyennes modifiée et des cartes auto-organisatrices de Kohonen, ou SOM (*self-organizing maps*). L'utilisation de ces cartes est une méthode qui combine l'organisation et la quantification des vecteurs. Des analyses statistiques peuvent être effectuées après que les deux dimensions de la carte ont été groupées (c.-à-d. échantillons et gènes ou échantillons et protéines), car le groupement garantit la comparaison de groupes homogènes.

#### Séance IV : National Institute of Allergy and Infectious Diseases des États-Unis

Président : D<sup>r</sup> Jack P. Antel

Sujet	Conférencier
Financement et planification stratégique de la recherche sur les maladies auto-immunes par le NIAID et les NIH	D <sup>r</sup> Daniel Rotrosen

#### Financement et planification stratégique de la recherche sur les maladies auto-immunes par le NIAID et les NIH

*Dr Daniel Rotrosen, National Institutes of Health*

Le D<sup>r</sup> Rotrosen a présenté une vue d'ensemble du financement et de la planification stratégique par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) et les National Institutes of Health (NIH) en matière de maladies auto-immunes. Au cours de l'année financière 2003, les NIH ont accordé quelque 591 millions de dollars à la recherche sur l'auto-immunité, ce qui représente environ 2,2 % du budget total de 27 milliards de dollars des NIH. Ce pourcentage est





en fait légèrement inférieur à celui consacré à la recherche sur l'auto-immunité au Canada. Les NIH regroupent 27 instituts et centres. Les trois instituts dont les dépenses pour la recherche en matière d'auto-immunité sont les plus élevées (plus de 100 millions de dollars chacun) sont le National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), le NIAID et le National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). La plus grande partie du budget des NIH est consacré à des subventions pour des projets de recherche entrepris par des chercheurs, habituellement des chercheurs seuls, mais une proportion grandissante est maintenant allouée à de vastes projets d'équipe. Environ 45 % des dépenses au chapitre de l'auto-immunité concernent des projets portant sur la pathogénie et le dysfonctionnement immunitaire, alors que 3 % des fonds sont alloués à la mise au point de nouveaux modèles animaux.

En 1998, le Congrès a obligé les NIH à réunir un comité maintenant connu sous le nom de Autoimmune Disease Coordinating Committee (ADCC). Ce comité est formé de représentants de 22 instituts des NIH ainsi que d'autres organismes gouvernementaux et organisations privées dotés de programmes de recherche sur l'auto-immunité et voués à la défense des intérêts dans ce domaine. Le Congrès a demandé au comité d'élaborer un plan stratégique en vue de la coordination de la recherche dans l'ensemble des NIH, et un plan a été présenté au Congrès en 2002. En plus des fonds qu'il attribue normalement aux NIH, le Congrès a accordé 150 millions de dollars par année qui serviront exclusivement à la recherche sur le diabète de type 1. Ce montant est géré par les NIH sous la direction du NIDDK, et les subventions sont distribuées par divers instituts des NIH dont la mission comprend la prévention ou le traitement des complications du diabète de type 1. Le plan de recherche de l'ADCC appuie et recommande l'utilisation de plates-formes telles que les suivantes : soutien de la recherche fondamentale et des essais cliniques, aide accrue pour les ressources nécessaires à la recherche, les registres, les banques d'échantillons, la production et la distribution de réactifs et les installations centrales. Le plan de recherche propose également un soutien accru aux études épidémiologiques et aux études de surveillance. Fait intéressant, après la compilation du rapport, il s'est avéré très clair que les États-Unis n'avaient que des connaissances très imprécises sur la prévalence et l'incidence réelles des maladies auto-immunes. Le plan encourage la création et la mise en œuvre de programmes éducatifs visant à accroître les connaissances de la population et des professionnels dans ce domaine.

Le programme des Autoimmunity Centers of Excellence constitue un autre programme des NIH qui a été élargi en 2003. Dans le cadre de ce programme, les appels de demande lancés par chacun des neuf centres doivent viser à réunir des médecins et des chercheurs en sciences fondamentales représentant trois ou quatre disciplines médicales liées aux maladies auto-immunes, par exemple, la neurologie, la gastro-entérologie et la rhumatologie. On a ainsi pu mettre sur pied un réseau très puissant de centres en mesure de mener des essais cliniques multicentriques en plus de recherches fondamentales. Environ les trois quarts du budget de ces centres servent au financement de la recherche fondamentale, mais un programme pilote d'essais cliniques en constitue aussi un élément important. Les NIH appuient également un programme

accélération de subventions conçu pour permettre l'examen et l'acceptation rapides de propositions pour des études mécanistes réalisées conjointement à des essais cliniques parrainés par l'industrie.

Le Immune Tolerance Network (ITN) constitue un autre consortium de recherche subventionné par le NIAID qui appuie les essais cliniques en matière de maladies auto-immunes. L'ITN soutient les essais par le biais d'un réseau national et international de centres d'essais cliniques, et son budget prévoit des ressources pour des installations centrales à la fine pointe de la technologie. Ces installations centrales permettent la centralisation des analyses en vue du contrôle de la qualité et de l'accessibilité aux données, l'acquisition et la diffusion rapides des données et la collecte centrale de données pour des analyses plus poussées. De plus, on y mène des activités de recherche et développement et on y effectue la production et la distribution de réactifs. Parmi les installations centrales de l'ITN, mentionnons les suivantes : une banque d'échantillons tissulaires d'une capacité de dizaines de milliers d'échantillons, des installations de production de tétramères CMH de classes I et II ainsi que des installations où s'effectuent des analyses de génomique (microréseaux et PCR en temps réel), de protéomique, de typage CMH et une vaste gamme d'autres activités. Le traitement des échantillons est très réglementé aux centres d'essais cliniques : les échantillons se voient attribuer un code à barres et sont immédiatement liés à des protocoles dans la base de données. Ils sont ensuite expédiés vers une banque et, de là, peuvent être envoyés à une des installations centrales à des fins d'analyse. Depuis ces laboratoires centraux, les données sont déposées dans un serveur central de données accessible aux chercheurs subventionnés par l'ITN et, après la publication des résultats, à l'ensemble du milieu de la recherche à des fins d'exploration et d'analyse ainsi que de formulation d'hypothèses.

Pour terminer, le Dr Rotrosen a parlé de la planification stratégique et de la planification de la recherche aux NIH. En préparation d'un appel de demandes, les NIH organisent des rencontres, semblables au présent symposium de recherche des IRSC, au cours desquelles des experts du milieu universitaire et de l'industrie se rassemblent pour exprimer leurs points de vue. En règle générale, il faut un an et demi et même plus pour mettre en œuvre de vastes programmes comme l'ITN. Un autre aspect important de la planification des vastes initiatives est qu'elle doit permettre à des instituts ayant une mission commune de coordonner leurs activités en vue de partager les coûts. Par exemple, un bon nombre des programmes décrits ci-dessus ont été coparrainés par de multiples instituts des NIH. La plupart des programmes, surtout ceux qui comprennent de la recherche clinique, sont largement tributaires de forts partenariats avec l'industrie. Le principal but de ces programmes de recherche clinique est la mise au point de nouveaux vaccins, d'immunothérapies et d'outils diagnostiques qui serviront dans la pratique clinique.





## Partie II : Rapport de consultation

### Appuis, possibilités et défis

Au cours des exposés scientifiques, les participants ont été priés de considérer :

- a) les appuis (p. ex. infrastructure, renforcement des capacités et les possibilités en ce qui concerne la mise sur pied d'un programme canadien de recherche en santé axé sur les plates-formes de découverte intégrées en matière de maladies auto-immunes;
- b) les considérations et les défis principaux liés à l'élaboration du cadre d'un programme canadien de recherche en santé de dix ans qui serait axé sur les plates-formes de découverte intégrées en matière de maladies auto-immunes.

Après les exposés, les participants ont discuté de ces deux points en petits groupes hétérogènes afin de définir des orientations stratégiques de recherche. Certains groupes ont noté des recouvrements entre les deux points. Voici un résumé des discussions.

#### Appuis et possibilités

- Bon nombre d'organismes et d'organisations existants dotés de programmes qui pourraient soutenir la recherche sur l'auto-immunité.
- Accès systématique aux plates-formes technologiques de découverte (PENCE, Génome Québec, etc.).
- Force grandissante de la recherche sur les cellules souches (p. ex. StemNet NCE) et milieu plus permissif au Canada qu'aux États-Unis en ce qui concerne ce type de recherche.
- Possibilités de partenariats avec les organisations de santé bénévoles.
- Possibilités de mise sur pied de consortiums nationaux de recherche clinique sur l'auto-immunité.
- Possibilités d'attirer des biostatisticiens et des spécialistes en technologie vers la recherche sur l'auto-immunité.
- Possibilités de renforcer la collaboration avec des partenaires internationaux en ce qui concerne les essais cliniques.

#### Défis et considérations

- Fournir un accès à des échantillons de grande qualité prélevés chez des patients dont la maladie est bien caractérisée et conservés dans des banques de tissus bien gérées.
- Créer des registres permettant l'accès aux banques de tissus.
- Simplifier et uniformiser les lignes directrices concernant les aspects légaux et éthiques ainsi que le respect de la vie privée.



- Concevoir et mettre en application des bases de données pour l'acquisition, la gestion et l'analyse optimales des divers ensembles de données.
- Effectuer des analyses computationnelles à haut débit à l'aide de bases de données centralisées facilement accessibles.
- Mettre au point des techniques qui permettent de se servir des nouvelles connaissances acquises par l'exploration des données pour concevoir des outils thérapeutiques.
- Créer des modèles expérimentaux pour valider les découvertes en génétique.
- Favoriser l'accès à des techniques d'imagerie perfectionnées avec une application particulière aux modèles animaux.
- Éliminer les obstacles à l'intégration des disciplines spécialisées, par exemple, par la création et le développement de partenariats.
- Améliorer le réseautage entre les chercheurs en sciences fondamentales qui étudient des thèmes parallèles.
- Créer des voies pour la communication interdisciplinaire.
- Obtenir des fonds de programmes pour la recherche exhaustive sur l'auto-immunité.
- Identifier les patients en phase préinflammatoire et ceux qui ne présentent aucun symptôme de maladie.



## Orientations stratégiques de recherche

Les participants se sont mis d'accord sur neuf domaines stratégiques de recherche. Ces domaines sont énumérés ci-après dans un ordre qui reflète la perception de leur priorité et l'enthousiasme à leur égard chez les participants.

1. Biomarqueurs
2. Immunopathogénie
3. Génomique fonctionnelle
4. Pathogénie auto-immune microbienne
5. Biométrie
6. Régénération et réparation tissulaires
7. Méthodologie des études de cohortes
8. Méthodes de détection précoce des cas
9. Essais cliniques

Après avoir défini les domaines, les participants ont discuté en petits groupes. Chaque groupe s'est penché sur un de ces domaines afin de l'explorer davantage et de produire un rapport qui le décrit, qui donne des exemples de nouvelles questions de recherche et qui fasse des suggestions concernant les appuis nécessaires à la mise en œuvre de la recherche.

Vu le temps alloué et la représentation au symposium, l'un des groupes s'est penché sur trois domaines : la méthodologie des études de cohortes, la biométrie et les méthodes de détection précoce des cas. Le rapport sur la biométrie<sup>1</sup> produit par ce groupe témoignait de la perspective clinique des membres du groupe et du fait que ceux qui s'intéressent aux méthodes computationnelles ont choisi d'autres domaines<sup>2</sup>.

Pendant les discussions sur les orientations stratégiques de recherche, les participants ont aussi défini le domaine suivant qui pourrait faire l'objet d'une collaboration entre les instituts des IRSC : « Mise au point de nouveaux modèles animaux pour l'identification des marqueurs précoces en vue de valider les découvertes cibles avec une gamme de maladies. »

---

<sup>1</sup> Ce domaine a d'abord porté le titre suivant « Mise au point de méthodes pour l'intégration et l'analyse de vastes ensembles de données complexes (bioinformatique). »

<sup>2</sup> Il est important de ne pas perdre de vue l'intention initiale de cette orientation stratégique, qui était axée sur la nécessité de disposer de nouvelles méthodes computationnelles et de méthodes de manipulation des données pour les vastes ensembles de données non exclusives aux cohortes cliniques, mais s'appliquant également à d'autres domaines comme la génomique, la protéomique et les interactions cellule-cellule-signal. En mettant ainsi l'accent sur la méthodologie, on reconnaît que les méthodes pourraient être utilisées avec des ensembles de données obtenues pour différentes raisons.

## Méthodes de détection précoce des cas

Cette orientation stratégique de recherche vise à aplanir la difficulté à progresser dans le domaine des maladies auto-immunes. Il faut :

- comprendre et décrire les méthodes actuelles de détection des cas ainsi que la proportion relative et les caractéristiques des patients vus dans diverses situations (cliniques universitaires, cliniques de recherche, spécialistes communautaires, médecins de première ligne, etc.);
- déterminer et évaluer différentes méthodes de détection précoce des cas et leur utilité relative dans l'établissement plus rapide du diagnostic, y compris l'utilité pour la recherche de poser des questions aux premiers stades de la maladie et l'utilité pour les patients en ce qui concerne le diagnostic et les soins.

**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- avantages et inconvénients de la publicité directe aux consommateurs pour la détection des cas, y compris l'analyse des données sur les cas recensés et les faux positifs;
- utilité des bases de données de facturation pour le repérage des diagnostics précoces;
- avantages du réseautage avec les omnipraticiens pour la détection précoce des cas, p. ex. au moyen de la formation médicale continue.

**Des appuis sont nécessaires** pour s'assurer que les questions de recherche des trois sections précédentes sont abordées. Pour établir une capacité de recherche, il faut prioritairement créer un groupe permanent ou une superstructure financé qui permet l'intégration des approches parmi les chercheurs dans le domaine des maladies auto-immunes. Les chercheurs cliniques dans ce domaine sont aux prises avec de nombreux problèmes semblables dans l'ensemble du Canada, que ce soit avec une maladie en particulier ou avec plusieurs maladies. Ce groupe de travail aurait pour objectif de relever, de clarifier et de résoudre des problèmes liés, par exemple, aux technologies de l'information, aux codes à barres, à la protection des renseignements personnels, à la sécurité des données, aux normes de prélèvement et de manipulation des tissus, aux méthodes innovatrices de collecte des données et à l'accès aux données de facturation.



## Biométrie

Il est nécessaire d'inclure l'analyse des variables relatives aux déterminants de la santé dans les études de cohortes pour toutes les maladies auto-immunes et dans tous les instituts des IRSC (p. ex. Institut de la santé publique et des populations, Institut des services et des politiques de la santé). À l'heure actuelle, les chercheurs recueillent différemment les données sur les déterminants de la santé (p. ex. origine ethnique, niveau socioéconomique et niveau d'instruction), ce qui est une source de confusion et pourrait se solder par une interprétation erronée.

**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- détermination d'un ensemble net, normalisé et accepté de variables communes pour les déterminants de la santé;
- méthodes de recherche sur des cohortes, p. ex. analyse statistique pour une exploration innovatrice des données sur la biométrie, les modèles de soins et l'issue de la maladie chez les patients;
- plans d'étude innovateurs, p. ex. plans croisés comportant des stratégies pour la sélection des groupes témoins;
- définitions communes des cas précoces de chaque maladie et méthodes statistiques innovatrices pour le groupement par grappes des cas classés à un stade précoce.

## Méthodologie des études de cohortes

Cette orientation stratégique comprend la recherche sur des cohortes, y compris les méthodes de constitution et de maintien des cohortes.

**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- méthodes innovatrices de collecte des données pour faciliter la participation et la fidélisation, p. ex. collecte de données intégrée à la pratique avec une valeur ajoutée pour les cliniciens participants et des applications dans la pratique communautaire;
- recherche pour trouver des méthodes visant à résoudre les problèmes pratiques liés à la fidélisation et au suivi des cohortes, p. ex. quoi faire lorsque les patients changent de médecin ou déménagent dans une autre province, mesures incitatives pour que les patients continuent à se soumettre à la collecte de données;
- problèmes liés aux méthodes d'échantillonnage ciblé, p. ex. atteinte d'une représentation dans la collectivité ou appui à la collecte normalisée de tissus dans les divers centres;
- questions pour la recherche entreprise par des chercheurs, p. ex. sur l'évolution et le pronostic des patients.





