

ATTAQUER L'EQUIPE DE DEMOLITION

Le projet européen IPODD fait preuve d'une approche pragmatique vis-à-vis des MICI en se concentrant sur les stades finaux des lésions intestinales.

*Sergio Pistoï, responsable de l'information pour IPODD**

Si les *maladies* inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) étaient des criminels, elles représenteraient un groupe de terroristes et non des bandits solitaires. Des dizaines de gènes de prédisposition conspirent avec le système immunitaire et une dizaine d'autres facteurs inconnus pour provoquer les MICI. Il n'y a pas de marionnettiste pour orchestrer la mise en oeuvre, il s'agit plutôt d'un réseau de causes complexe qui déclenche finalement des inflammations chroniques néfastes.

Pour combattre des terroristes – humains ou biologiques – les enquêteurs peuvent suivre deux stratégies différentes. D'un côté ils peuvent tenter d'obtenir une image globale de la situation, en collectionnant des informations sur la hiérarchie et l'organisation des terroristes. D'un autre côté, ils peuvent également essayer de limiter les dommages en attrapant les suspects avant qu'ils ne puissent faire du mal.

Le [projet de recherche IPODD](#), financé par l'UE, suit clairement la deuxième approche. Plutôt que de décoder les causes des MICI, le projet se concentre sur les dernières phases de l'inflammation, qui sont plus directement à l'origine des lésions gastro-intestinales. L'idée fondatrice d'IPODD est pragmatique : même si en bloquant ces phases, on n'arrive pas à empêcher l'apparition d'une MICI, on peut tout de même protéger les patients de leurs conséquences les plus graves.

Qu'est-ce qu'IPODD

IPODD (de l'anglais « *Intestinal Proteases: Opportunity for Drug Discovery* », en français : « protéases intestinales : opportunités pour la recherche de médicaments ») a été lancé en 2008 et durera jusqu'en juillet 2011. Le projet bénéficie du soutien du septième programme-cadre ([7e PC](#)) de l'Union Européenne à hauteur de 3 millions d'euros, et réunit l'expertise de 13 équipes de chercheurs de sept pays.

Le projet IPODD s'intéresse particulièrement aux métalloprotéases matricielles (MMP), un groupe d'enzymes qui se trouve à la fin du processus d'inflammation. Ces molécules ne sont pas inflammatoires, mais s'avèrent être actives dans la phase finale, causant des dommages intestinaux.

Les MMP sont capables de briser des protéines (le terme « protéase » désigne des enzymes pouvant briser des protéines) et ainsi de former une sorte d'« équipe de démolition » à l'avant-garde de la lutte contre les inflammations. Elles dissolvent les protéases de la matrice environnante (substance entre les cellules) pour libérer le chemin pour les globules blancs inflammatoires et activer d'autres molécules en lien avec les MICI, tels les cytokines, qui ont également un effet inflammatoire.

Les MMP peuvent en outre s'attaquer aux protéines structurelles qui tiennent la paroi de l'estomac, et ainsi endommager les tissus intestinaux. Nous connaissons environ deux douzaines de MMP chez l'humain.

La chasse aux protéases dans les MICI

Une partie importante du programme de recherche IPODD était de découvrir quelles MMP étaient actives dans les MICI et quel était leur rôle spécifique dans la maladie.

A cette fin, les chercheurs ont comparé la distribution des différentes MMP dans des intestins sains et des intestins de personnes atteintes de MICI. Ensuite ils ont analysé l'activité des gènes correspondants dans les patients.

Toutes ces études ont mené à l'identification de plusieurs MMP ayant un rôle actif dans les MICI. Les travaux nous permettent en outre d'avoir une vue globale plus précise des interactions entre les protéases et les autres acteurs inflammatoires – comme les cytokines et des facteurs de croissance – et ainsi de mieux comprendre les dernières phases du développement de la maladie.

Nouvel objectif pour les médicaments

Les chercheurs du projet IPODD ne se sont cependant pas limités au seul rôle des protéases, mais se sont également intéressés aux éventuelles stratégies pour bloquer ces enzymes dans le tractus gastro-intestinal de l'homme.

La plupart des médicaments pour les MICI disponibles aujourd'hui, fonctionnent en supprimant ou en modifiant les fonctions du système immunitaire. Malheureusement, ces traitements ont d'importants effets secondaires et s'avèrent inefficaces avec certains patients.

La nouvelle attention portée aux protéases pourrait encourager la conception de médicaments plus efficaces, car l'activation des MMP a été observée chez presque tous les patients.

