

Consortium canadien
de recherche sur le
SRAS

Rapport 2003-2005



Un cadre pour l'Équipe
canadienne de recherche
d'intervention rapide

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-cihr.gc.ca

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada (2005)
N° de cat. : MR21-59/2005F-PDF
ISBN 0-662-79545-8



Consortium canadien de recherche sur le **SRAS**

Rapport 2003-2005

Un cadre pour l'Équipe canadienne de recherche d'intervention rapide



TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	3	
SOMMAIRE	5	
INTRODUCTION	7	
Contexte historique	7	
Mandat du CCRS	7	
Organisation du CCRS	7	
RÉSULTATS	9	
Établissement de priorités de recherche	9	
Recherche subventionnée	9	
Résultats de recherche	10	
Application des connaissances dans le public	13	
Recommandations du Comité consultatif national sur le SRAS et la santé publique	13	
Création de l'Équipe canadienne de recherche d'intervention rapide	13	
Évaluation de la pertinence, de la réussite et de l'efficacité du CCRS	13	
CONCLUSIONS	14	
ANNEXES	15	
Annexe 1	Profils des membres du Groupe de gestion et contributions particulières qu'ils ont apportées au CCRS	16
Annexe 2	Sommaire des recherches effectuées par les équipes de recherche subventionnées dans le cadre de l'initiative SRAS I	20
Annexe 3	Résumé des recherches effectuées par l'équipe de recherche de l'Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS (SAVI)	26
Annexe 4	Résumé des recherches sur le SRAS effectuées par le réseau CANVAC	28
Annexe 5	Résumé des recherches sur le SRAS effectuées par le réseau PENCE	29
Annexe 6	Résumé des recherches sur le SRAS effectuées par le réseau MITACS	37
Annexe 7	Résumé des propositions des équipes de recherche subventionnées : SRAS II – État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et intervention en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluation et leçons tirées	39
Annexe 8	Publications et manuscrits sous presse, présentés ou en préparation	44
Annexe 9	Brevets accordés	50
Annexe 10	Présentations	51
Annexe 11	Couverture médiatique	64
Annexe 12	Membres de l'Équipe canadienne de recherche d'intervention rapide en septembre 2004	67
Annexe 13	Évaluation de la pertinence, de la réussite et de l'efficacité du CCRS – sommaire	68

Avant-propos



Dr Bhagirath Singh, Ph.D.
 Directeur scientifique
 Institut des maladies infectieuses
 et immunitaires

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a frappé plusieurs pays, dont le Canada, à la fin de 2002 et au début de 2003. Avant la fin de mars 2003, la maladie se propageait à Toronto, et il était des plus urgent d'établir une stratégie de recherche pour compléter d'autres actions de santé publique prises pour empêcher l'épidémie. Le milieu médical et le grand public avaient besoin de savoir : qu'est-ce qui cause le SRAS? Comment l'agent infectieux peut-il être décelé? Comment la transmission peut-elle être prévenue? Quels sont les traitements les plus efficaces pour les patients atteints du SRAS? Quand un vaccin contre le SRAS sera-t-il disponible? Les scientifiques canadiens ont eu tôt fait de répondre à ces questions, une équipe de chercheurs de Vancouver, de Winnipeg et de Toronto étant la première à établir la séquence du génome du coronavirus du SRAS humain, virus dont on sait aujourd'hui qu'il cause le SRAS. Néanmoins, cette connaissance seule ne suffisait pas pour prévenir la propagation du SRAS ou traiter les patients atteints.

L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) est intervenu en lançant une demande de propositions en vue de recherches visant à déceler le virus du SRAS, à mettre au point des traitements et à élaborer un vaccin contre le SRAS humain. Cette initiative devait compléter le travail étant effectué dans des institutions fédérales et provinciales de gouvernement. Contrairement au cycle normal de plus d'un an pour les subventions, il n'a fallu que quelques semaines pour procéder à un examen par les pairs détaillé et financer quatre propositions, ce qui allait enclencher rapidement la recherche sur le SRAS au Canada. Débloquent des fonds dans des délais aussi courts posait un problème, car les organismes subventionnaires ne disposent habituellement pas de fonds pour des programmes d'urgence. L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires a lancé la demande de propositions au départ avec 250 000 \$ pris sur sa propre subvention de développement et a rapidement établi des partenariats avec divers intervenants, si bien que les fonds mis à la disposition des chercheurs retenus ont atteint 1,7 million de dollars au total. D'autres appels de demandes en vue de recherches sur les questions sociales, comportementales et relatives à la santé publique entourant le SRAS ont été lancés par d'autres instituts des IRSC avec des partenaires et financés au début de 2004.