## Régénération et réparation tissulaires

Cette orientation stratégique de recherche vise, d'une part, une meilleure compréhension des facteurs qui entravent ou améliorent la réparation et le remodelage durant le processus de réaction biologique aux lésions tissulaires et, d'autre part, l'élaboration de stratégies expérimentales et cliniques pour régénérer les tissus sains. La recherche dans ce domaine peut être organisée pour des applications individuelles ou pour des équipes ou programmes.

Les thèmes de recherche suivants sont les plus pertinents pour ce domaine.

Recherche biomédicale fondamentale, p. ex. génétique, moléculaire, cellulaire, physiologie tissulaire	Recherche clinique appliquée, p. ex. médicaments, matériels, intervention sociale	Systèmes et services de santé, p. ex. épidémiologie, qualité des soins de santé, coûts-efficacité	Influences sociétales, culturelles et environnementales sur la santé des individus et des populations
√	√		

Dans l'avenir, les résultats de la recherche dans ce domaine devraient servir à améliorer la prestation des soins de santé et la qualité de vie des patients.

Les déterminants de la santé le plus étroitement liés à cette orientation stratégique sont présentés dans le tableau suivant.

Revenu et situation sociale		Habitudes de vie et capacité d'adaptation personnelles	
Réseau de soutien social		Sain développement dans l'enfant	√
Études		Patrimoine biologique et génétique	√
Emploi et conditions de travail		Services de santé	
Environnement social		Genre	√
Environnement physique	√	Culture	

**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- mobilisation des cellules souches pour améliorer la réparation;
- manipulation de cellules préexistantes pour favoriser la régulation négative des récepteurs cytopathologiques ou la régulation positive des récepteurs de croissance;
- réaction moléculaire durant la lésion, le rétablissement, la réparation et le remodelage;



- processus de réaction tissulaire aux lésions (fibrose, gliose), lorsqu'il cesse d'être bénéfique et nuit plutôt à la réparation.

**Appuis nécessaires** pour s'assurer que ces questions de recherche sont abordées :

- collaboration et cohésion efficaces entre les programmes des hôpitaux, des instituts de recherche, des universités ainsi que des organismes de financement publics et privés;
- accès coordonné aux tissus pertinents afin de favoriser au maximum la recherche;
- intégration rationnelle des multiples programmes fédéraux existants afin de faciliter et d'optimiser les pratiques d'embauche et la mise en œuvre de la recherche.



## Biomarqueurs

Cette orientation de recherche stratégique comporte une approche multidisciplinaire pour l'identification, la mise au point, la validation et l'utilisation de biomarqueurs. Elle englobe les premières manifestations, l'évolution et les différents stades de la maladie. Cette orientation comprend les éléments suivants :

- la nécessité d'élaborer des définitions, p. ex. point de vue des NIH, de la FDA, etc.;
- l'identification des facteurs prédictifs du risque, p. ex. déclencheurs précliniques, marqueurs de l'activité, pronostic, réactions aux médicaments, marqueurs de ceux qui réagissent et de ceux qui ne réagissent pas aux traitements;
- les mesures objectives des catégories : profil d'expression génique, protéomique, imagerie, marqueurs, réponse immunitaire au niveau cellulaire selon l'âge, anticorps et sérologie.

Les thèmes de recherche suivants sont les plus pertinents pour ce domaine.

Recherche biomédicale fondamentale, p. ex. génétique, moléculaire, cellulaire, physiologie tissulaire	Recherche clinique appliquée, p. ex. médicaments, matériels, intervention sociale	Systèmes et services de santé, p. ex. épidémiologie, qualité des soins de santé, coûts-efficacité	Influences sociétales, culturelles et environnementales sur la santé des individus et des populations
√	√	√	√

Les déterminants de la santé le plus étroitement liés à cette orientation stratégique sont présentés dans le tableau suivant.

Revenu et situation sociale	√	Habitudes de vie et capacité d'adaptation personnelles	√
Réseau de soutien social	√	Sain développement dans l'enfant	
Études		Patrimoine biologique et génétique	√
Emploi et conditions de travail		Services de santé	√
Environnement social		Genre	√
Environnement physique		Culture	√

**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- identification et validation de biomarqueurs (risque, activité, progression, réaction aux médicaments et maladie);

- mise au point et utilisation de biomarqueurs et d'épreuves biologiques dans des essais cliniques bien conçus;
- progression hyperaccélérée des biomarqueurs dans les essais cliniques;
- biomarqueurs spécifiques des tissus et des espèces;
- études en population générale comportant la création de cohortes nouvelles et précoces pour l'identification et la mise au point de biomarqueurs;
- interface avec la génomique chimique, les données de réseaux (gènes) et les bibliothèques de criblage;
- imagerie des biomarqueurs, y compris les biomarqueurs moléculaires, en vue de l'imagerie *in vivo* des organes cibles;
- mise au point d'une méthodologie pour traiter les vastes ensembles de données qui sont propres aux maladies auto-immunes (MAI).

**Appuis nécessaires** pour s'assurer que ces questions de recherche sont abordées :

- Il faut disposer d'infrastructures et d'installations centrales et créer des consortiums nationaux pour permettre l'adoption d'approches intégrées à l'égard des MAI de façon à réduire au minimum le dédoublement des activités parmi les organismes participants.
- Des plates-formes technologiques intégrées dans des installations centrales sont nécessaires à l'établissement de partenariats et à la collaboration visant à garantir la mise au point et la normalisation d'épreuves spécialisées et l'accès à celle-ci.
- Des programmes hyperaccélérés sont nécessaires pour appuyer la mise au point et l'utilisation d'essais biologiques dans les essais cliniques dans le domaine des MAI.
- Des consortiums et des équipes universitaires et cliniques sont nécessaires pour tirer parti des traditions canadiennes concernant les projets en collaboration, p. ex. pour
  - favoriser le soutien aux cliniciens afin d'encourager leur participation;
  - faciliter la normalisation des épreuves biologiques;
  - faciliter le processus d'obtention des échantillons de patients (prélèvement sanguin, technologie de l'information, éthique).



## Immunopathogénie

Cette orientation de recherche stratégique porte sur :

- les mécanismes qui interviennent dans la rupture de la tolérance ou de l'homéostasie, y compris les mécanismes centraux et périphériques, les lymphocytes T régulateurs et les cytokines;
- les interactions entre les tissus ciblés et le système immunitaire;
- les différences dans la réponse immunitaire selon le genre;
- les interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux et leurs répercussions sur la réaction de l'hôte;
- les immunothérapies et les mécanismes visant à empêcher la réponse auto-immune.

Ce domaine a des points communs avec ceux traitant de la régénération tissulaire, du rôle des microbes, des cohortes, des biomarqueurs et des études génétiques. L'immunorégulation est la pierre angulaire qui relie tous ces domaines.

Les thèmes de recherche suivants sont les plus pertinents pour ce domaine.

Recherche biomédicale fondamentale, p. ex. génétique, moléculaire, cellulaire, physiologie tissulaire	Recherche clinique appliquée, p. ex. médicaments, matériels, intervention sociale	Systèmes et services de santé, p. ex. épidémiologie, qualité des soins de santé, coûts-efficacité	Influences sociétales, culturelles et environnementales sur la santé des individus et des populations
√			

Étant donné la composition du groupe de travail dans ce domaine et la nature du sujet, le thème de la recherche biomédicale fondamentale est considéré comme le plus pertinent. On reconnaît cependant que les trois autres thèmes influent sur le premier.

Les déterminants de la santé le plus étroitement liés à cette orientation stratégique sont présentés dans le tableau suivant.

Revenu et situation sociale	4	Habitudes de vie et capacité d'adaptation personnelles	3
Réseau de soutien social		Sain développement dans l'enfant	2
Études		Patrimoine biologique et génétique	1
Emploi et conditions de travail	6	Services de santé	5
Environnement social	6	Genre	2
Environnement physique	6	Culture	



Un bon nombre des déterminants de la santé influent sur l'immunopathogénie et vice versa. En outre, les déterminants de la santé interagissent entre eux et s'influencent mutuellement. La classification ci-dessus est fondée sur la croyance selon laquelle la compréhension de la cause de la maladie a une influence sur tous les autres déterminants de la santé.

**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- exploration des voies de régulation sur les plans de la génétique, de l'expression et de la fonction en vue du traitement;
- immunothérapies qui altèrent et guérissent la maladie;
- corrélations avec les connaissances acquises grâce à l'oncologie.

**Appuis nécessaires** pour s'assurer que ces questions de recherche sont abordées :

- renforcement des capacités par la formation et le recrutement;
- étude de la possibilité de liens avec des réseaux établis en matière de tolérance immunitaire.





## Génomique fonctionnelle

Cette orientation de recherche stratégique comporte les objectifs suivants :

- déterminer les voies génétiques à l'origine de la susceptibilité et de la gravité;
- identifier les variants génétiques en mettant l'accent sur les points communs et la pléiotropie;
- explorer la génétique « extrême » : début précoce, maladies auto-immunes concomitantes;
- déterminer les phénotypes cliniques de la polyarthrite rhumatoïde, du syndrome du côlon irritable et du lupus;
- étudier la comorbidité (pathologies vasculaires, cancer et ostéoporose);
- procéder à des recherches sur des modèles animaux pour identifier les variants et tester ces derniers comme des candidats chez l'humain; créer des plates-formes pour évaluer l'impact fonctionnel sur les variants humains, p. ex. BACtg, SCRNA; étudier les interactions gène-gène, gène-environnement et gène-thérapie (pharmacogénétique);
- utiliser les variants génétiques comme des biomarqueurs du risque et de la gravité de la maladie, et intégrer cet objectif aux appels de demandes pour la mise en point de biomarqueurs.

Les thèmes de recherche suivants sont les plus pertinents pour ce domaine.

Recherche biomédicale fondamentale, p. ex. génétique, moléculaire, cellulaire, physiologie tissulaire	Recherche clinique appliquée, p. ex. médicaments, matériels, intervention sociale	Systèmes et services de santé, p. ex. épidémiologie, qualité des soins de santé, coûts-efficacité	Influences sociétales, culturelles et environnementales sur la santé des individus et des populations
√	√		√

Les déterminants de la santé le plus étroitement liés à cette orientation stratégique sont présentés dans le tableau suivant.

Revenu et situation sociale		Habitudes de vie et capacité d'adaptation personnelles	√
Réseau de soutien social		Sain développement dans l'enfant	√
Études		Patrimoine biologique et génétique	√
Emploi et conditions de travail		Services de santé	
Environnement social		Genre	√*
Environnement physique	√	Culture	

\* L'incidence des maladies auto-immunes est beaucoup plus élevée chez les personnes de sexe féminin que de sexe masculin. Il s'agit là d'un élément majeur inexploré de la pathogénie auto-immune, très peu de recherches ayant été menées dans le monde à ce sujet.



**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- moyens de valider l'impact fonctionnel des polymorphismes génétiques identifiés chez l'humain ou les modèles animaux;
- moyens d'exploiter les vastes ensembles de données génomiques et protéomiques obtenus afin de les appliquer au phénotype moléculaire et à la physiopathologie de la maladie;
- régulation génétique des phénotypes précliniques (selon les biomarqueurs).

**Appuis nécessaires** à la mise sur pied d'équipes de recherche efficaces :

- infrastructure organisationnelle pour un centre de coordination des données, y compris la gestion financière, la communication entre les centres de recherche, l'information et l'accès facile à des installations centrales pour la génomique, la protéomique et l'imagerie;
- financement permanent suffisant pour permettre la mise sur pied de nouvelles équipes, l'établissement de plates-formes, la production de données et la prise des risques nécessaires à l'innovation.

Sans financement permanent pour l'infrastructure et la recherche, les chercheurs ne peuvent pas établir une capacité de recherche axée sur l'excellence, et les chercheurs cliniciens ne modifieront pas les habitudes des petits laboratoires, par exemple, la conservation des échantillons sur place dans chaque hôpital.



## Pathogénie auto-immune microbienne

Cette orientation stratégique de recherche porte sur :

- la définition des microbes, des virus, des bactéries et des produits;
- les quatre étapes de la maladie : début, évolution, exacerbation et traitement;
- l'épidémiologie, p. ex. environnement de formation de grappes et de transmission de la maladie.

Les thèmes de recherche suivants sont les plus pertinents pour ce domaine.

Recherche biomédicale fondamentale, p. ex. génétique, moléculaire, cellulaire, physiologie tissulaire	Recherche clinique appliquée, p. ex. médicaments, matériels, intervention sociale	Systèmes et services de santé, p. ex. épidémiologie, qualité des soins de santé, coûts-efficacité	Influences sociétales, culturelles et environnementales sur la santé des individus et des populations
√	√		√

Les déterminants de la santé le plus étroitement liés à cette orientation stratégique sont présentés dans le tableau suivant.

Revenu et situation sociale		Habitudes de vie et capacité d'adaptation personnelles	√√
Réseau de soutien social		Sain développement dans l'enfant	√√√√
Études		Patrimoine biologique et génétique	√√√
Emploi et conditions de travail		Services de santé	
Environnement social	√√√	Genre	√
Environnement physique	√√√	Culture	

**Exemples de nouvelles questions de recherche** qui pourraient s'avérer très utiles dans ce domaine :

- mise au point de nouveaux modèles animaux de maladies auto-immunes (y compris de maladies autres que gastro-intestinales) à l'aide d'infections proscrites avec des constituants microbiens bien définis;
- analyse des réactions à l'infection et des produits de la réplication de fœtus et d'animaux venant tout juste de naître dans un milieu gnotobiotique contrôlé;
- déterminants de l'immunoréactivité tout au long de la vie;
- application à la physiologie néonatale et à la formation d'empreintes biologiques chez l'humain.



**Appuis nécessaires** pour s'assurer que ces questions de recherche axées sur l'infrastructure sont abordées :

- installations de gnotobiotique pour les animaux de laboratoire;
- bases de données qui serviraient, par exemple, à l'exploration et à l'élaboration de questions appropriées;
- cryopréservation des modèles animaux en vue d'un transfert interprovincial;
- accès gratuit à de nouveaux modèles animaux;
- banque virale et microbienne.



## Conclusion

La D<sup>re</sup> Katherine Siminovitch, coprésidente du symposium, a remercié les participants de leur enthousiasme et de leur participation tout au long de la rencontre. Elle a également adressé des remerciements à M. Bhagirath Singh, directeur scientifique de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC, pour son rôle de promoteur de l'événement ainsi que le comité organisateur, les conférenciers et les présidents de séance pour leur contribution à l'atteinte des objectifs du symposium.

M<sup>me</sup> Diane Finegood, directrice scientifique de l'Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète (INMD) et chercheure dans le domaine du diabète auto-immun, s'est dite d'avis que les résultats de la réunion devraient servir de base à la mise sur pied de nouvelles initiatives de recherche sur les plates-formes de découverte intégrées. M<sup>me</sup> Finegood s'est également montrée intéressée à examiner le programme de recherche stratégique élaboré lors de la rencontre afin d'y puiser pour revoir les priorités de recherche de l'INMD au cours des prochaines années.

Au cours de son allocution finale, M. Bhagirath Singh a confirmé la nature transversale des maladies auto-immunes et la nécessité de faire participer les organisations de santé bénévoles à l'élaboration et à la mise en œuvre des cadres de recherche. Il a également souligné les avantages liés à la présence de représentants de telles organisations au symposium et a fait état des commentaires formulés par ces représentants au cours du deuxième après-midi de la rencontre : ils ont rappelé l'importance d'adopter des approches ouvertes à tous et concertées pour la recherche qui se traduiront par des résultats clairs pour la santé, et ce, pour les patients tout autant que pour les fournisseurs de soins.

Par ailleurs, M. Singh a souligné la présence de chercheurs des quatre thèmes des IRSC et a insisté sur l'importance de poursuivre les nouvelles relations établies au cours de la rencontre. Il transmettra les résultats du symposium au conseil consultatif de l'Institut et collaborera avec d'autres instituts des IRSC et certaines organisations de santé bénévoles afin de donner suite à ces résultats. Il tiendra également d'autres discussions avec les NIH afin de donner suite aux suggestions concernant la possibilité de partage à long terme des infrastructures.