Le projet IPODD s'intéresse tout particulièrement aux molécules TIMP (*Tissue Inhibitors of MetalloProteases*, en français : inhibiteurs de la protéase), connus comme inhibiteurs naturels de MMP. Les premiers résultats ont démontré que les TIMP contrebalancent l'action des MMP et ainsi peuvent contribuer à la réduction des inflammations dans des modèle de MICI en laboratoire.

A partir de ces résultats, les chercheurs s'intéressent maintenant aux préparations pouvant augmenter la production gastro-intestinale des TIMP. Ces préparations ou même les TIMP en eux-mêmes, pourraient devenir de nouveaux médicaments efficaces dans le traitement des MICI.

L'importance des microbes

Un des objectifs de l'équipe IPODD était d'analyser une autre cause de protéases : les billions de bactéries qui se sont incrustés dans l'intestin humain.

L'importance de ces micro-organismes ne peut pas être assez soulignée : de la défense immunitaire d'infections jusqu'à la digestion d'aliments, aucune fonction intestinale ne peut se passer des bactéries intestinales.

Les chercheurs IPODD ont constaté que de nombreuses MMP dans l'intestin sont effectivement produites par des bactéries et non par notre corps. En outre ils ont trouvé des indices montrant que ces bactéries créées par les protéases, pourraient contribuer au développement des MICI.

Ces résultats indiquent que les bactéries intestinales pourraient effectivement être l'une des causes de protéases MICI. Les chercheurs ont ensuite vérifié la présence d'inhibiteurs MMP naturels dans ces micro-organismes qui pourraient éventuellement être utilisés comme médicaments. Comme prévu, ils ont trouvé quelques inhibiteurs produits par des bactéries dans les intestins.

Une perspective serait donc de produire, sélectionner ou gérer des bactéries intestinales produisant ces inhibiteurs de MMP. Un jour, ces souches pourraient éventuellement remplacer l'utilisation de médicaments en proposant un traitement probiotique.

Protéases et rechutes

De nombreux patients sont conscients que des récurrences (« rechutes ») de MICI sont souvent en lien avec des événements stressants. Plusieurs études ont établi ce lien entre les nerfs, le cerveau et le système immunitaire dans le risque de rechute de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Mais les protéases ont-elles un lien direct avec les rechutes dues au stress ? Afin d'obtenir une réponse à cette question, l'équipe IPODD comprenait également des membres ayant une expérience dans la recherche d'interactions entre les nerfs et l'intestin (neurogastroentérologie). Et la réponse est : oui !

Les chercheurs ont trouvé des indices selon lesquels les MMP joueraient un rôle dans les récurrences de MICI.

Ces résultats indiquent que l'inhibition de protéase peut également réduire les effets de situations de stress sur des patients souffrant de MICI et prolonger le temps de rémission entre les rechutes.

Un regard vers le futur

Le projet de recherche IPODD a ouvert de nouvelles perspectives pour la recherche dans le domaine des MICI. Mais il soulève également de nouvelles questions, comme c'est souvent le cas dans la recherche de pointe.

Quel rôle précis revient aux protéases dans les MICI ? Pouvons-nous développer des

médicaments qui sont d'un côté des inhibiteurs de MMP et d'un autre côté, qui n'ont pas d'effets secondaires inacceptables? Pourrions-nous mettre à profit les vertus anti-inflammatoires des bactéries intestinales ?

Nous espérons que d'autres études s'inspireront des résultats du projet IPODD pour aborder ces questions.

Les chercheurs du projet IPODD émettent toutefois des réserves concernant les futures applications pour les patients.

« IPODD était un projet de recherche de fond et seuls les études successives peuvent déterminer si ces résultats peuvent éventuellement être utilisés cliniquement », explique [David Grundy](#), professeur de biomédecine à l'Université de Sheffield et coordinateur du projet IPODD. « Mais grâce à nos découvertes, la recherche dans ce domaine a fait des progrès et découvert de nouveaux chemins prometteurs ».

La liste des publications scientifiques utilisant ces données peut être consultée [ici](#).

* [Sergio Pistoï](#) est journaliste économique libéral et conseiller avec un doctorat en biologie moléculaire. Il travaille également comme conseiller de communication et responsable d'information pour des organisations de recherche et des projets de l'union européenne.

[NOTE: WILL ADD SIDEBAR/LINK to IPODD's participants and bullet points with objectives]

[NOTE: WILL ADD SIDEBAR/LINK to IPODD dissemination work]