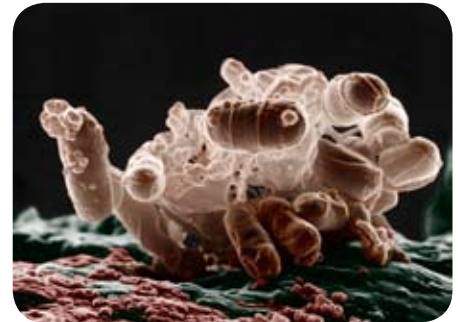


L'Initiative canadienne du microbiome

CONTEXTE

Le corps humain abrite des billions de microbes, notamment des bactéries, des virus et des protistes. Ces microbes forment le « microbiome humain » qui vit à la surface et dans les profondeurs de nombreuses parties de notre corps. On estime que le nombre de cellules microbiennes dépasse celui des cellules hôtes par un facteur d'au moins 10 et que les premières codent environ 100 fois plus d'information génétique que le génome humain. On sait aujourd'hui que les microbes jouent un rôle important dans la santé humaine : non seulement ils agissent à titre de pathogènes ou de communautés bénignes qui éloignent les pathogènes, mais ils ont aussi une incidence sur certains problèmes de santé chroniques comme les maladies gastro-intestinales, l'obésité, les maladies auto-immunes, le diabète, le cancer, l'arthrite, l'asthme et les maladies cardiovasculaires. Des chercheurs ont établi un lien entre les perturbations du microbiome normal et certaines modifications neurologiques et comportementales. Jusqu'à récemment, l'étude des microbiotes humains paraissait une tâche énorme non seulement en raison de la quantité impressionnante d'organismes qui colonisent le corps humain, mais aussi à cause des difficultés associées à l'étude de colonies de microbes, dont l'importance des interactions entre les colonies et la difficulté d'étudier les microbes dans leur environnement naturel. Cependant, avec l'arrivée de la métagénomique et d'une nouvelle génération de plateformes de séquençage, il est maintenant possible de séquencer, d'analyser et de décrire des communautés microbiennes complexes rapidement et efficacement. Ces méthodes à la fine pointe de la génomique, ainsi que les technologies bioinformatiques qui les accompagnent, ouvrent la voie à des études biologiques sur les relations complexes entre les microbes et les humains.



Escherichia coli (E. coli)



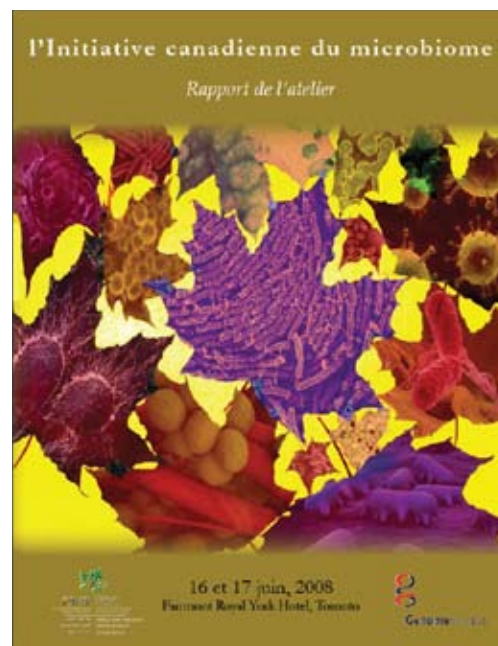
Campilobacter

Dans le cadre du Human Microbiome Project (HMP), les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis, prévoient séquencer et analyser les génomes du microbiome humain dans certaines parties du corps afin de déterminer s'il existe un groupe de microbiotes de base commun à tous les humains. En utilisant cette base de données de référence, on espère être en mesure de prédire les capacités génétiques d'espèces

inconnues en s'appuyant sur les similarités avec des gènes connus et d'évaluer le rôle de la microflore humaine en ce qui a trait à la santé et à la maladie. La majeure partie du travail de séquençage initial est entrepris dans le cadre du HMP, mais l'immense quantité de données requises nécessite une approche internationale coordonnée utilisant des techniques communes pour prélever les échantillons, extraire l'ADN et noter les données – d'où la création récente du Consortium international sur le microbiome humain (CIMH). Le Consortium coordonnera les initiatives sur le microbiome entreprises dans le monde entier, notamment aux États-Unis, en Chine, au Japon, à Singapour, en Australie et au Canada.