De l'avis des participants, la rencontre a été un succès; ils lui ont en effet accordé une note de 3,5 sur 4,0. Les participants ont apprécié la présence au symposium de personnes de différentes disciplines dont les travaux portent sur diverses maladies et l'occasion qui leur a été offerte de s'entendre sur le cadre d'un programme canadien de recherche en santé dans le domaine des maladies auto-immunes.







# Annexes



**SYMPOSIUM DE RECHERCHE SUR L'INTÉGRATION DES PLATES-FORMES DE DÉCOUVERTE EN MATIÈRE DE MALADIES AUTO-IMMUNES**





## Annexe I - Comité organisateur

### Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes

D<sup>re</sup> Claire Bombardier, chef, Division of Clinical Decision Making and Health Care, et Institut de recherche de l'Hôpital général de Toronto

D<sup>r</sup> Ken Croitoru, professeur, Département de médecine, Université McMaster

M<sup>me</sup> Eleanor Fish, professeure, Département d'immunologie, Université de Toronto

D<sup>r</sup> Jon Meddings, professeur, Département de médecine interne, Foothills Hospital, Université de Calgary

M. Trevor Owens, professeur, Unité de neuroimmunologie, Institut neurologique de Montréal

M<sup>me</sup> Ximena Ramos Salas, gestionnaire de projets, Planification et politiques, Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète, Instituts de recherche en santé du Canada

D<sup>re</sup> Katherine A. Siminovitch, professeure, Samuel Lunenfeld Research Institute, Mount Sinai Hospital, Toronto

M. Bhagirath Singh, directeur scientifique, Institut des maladies infectieuses et immunitaires, Instituts de recherche en santé du Canada



## Annexe II - Programme du symposium

### Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes

*Le jeudi 4 décembre 2003*

- 7 h 30      Inscrition/petit déjeuner
- 8 h 30      Mot de bienvenue : M. Bhagirath Singh, D<sup>re</sup> Katherine Siminovitch
- 8 h 40      **Survol du symposium** : M<sup>me</sup> Dorothy Strachan, animatrice  
Introductions, résultats, questions clés
- 9 h        **Partie I : Maladies auto-immunes : mécanismes fondamentaux et points communs**  
Coprésidents : D<sup>r</sup> Paul Fortin, D<sup>re</sup> Luanne Metz  
Exposés : 15 minutes chacun
- *La sclérose en plaques : interactions neuro-immunitaires*, D<sup>r</sup> Amit Bar-Or
  - *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : troubles de l'interface hôte (soi)-microbes (non-soi)*, D<sup>r</sup> Charles Elson
  - *Le diabète de type 1 : mécanismes immunogénétiques et perspectives d'élucidation d'une maladie complexe*, M<sup>me</sup> Jayne Danska
  - *Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde*, D<sup>r</sup> Peter Lipsky
- Discussion : 20 minutes
- 10 h 20    Pause
- 10 h 40    **Partie I (suite)**  
Président : D<sup>r</sup> Hani El-Gabalawy  
Exposé : 15 minutes
- *Plan des études de cohortes prévues dans le cadre de l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie*, M. John McLaughlin
- Discussion : 10 minutes



11 h 05 Discussions en table ronde et rapports des séances plénières

*1<sup>re</sup> question*

*Quels sont les éléments qui se détachent nettement en ce qui concerne a) les mécanismes fondamentaux à l'origine du développement des maladies auto-immunes et b) les points communs entre ces maladies?*

12 h 30 Déjeuner

13 h 15 **Partie II : Principes immunologiques**

Coprésidents : M<sup>me</sup> Karen Madsen, D<sup>r</sup> Ken Croitoru

Exposés : 15 minutes chacun

- *Principes immunologiques qui sous-tendent la pathogénie et la régulation des maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T*, M. Steve Miller
- *Compartimentation des réponses immunitaires contre les bactéries commensales de l'intestin*, D<sup>r</sup> Andrew Macpherson
- *Circulation des leucocytes dans le cerveau : apprendre en observant le comportement des leucocytes*, M. Steven Kerfoot au nom de M. Paul Kubes

Discussion : 20 minutes

14 h 20 Pause

14 h 40 **Partie III : Plates-formes des sciences et technologies**

Coprésidents : D<sup>r</sup> Steve Collins, D<sup>r</sup> Pere Santamaria

Exposés : 15 minutes chacun

- *Modèles épidémiologiques pronostiques*, D<sup>re</sup> Claire Bombardier et M<sup>me</sup> Sheilah Hogg-Johnson
- *Application de la protéomique à l'étude des maladies humaines*, M. John Wilkins
- *Nouveaux outils génomiques pour l'étude des maladies auto-immunes et d'autres maladies complexes*, M. Alexandre Montpetit
- *Vers une médecine moléculaire intégrée et intelligente*, M. Igor Jurisica

Discussion : 20 minutes



16 h **Partie IV : Examen des défis et des possibilités**

Discussions en table ronde et rapports des séances plénières

*2<sup>e</sup> question*

*Quels sont les défis et les considérations qui viennent à l'idée pour l'élaboration du cadre d'un programme canadien de recherche en santé de dix ans axé sur les plates-formes de découverte intégrées en matière de maladies auto-immunes?*

*3<sup>e</sup> question*

*Quels sont les appuis (p. ex. infrastructure, renforcement des capacités) et les possibilités dont vous êtes au courant concernant un programme canadien de recherche en santé axé sur les plates-formes de découverte intégrées en matière de maladies auto-immunes?*

17 h 25 Mot de la fin

17 h 30 Temps libre  
Réunion du comité organisateur et des présidents

19 h Dîner de groupe : auditorium Kingbridge

***Le vendredi 5 décembre 2003***

7 h 30 Petit déjeuner

8 h 30 Survol du programme

8 h 45 **Partie V : National Institute of Allergy and Infectious Diseases des États-Unis**

Président : D<sup>r</sup> Jack P. Antel

Exposé : 15 minutes

- *Financement et planification stratégique de la recherche sur les maladies auto-immunes par le NIAID et les NIH, D<sup>r</sup> Daniel Rotrosen, directeur, Division of Allergy, Immunology and Transplantation*

Discussion : 10 minutes



- 9 h 10      **Partie VI : Orientations de recherche stratégiques et partenariats**
- Discussions en table ronde, rapports des séances plénières, poursuite d'un accord
- 4<sup>e</sup> question*  
*Quelles sont les six à huit orientations de recherche principales (et les questions connexes) qui devraient être incluses dans un programme canadien de recherche en santé de dix ans axé sur les plates-formes de découverte intégrées en matière de maladies auto-immunes?*
- 10 h 30      Pause
- 10 h 50      **Partie VI (suite)**
- 12 h 30      Déjeuner
- 13 h 30      *5<sup>e</sup> question*  
*Quels sont les appuis (p. ex. infrastructure, renforcement des capacités) nécessaires pour mettre en oeuvre ce programme de recherche?*
- 14 h 45      Mot de la fin
- 15 h          Clôture
- 15 h 15      Réunion du comité organisateur





## Annexe III - Résumés et biographie des conférenciers

### Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes

**D<sup>r</sup> Amit Bar-Or**, professeur adjoint, service de neurologie et de neurochirurgie, Institut neurologique de Montréal, et professeur agrégé de microbiologie et d'immunologie, Faculté de médecine de l'Université McGill

#### *La sclérose en plaques : interactions neuro-immunitaires*

##### *Résumé*

Ce bref exposé a pour objet de présenter la sclérose en plaques (SEP) comme une maladie à médiation immunitaire ciblant le système nerveux central. En plus de présenter un résumé du tableau clinique et de la physiopathologie à médiation immunitaire, le D<sup>r</sup> Bar-Or abordera les thèmes émergents dans la neurobiologie de la SEP. Un examen des répercussions de certains traitements dans des essais cliniques récents permettra de mieux comprendre le processus pathologique et de souligner des contrastes intéressants par rapport à d'autres maladies auto-immunes.

##### *Biographie*

Le D<sup>r</sup> Bar-Or a obtenu un baccalauréat en biopsychologie de l'Université McMaster (1988) et un diplôme de médecine avec distinction de la Faculté de médecine de l'Université McGill (1993). Il a effectué son internat et sa résidence en neurologie au Massachusetts General Hospital et à la Faculté de médecine de l'Université Harvard, où il a par la suite mené des recherches en neuroimmunologie et, dans le cadre d'un programme conjoint avec le Massachusetts Institute of Technology, a obtenu une maîtrise ès sciences en recherche translationnelle après avoir terminé le Clinical Investigator Training Program (CITP).

Le D<sup>r</sup> Bar-Or a commencé à exercer sa profession à l'Institut et à l'Hôpital neurologiques de Montréal en 2000 à titre de clinicien-chercheur. Il est professeur adjoint et neurologue au service de neurologie et de neurochirurgie en plus d'être professeur agrégé en microbiologie et en immunologie à l'Université McGill. Le D<sup>r</sup> Bar-Or dirige un laboratoire dont l'équipe a recours à des techniques de recherche immunologique cellulaires et moléculaires pour étudier les maladies auto-immunes, et plus particulièrement la sclérose en plaques (SEP).

Le D<sup>r</sup> Bar-Or a reçu une bourse de chercheur de carrière de la Société canadienne de la sclérose en plaques (SCSP) et une subvention de chercheur-boursier clinicien du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ). Il reçoit actuellement des subventions de recherche des IRSC, de la SCSP, de la Wadsworth Foundation (É.-U.) et du Immune Tolerance Network (ITN), réseau



financé par les NIH. Dans son laboratoire, le D<sup>r</sup> Bar-Or effectue des études fondamentales des réactions des cellules-mémoire B et T, des cellules présentatrices d'antigène et des interactions neuro-immunitaires. De plus, il a mis sur pied un programme de traitements expérimentaux, qui a pour objet la mise au point d'épreuves immunologiques originales et l'intégration de ces dernières dans des essais cliniques bien conçus dans le domaine de la SEP. Cette stratégie offre une occasion unique de mieux comprendre les mécanismes de la maladie et de mettre au point des biomarqueurs de la réaction au traitement tout en permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de traitements innovateurs chez des patients atteints de SEP dont la maladie est bien caractérisée sur le plan clinique.

**D<sup>re</sup> Claire Bombardier**, chef, Division of Clinical Decision Making and Health Care, Institut de recherche de l'Hôpital général de Toronto (en collaboration avec M<sup>me</sup> Sheilah Hogg-Johnson)

### *Modèles épidémiologiques pronostiques*

#### *Résumé*

Non disponible au moment de l'impression.

#### *Biographie*

La D<sup>re</sup> Claire Bombardier est professeure de médecine à l'Université de Toronto, au Canada, où elle a été directrice fondatrice du programme d'épidémiologie clinique. En janvier 2003, la D<sup>re</sup> Bombardier a été nommée directrice de la division de rhumatologie de l'Université. Elle est maintenant chercheuse principale à l'Institut de recherche sur la santé et le travail, dont la mission est de trouver et de promouvoir de nouveaux moyens de prévenir l'incapacité en milieu de travail et d'améliorer le traitement et le rétablissement. Elle est aussi directrice de la Clinical Decision Making and Health Care Division, Institut de recherche de l'Hôpital général de Toronto, University Health Network. Elle est également rhumatologue au Mount Sinai Hospital.

La D<sup>re</sup> Bombardier a terminé ses études de médecine à l'Université de Montréal et a effectué ses résidences en médecine interne et en rhumatologie à l'Université McGill et à l'Université de Stanford. Après avoir obtenu la bourse Robert Wood Clinical Scholar, elle a acquis une formation en économique à l'Université McGill, après quoi elle a obtenu une bourse de recherche au National Bureau of Economic Research, à Stanford. Parmi les prix qu'elle a reçus, mentionnons le Goldie Price Award de l'Université de Toronto (1986), une bourse de membre associé de la Société d'arthrite (1979-1985), une bourse de chercheur - santé nationale (1986-1991) et le Prix d'excellence en recherche 2001 de la Faculté de médecine de l'Université de Toronto pour ses réalisations remarquables dans le domaine de la recherche. En mai 2001, on a créé la bourse Claire Bombardier, qui est décernée à l'étudiant le plus prometteur (M. Sc. en épidémiologie clinique). En avril 2002, la D<sup>re</sup> Bombardier est devenue titulaire d'une chaire de recherche du Canada qui lui a été décernée pour une période de sept ans par le gouvernement du Canada et, en juin 2003, l'Université de Toronto lui a remis le prix Dales Award in Medical Research.



En 2000, la D<sup>re</sup> Bombardier est devenue présidente du conseil d'administration du International Clinical Epidemiology Network (INCLIN), programme mondial de la Fondation Rockefeller qui promeut la recherche sur la pratique fondée sur les preuves. Elle a fait partie du Groupe de travail québécois sur les aspects cliniques des affections vertébrales chez les travailleurs (1983-1986) et du Clinical Practice Guidelines Panel de l'Agency for Health Care Policy and Research des États-Unis (1992-1994). Elle a également dirigé le Comité consultatif d'experts sur les médicaments complémentaires de la Direction des produits thérapeutiques de Santé Canada (1997-2000). La D<sup>re</sup> Bombardier est corédactrice en chef du Cochrane Collaboration Back Review Group.

**M<sup>me</sup> Jayne Danska**, chercheure principale, Hôpital pour enfants, et professeure, Faculté de médecine de l'Université de Toronto

### **Le diabète de type 1 : mécanismes immunogénétiques et perspectives d'élucidation d'une maladie complexe**

#### **Résumé**

Le diabète de type 1 (DT1), maladie auto-immune qui touche entre 0,4 et 0,6 % de la population canadienne, est une cause de morbidité et de mortalité élevées. Le DT1 est le prototype d'une maladie complexe résultant d'une variation allélique de multiples locus parmi lesquels peu ont été identifiés au niveau moléculaire. Les méthodes classiques de clonage positionnel n'ont pas permis l'identification des gènes jouant un rôle dans le DT1. Cet échec est attribuable au degré élevé d'hétérogénéité des locus dans les populations humaines et à la complexité des liens entre les génotypes et la physiopathologie du DT1. Heureusement, le DT1 est l'une des rares maladies complexes pour lesquelles il existe des modèles murins spontanés qui reproduisent la pathogénie de la maladie humaine. Le principal gène qui contribue au risque de DT1, le locus majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, est présent chez les modèles murins et chez l'humain. Les modèles murins rendent possibles les manipulations génétiques et cellulaires visant à étudier la pathogénie de la maladie, manipulations impossibles à effectuer chez des patients. Les études multidisciplinaires des causes du DT1 fournissent un cadre pour la mise au point de stratégies efficaces de lutte contre d'autres maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la sclérose en plaques. Dans chacune de ces maladies, le diagnostic précoce et l'utilisation de traitements spécifiques sont limités par le manque de connaissances concernant les gènes qui contribuent à la maladie et les voies biologiques que ces gènes contrôlent. Les types de cellules immunitaires qui interviennent dans le DT1 seront examinés, particulièrement les lymphocytes T régulateurs et les cellules tueuses naturelles (lymphocytes T NK), nouveaux joueurs dans la pathogénie du DT1. Notre groupe a défini des étapes importantes au début de la maladie à l'aide de deux modèles murins qui nous ont permis de localiser précisément des régions génétiques individuelles qui contrôlent ces étapes précoces de la maladie. Les gènes, identifiés grâce à leur rôle dans le DT1 chez les rongeurs, sont probablement associés au DT1 chez l'humain et sont utilisés dans des études d'association menées auprès de plusieurs cohortes familiales nombreuses de DT1.