Afin d'élaborer un programme de recherche cohésif, les IRSC et leur Institut des maladies infectieuses et immunitaires ont joué un rôle directeur en établissant le Consortium canadien de recherche sur le SRAS (CCRS) en juin 2003. Formé de représentants de la communauté scientifique, du milieu médical et du monde des affaires, ainsi que d'organismes de financement et de santé publique, le CCRS a déterminé les lacunes et coordonné l'effort de recherche sur le SRAS. Le but de ce rapport est de fournir un résumé factuel de l'organisation et des activités du CCRS, de mettre en lumière certaines de ses réalisations et de donner un aperçu des leçons tirées et des mesures qui sont en train d'être prises pour créer un réseau permanent, modelé sur le CCRS, afin d'assurer une intervention de recherche rapide si de nouvelles éclosions de maladies devaient se produire à l'avenir.

Les chercheurs désignés et financés par le CCRS ont grandement contribué à la compréhension du SRAS. En fait, nombre des questions initialement posées par le milieu médical et le public ont maintenant des réponses. Par exemple, les résultats prometteurs d'un essai clinique de traitement pour les patients atteints du SRAS ont été annoncés, et trois vaccins potentiels ont été mis au point. Ces résultats ont été communiqués à la communauté scientifique et médicale dans des publications savantes et lors de réunions scientifiques internationales, et au grand public dans plusieurs centaines d'entrevues données aux médias par les membres du Consortium et les chercheurs sur le SRAS.

Fort heureusement, la propagation du SRAS a été enrayée au cours de l'été 2003, grâce à un colossal effort de santé publique. Nul ne sait si le SRAS réapparaîtra, mais l'éclosion de la maladie a mis en relief le besoin d'un réseau permanent pour coordonner une intervention de recherche rapide lorsque surgissent des maladies infectieuses. L'expérience du SRAS nous a enseigné qu'il est très difficile d'établir un réseau semblable au moment d'une crise de santé. L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC a donc créé l'Équipe canadienne de recherche d'intervention rapide (ERIR), qui est constituée de représentants d'organismes de santé du secteur public, d'organismes subventionnaires, de chercheurs spécialisés en maladies infectieuses, d'organismes internationaux et du secteur privé. L'équipe a pour mandat de mobiliser rapidement les milieux de la recherche en santé du Canada afin d'aborder des questions de recherche précises soulevées par de nouveaux agents infectieux de façon coordonnée et convergente.

Je tiens à remercier les IRSC pour leur appui pendant la crise de SRAS et leur soutien continu de nos initiatives. Je rends hommage au président des IRSC, le D^r Alan Bernstein, pour le flair qu'il a démontré en créant le CCRS. Je remercie également le D^r Mark Bisby et mes collègues directeurs scientifiques, et plus particulièrement les D^{rs} John Frank, Morris Barer, Bruce McManus et Phil Branton, pour leurs conseils pertinents et leur appui à l'initiative de recherche sur le SRAS.

J'ai une dette envers les membres des comités d'examen par les pairs, du Groupe de gestion et du Comité consultatif scientifique pour leurs conseils, leur dévouement et leur apport au CCRS et à ses initiatives. J'aimerais remercier le personnel de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires pour son soutien des activités du Consortium. M. Bruce Moor a apporté son concours en ce qui concerne les questions d'examen par les pairs et de financement pour les subventions de recherche sur le SRAS. Les efforts de M^{mes} Tess Laidlaw et Janet Weichel McKenzie ont été d'une valeur inestimable dans la préparation de matériel et la coordination des relations avec les médias. J'aimerais exprimer ma gratitude à M^{me} Cheryl Holden et à la D^{re} Michelle French pour la rédaction et la préparation finale de ce rapport. Merci également aux médias pour avoir aidé le CCRS à renseigner le public au sujet du SRAS. J'aimerais rendre hommage aux professionnels de la santé de première ligne pour leurs efforts inlassables, dans des conditions très difficiles, afin de fournir des soins spécialisés aux patients atteints du SRAS, ainsi que pour leur rôle dans le prélèvement d'échantillons chez les patients qui ont permis aux chercheurs de réaliser des progrès dans la compréhension et le traitement du SRAS. Enfin, j'exprime ma reconnaissance à M^{me} Carol Richardson, qui a dirigé toutes les opérations du CCRS avec le dévouement et l'efficacité qui ont rendu ce rapport possible.

SOMMAIRE

Le Consortium canadien de recherche sur le SRAS (CCRS) a été formé pour réagir rapidement et mobiliser les milieux de recherche en santé du Canada afin d'aborder de façon coordonnée et convergente des questions de recherche posées par des agents pathogènes émergents découlant spécifiquement des éclosions de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) survenues au printemps 2003.