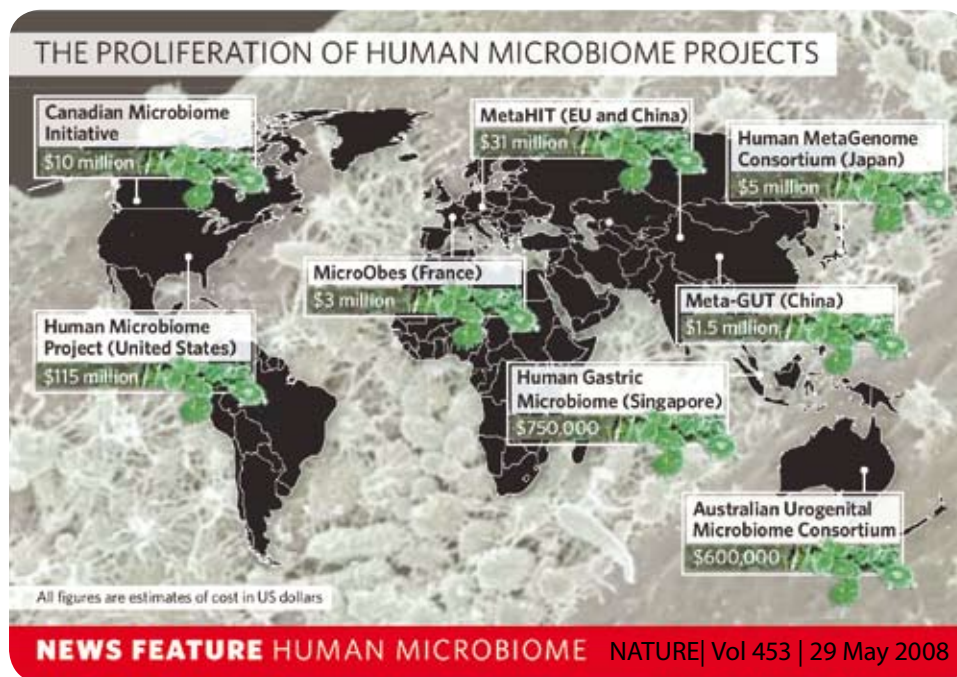
L'INITIATIVE CANADIENNE DU MICROBIOME

Le Canada est bien placé pour profiter de ces initiatives continues en raison de ses forces en recherche dans les domaines de la gastroentérologie, de la neuroimmunologie, de la virologie et des maladies infectieuses et aussi grâce à sa façon de faire de la recherche – orientée sur la collaboration – et à son système de soins de santé financé par l'État. Au nom des IRSC, l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII) a appuyé l'élaboration d'un cadre conceptuel pour la stratégie canadienne sur le microbiome et a amené les chercheurs canadiens à établir des stratégies et des priorités de recherche liées au HMP. En septembre 2007, l'IMII a lancé l'Initiative canadienne du microbiome (ICM) afin de s'aligner sur le HMP et d'aider les chercheurs canadiens à jouer un rôle déterminant dans le CIMH. En juin 2008, l'IMII et Génome Canada ont tenu conjointement un atelier sur l'Initiative canadienne du microbiome qui a regroupé les principaux chercheurs du Canada dans le domaine afin d'examiner et de mettre au point des stratégies et des priorités pour l'ICM et d'explorer des domaines de recherche dans lesquels le Canada peut apporter des contributions uniques en leur genre. L'IMII a déjà obtenu un financement important pour appuyer l'ICM et a établi de solides partenariats nationaux pour appuyer une importante présence canadienne en recherche sur le microbiome.



LE CONSORTIUM INTERNATIONAL SUR LE MICROBIOME HUMAIN

Le directeur scientifique de l'IMH représente le Canada au sein du Consortium international sur le microbiome humain (CIMH). (<http://www.nih.gov/news/health/oct2008/nhgri-16.htm>). Le CIMH s'efforcera d'abord de coordonner le travail de recherche à l'échelle internationale et de générer des données complètes et communes qui seront à la disposition des chercheurs travaillant dans le domaine. Le CIMH poursuit les buts suivants : générer des données et des protocoles communs sur le microbiome humain, coordonner les efforts internationaux pour réduire la redondance, et faciliter l'échange de résultats et de stratégies. À l'heure actuelle, les pays participants ont engagé 250 millions de dollars américains dans le CIMH; le Canada a investi 10 millions de dollars.