### **Biographie**

M<sup>me</sup> Danska est chercheuse principale à l'Hôpital pour enfants et professeure à la Faculté de médecine de l'Université de Toronto, où elle occupe un poste aux Départements d'immunologie et de biophysique médicale ainsi qu'à l'Institute of Medical Sciences. Elle a apporté une contribution importante dans deux domaines : 1) la régulation génétique de l'immunopathogénie du diabète de type 1 et 2) la surveillance des lésions de l'ADN et le maintien de la stabilité du génome dans les cancers lymphoïdes. En ce qui concerne la génétique du diabète de type 1, son équipe a découvert les premières étapes responsables de l'apparition et de la progression de l'inflammation du pancréas causée par les cellules immunitaires qui précède le début de la maladie. L'équipe s'est fondée sur ces étapes précliniques de la maladie pour cartographier et préciser la localisation de plusieurs locus de la maladie chez un modèle murin NOD en se servant de méthodes immunologiques, génomiques et bioinformatiques pour effectuer un clonage positionnel et une analyse des gènes candidats. M<sup>me</sup> Danska est la chercheuse principale d'un projet de Génome Canada dans lequel elle effectue, avec ses collaborateurs, Andrew Paterson, Stephen Scherer, Philippe Poussier et Constantin Polychronakos, des analyses de génomique fonctionnelle sur des rats et des souris congéniques afin d'identifier les gènes candidats du DT1 humain chez trois cohortes familiales nombreuses de DT1 de Terre-Neuve, du Québec (cas francophones) et des États-Unis. En ce qui concerne l'analyse moléculaire des cancers lymphoïdes, son groupe a mis au point de nouveaux modèles murins qui ont révélé des liens entre la réparation de l'ADN et les voies de surveillance des lésions du génome. Récemment, son équipe a présenté le premier modèle murin de leucémie aiguë lymphoblastique qui dissémine vers le système nerveux central, complication fréquente et pathologique de la LAL chez l'enfant. M<sup>me</sup> Danska est l'auteure principale de publications dans des revues réputées. Elle fait partie, ou assume la présidence, de comités de subvention de l'Institut national du cancer du Canada (INCC), des IRSC, de l'Association canadienne du diabète et des National Institutes of Health (É.-U.). Elle occupe également des postes de direction au sein du Réseau canadien sur les maladies génétiques et fait partie de conseils scientifiques consultatifs d'entreprises de biotechnologie. Elle a reçu une bourse de chercheur de l'INCC et une Bourse du premier ministre pour l'excellence en recherche.

**D<sup>r</sup> Charles Elson**, professeur de médecine et de microbiologie, Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Université de l'Alabama à Birmingham

### **Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : troubles de l'interface hôte (soi)-microbes (non-soi)**

#### **Résumé**

L'exposé portera sur le rôle possible de l'auto-immunité dans les MICI et le concept actuel de la pathogénie de la maladie selon lequel cette dernière serait due à une réactivité immunitaire anormale envers le microbiote commensal chez les hôtes présentant une susceptibilité génétique. Ce concept peut être décrit en termes généraux comme une anomalie de la distinction entre le soi et le non-soi qui se solde par une maladie inflammatoire à médiation immunitaire.



### **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Charles Elson est professeur de médecine et de microbiologie à la Division de gastro-entérologie et d'hépatologie et premier titulaire de la chaire Basil I. Hirschowitz en gastro-entérologie à l'Université de l'Alabama à Birmingham. Il est également vice-président à la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de l'Alabama à Birmingham. Il a obtenu un baccalauréat de l'Université de Notre-Dame et un diplôme de médecine de la Faculté de médecine de l'Université Washington. Il a poursuivi sa formation en médecine interne à l'Université Cornell et à l'Université de Chicago et sa formation en gastro-entérologie à l'Université de Chicago. Il a continué sa carrière de chercheur en effectuant un stage aux National Institutes of Health, à Bethesda, au Maryland. Ses principaux intérêts en matière de recherche clinique portent sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et ses recherches fondamentales sont axées sur l'immunologie des muqueuses. Il a contribué de façon importante à l'accroissement des connaissances dans le domaine de l'immunologie des muqueuses et, au sein de ce domaine, à la compréhension des mécanismes pathogéniques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Il est l'auteur ou le coauteur d'environ 300 chapitres de livres, manuscrits et résumés ayant trait à ses recherches.

L'expertise du D<sup>r</sup> Elson a été reconnue par des invitations à siéger à de nombreux comités d'étude et comités consultatifs des NIH et de diverses fondations. Il a occupé et occupe toujours des postes de direction dans un certain nombre d'organisations nationales et internationales dans son domaine de spécialisation, dont la Crohn's and Colitis Foundation of America, Inc., la American Association of Immunologists, la American Society for Microbiology, la Clinical Immunology Society et la Society for Mucosal Immunology, dont il est cofondateur et ancien président. Il fait actuellement partie du comité de rédaction du *Journal of Clinical Immunology* et des revues *Inflammatory Bowel Diseases* et *Clinical Immunology*.

**M. Igor Jurisica**, professeur adjoint, Départements des sciences informatiques et de biophysique médicale, Université de Toronto, et Département d'informatique et des sciences de l'information, Université Queen's

### **Vers une médecine moléculaire intégrée et intelligente**

#### **Résumé**

Notre but est de comprendre les maladies telles que le cancer du point de vue moléculaire afin de mettre au point des méthodes de détection précoces, des méthodes pronostiques adéquates et des traitements. Pour atteindre ces objectifs cliniques importants, il faut gérer systématiquement les connaissances et analyser de grands volumes de données.

Nous pouvons accroître nos connaissances sur l'origine des maladies et la tumorigenèse en intégrant les vastes ensembles de données génomiques et protéomiques existants. Pour ce faire, il faut disposer de nouvelles méthodes d'analyse pour combiner, regrouper et interpréter des données hétérogènes. Aucune base de données ni aucun algorithme utilisés seuls ne permettront



de résoudre ces problèmes d'analyse complexes. Par conséquent, il nous faut intégrer des méthodes et des outils différents, de multiples sources de types uniques de données et divers types de données.

### *Biographie*

Depuis juillet 2000, Igor Jurisica est chercheur à l'Institut ontarien du cancer de l'Hôpital Princess Margaret, Division de l'informatique sur le cancer. Il est professeur adjoint aux Départements des sciences informatiques et de biophysique médicale de l'Université de Toronto et au Département d'informatique et des sciences de l'information de l'Université Queen's. Il occupe également un poste de chercheur invité au Centre d'études avancées du laboratoire d'IBM Canada à Toronto. Avant de travailler à l'Institut ontarien du cancer, il a occupé pendant deux ans et demi un poste de professeur adjoint (menant à la permanence) en systèmes d'information à l'Université de Toronto.

En 1997, Igor Jurisica a obtenu un doctorat de l'Université de Toronto. Il avait obtenu en 1991 une maîtrise en génie électrique de l'Université technique slovaque et, en 1993, une maîtrise en sciences informatiques de l'Université de Toronto.

En matière de recherche, il s'intéresse principalement à la biologie computationnelle ainsi qu'à la représentation, à l'analyse et à la visualisation des données volumineuses produites par les expériences à haut débit en biologie. Il porte un intérêt particulier à l'utilisation de l'analyse comparative pour l'exploration de différents ensembles de données, par exemple, des données portant sur les interactions protéines-protéines et les profils d'expression des gènes et des protéines.

**M. Steve Kerfoot** au nom de **M. Paul Kubes**, professeur, Groupe de recherche sur l'immunologie, Université de Calgary

### **Circulation des leucocytes dans le cerveau : apprendre en observant le comportement des leucocytes**

#### *Résumé*

Le recrutement des leucocytes est une caractéristique clé des maladies auto-immunes, y compris la sclérose en plaques. En comprenant comment les différents leucocytes pénètrent dans le cerveau, il pourrait être plus facile de mettre au point de nouvelles interventions thérapeutiques. Nous avons conçu un système qui permet de visualiser le recrutement des leucocytes au cerveau. Nous ferons part de données indiquant comment les cellules s'y prennent pour pénétrer dans le cerveau et quel mécanisme pourrait être le plus efficace pour interrompre le recrutement. Nous parlerons aussi des facteurs environnementaux. De plus, nous comparerons nos données sur le cerveau avec les données sur le recrutement des leucocytes dans d'autres tissus tels que le foie. Nous présenterons également de nouvelles stratégies visant à réduire le recrutement des leucocytes.





### **Biographie**

M. Kubes et son équipe étudient les interactions entre les leucocytes et les cellules endothéliales *in vivo* et *in vitro* au moyen de la microscopie intravitale et de chambres de flux, respectivement. Leur objectif premier est de comprendre la physiologie du recrutement des leucocytes dans divers modèles et dans différents tissus. Ils se servent des outils moléculaires existants pour évaluer l'importance des molécules d'adhésion et des protéines associées, notamment des souris mutantes auxquelles il manque le ou les gènes de certaines protéines qui interviennent dans la cascade du recrutement. La migration au travers de l'interstitium et la réponse à la septicémie, à la SEP, à l'hépatite et aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin font partie des principaux domaines de recherche. L'équipe de M. Kubes a également mis en branle un nouveau programme qui vise à élucider le rôle des CD14 et du récepteur TLR4 dans la réponse immunitaire. Elle a complété ses travaux *in vivo* par des études humaines *in vitro* afin de comprendre quels types de leucocytes sont recrutés par les différentes molécules d'adhésion. M. Kubes a obtenu un doctorat de l'Université Queen's, puis a effectué un stage de recherche au LSU Medical Center. Il est actuellement professeur au Groupe de recherche sur l'immunologie de l'Université de Calgary.

**D<sup>r</sup> Peter Lipsky**, directeur scientifique, Intramural Research Program, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases

### **Immunopathogénie de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus**

#### **Résumé**

Non disponible au moment de l'impression.

#### **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Lipsky a obtenu son diplôme de médecine de la Faculté de médecine de l'Université de New York. Il a effectué sa résidence en médecine interne au Strong Memorial Hospital, à Rochester, dans l'État de New York, avant de devenir associé en clinique aux NIH pour étudier les interactions macrophages-lymphocytes. De 1975 à 1999, le D<sup>r</sup> Lipsky travaillait au Southwestern Medical Center de l'Université de Texas, à Dallas. Il a été directeur du Harold C. Simmons Arthritis Research Center et de la Rheumatic Diseases Division de 1984 à 1999. Il a été codirecteur du Immunology Graduate Program et rédacteur en chef du *Journal of Immunology*. En 1999, il est devenu directeur scientifique du Intramural Research Program au National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Ses intérêts portent principalement sur la biologie des lymphocytes B et la production de l'éventail des immunoglobulines ainsi que sur les altérations de la biologie des lymphocytes B dans les maladies auto-immunes.





**D<sup>r</sup> Andrew Macpherson**, Institut d'immunologie expérimentale, Université de Zurich

## **Compartmentation des réponses immunitaires contre les bactéries commensales de l'intestin**

### **Résumé**

Le côlon des mammifères contient une énorme quantité de bactéries commensales, soit jusqu'à  $10^{12}$  microorganismes/ml de contenu intestinal. Bien que ces bactéries renferment les mêmes profils moléculaires de surface que ceux utilisés par le système immunitaire inné pour reconnaître les pathogènes et y réagir, ces bactéries ne sont pas pathogènes. Des comparaisons entre des souris exemptes de germes (sans aucune bactérie intestinale) et des animaux colonisés de la même souche montrent que le système immunitaire muqueux s'adapte profondément à la présence de la flore commensale. Néanmoins, les animaux normaux qui ont une flore intestinale exempte de pathogènes n'ont aucune réaction immunitaire générale contre les bactéries commensales, mais ne les tolèrent pas non plus. Je parlerai des mécanismes qui assurent l'isolement géographique des systèmes immunitaires muqueux et général. Ces mécanismes sont probablement essentiels pour éviter des réactions de sensibilisation inutiles contre les microorganismes commensaux, réactions qui pourraient stimuler l'auto-immunité (1-4).

1. A.J. Macpherson *et coll.*, *Science* 288, 2222-6 (2000).
2. A.J. Macpherson *et coll.*, *Nature Immunology* 2, 625-631 (2001).
3. A.J. Macpherson, L. Hunziker, K. McCoy, A. Lamarre, *Microbes Infect* 3, 1021-35. (2001).
4. A.J. Macpherson, M. M. Martinic, N. Harris, *Cellular and Molecular Life Sciences* 59, 2088-96 (2003).

### **Biographie**

Le D<sup>r</sup> Macpherson a étudié la médecine à l'Université de Cambridge, au Royaume-Uni, où il a mené parallèlement des études de doctorat au laboratoire de sir Hans Kornberg sur les mécanismes moléculaires du transport des sucres chez les bactéries. Après sa formation clinique postdoctorale en médecine interne et en gastro-entérologie à Cambridge, à Leicester et à Londres, il a travaillé au centre de recherche clinique du Medical Research Council à Harrow. En 1991, il a rejoint les rangs de la Faculté de médecine du King's College à titre de chercheur clinique pour le Medical Research Council, où il a commencé ses travaux actuels sur les interactions entre la flore bactérienne commensale de l'intestin et le système immunitaire chez des organismes en santé et malades. En 1993, il est devenu professeur à la Faculté de médecine du King's College et médecin consultant au King's College Hospital. En 1997, il est entré au service de l'Institut d'immunologie expérimentale de Zurich, en Suisse, où il dirige maintenant le groupe de recherche en immunologie muqueuse et exerce la médecine à titre de gastro-entérologue à l'hôpital universitaire. Ses recherches sont axées sur les mécanismes d'induction des réponses immunitaires muqueuse et générale, particulièrement la production



d'IgA, par les bactéries commensales de l'intestin et la façon dont le contenu de nature immunitaire du lait protège les nouveau-nés durant leur développement. Le D<sup>r</sup> Macpherson a récemment obtenu une chaire de recherche du Canada en immunologie muqueuse et s'établira à l'Université McMaster à l'automne 2004.

**John McLaughlin**, chef, Prosserman Centre for Health Research et professeur agrégé, Département des sciences de la santé publique, Université de Toronto

### **Plan des études de cohortes prévues dans le cadre de l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie**

#### *Résumé*

M. McLaughlin présentera les grandes lignes des études de cohortes prévues dans le cadre de l'Initiative sur la santé des Canadiens à tous les stades de la vie.

#### *Biographie*

M. John McLaughlin dirige le programme d'épidémiologie du Samuel Lunenfeld Research Institute au Mount Sinai Hospital, à Toronto, où il est également chef du Prosserman Centre for Health Research. Il est aussi chercheur des Instituts de recherche en santé du Canada et membre du conseil consultatif de l'Institut de la santé publique et des populations des IRSC, où il joue un rôle dans la planification de l'Étude de cohorte de naissance nationale canadienne. Il est aussi professeur au programme d'études supérieures du Département des sciences de la santé publique de l'Université de Toronto. Ses recherches visent à déterminer les facteurs environnementaux et génétiques qui causent le cancer chez les adultes et les enfants. Dans ses recherches, les progrès des sciences fondamentales sont appliqués dans des études en population générale et des études interdisciplinaires. Pour étudier les profils du cancer dans la population, M. McLaughlin travaille avec des collaborateurs et se sert des registres du cancer du pays en plus de superviser la publication canadienne des *Statistiques canadiennes sur le cancer*.

**Steve Miller**, professeur de microbiologie et d'immunologie, Faculté de médecine de l'Université Northwestern

### **Principes immunologiques qui sous-tendent la pathogénie et la régulation des maladies auto-immunes médiées par les lymphocytes T**

#### *Résumé*

L'équipe du laboratoire emploie des modèles de la sclérose en plaques de type encéphalite allergique expérimentale rémittente (EAE-R) induite par un peptide de la myéline chez des souris SJL pour étudier des stratégies d'immunorégulation thérapeutique des maladies auto-immunes préexistantes. Les résultats de la dernière décennie indiquent que les rechutes

dans l'EAE-R induite par un peptide de la myéline sont dues à l'activation de lymphocytes T spécifiques d'épitopes endogènes de la myéline distincts de celui qui est utilisé pour induire la maladie. Ces épitopes distincts sont libérés durant la phase aiguë de la maladie par un phénomène connu en anglais sous le nom d'*epitope spreading*. Ce phénomène d'apparition de nouveaux épitopes semble courant dans les maladies auto-immunes chroniques animales et humaines et a des répercussions importantes sur la possibilité du traitement d'une maladie établie fondé sur la spécificité antigénique, tel que l'induction d'une tolérance immunitaire spécifique envers un peptide. Il indique en effet que la spécificité des lymphocytes T autoréactifs à l'origine de la manifestation de la maladie varie avec le temps. Cependant, nous avons démontré que diverses approches axées sur le récepteur T/peptide-molécule du CMH de classe II et les interactions des molécules de costimulation sont efficaces dans le traitement des souris atteintes d'une EAE établie (au pic de la phase aiguë de la maladie ou durant la rémission suivant une phase aiguë), empêchant les rechutes. Parmi ces approches figurent l'induction d'une tolérance spécifique envers un peptide au moyen d'un ou de plusieurs peptides jouant un rôle dans le phénomène d'apparition de nouveaux épitopes, l'inactivation des lymphocytes T pathologiques à l'aide de formes non mitogènes d'un anticorps dirigé contre le complexe de signalisation CD3 ou les cellules Th1 activées, et le recours à des anticorps dirigés contre l'une ou l'autre des voies de costimulation B7/CD28 et CD40/CD154. L'efficacité de ces stratégies, leurs mécanismes d'action moléculaire et les possibilités de les employer éventuellement pour traiter des maladies auto-immunes humaines seront examinés.