Le CCRS doit coordonner, promouvoir et appuyer la recherche sur le SRAS au Canada dans cinq domaines particuliers : diagnostic, mise au point de vaccins, agents thérapeutiques, épidémiologie et bases de données, ainsi que santé publique et répercussions communautaires. Le Consortium s'efforcera aussi de nouer des liens et d'établir des partenariats internationaux afin de renforcer la mise en commun de l'information et de contribuer à l'amélioration de la lutte contre le SRAS et à son éradication.

Le CCRS regroupe des organismes subventionnaires, des organisations des secteurs public et privé et des chercheurs qui s'intéressent principalement au SRAS. Le Groupe de gestion du Consortium facilite la collaboration entre chercheurs et entre organismes de financement de la recherche, aux échelons national et international, afin d'éliminer le double emploi et d'encourager la synergie par les partenariats, et ce, avec la contribution du Comité consultatif scientifique (CCS).

Le CCRS a mobilisé et rationalisé l'effort de recherche canadien sur le SRAS en réunissant des partenaires financiers, en éliminant le double emploi et en établissant une interaction axée davantage sur la coopération entre les groupes de recherche. Les équipes de recherche comprenaient des cliniciens de première ligne qui pourraient utiliser les résultats de recherche pour améliorer le diagnostic et entreprendre de nouveaux essais cliniques portant sur des interventions thérapeutiques au cours des éclosions de SRAS.

Des chercheurs subventionnés par le CCRS ont identifié la cause du SRAS, en ont séquencé le génome, ont mis au point des dosages sensibles pour détecter la présence du SRAS dans des échantillons cliniques, ont défini une thérapie possible pour les patients atteints du SRAS, ont identifié les sujets infectés qui présentent le meilleur et le pire pronostic et ont mis au point des vaccins humains expérimentaux contre le SRAS. Les résultats de leur recherche ont été présentés au cours de nombreuses réunions et conférences scientifiques et sont à l'origine de 42 publications dans des revues scientifiques. Quinze autres manuscrits ont été présentés ou sont en préparation. Le nouveau savoir généré permettra aux travailleurs de la santé de protéger la santé de la population canadienne, de traiter plus efficacement les patients infectés par le SRAS si la maladie revient et de se préparer à des éclosions futures d'autres maladies infectieuses.

Le public a été tenu au courant de l'évolution du SRAS et des progrès de la recherche pendant les éclosions de SRAS grâce à de nombreuses entrevues que des membres du CCRS et des chercheurs ont données aux médias. Les membres du CCRS ont aussi fourni de l'information et formulé des recommandations au Comité consultatif national sur le SRAS et la santé publique créé en mai 2003 par l'honorable Anne McLellan, ministre de la Santé, pour « évaluer, à titre d'organe tiers indépendant, les efforts actuels et les leçons de santé publique tirées de la flambée du SRAS et étudier des approches à long terme sur la façon de mieux préparer le Canada à lutter contre les maladies infectieuses ».

En juillet 2003, la transmission du SRAS entre sujets humains a pris fin à la suite d'un effort massif de santé publique. Même si le SRAS n'est pas réapparu, à l'exception de quelques incidents contenus en Asie, il ne s'agit que d'un exemple de maladie infectieuse émergente qui a un effet indésirable sur la santé humaine. Les scientifiques sont d'avis que l'incidence du SRAS sera mineure comparativement à la pandémie attendue de grippe ou d'une autre maladie infectieuse encore inconnue.

Le Comité consultatif national sur le SRAS et la santé publique a déclaré qu'il « existe un besoin immédiat de renforcer notre système de santé publique pour ce qui est tant de la recherche que de l'infrastructure ». Le gouvernement du Canada a répondu en créant l'Agence de santé publique du Canada (ASPC). Le Comité a aussi préconisé des investissements stratégiques du secteur public dans les sciences de la santé et l'établissement d'un réseau permanent, basé dans les milieux universitaires et le secteur privé, afin d'étendre et d'approfondir la capacité de réponse en recherche. Le Comité a suggéré que le Consortium pourrait devenir un modèle de ce réseau et évoluer en une structure plus permanente de lutte contre les maladies infectieuses émergentes au Canada.

L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC a créé l'Équipe de recherche d'intervention rapide (ERIR), comité permanent chargé de définir les problèmes de santé émergents et de déterminer si le problème peut bénéficier d'une intervention rapide en recherche. Constituée de représentants d'organismes de santé gouvernementaux, de bailleurs de fonds, de chercheurs sur les maladies infectieuses, d'agences internationales et du secteur privé, l'équipe a pour mandat de mobiliser rapidement les milieux de la recherche en santé du Canada afin d'aborder des questions de recherche précises soulevées par de nouveaux agents infectieux de façon coordonnée et convergente.