Les pays qui participent actuellement au CIMH sont les suivants :

- Australie: Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization
- Canada : Instituts de recherche en santé du Canada
- Chine : Microbiome et infections de l'intestin humain
- Chine : Ministère de la Science et de la Technologie
- Europe : Commission européenne
- France : Agence nationale de la recherche (INRA)
- Irlande: the DAFF/HRB elderly gut metagenomics project ELDERMET
- Japon : Consortium japonais du métagénome humain)
- Corée du Sud : Ministère de la Santé, du Bien-être et des Affaires familiales
- États-Unis : National Institutes of Health (Instituts nationaux de la santé)

SUBVENTION CATALYSEUR DE L'IMII DES IRSC POUR LA RECHERCHE SUR LE MICROBIOME HUMAIN

En juin 2008, en partenariat avec l'Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète (INMD) des IRSC, l'IMII a lancé le concours de subvention catalyseur pour la recherche sur le microbiome humain. Cette possibilité de financement offrait des subventions d'un an pouvant s'élever à 100 000 \$ pour permettre à des chercheurs canadiens de contribuer à la création de nouvelles connaissances dans le domaine du microbiome humain et à l'application de ces connaissances afin de comprendre comment les microbes dans l'organisme humain ont une incidence à la fois sur la santé et sur la maladie. Cette possibilité de financement a suscité beaucoup d'intérêt dans le milieu de la recherche; en effet, 21 demandes ont été soumises. Grâce au soutien financier de l'Institut de la santé circulatoire et respiratoire (ISCR) des IRSC, de l'Institut de la santé des femmes et des hommes (ISFH) des IRSC, de l'INMD et du Bureau de l'éthique des IRSC, les 12 chercheurs suivants, qui travaillent dans le domaine du microbiome humain, ont obtenu un financement d'un an pour commencer à former des équipes, étape initiale pour obtenir du financement additionnel à l'échelle nationale et internationale.

Chercheurs ayant reçu une subvention catalyseur de l'IMII des IRSC pour la recherche sur le microbiome humain

CP	Établissement	Titre du projet
Allen-Vercoe, Emma	Université de Guelph	Investigating the potential effects of host-derived stress hormones on the human gut microflora
Finlay, Barton	Université de la Colombie-Britannique	The Role of the Gastrointestinal Microbiota in Asthma
Holt, Rob	Centre de recherche sur le cancer de la Colombie-Britannique	Linking Infectious Agents to Cancer: A Metagenomics Approach
Hwang, David	Réseau universitaire de santé	Assessing the impact of polymicrobial pulmonary infections in cystic fibrosis via metagenomics
Kozyrskyj, Anita	Université de l'Alberta	The impact of antibiotics on intestinal microbiota of infants
Manges, Amee	Université McGill	Microbial metagenomics of the intestinal microbiota and the etiology of Clostridium difficile-associated disease in hospitalized patients
Money, Deborah	Université de la Colombie-Britannique	Metagenomic characterization of the human vaginal microbiome
Neufeld, Josh	Université de Waterloo	Establishing a complete taxonomic baseline for the human microbiome
O'Doherty, Kieran	Université de la Colombie-Britannique	Developing Ethical and Regulatory Guidelines for Research on the Human Microbiome and its Applications: Speaking to the Experts and Stakeholders
Rioux, Kevin	Université de Calgary	Characterizing the fecal microbiome and bacteria-derived volatile organic compounds in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)
Stintzi, Alain	Université d'Ottawa	Role of the gut microbiome in Pediatric Gastrointestinal Illnesses
Surette, Michael	Université de Calgary	Elusive respiratory pathogens in the oropharyngeal flora

Description de la recherche des projets financés du concours de subvention catalyseur de l'IMII des IRSC pour la recherche sur le microbiome humain

Le **Dr Holt** analyse des échantillons d'ARN prélevés aux premiers stades de développement d'une tumeur afin de déterminer s'il est possible de détecter un agent infectieux dans ces néoplasmes. Pour ce faire, il utilise une méthode de séquençage appelée *Whole Transcriptome Shotgun Sequencing*.

Le **Dr Surette** étudie les pathogènes « élusifs » de la cavité buccale et des voies respiratoires supérieures, qui sont difficiles à identifier et qui échappent à la détection par les méthodes habituelles en microbiologie clinique.