### **Biographie**

M. Miller a obtenu un doctorat en immunologie de l'Université de l'État de Pennsylvanie en 1975. Entre 1975 et 1978, il a mené des recherches postdoctorales en immunologie cellulaire à la Faculté de médecine de l'Université du Colorado, à Denver, avec le D<sup>r</sup> Henry N. Claman. De 1978 à 1981, il a occupé un poste de professeur débutant à l'Université du Colorado, puis, en juin 1981, a été nommé professeur adjoint de microbiologie et d'immunologie à la Faculté de médecine de l'Université Northwestern. Depuis 1992, il est professeur de microbiologie et d'immunologie et directeur du Interdepartmental Immunobiology Center. Par ailleurs, il dirige, depuis 1995, le Immunology and Molecular Pathogenesis Training Program, qui est financé par les National Institutes of Health. En novembre 2000, M. Miller a reçu le titre de « Congressman John E. Porter Professor of Biomedical Sciences ». Il est actuellement président du comité des publications de la American Association of Immunologists et fait partie du comité de rédaction des revues *Cellular Immunology*, *Viral Immunology* et *Virology* et du *Journal of Autoimmunity*. Il est aussi membre du comité de direction de l'Immune Tolerance Network, réseau financé par les NIH, et du comité d'études du Panel B de la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) des États-Unis.

L'équipe du laboratoire de M. Miller étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires qui interviennent dans différents aspects de l'immunopathogénie et de l'immunorégulation des réponses immunitaires médiées par les lymphocytes T à l'aide de deux modèles murins de sclérose en plaques (SEP) : la maladie démyélinisante liée au virus de Theiler, modèle de SEP



induit par un virus, et l'encéphalomyélite allergique expérimentale de type rémittente (EAE-R), modèle auto-immun de SEP. L'équipe examine les mécanismes par lesquels l'apparition de nouveaux épitopes, ou *epitope spreading* (processus par lequel l'autodestruction tissulaire entraîne l'activation et le recrutement de lymphocytes T et B autoréactifs spécifiques des auto-antigènes endogènes), et le mimétisme moléculaire (processus par lequel il se produit une réaction immunitaire croisée entre des épitopes viraux et les déterminants tissulaires du soi) provoquent l'induction ou la progression de l'auto-immunité. L'équipe étudie également les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels une tolérance spécifique envers un peptide et le blocage des voies de costimulation et d'écotaxis (p. ex. B7/CD28, CD40/CD40L et VCAM-1/VLA-4) peuvent être utilisés pour lutter contre les maladies auto-immunes en progression. Les recherches de M. Miller sont actuellement financées au moyen de cinq subventions distinctes des National Institutes of Health des États-Unis et d'une subvention de la NMSS des États-Unis.

**M. Alexandre Montpetit**, boursier postdoctoral, Université McGill et Centre d'innovation Génome Québec

### **Nouveaux outils génomiques pour l'étude des maladies auto-immunes et d'autres maladies complexes**

#### *Résumé*

La méthode de clonage positionnel classique appliquée à la détection des gènes associés aux maladies auto-immunes et à d'autres maladies complexes n'a connu qu'un piètre succès. Bien que la cartographie du génome humain fournisse un outil extrêmement puissant pour la recherche dans le domaine génétique, en pratique, il est toujours impossible de tester les quelque 10 millions de variations communes afin de découvrir leur rôle dans des traits complexes. Toutefois, il ressort de recherches récentes que les variations sur les chromosomes humains sont organisées en blocs d'ADN dont il n'existe qu'un petit nombre de variétés (appelées haplotypes) et dont la taille est relativement grande. La connaissance de la carte des haplotypes, qui est en train d'être établie par un consortium international de huit centres différents situés dans cinq pays, facilitera grandement l'identification des gènes à l'origine des maladies génétiques fréquentes en réduisant le nombre de SNP qu'il est nécessaire d'étudier. Par ailleurs, de nouvelles méthodes innovatrices permettent maintenant d'effectuer des réactions de génotypage avec un grand multiplexage (> 1000 X), ce qui rend les études à grande échelle plus abordables.

#### *Biographie*

M. Montpetit a obtenu un doctorat en biochimie de l'Université de Montréal en 2002. Il a travaillé au laboratoire de M. Daniel Sinnett, où il a préparé sa thèse, qui portait sur l'étude d'une région délétée courante dans la leucémie aiguë lymphoblastique et l'utilisation de



divers outils génomiques pour la caractérisation des gènes situés dans cette région et de l'expression de ceux-ci. Depuis mars 2002, M. Montpetit est boursier postdoctoral au laboratoire de M. Tom Hudson, à l'Université McGill. Il est le coordonnateur scientifique du projet HapMap à Montréal. Ses travaux portent également sur l'analyse génétique de diverses maladies complexes (asthme, sclérose en plaques, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires) à l'aide de cartes denses de SNP. Il reçoit une bourse postdoctorale des IRSC.

**D<sup>r</sup> Daniel Rotrosen**, directeur, Division of Allergy, Immunology and Transplantation, National Institutes of Health des États-Unis

### **Financement et planification stratégique de la recherche sur les maladies auto-immunes par le NIAID et les NIH**

#### *Résumé*

Le D<sup>r</sup> Rotrosen présentera une vue d'ensemble du financement et de la planification stratégique de la recherche sur les maladies auto-immunes par le NIAID et les NIH.

#### *Biographie*

Le D<sup>r</sup> Rotrosen est directeur de la Division of Allergy, Immunology and Transplantation du National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Il est titulaire d'un diplôme de la Faculté de médecine de l'Université de Boston et a obtenu une formation pratique en médecine interne et en infectiologie au Harbor-UCLA Medical Center, à Los Angeles. Depuis 1984, il travaille au National Institute of Allergy and Infectious Diseases à titre de membre de l'équipe du Laboratory of Clinical Investigation et du Laboratory of Host Defenses, situés à l'intérieur de l'Institut. Depuis 1997, il dirige la Division of Allergy, Immunology and Transplantation, l'une des trois divisions externes de l'Institut, et a fortement milité en faveur de l'expansion des programmes d'immunologie clinique des NIH. Depuis 1998, il est président du Autoimmune Diseases Coordinating Committee (ADCC) des NIH.



**M. John Wilkins**, directeur, Manitoba Centre for Proteomics

## **Application de la protéomique à l'étude des maladies humaines**

### ***Résumé***

La protéomique offre des possibilités inégalées d'analyse à grande échelle du répertoire d'expression des protéines d'un organisme et de ses composants cellulaires et tissulaires. L'exposé portera sur les méthodes protéomiques utilisées pour l'analyse comparative des cellules et des tissus chez des individus en santé ou malades, la sélection et l'identification des biomarqueurs et la caractérisation des processus pathologiques. Il sera aussi question des limites des technologies actuelles et de l'importance de la sélection adéquate des patients et des échantillons. L'objet de l'exposé est de fournir une base aux discussions sur les stratégies visant à examiner les maladies auto-immunes et les processus auto-immuns, qui se prêtent très bien à l'analyse protéomique courante.

### ***Biographie***

M. Wilkins a obtenu un doctorat en immunologie de l'Université du Manitoba en 1979 et a travaillé à titre de boursier postdoctoral au sein du MRC Group on Immunoregulation, à Edmonton, entre 1978 et 1980. Il a rejoint le Rheumatic Diseases Research Laboratory en 1980 et est devenu directeur scientifique de ce laboratoire en 1997. Actuellement, il est aussi directeur du Manitoba Centre for Proteomics, chef de programme du programme de protéomique biomédicale financé par les IRSC et professeur aux Départements d'immunologie, de médecine, de biochimie et de génétique médicale de l'Université du Manitoba.





## Annexe IV

### **Brève introduction au système immunitaire Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes**

Le système immunitaire et ses composants sont responsables de la réponse collective et coordonnée contre les substances étrangères. Le système immunitaire se compose de tissus et de cellules spécialisés. L'organisation structurale des tissus lymphoïdes favorise au maximum les contacts intimes et les interactions de courte distance entre les populations de cellules qui collaborent pour produire une réponse immunitaire. Les principaux constituants cellulaires sont les lymphocytes, les phagocytes mononucléaires et les cellules accessoires connexes telles que les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les lymphocytes sont les seules cellules immunocompétentes capables de reconnaître spécifiquement des antigènes. Ils sont constitués de sous-types distincts qui ont différentes fonctions et se distinguent par leur phénotype. Les lymphocytes B sont les cellules qui produisent les anticorps et sont, par conséquent, les médiateurs de la réponse immunitaire humorale. Les lymphocytes T sont les cellules clés de l'immunité à médiation cellulaire, ou immunité cellulaire. Certains lymphocytes T expriment le marqueur de surface CD4 et fonctionnent comme des cellules auxiliaires qui stimulent la production d'anticorps par les lymphocytes B et activent les macrophages pour que ceux-ci détruisent les microbes phagocytés. D'autres lymphocytes T expriment le marqueur CD8 et fonctionnent comme des cellules cytotoxiques qui tuent les cellules ciblées qui expriment des antigènes étrangers. Les phagocytes mononucléaires sont essentiels à la défense de l'hôte en l'absence d'immunité spécifique et ont aussi évolué pour jouer un rôle clé dans les étapes de la reconnaissance de l'antigène, de l'activation des lymphocytes et de l'intervention des cellules effectrices au cours de la réponse immunitaire spécifique. Les cellules dendritiques sont des cellules accessoires qui jouent un rôle dans le déclenchement de la réponse des lymphocytes T contre les antigènes protéiques. Ce sont les CPA les plus puissantes du système immunitaire.

Les lymphocytes sont produits dans la moelle osseuse et se développent dans différents organes de maturation, la moelle osseuse elle-même, pour les lymphocytes B, et le thymus, pour les lymphocytes T. Les lymphocytes matures et les cellules accessoires migrent vers des tissus lymphoïdes périphériques définis. Les ganglions lymphatiques sont l'endroit où les antigènes protéiques sont transportés par la lymphe et concentrés et où la réponse immunitaire contre ces antigènes s'amorce et se poursuit. La rate est l'organe où la réponse immunitaire contre les antigènes du sang est déclenchée. De plus, les lymphocytes sont présents, de façon isolée ou regroupée, dans un bon nombre de tissus, par exemple, les plaques de Peyer de l'intestin grêle, les amygdales du pharynx et les cellules de Langerhans du derme et de l'épiderme. Des tissus lymphoïdes peuvent également se développer au siège de fortes réponses immunitaires. Dans la polyarthrite rhumatoïde (PR), maladie dans laquelle une réponse immunitaire dans le synovium mène, au bout du compte, à la destruction du cartilage et des os des articulations, des follicules lymphoïdes se développent dans les tissus synoviaux.





## Annexe V

### Documents d'information

#### Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes

Avant-propos .....	68
Introduction : Dysfonctionnement immunitaire et auto-immunité .....	69
• Description générale du dysfonctionnement immunitaire	
• Déclencheurs possibles, p. ex. facteurs génétiques et environnementaux	
Fardeau des maladies auto-immunes .....	70
• Personnes touchées par la maladie selon le genre, la race et l'origine ethnique	
• Qualité de vie	
Percées récentes et thèmes sous-jacents en matière de recherche sur les maladies auto-immunes .....	71
Importance de la coordination .....	72
• Nécessité de coordonner les efforts	
• Nécessité de formuler un plan national	
• Plan de recherche des NIH	
Conclusion .....	73
Annexe V-A : Liste des maladies auto-immunes .....	74
Annexe V-B : Glossaire .....	75



## Avant-propos

L'auto-immunité résulte d'un dysfonctionnement du système immunitaire dans lequel l'organisme s'attaque à ses propres organes, tissus et cellules. Les maladies à médiation immunitaire telles que la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques, le diabète de type 1 et le lupus érythémateux disséminé sont une grande source de souffrance pour l'humain et constituent un lourd fardeau pour le système de santé. Des millions de Canadiens sont touchés par ces maladies, et l'augmentation de leur nombre rend nécessaire l'amélioration de la recherche clinique et des soins de santé.

L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII) des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) appuie la recherche visant à améliorer la santé au chapitre des maladies à médiation immunitaire et à réduire le fardeau de ces maladies au moyen de plans de prévention, d'outils diagnostiques, de stratégies de traitement, de systèmes de soutien et de traitements palliatifs. Afin de faciliter les découvertes et d'élargir les connaissances actuelles, l'IMII encourage la collaboration interdisciplinaire. À cet égard, il a formé un comité et organisé le symposium de recherche intitulé « Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes » afin d'élaborer un programme canadien de recherche en santé en matière de maladies auto-immunes.

Les objectifs du symposium de recherche étaient les suivants :

- déterminer les points communs entre les maladies auto-immunes;
- définir des domaines concertés et des questions de recherche;
- établir des orientations stratégiques et des mécanismes pour appliquer la recherche biomédicale de façon à améliorer la santé des patients;
- élaborer un cadre de collaboration et de partenariat entre les intervenants dans le domaine des maladies auto-immunes.

Les programmes de partenariat auxquels participent des organismes gouvernementaux, des organisations privées, des groupes universitaires et des associations de patients augmenteront la capacité de recherche en santé et permettront une application rationnelle qui se traduira par des soins cliniques efficaces. Le but de ces programmes est d'établir des priorités et un plan stratégique axés sur la compréhension des mécanismes communs à l'origine des maladies auto-immunes et de mettre au point de nouveaux traitements pour la prise en charge et la prévention de ces maladies. Au bout du compte, ces activités viseront à réduire le fardeau mondial des maladies immunitaires et à améliorer la qualité de vie.

Bhagirath Singh, Ph.D.

Directeur scientifique, Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC

Chercheur, Institut de recherche Robarts

Professeur, Université Western Ontario



## Introduction : Dysfonctionnement immunitaire et auto-immunité

Les différentes populations cellulaires qui constituent les divers compartiments du système immunitaire collaborent pour réagir aux antigènes étrangers qui menacent l'hôte et les éliminer. On qualifie d'*auto-immunité* le dysfonctionnement du système immunitaire qui se solde par l'identification erronée du soi et, conséquemment, par des lésions tissulaires et même l'insuffisance d'un organe. Le système immunitaire possède naturellement des dispositifs de protection pour éviter les dommages au soi, dispositifs qui sont collectivement connus sous l'expression de *tolérance immunitaire*. La tolérance centrale est le processus par lequel des cellules du système immunitaire qui pourraient être autoréactives sont éliminées avant de devenir des cellules actives matures et de pénétrer dans la circulation. La tolérance périphérique est le processus par lequel des cellules qui ont échappé au processus de tolérance centrale sont contrôlées afin de ne pas endommager les tissus; la tolérance périphérique est le principal mécanisme de contrôle des cellules autoréactives. La perte de l'autotolérance peut résulter d'une sélection ou d'une régulation anormales des lymphocytes autoréactifs et d'anomalies ayant trait à la façon dont les auto-antigènes sont présentés au système immunitaire. L'activation des cellules autoréactives est tributaire de plusieurs facteurs. Si les cellules sont stimulées sans signaux de costimulation, elles peuvent mourir ou bien survivre dans un état non réactif connu sous le nom d'*anergie*. La présentation aberrante des antigènes par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) peut entraîner l'activation anormale des lymphocytes T autoréactifs, ce qui se solde par la rupture de l'anergie. L'anergie des lymphocytes T peut aussi être déficiente en raison d'anomalies des lymphocytes T eux-mêmes. L'élimination des lymphocytes T autoréactifs dépend largement de la mort des cellules matures induite par l'activation. Si les cellules peuvent se soustraire à ce mécanisme, elles persistent et continuent de réagir contre le soi. Finalement, on croit qu'il existe une population de lymphocytes T régulateurs qui bloquent ou empêchent l'activation des cellules autoréactives. Dans les maladies auto-immunes, cette population pourrait présenter une anomalie.

On a depuis longtemps établi que les maladies auto-immunes ont une forte composante génétique. Certains gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (famille de gènes qui régulent les réponses immunitaires) sont associés à la susceptibilité au diabète de type 1 (DT1), à la polyarthrite rhumatoïde, aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et à d'autres maladies. Fait important, la plupart des gènes de susceptibilité peuvent augmenter la probabilité de survenue d'une maladie donnée, mais ils ne déterminent pas seuls si une personne développera ou non une maladie auto-immune. Divers facteurs environnementaux exogènes, y compris des agents infectieux et des toxines chimiques, ont aussi été associés au développement de plusieurs maladies auto-immunes. Par exemple, le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter fait suite à une gamme d'infections par *Chlamydia trachomatis*, *Salmonella* ou *Shigella*. Le mécanisme par lequel ces agents infectieux peuvent déclencher une réaction auto-immune est mal connu. Parmi les possibilités, mentionnons l'activation de lymphocytes polyclonaux, une inflammation tissulaire locale entraînant l'expression accrue de costimulateurs, l'altération des auto-antigènes et des lésions tissulaires entraînant la libération d'antigènes séquestrés sur le plan anatomique. Des études associent certains éléments du mode de vie, comme l'exercice, l'alimentation et le tabagisme, au développement et à la progression de ces maladies.

## Fardeau des maladies auto-immunes

L'auto-immunité joue un rôle dans plus de 80 maladies. Les maladies auto-immunes constituent une famille hétérogène de maladies chroniques invalidantes associées à une vaste gamme de manifestations cliniques. La majorité de ces maladies touchent davantage les femmes que les hommes. Le lupus survient le plus souvent chez les femmes en âge de procréer (15 à 45 ans). La prévalence du lupus érythémateux disséminé (LED), maladie caractérisée par des dépôts d'anticorps et l'inflammation de divers organes, appareils et systèmes, est de huit à dix fois plus élevée chez la femme. Environ 90 % des personnes atteintes du syndrome de Gougerot-Sjögren sont des femmes, habituellement d'âge moyen ou plus avancé. Dans cette affection, la réponse auto-immune est principalement confinée aux conduits lacrymaux, aux glandes salivaires et à d'autres glandes productrices de substances humides, mais elle peut s'étendre au poumon, au cerveau, aux articulations, au rein et au foie. Les femmes représentent également quelque 85 % des patients atteints de thyroïdite et de sclérodémie et entre 55 et 70 % des patients souffrant de sclérose en plaques (SEP), de myasthénie grave et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Quelques maladies frappent plus souvent les hommes, par exemple, le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et la maladie de Berger, et la spondylarthrite ankylosante touche les jeunes hommes (de 15 à 35 ans) de race blanche trois fois plus fréquemment que les femmes. On ignore les raisons de ces variations en fonction du genre. Cependant, selon des données issues d'études variées, les hormones sexuelles joueraient un rôle dans la modulation de l'évolution et de la gravité de certaines maladies auto-immunes.

Certains rapports laissent croire à des différences dans les taux de maladies auto-immunes dans les divers groupes raciaux, mais le rôle de l'origine raciale varie d'une maladie auto-immune à l'autre. La néphropathie à immunoglobulines IgA, mieux connue sous le nom de maladie de Berger, est une maladie auto-immune du rein caractérisée par une glomérulonéphrite causée par des dépôts d'IgA dans le glomérule du rein. Cette maladie survient de façon significativement plus fréquente chez les Autochtones d'Amérique que dans les autres groupes ethniques étudiés. La maladie de Crohn, maladie inflammatoire de l'intestin grêle, touche les personnes de descendance juive trois à six fois plus fréquemment que les autres groupes. De plus, le LED et la sclérodémie sont plus courants chez les Afro-Américains, alors que le DT1, la SEP et le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter sont plus fréquents chez les personnes de race blanche. Les études portant sur la race et les maladies auto-immunes ont été surtout axées sur les différences génétiques qui pourraient contribuer aux variations du risque de maladie, y compris les gènes jouant un rôle dans la réponse immunitaire et le métabolisme. Finalement, les maladies auto-immunes touchent des personnes de tous âges et peuvent débuter dans l'enfance (DT1, polyarthrite chronique de l'enfant et polyarthrite rhumatoïde de l'enfant) et jusqu'à la fin de l'âge adulte (fibromyalgie, maladie de Ménière et polymyosite). En raison de leur nature chronique, du chevauchement de leurs symptômes et de leur rareté, les maladies auto-immunes sont difficiles à suivre. Il n'est pas non plus facile de compiler des données nationales sur l'incidence, la prévalence et les répercussions médicales et économiques de ces maladies. Toutefois, les statistiques qui suivent donnent une idée de leur ampleur :



## Diabète de type 1

- Il touche environ 200 000 Canadiens.
- C'est la principale cause de cécité chez l'adulte et d'amputation d'un membre pour des raisons autres qu'un traumatisme.
- L'incidence des maladies cardiaques est de deux à quatre fois plus élevée chez les personnes atteintes de diabète.

## Polyarthrite rhumatoïde

- Elle touche environ 300 000 Canadiens.
- D'après l'Organisation mondiale de la santé, plus de 50 % des patients cessent de travailler dans les dix ans qui suivent l'apparition de la maladie.
- Le taux de mortalité est deux fois plus élevé que celui attendu dans la population générale et est associé à la gravité clinique.

## Sclérose en plaques

- Le Canada affiche un des taux les plus élevés au monde avec environ 50 000 Canadiens touchés par la maladie.
- Soixante-dix pour cent des patients cessent de travailler entre cinq et dix ans après l'établissement du diagnostic.

## Lupus

- Il touche environ 15 000 Canadiens.
- Il touche davantage les jeunes femmes et les minorités.
- Le lupus érythémateux disséminé est la forme la plus courante et la plus grave de lupus.

Les statistiques disponibles révèlent clairement les répercussions importantes de ces maladies. Le fardeau qu'elles imposent comprend des coûts élevés pour la société associés à la faible productivité, à l'atteinte chronique et à la perturbation des structures sociales et familiales. Les patients atteints d'une maladie auto-immune ont souvent une qualité de vie amoindrie à cause de la perte de fonction des organes ciblés par la maladie. Par exemple, les patients atteints de PA perdent leur mobilité articulaire en raison de la destruction progressive des articulations, et les personnes souffrant de SEP perdent la capacité de marcher ou de maîtriser l'excrétion fécale et urinaire en raison de la destruction de la gaine de myéline des fibres nerveuses. Ces personnes sont perçues et traitées différemment au travail et dans la société et ressentent beaucoup de souffrance morale et de frustrations. Une maladie mentale concomitante, particulièrement la dépression et l'anxiété, accompagne souvent leur maladie.

## Percées récentes et thèmes sous-jacents en matière de recherche sur les maladies auto-immunes

Certaines maladies auto-immunes semblent faire intervenir les mêmes mécanismes immunologiques sous-jacents et répondre au traitement par les mêmes agents thérapeutiques ou des agents apparentés. La seule façon de trouver des moyens innovateurs et plus efficaces de

prendre en charge et de traiter ces maladies consiste à découvrir leurs mécanismes par la recherche. La recherche clinique et les essais cliniques sont généralement précédés de la recherche appliquée. Ainsi, en possédant certaines connaissances sur le début ou la progression d'une maladie, les chercheurs peuvent tenter de trouver le meilleur moyen de la traiter. Cette façon de faire ne débouche pas nécessairement sur la mise au point d'un produit ou d'un traitement précis, mais indique plutôt la voie à suivre pour l'atteinte de tels buts. Parmi les percées importantes de la dernière décennie, mentionnons la mise au point d'agents immunosuppresseurs et immunomodulateurs plus sélectifs et moins toxiques et l'élaboration de méthodes prometteuses d'induction de la tolérance immunitaire.

#### *Investissements actuels en recherche*

Les IRSC et d'autres organismes gouvernementaux accordent un grand nombre de subventions de recherche pour des projets entrepris par des chercheurs qui visent l'étude des mécanismes fondamentaux de l'auto-immunité et de diverses maladies auto-immunes, y compris les aspects génétiques, les mécanismes immunitaires et le rôle des agents environnementaux. Un appui est accordé à des études chez l'humain et chez des modèles animaux. Certaines initiatives récentes et certains programmes en cours sont mentionnés plus loin.

#### **Importance de la coordination**

Au cours des deux dernières décennies, la recherche sur le système immunitaire a permis de recueillir une très grande quantité de nouvelles données et d'augmenter de façon extraordinaire la compréhension des concepts. En outre, les technologies nouvelles, comme la génomique et la protéomique, offrent de grandes possibilités en tant que plates-formes pour faciliter l'application de la recherche dans la pratique clinique. Par conséquent, il est maintenant possible de déterminer les causes génétiques, environnementales et infectieuses de certaines maladies auto-immunes et de concevoir de nouvelles approches pour leur prise en charge, leur traitement et leur prévention. Cependant, il existe toujours des lacunes dans les connaissances, et il est nécessaire de mettre sur pied de nouveaux programmes de recherche et de nouvelles infrastructures pour tirer pleinement parti des possibilités actuelles et futures. La rencontre permettra d'explorer des moyens de profiter pleinement de ces occasions dans un contexte de recherche interdisciplinaire axée sur les initiatives transversales visant l'étude de certains aspects clés de la recherche sur l'auto-immunité.

Les National Institutes of Health (NIH) sont le point central au niveau fédéral de la recherche médicale aux États-Unis et occupent une place unique pour coordonner la recherche à tous les niveaux, de la recherche fondamentale de découverte aux essais cliniques, en passant par la recherche translationnelle. En 1998, on a fondé le Auto-immune Diseases Coordinating Committee (ADCC) afin qu'il supervise et facilite la collaboration entre les instituts des NIH, les organismes fédéraux et les organisations privées. L'ADCC a analysé un vaste éventail de programmes de recherche en cours et prévus et a élaboré un plan de recherche pour l'étude des aspects clés de l'auto-immunité. Ce plan est divisé en plusieurs domaines thématiques :





- épidémiologie et fardeau de la maladie;
- étiologie des maladies; diagnostic, traitement et prévention;
- formation théorique et pratique et diffusion de l'information.

D'autres thèmes généraux sont présents dans l'ensemble du plan et influent sur les progrès dans chacun des domaines susmentionnés :

- identification de biomarqueurs de la maladie, du stade de la maladie et de la réaction au traitement;
- application de nouvelles technologies;
- intégration de la bioinformatique et d'outils computationnels sophistiqués.

Les recommandations présentées dans ce plan de recherche nécessitent une approche concertée pour ce qui est de l'établissement des priorités et la gestion des fonds de recherche et des infrastructures. Les IRSC se sont inspirés de l'initiative américaine pour établir leurs activités, et ce, afin d'atteindre des buts semblables. Le symposium de recherche sur « l'intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes » est axé sur l'établissement de domaines hautement prioritaires de recherche au Canada et la mise sur pied d'un programme canadien de recherche en santé fondé sur a) les points communs entre les différentes maladies auto-immunes et b) l'utilisation des technologies actuelles et nouvelles en tant que plates-formes pour l'application de la recherche dans le milieu clinique.

### **Conclusion**

Le comité organisateur reconnaît les efforts des participants au symposium et apprécie les commentaires de ces derniers. La mise en œuvre de cette initiative ne sera couronnée de succès que si les chercheurs, les cliniciens, les médecins, les responsables des politiques et les groupes de patients collaborent à la résolution des problèmes soulevés. Le symposium est sans aucun doute la première étape vers la conception d'un plan de recherche cohérent qui favorisera l'échange d'information, facilitera la coordination des activités de recherche et, par le fait même, contribuera aux efforts soutenus visant à améliorer la santé de tous les Canadiens.





## Annexe V-A - Document d'information

### Liste des maladies auto-immunes

Agammaglobulinémie primitive

Anémie hémolytique auto-immune

Anémie pernicieuse

#### **Artérite**

Artérite temporale/artérite

gigantocellulaire

Maladie de Takayasu

Polyartérite noueuse

#### **Arthrite**

Dermatomyosite

Fibromyalgie-fibromyosite

Phénomène de Raynaud

Polyarthrite juvénile

Polyarthrite rhumatoïde

Polymyosite

Pseudopolyarthrite rhizomélique

Sclérodermie

Spondylarthrite ankylosante

Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Cirrhose biliaire primitive

Cryoglobulinémie mixte essentielle

Dermatite associée à la maladie cœliaque

Diabète de type 1

Fibrose pulmonaire idiopathique

Glomérulonéphrite

Granulomatose de Wegener

Hépatite auto-immune

Lichen plan

#### **Lupus**

Connectivite mixte

Lupus érythémateux disséminé

Maladie de Ménière

Myasthénie grave

Myocardite

Néphrite lupique

Sclérose en plaques

Maladie d'Addison

Maladie de Basedow

Maladie de Behçet

Maladie de Berger

Maladie de Crohn

Maladie des agglutinines froides

Maladies inflammatoires chroniques de  
l'intestin

Myocardopathie

Pelade

#### **Pemphigus/pemphigoïde**

Pemphigoïde bulleuse

Pemphigoïde cicatricielle

Pemphigus vulgaire

Polychondrite

Polyneuropathie démyélinisante inflammatoire  
chronique

Psoriasis

Purpura thrombocytopénique idiopathique

Rectocolite hémorragique

Rétinite

Rhumatisme articulaire aigu

Sarcoïdose

Syndrome de Churg et Strauss

Syndrome de fatigue chronique et de  
dysfonctionnement immunitaire

Syndrome de Guillain-Barré

Syndrome de l'homme raide

Syndrome de Thibierge-Weissenbach (ou  
syndrome CRST)

Syndrome des anti-phospholipides

Syndromes polyglandulaires

Thyroïdite

Uvéite

Vascularite

Vitiligo



## Annexe V-B – Document d'information

### Glossaire

**Anticorps** : molécule (ou immunoglobuline) produite par les lymphocytes B en réaction à un antigène. La liaison entre l'anticorps et l'antigène entraîne l'élimination et la destruction de l'antigène.

**Antigène** : substance ou molécule qui est reconnue par le système immunitaire. La molécule peut être une matière étrangère, comme une bactérie ou un virus, ou, dans le cas d'un auto-antigène, provenir du même organisme (son propre corps).

**Cellules** : éléments constitutifs des tissus, des organes et du sang. Les cellules du système immunitaire se déplacent normalement dans toute la circulation sanguine et demeurent temporairement dans les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus.

**Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** : molécules qui sont présentes à la surface des cellules et présentent l'antigène; l'association antigène-molécule du CMH peut alors interagir avec le récepteur d'un lymphocyte T.

**Essai clinique** : évaluation scientifique prospective chez des volontaires humains d'un schéma thérapeutique, d'un instrument ou d'une intervention à des fins de prévention, de diagnostic ou de traitement d'une maladie.

**Gène** : unité du matériel génétique héritée d'un parent. Le gène contient les directives dont se sert la cellule pour accomplir une fonction précise.

**Inflammation** : envahissement des tissus et des organes par des cellules et des molécules du système immunitaire dans le cadre de la réponse immunitaire.

**Lymphocyte T** : type de lymphocyte. Les lymphocytes T ont à leur surface des récepteurs T et, parfois, des molécules de costimulation. Différents types de lymphocytes T aident à orchestrer la réponse immunitaire et peuvent donner des ordres à d'autres cellules pour qu'elles produisent des cytokines et des chimiokines.

**Lymphocytes** : petits globules blancs du sang qui sont des composants essentiels du système immunitaire. Il existe plusieurs types de lymphocytes : les lymphocytes B servent principalement à la production d'anticorps; les lymphocytes T libèrent des substances chimiques qui activent et orientent les mouvements d'autres cellules afin de combattre l'infection ou d'attaquer des matières étrangères.





**Macrophage** : n'importe laquelle des nombreuses formes de phagocytes mononucléaires présents dans les tissus. Les macrophages agissent comme des cellules patrouilleuses qui ingèrent et tuent les envahisseurs infectieux étrangers.

**Maladie auto-immune** : affection dans laquelle le système immunitaire d'un organisme attaque par erreur les propres organes et tissus de cet organisme.