Le **Dr Hwang** tente de montrer que les poumons des patients atteints de fibrose kystique abritent des douzaines d'espèces de bactéries, et que la composition de ces communautés de bactéries dans le poumon a une incidence sur la gravité de la maladie et l'efficacité de différents traitements.

Le **Dr Neufled** établit le profil détaillé de la diversité phylogénétique de l'intestin humain et du microbiome oral en étant l'un des premiers à utiliser une nouvelle technique de séquençage à haut rendement et en mettant au point de nouveaux outils bioinformatiques pour les analyses de données subséquentes.

Le **Dr Finlay** tente de déterminer si des modifications dans le microbiote gastrointestinal résident joue un rôle dans l'apparition de maladies atopiques comme l'asthme (c'est-à-dire vérification de « l'hypothèse de l'hygiène »).

La **Dre Allen-Vercoe** étudie les effets que les hormones du stress sécrétées par l'hôte ont sur le microbiote de l'intestin humain afin de montrer que ces hormones de stress ont un effet direct sur l'équilibre de la population de la microflore intestinale.

Le **Dr Rioux** étudie les liens, jusqu'ici inexplorés, entre les changements de composition et de fonction du microbiote intestinal et la pathogenèse de la stéatose hépatique non alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease), afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour prévenir et traiter la maladie.

La **Dre Manges** étudie l'étiologie de maladies associées au *C. difficile* afin de vérifier et de comparer trois modèles différents de pathogenèse.

La **Dre Kozyrskyj** évalue l'effet de l'utilisation d'antibiotiques durant l'enfance sur la composition du microbiote intestinal afin de déterminer si cela peut être associé à l'apparition d'une maladie atopique chez les enfants.

La **Dre Money** tente de déterminer si les femmes en âge de procréer et en santé ont en commun un microbiome vaginal de base, dont les variations peuvent être clairement définies et mises en relation avec la santé et la maladie.

Le **Dr O'Doherty** entreprend de colliger les points de vue et positions de la recherche sur le microbiome humain et de faire une analyse critique de ces points de vue et positions afin de comprendre comment l'initiative sur le microbiome humain façonnera la façon dont le public percevra la santé et l'organisme humain.

Le **Dr Stintzi** effectue une analyse complète du microbiome dans le système digestif des enfants souffrant d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle la composition du microbiote de l'intestin est uniquement associée à la maladie de Crohn et/ou à la colite ulcéreuse.