**Tolérance centrale** : processus par lequel des cellules du système immunitaire qui pourraient être autoréactives sont éliminées avant de devenir matures et d'être libérées pour circuler dans l'organisme.

**Tolérance immunitaire** : dispositif de protection que le système immunitaire possède normalement pour éviter les dommages au soi.

**Tolérance périphérique** : processus par lequel des cellules pouvant être autoréactives sont contrôlées après avoir atteint la circulation sanguine.



## Annexe VI - Déterminants de la santé<sup>3</sup>

### Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes

<b>PRINCIPAUX DÉTERMINANTS DE LA SANTÉ</b>	
PRINCIPAUX DÉTERMINANTS	POSTULATS
<b>Revenu et situation sociale</b>	<b>L'état de santé s'améliore à mesure que l'on s'élève dans l'échelle des revenus et dans la hiérarchie sociale.</b> Le niveau de revenu détermine certaines conditions de vie, comme le logement salubre et la capacité de se nourrir convenablement. C'est dans les sociétés prospères où les richesses sont équitablement réparties que l'on retrouve les populations les plus en santé.
<b>Réseau de soutien social</b>	<b>Le soutien apporté par les familles, les amis et la communauté est associé à une meilleure santé.</b> Les réponses efficaces au stress et le soutien de la famille et des amis sont des éléments importants pour le maintien d'un milieu bienveillant et favorable qui semble agir comme un tampon contre les problèmes de santé.
<b>Études</b>	<b>L'état de santé s'améliore en fonction du niveau d'instruction.</b> Plus on est instruit et plus on a de chances d'avoir un emploi et de le garder, et plus on a l'impression de maîtriser les circonstances de sa vie, facteurs clés de la santé.
<b>Emploi et conditions de travail</b>	<b>Le chômage, le sous-emploi et le travail stressant sont associés à une dégradation de la santé.</b> Les gens qui ont une meilleure maîtrise de leurs conditions de travail et qui subissent moins de stress lié aux exigences professionnelles sont en meilleure santé et vivent souvent plus longtemps que les personnes qui ont un travail et des activités plus stressants ou risqués.
<b>Environnement social</b>	<b>L'ensemble des valeurs et des normes en vigueur dans une société influe de diverses façons sur la santé et le bien-être des individus et des populations.</b> En outre, la stabilité sociale, la reconnaissance de la diversité, la sécurité, de saines relations de travail et la cohésion de la communauté forment un ensemble de conditions sociales favorables qui réduisent ou permettent d'éviter un grand nombre des risques pour la santé. Des études ont montré qu'un faible soutien affectif et une faible participation à la société ont des répercussions négatives sur la santé et le bien-être.
<b>Habitudes de vie et capacité d'adaptation personnelles</b>	<b>Un environnement social qui permet de faire des choix judicieux en matière de santé et de modes de vie et de s'y conformer, et qui favorise l'acquisition des connaissances, des attitudes, des comportements et de la capacité d'adaptation nécessaires pour mener une vie saine a une influence importante sur la santé.</b> La recherche dans des secteurs comme les maladies du cœur et l'enfance défavorisée fait ressortir encore davantage le poids des facteurs biochimiques et physiologiques dans le lien entre l'expérience socioéconomique de l'individu et les affections vasculaires et autres événements de santé indésirables.

<sup>3</sup> Le tableau est tiré du document de travail intitulé *Pour une compréhension commune : Une clarification des concepts clés de la santé de la population*, qui a été préparé par le Groupe de travail sur une stratégie sur la santé de la population de Santé Canada.



## PRINCIPAUX DÉTERMINANTS DE LA SANTÉ (suite)

PRINCIPAUX DÉTERMINANTS	POSTULATS
Environnement physique	<b>Les facteurs physiques du milieu naturel (p. ex. la qualité de l'eau et de l'air) ont une influence majeure sur la santé.</b> Divers facteurs de l'environnement humain construit, comme l'habitation, la sécurité des lieux de travail, l'aménagement de la collectivité et la conception du réseau routier, ont aussi une influence importante sur la santé.
Sain développement dans l'enfant	<b>Les expériences vécues avant la naissance et pendant la petite enfance ont un effet prononcé sur la santé, le bien-être, la capacité d'adaptation et les compétences.</b> Les enfants nés de familles à faible revenu sont plus susceptibles d'avoir un faible poids à la naissance, de manger des aliments moins nourrissants et d'avoir des problèmes à l'école que ceux nés de familles à revenu élevé.
Patrimoine biologique et génétique	<b>La constitution biologique et organique de l'organisme humain est un déterminant fondamental de la santé.</b> L'individu est héréditairement prédisposé, de par son patrimoine génétique, à une vaste gamme de réponses individuelles qui influent sur son état de santé. Sans nier l'incidence prononcée des facteurs socioéconomiques et environnementaux sur la santé globale, il n'en reste pas moins que le patrimoine génétique semble prédisposer certains individus à des maladies ou à des problèmes de santé particuliers.
Services de santé	<b>Les services de santé, notamment ceux qui visent à protéger et à promouvoir la santé, à prévenir la maladie et à restaurer la santé et le fonctionnement de l'organisme, contribuent à la santé de la population.</b>
Genre	<b>La notion de « genre » désigne ici l'ensemble des rôles, des traits de personnalité, des attitudes, des comportements et des valeurs socialement déterminés, de même que les pouvoirs et influences relatifs que la société attribue aux deux sexes sur une base différentielle.</b> Des normes « fondées sur le genre » influent sur les pratiques et les priorités du système de santé. De nombreux problèmes de santé sont fonction du statut social ou du rôle fondés sur le genre. Les femmes, par exemple, sont plus susceptibles de faire l'objet de violence sexuelle ou physique fondée sur le genre, d'avoir de faibles revenus, d'être monoparentales, d'être exposées à certains risques et menaces pour la santé (p. ex. accidents, MTS, suicide, tabagisme, abus de substances, abus de médicaments de prescription, inactivité physique). L'adoption de mesures visant à éliminer les inégalités et les biais sexuels au sein et à l'extérieur du système de santé améliorera la santé de la population.
Culture	<b>Certaines personnes ou certains groupes peuvent être exposés à d'autres risques pour la santé à cause de l'environnement socioéconomique en grande partie déterminé par les valeurs culturelles dominantes qui contribuent à la perpétuation de certaines conditions comme la marginalisation, la stigmatisation, la perte ou la dévaluation de la langue et de la culture, et le manque d'accès à des services et à des soins de santé culturellement adaptés.</b>



## Annexe VII - Participants au symposium

### Intégration des plates-formes de découverte en matière de maladies auto-immunes

#### Participants au symposium

D<sup>r</sup> Jack P. AnTél  
Professeur  
Institut neurologique de Montréal  
Université McGill  
3801, rue University  
Montréal (Québec) H3A 2B4  
Tél. : (514) 398-8550  
Télé. : (514) 398-7371  
Courriel : jack.anTél@mcgill.ca

Fawzi Aoudjit  
Professeur adjoint  
Centre de recherche en rhumatologie et immunologie  
Université Laval  
2705, boul. Laurier  
Centre de recherche du CHUL, Bloc T1-49  
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2  
Tél. : (418) 656-4141 poste 48071  
Télé. : (418) 654-2765  
Courriel : fawzi.aoudjit@crchul.ulaval.ca

Nathalie Arbour  
Boursière principale postdoctorale  
Institut neurologique de Montréal  
Unité de neuroimmunologie  
3801, rue University, salle 111  
Montréal (Québec) H2A 2B4  
Tél. : (514) 398-8535  
Télé. : (514) 398-7371  
Courriel : nathalie.arbour@mail.mcgill.ca

D<sup>r</sup> Amit Bar-Or  
Institut neurologique de Montréal  
Unité de neuroimmunologie  
3801, rue University, salle 111  
Montréal (Québec) H2A 2B4  
Tél. : (514) 398-5132  
Télé. : (514) 398-7371  
Courriel : amit.bar-or@mcgill.ca

D<sup>r</sup> Tim Behrens  
Professeur de médecine  
Université du Minnesota  
6-126, édifice BSBE  
312, rue Church S.-E.  
Minneapolis, Minnesota 55305  
États-Unis  
Tél. : (612) 625-4485  
Télé. : (612) 625-2199  
Courriel : behre001@umn.edu

D<sup>r</sup> Gilles Boire  
Professeur  
Université de Sherbrooke  
Division de rhumatologie  
CHUS-3001  
12<sup>e</sup> avenue Nord  
Fleurimont (Québec) W1H 5N4  
Tél. : (819) 564-5261  
Télé. : (819) 564-5265  
Courriel : gilles.boire@usherbrooke.ca

D<sup>re</sup> Claire Bombardier  
Professeure de médecine  
Institut de recherche sur la santé et le travail  
481, avenue University, 8<sup>e</sup> étage  
Toronto (Ontario) M5G 2E9  
Tél. : (416) 927-2027 poste 228  
Télé. : (416) 927-4167  
Courriel : claire.bombardier@utoronto.ca;  
cheath@iwh.on.ca

Alison Buchan  
Doyenne associée, Recherche  
Université de la Colombie-Britannique  
Faculté de physiologie  
2146 Health Sciences Mall  
Vancouver (Colombie-Britannique)  
Tél. : (604) 822-0763  
Télé. : (604) 822-6048  
Courriel : ambuchan@interchange.ubc.ca



George Carayannotis  
Professeur  
Université Memorial de Terre-Neuve-et-  
Labrador  
Faculté de médecine  
Centre des sciences de la santé  
300, promenade Prince Philip  
St. John's (Terre-Neuve-et-Labrador) A1B 3V6  
Tél. : (709) 777-6967  
Télé. : (709) 777-7010  
Courriel : gcarayan@mun.ca

Bosco Chan  
Professeur adjoint  
Institut de recherche Robarts  
Université Western Ontario  
100, promenade Perth  
London (Ontario)  
Tél. : (519) 685-8300 poste 34206  
Télé. : (519) 663-3789  
Courriel : bosco@robarts.ca

Stephen M. Collins  
Professeur  
Université McMaster  
Fondation canadienne des maladies  
inflammatoires de l'intestin  
Centre médical de l'Université McMaster  
1200, rue Main ouest, salle 4W8  
Hamilton (Ontario) L8N 3Z5  
Tél. : (905) 521-2100 poste 75255  
Télé. : (905) 521-4958  
Courriel : scollins@mcmaster.ca

D<sup>r</sup> Ken Croitoru  
Professeur de médecine  
Centre médical de l'Université McMaster  
1200, rue Main ouest, salle 4W8  
Hamilton (Ontario) L8N 3Z5  
Tél. : (905) 521-2100 poste 73495  
Télé. : (905) 521-4958  
Courriel : croitoru@mcmaster.ca

Stephanie Crook  
Agente scientifique, Programme de recherche  
sur les produits de santé naturels  
Santé Canada  
Direction des produits de santé naturels  
2936, rue Baseline, Tour A (Alberta) 3302D  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
Tél. : (613) 941-5513  
Télé. : (613) 946-1615  
Courriel : stephanie\_crook@hc-sc.gc.ca

Jayne Danska  
Professeure et chercheuse principale  
Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants  
555, avenue University, Elm 8104  
Toronto (Ontario) M5G 1X8  
Tél. : (416) 813-8810  
Télé. : (416) 813-8823  
Courriel : jayne.danska@sickkids.ca

Stephen Davies  
Professeur adjoint  
Institut de biomatériaux et de génie biomédical,  
et de sciences médicales  
RS407  
2, rue Taddle Creek  
Toronto (Ontario) M5S 3G9  
Tél. : (416) 946-7176  
Télé. : (416) 978-4317  
Courriel : stephen.davies@utoronto.ca

Terry L. Delovitch  
Professeur-chercheur  
Institut de recherche Robarts  
Groupe d'autoimmunité-diabète  
1400, rue Western  
London (Ontario) N6G 2V4  
Tél. : (519) 663-3972  
Télé. : 619-663-3847  
Courriel : del@robarts.ca





D<sup>r</sup> Jan Dutz  
Professeur adjoint  
Université de la Colombie-Britannique  
835, 10<sup>e</sup> avenue Ouest  
Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 4E8  
Tél. : (604) 875-4747  
Télé. : (604) 873-9919  
Courriel : dutz@interchange.ubc.ca

D<sup>r</sup> Hani El-Gabalawy  
Directeur, Arthritis Centre / Chef, Section de la  
rhumatologie / Directeur clinique, Laboratoire  
de recherche sur le rhumatisme  
Université du Manitoba  
Arthritis Centre  
800, rue Sherbrook RR1 49-800  
Winnipeg (Manitoba) R3A 1M4  
Tél. : (204) 787-2209  
Télé. : (204) 787-2475  
Courriel : elgalab@cc.umanitoba.ca;  
mlmackay@hsc.mb.ca

D<sup>r</sup> Charles Elson  
Professeur de médecine  
Université de l'Alabama  
à Birmingham  
Division de gastroentérologie et d'hépatologie  
Station UAB  
Birmingham, Alabama 35298  
États-Unis  
Tél. : (205) 934-6358  
Télé. : (204) 934-8493  
Courriel : coelson@uab.edu

Judi Farrell  
Chef de l'exploitation  
Lupus Canada  
18, promenade Crown Steel, bureau 209  
Markham (Ontario) L3R 9X8  
Tél. : (905) 513-0004  
Télé. : (905) 513-9516  
Courriel : farrell\_j@bellnet.ca

Lionel G. Filion  
Professeur adjoint  
Université d'Ottawa  
Faculté de médecine  
Département de biochimie, de microbiologie et  
d'immunologie  
451, rue Smyth  
Ottawa (Ontario) K1H 8M5  
Tél. : (613) 562-5800 poste 8308  
Télé. : (613) 562-5450  
Courriel : lfilion@uottawa.ca

Diane Finegood  
Directrice scientifique  
Institut de la nutrition, du métabolisme et du  
diabète des IRSC  
8888, promenade University, TC 2805  
Burnaby (Colombie-Britannique) V5A 1S6  
Tél. : (604) 268-6707  
Télé. : (604) 291-3055  
Courriel : finegood@sfu.ca

Eleanor Fish  
Directrice, AARC  
Institut de recherche de l'Hôpital général de  
Toronto  
67, rue College, salle 424  
Toronto (Ontario) M5G 2M1  
Tél. : (416) 340-5380  
Télé. : (416) 340-3453  
Courriel : en.fish@utoronto.ca

Ron Forbes  
Président et directeur général  
Fondation de la recherche sur le diabète  
juvénile  
7100, avenue Woodbine, bureau 311  
Markham (Ontario) L3R 5J2  
Tél. : (905) 944-8700  
Télé. : (905) 944-0800  
Courriel : rforbes@jdrf.ca; jstroz@jdrf.ca



D<sup>r</sup> Paul Fortin  
Directeur de programme, Division de la  
rhumatologie, Université de Toronto / Directeur  
de recherche clinique, Centre d'excellence sur  
l'arthrite  
Université de Toronto/  
University Health Network  
Hôpital Western de Toronto  
399, rue Bathurst, MP10-304  
Toronto (Ontario) M5T 2S8  
Tél. : (416) 603-5664  
Télé. : (416) 603-6288  
Courriel : paul.fortin@uhn.on.ca

Sheilah Hogg-Johnson  
Biostatisticienne chevronnée  
Institut de recherche sur la santé et le travail  
481, avenue University, bureau 800  
Toronto (Ontario) M5G 2E9  
Tél. : (416) 927-2027 poste 2130  
Télé. : (416) 927-4167  
Courriel : shoggjohnson@iwh.on.ca

Marc S. Horwitz  
Professeur adjoint  
Université de la Colombie-Britannique  
Département de microbiologie et  
d'immunologie  
6174, boul. University, bureau 300  
Vancouver (Colombie-Britannique) V6T 1Z3  
Tél. : 604-822-6298  
Télé. : 604-822-6041  
Courriel : mhorwiz@interchange.ubc.ca  
D<sup>r</sup> Robert Inman  
Professeur de médecine et d'immunologie  
Hôpital Western de Toronto  
ECW 8-005  
Toronto (Ontario) M5T 2S8  
Tél. : (416) 603-5869  
Télé. : (416) 603-4348  
Courriel : robert.inman@uhn.on.ca