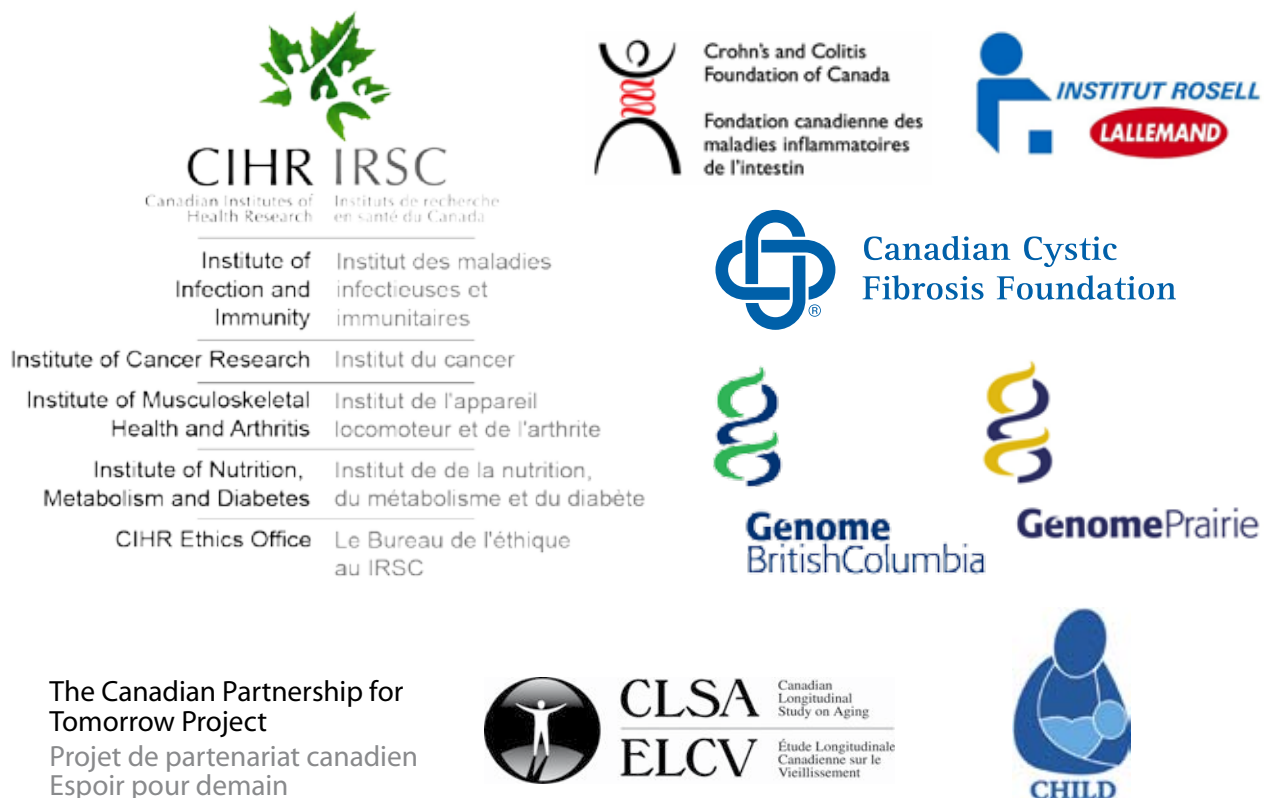
SUBVENTIONS D'ÉQUIPE ÉMERGENTE

En juillet 2009, L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC a lancé la possibilité de financement « Initiative canadienne du microbiome (ICM) – Subventions d'équipe émergente ». Cette initiative permettra à des chercheurs canadiens d'analyser et de caractériser les microbes qui colonisent l'organisme humain afin de comprendre la composition et la distribution de la flore microbienne dans différentes parties du corps, de mieux comprendre la fonction de la flore normale chez les personnes en santé et de découvrir les altérations possibles associées à des maladies chroniques. Cette possibilité de financement a pour objectif de promouvoir la formation d'équipes de recherche multidisciplinaires en permettant à des chercheurs qui travaillent dans des domaines différents, mais complémentaires, d'utiliser la base de données de recherche internationale sur le microbiome afin de comprendre et de connaître les interactions entre les microbes et l'influence de ces derniers sur la santé et la maladie chez l'être humain. .

Le montant total consacré à cette initiative est de **13, 275 millions de dollars**. Le financement pourrait être supérieur si des partenaires additionnels décident de participer.

Les lettres d'intentions sont dues le **2 novembre 2009** et le financement débutera en **septembre 2010**.

L'ICM est réalisée en partenariat avec :



SUBVENTIONS D'ÉQUIPE ÉMERGENTE

Les objectifs particuliers de cette possibilité de financement sont les suivants :

- décrire les communautés de microbes présentes dans différentes parties du corps humain chez les individus en santé, et déterminer si ces individus partagent un microbiome commun;
- étudier les interactions entre les microbes et déterminer comment des perturbations dans une partie du corps peuvent avoir un effet sur les microbes qui se trouvent ailleurs dans le corps;
- étudier le rôle des microbiotes dans la santé humaine et chercher à éclaircir les liens entre le microbiome humain et une variété de maladies et de problèmes de santé;
- établir des liens et favoriser la collaboration entre les chercheurs œuvrant dans différents domaines d'expertise : génomique, protéomique, bioinformatique, immunologie, physiologie, écologie microbienne, éthique;
- établir des liens et favoriser la collaboration entre les équipes de recherche qui étudient les microbes dans différentes régions du corps humain, par exemple bouche, intestin, voies respiratoires;
- promouvoir la recherche qui tire profit des infrastructures canadiennes existantes, comme les plateformes génomiques et bioinformatiques de grande envergure et les études de cohortes;
- mettre sur pied des équipes canadiennes concurrentielles qui pourront contribuer aux travaux du CIMH et d'autres initiatives internationales et en bénéficier;
- cerner et aborder, au sein d'équipes de recherche à part entière, les questions éthiques et juridiques rattachées à la recherche sur le microbiome et aux technologies émergentes.

Pour obtenir de l'information sur cette possibilité de financement, visitez le site :

<http://www.researchnet-recherchenet.ca/rnr16/vwOpprtntyDtls.do?prog=793&tag=1&language=F>

ou communiquez avec la

Dre Judith Bray

IRSC Institut des maladies infectieuses et immunitaires

judith.bray@cihr-irsc.gc.ca

613-954-7223