Igor Jurisica  
Institut ontarien du cancer  
Hôpital Princess Margaret  
University Health Network  
Division de l'informatique sur le cancer  
610, avenue University, salle 8-413  
Toronto (Ontario) M5G 2M9  
Tél. (416) 946-2374  
Télé. : (416) 946-4619  
Courriel : ij@uhnres.utoronto.ca

Stephen J. Karlik  
Professeur  
Université Western Ontario  
Centre des sciences de la santé de London  
Visualisation diagnostique, 2MR21  
339, chemin Windermere  
London (Ontario) N6A 5A5  
Tél. : (519) 663-3648  
Télé. : (519) 663-3544  
Courriel : skarlik@uwo.ca

Azad Kumar Kaushik  
Professeur adjoint  
Université de Guelph  
Département de microbiologie  
Guelph (Ontario) N1G 2W1  
Tél. : (519) 824-4120 poste 54389  
Télé. : (519) 837-1802  
Courriel : akaushik@uoguelph.ca

Julia Kennedy  
Coordonnatrice de recherche  
Hôpital pour enfants  
555, avenue University  
Toronto (Ontario) M5G 1X8  
Tél. : (416) 813-7654 poste 1317  
Télé. : (416) 813-6334  
Courriel : julia.kennedy@sickkids.ca

Steven Kerfoot  
Université de Calgary  
Département de physiologie et de biophysique  
3330, promenade Hospital Drive N.O.  
Calgary (Alberta) T2N 4N1  
Tél. : (403) 220-3012  
Télé. : (403) 283-1267  
Courriel : skerfoot@ucalgary.ca



Ilana Kogan Gombos  
Directrice adjointe  
Institut de la santé des femmes et des hommes  
des IRSC  
700, Centre University Posteension  
8303, 112<sup>e</sup> rue  
Edmonton (Alberta) T6G 2T4  
Tél. : (780) 492-3656  
Télé. : (780) 492-3689  
Courriel : [ikg@ualberta.ca](mailto:ikg@ualberta.ca)

Lakshmi Kotra  
Professeur adjoint  
Centre de Molecular Design and Information  
Technology Centre  
Université de Toronto  
Faculté de pharmacie Leslie Dan et  
Département de chimie  
19, rue Russell  
Toronto (Ontario) M5S 2S2  
Tél. : (416) 978-2882  
Télé. : (416) 978-8511  
Courriel : [p.kotra@utoronto.ca](mailto:p.kotra@utoronto.ca)

D<sup>re</sup> Sylvie Lesage  
Chercheuse principale de recherche  
Hôpital Notre-Dame/  
Centre de recherche du CHUM  
Laboratoire d'immunorégulation H4211K  
1560, rue Sherbrooke Est  
Montréal (Québec) H2L 4M1  
Tél. : (514) 890-8000 poste 25820  
Télé. : (514) 412-7652  
Courriel : [sylvie.lesage@umontreal.ca](mailto:sylvie.lesage@umontreal.ca)

D<sup>r</sup> Peter Lipsky  
Directeur scientifique  
National Institute of Arthritis and  
Musculoskeletal and Skin Diseases  
National Institutes of Health  
9000, Rockville Pike  
Édifice 10, salle 9N228  
Bethesda, Maryland 20892  
États-Unis  
Tél. : (301) 496-2612  
Télé. : (301) 402-0012  
Courriel : [lipskyp@mail.nih.gov](mailto:lipskyp@mail.nih.gov)

Clara Lopez-Amaya  
Coordonnatrice d'une clinique SEP  
Hôpital pour enfants  
Département de neurologie  
555, avenue University  
Toronto (Ontario) M5G 1X8  
Tél. : (416) 813-7654 poste 1738  
Télé. : (416) 813-6134  
Courriel : [clara.lopez.amaya@sickkids.ca](mailto:clara.lopez.amaya@sickkids.ca)

D<sup>r</sup> Samuel K. Ludwin  
Vice-président, Recherche, Hôpital général de  
Kingston / Doyen associé, Recherche,  
Université Queen's  
Hôpital général de Kingston /  
Université Queen's  
76, rue Stuart  
Kingston (Ontario) K7L 2V6  
Tél. : (613) 549-6666 poste 3344  
Télé. : (613) 548-6042  
Courriel : [ludwins@kgh.kari.net](mailto:ludwins@kgh.kari.net)

Andrew J. S. Macpherson  
Institut d'immunologie expérimentale  
Universitatsspital  
Schmelzbergstrasse 12, CH 8091  
Zürich, Suisse  
Courriel : [amacpher@pathol.unizh.ch](mailto:amacpher@pathol.unizh.ch)

D<sup>r</sup> Joaquin Madrenas  
Chaire de recherche du Canada en  
transplantation et immunologie  
Institut de recherche Robarts  
FOCIS Centre for Clinical Immunology and  
Immunotherapeutics  
Université Western Ontario  
100, promenade Perth  
London (Ontario)  
Tél. : (519) 685-8300 poste 34242  
Télé. : (519) 663-3789  
Courriel : [madrenas@robarts.ca](mailto:madrenas@robarts.ca)



Karen Madsen  
Professeure adjointe  
Université de l'Alberta  
6146 Dentistry Pharmacy  
Edmonton (Alberta) T6G 2N8  
Tél. : (780) 492-5257  
Télé. : (780) 492-7593  
Courriel : karen.madsen@ualberta.ca

Fabrizio Mastronardi  
Chercheur scientifique  
Hôpital pour enfants  
Département de biologie structurale et de  
biochimie  
555, avenue University  
Toronto (Ontario) M5G 1X8  
Tél. : (416) 813-6850  
Télé. : (416) 813-5022  
Courriel : fabrizio@sickkids.ca

William J. McIlroy  
Conseiller médical national  
Société canadienne de la sclérose en plaques  
250, rue Bloor Est, bureau 1000  
Toronto (Ontario) M4W 3P9  
Tél. : (416) 967-3040  
Télé. : (416) 967-3040

D<sup>r</sup> John McLaughlin  
Chef, Prosserman Centre for Health Research  
Édifice Joseph et Wolf Lebovic  
Mount Sinai Hospital, Toronto  
Professeur agrégé, Département des sciences de  
la santé publique  
Université de Toronto  
600, avenue University  
Toronto (Ontario) M5G 1X5  
Courriel : jmclaugh@mshri.on.ca

D<sup>r</sup> Jon Meddings  
Professeur de médecine  
Chef de la division de gastroentérologie  
Université de Calgary  
Calgary (Alberta) T2N 1N4  
Tél. : (403) 210-9356  
Courriel : meddings@ucalgary.ca

D<sup>re</sup> Luanne Metz  
Professeure adjointe, directrice d'une clinique  
SEP et présidente du Programme de  
médicaments SEP  
Université de Calgary  
Neurosciences cliniques, Centre médical  
Foothills  
1403, 29<sup>e</sup> rue N.O., 12<sup>e</sup> étage  
Calgary (Alberta) T2N 2T9  
Tél. : (403) 944-4241  
Télé. : (403) 283-2270  
Courriel : lmetz@ucalgary.ca

Stephen D. Miller  
Professeur de microbiologie et d'immunologie  
Université Northwestern  
Faculté de médecine  
Département de microbiologie et  
d'immunologie  
303, avenue Chicago Est  
Chicago, Illinois 60611  
États-Unis  
Tél. : (312) 503-7674  
Télé. : (312) 503-1154  
Courriel : s-d-miller@northwestern.edu

Alexandre Montpetit  
Boursier postdoctoral  
Université McGill/  
Centre d'innovation Génome Québec  
740, promenade Penfield  
Montréal (Québec) H3A 1A4  
Tél. : (514) 398-3311 poste 00913  
Télé. : (514) 398-1795  
Courriel : alexandre.montpetit@mail.mcgill.ca

D<sup>r</sup> Walid Mourad  
Professeur  
CRRI  
CHQ  
Pavillon CHUL  
2705, boul. Laurier  
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2  
Tél. : (418) 654-2772  
Télé. : (418) 654-2765  
Courriel : walid.mourad@crchul.ulaval.ca



Chris Nelson  
Président  
Réseau canadien de l'arthrite  
250, rue Dundas Ouest, bureau 402  
Toronto (Ontario) H5T 2Z5  
Tél. : (416) 586-4770  
Télééc. : (416) 586-8395  
Courriel : chris\_nelson@sympatico.ca

Trevor Owens  
Professeur  
Institut neurologique de Montréal  
3801, rue University  
Montréal (Québec) H3A 2B4  
Tél. : (514) 398-5036  
Télééc. : (514) 398-7371  
Courriel : trevor.owens@mcgill.ca

D<sup>r</sup> Andrew Paterson  
Professeur adjoint et chercheur  
Hôpital pour enfants  
Institut de recherche de l'Université de Toronto  
555, avenue University, salle 11101  
Toronto (Ontario) M5G 1X8  
Tél. : (416) 813-6994  
Télééc. : (416) 813-2150  
Courriel : andrew.paterson@utoronto.ca

D<sup>r</sup> Philippe Poussier  
Professeur adjoint et chercheur principal  
Université de Toronto  
Sunnybrook and Women's College Health  
Sciences Centre  
2075, avenue Bayview, salle A3.38  
Toronto (Ontario) M4N 3M5  
Tél. : (416) 480-6136  
Télééc. : (416) 480-4375  
Courriel :  
ppoussie@sten.sunnybrook.utoronto.ca

D<sup>r</sup> Daniel Rotrosen  
Directeur de division  
National Institute of Allergy and Infectious  
Diseases  
National Institutes of Health  
6610, promenade Rockledge, salle 3111  
Bethesda, MD 20892  
Tél. : (301) 496-1886  
Télééc. : (301) 402-0175  
Courriel : drotrosen@niaid.nih.gov

D<sup>r</sup> Robert Rottapel  
Professeur agrégé  
Institut ontarien du cancer  
Hôpital St. Michael's  
Université de Toronto, salle 10-116  
610, avenue University  
Toronto (Ontario) M5G 2M9  
Tél. : (416) 946-2233  
Télééc. : (416) 946-2984  
Courriel : rottapel@oci.utoronto.ca

D<sup>r</sup> Pere Santamaria  
Professeur  
Université de Calgary  
Faculté de médecine  
3330, promenade Hospital N.O.  
Calgary (Alberta)  
Tél. : (403) 220-8735  
Télééc. : (403) 270-8520  
Courriel : psantama@ucalgary.ca

D<sup>r</sup> Ernest Seidman  
Professeur  
Université de Montréal  
Service de gastroenterologie et de nutrition  
Hôpital Sainte-Justine  
3175, côte Sainte-Catherine  
Montréal (Québec) H3T 1C5  
Tél. : (514) 345-4626  
Télééc. : (514) 345-4999  
Courriel : seidmane.msn@attcanada.net



Jean Sévigny  
Professeur adjoint  
Université Laval  
2705, boul. Laurier  
Centre de recherche CHUL, bloc T1-49  
Sainte-Foy, (Québec) G1V 4G2  
Tél. : (418) 656-4141 poste 46319  
Télé. : (418) 654-2765  
Courriel : jean.sevigny@crchul.ulaval.ca

Philip Sherman  
Président  
Association canadienne de gastroantérologie  
Pharmacologie et thérapeutique  
Université de Calgary  
3330, promenade Hospital  
Calgary (Alberta) T2N 4W1  
Tél. : (403) 220-7370  
Télé. : (403) 210-9752  
Courriel : sherman@ucalgary.ca

D<sup>re</sup> Katherine Siminovitch  
Professeure  
Mount Sinai Hospital  
600, avenue University, bureau 656A  
Toronto (Ontario) M5G 1X5  
Tél. : (416) 586-8723  
Télé. : (416) 586-8731  
Courriel : ksimino@mshri.on.ca

Bhagirath Singh  
Directeur scientifique  
Institut des maladies infectieuses et  
immunitaires des IRSC  
Institut de recherche Siebens-Drake  
Université Western Ontario  
1400, rue Western, bureau 214  
London (Ontario) N6G 2V4  
Tél. : (519) 661-3228  
Télé. : (519) 661-4226  
Courriel : bsingh@uwo.ca

D<sup>re</sup> A. Hillary Steinhart  
Directrice de division, Gastroenterologie  
Mount Sinai Hospital/  
University Health Network  
600, avenue University, salle 445  
Toronto (Ontario) M5G 1X5  
Tél. : (416) 586-5121  
Télé. : (416) 586-3174  
Courriel : hsteinhart@mtsina.on.ca

John A. Wilkins  
Directeur  
Manitoba Centre for Proteomics  
Rheumatic Diseases Research Laboratory  
Centre de recherche John Buhler, salle 805  
715, avenue McDermot  
Winnipeg (Manitoba) R3E 3P4  
Tél. : (204) 789-3835  
Télé. : (204) 789-3987  
Courriel : jwilkin@cc.umanitoba.ca;  
jawilkins@shaw.ca

D<sup>re</sup> Joan Wither  
Professeure agrégée  
Université de Toronto/  
University Health Network  
Hôpital Western de Toronto  
399, rue Bathurst, EC8-016A  
Toronto (Ontario) M5T 2S8  
Tél. : (416) 603-5048  
Télé. : (416) 603-6288  
Courriel : jwither@uhnres.utoronto.ca

D<sup>r</sup> Rae S. M. Yeung  
Professeur adjoint de pédiatrie / Chercheur,  
HSCRI  
Institut de recherche de l'Hôpital pour enfants  
Université de Toronto  
555, avenue University  
Toronto (Ontario) M5G 1X8  
Tél. : (416) 813-8833  
Télé. : (416) 813-8883  
Courriel : rae.yeung@sickkids.ca





Pollen K. F. Yeung  
Professeur  
Université Dalhousie  
Faculté de pharmacie  
5968, rue College  
Halifax (Nouvelle-Écosse)  
Tél. : (902) 494-3845  
Télé. : (902) 494-1396  
Courriel : pollen.yeung@dal.ca

Ji-Won Yoon  
Professeur  
Université de Calgary  
3330, promenade Hospital N.O.  
Calgary (Alberta) T2N 4N1  
Tél. : (403) 220-4569  
Télé. : (403) 220-7526  
Courriel : yoon@ucalgary.ca

### Soutien

Judy Bray  
Directrice adjointe, Projets spéciaux  
Institut des maladies infectieuses et  
immunitaires des IRSC  
410, avenue Laurier, 9<sup>e</sup> étage  
Indice de l'adresse 4209A  
Ottawa (Ontario) K1A 0W9  
Tél. (613) 941-4643  
Télé. : (613) 941-1040  
Courriel : jbray@cihr-irsc.gc.ca

Patrick Haag  
Agent de projets et de communications  
Institut des maladies infectieuses et  
immunitaires des IRSC  
410, avenue Laurier, 9<sup>e</sup> étage  
Indice de l'adresse 4209A  
Ottawa (Ontario) K1A 0W9  
Tél. : (613) 946-1270  
Télé. : (613) 941-1040  
Courriel : phaag@cihr-irsc.gc.ca

Bruce Moor  
Directeur adjoint  
Institut des maladies infectieuses et  
immunitaires des IRSC  
Institut de recherche Siebens-Drake  
Université Western Ontario  
1400, chemin Western, bureau 214  
London (Ontario) N6G 2V4  
Tél. (519) 661-3228  
Télé. : (519) 661-4226  
Courriel : bmoor@uwo.ca

Carol Richardson  
Gestionnaire, Programmes et évaluation  
Institut des maladies infectieuses et  
immunitaires des IRSC  
Institut de recherche Siebens-Drake  
Université Western Ontario  
1400, chemin Western, bureau 214  
London (Ontario) N6G 2V4  
Tél. : (519) 661-3228  
Télé. : (519) 661-4226  
Courriel : carol.richardson@fmd.uwo.ca

Tracey Stephens  
Assistante aux communications  
Institut des maladies infectieuses et  
immunitaires des IRSC  
Institut de recherche Siebens-Drake  
Université Western Ontario  
1400, chemin Western, bureau 214  
London (Ontario) N6G 2V4  
Courriel : tstephen@uwo.ca

### Consultants

Strachan•Tomlinson and Associates  
Principes de conception et animation : Dorothy  
Strachan  
Gestion de projets : Peter Ashley  
Strachan•Tomlinson and Associates  
31, avenue Euclid  
Ottawa (Ontario) K1S 2W2  
Tél. (613) 730-1000  
Télé. : (613) 730-0014  
Courriel : stractom@cyberus.ca