INTRODUCTION

Contexte historique

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a fait son apparition comme nouvelle maladie respiratoire en Chine à la fin de 2002 et s'est propagé rapidement dans plusieurs pays, y compris le Canada, au printemps 2003. L'écllosion de SRAS a posé des défis importants au système de santé publique du monde et aux travailleurs de la santé de première ligne.

Le Consortium canadien de recherche sur le SRAS (CCRS) a été créé en juin 2003 à la suite de discussions tenues dans les milieux de la recherche en santé du Canada, des organismes subventionnaires et l'industrie. Son objectif était d'aborder de façon rapide, coordonnée et convergente des questions de recherche précises posées par le SRAS et de répondre aux besoins publics.

Mandat du CCRS

Coordonner, promouvoir et soutenir la recherche sur le SRAS au Canada dans cinq domaines particuliers : diagnostic, mise au point de vaccins, agents thérapeutiques, épidémiologie et bases de données, ainsi que santé publique et répercussions communautaires. Le Consortium s'efforce aussi de nouer des liens et d'établir des partenariats internationaux afin de renforcer le partage d'information et de contribuer à la lutte améliorée contre le SRAS et à son éradication. Le CCRS est un réseau mû par les résultats qui établit des priorités de recherche et des objectifs clairs, coordonne le financement et facilite l'intégration des projets de recherche subventionnés.

Organisation du CCRS

Le CCRS est constitué d'un Groupe de gestion, d'un Comité consultatif scientifique (CCS), d'un Comité exécutif et d'une Équipe nationale de recherche sur le SRAS (figure 1). Le D^r Alan Bernstein, président des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), a convoqué la première téléconférence des membres du Consortium et a ensuite proposé qu'on nomme à la présidence du Groupe de gestion le D^r Bhagirath Singh, directeur scientifique de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII) des IRSC.

Groupe de gestion : Le Groupe de gestion présidé par le D^r Singh facilite la collaboration entre les chercheurs et les organismes subventionnaires sur la scène tant nationale qu'internationale, élimine le double emploi et encourage les partenariats, établit des programmes de recherche nationaux, sollicite la participation de l'industrie biopharmaceutique et fournit de l'information et des conseils au Comité consultatif national fédéral sur le SRAS et la santé publique. Les membres du Groupe de gestion et leurs organisations ont financé des projets de recherche dans plusieurs domaines clés, leur ont fourni des ressources en nature importantes ou continuent à les appuyer. La figure 1 présente la liste des membres du Groupe de gestion et l'annexe 1 des profils des organisations en cause.

Comité consultatif scientifique (CCS) : Le CCS est constitué de membres des milieux de la recherche qui ont de l'expertise dans les domaines de la virologie, de la santé publique, du diagnostic, de la mise au point de vaccins et de l'immunologie (tableau 2). Le CCS doit conseiller le Groupe de gestion au sujet des forces et des faiblesses de la recherche, recommander des domaines où il faudrait pousser la recherche en lançant des demandes de propositions ou des appels de demandes, repérer des possibilités de collaboration internationale et coordonner des programmes de recherche au Canada afin d'assurer une approche intégrée globale de la recherche sur le SRAS. Au moins un tiers des membres du CCS, même s'ils connaissent les enjeux scientifiques, ne participent pas directement à des recherches sur le SRAS et ne bénéficient pas non plus du financement de la recherche distribué par le CCRS.

Une des premières réalisations du CCS a consisté à définir des domaines ou thèmes de recherche. Dans chaque domaine, on a nommé des directeurs de thème chargés de répertorier les recherches sur le SRAS menées dans le contexte de leur thème, de déterminer les forces et les faiblesses de la recherche, d'établir des priorités de recherche, de documenter les liens au Canada et sur la scène internationale et de recommander



Figure 1 : Organisation du CCRS

des aspects à développer. On a établi les thèmes de recherche suivants : diagnostic, mise au point de vaccins, agents thérapeutiques, épidémiologie et bases de données, ainsi que santé publique et répercussions communautaires.

Comité exécutif : Constitué des cinq directeurs de thème et des deux coprésidents du CCS, le Comité rend compte au CCS afin d'aider à guider la recherche scientifique sur le SRAS.

Équipe nationale de recherche sur le SRAS : L'équipe est constituée de groupes de recherche subventionnés par les membres du Consortium. Beaucoup de ces groupes ont reçu des subventions accordées par les IRSC à la suite de trois appels distincts de propositions/de demandes de recherche et ont bénéficié de l'aide financière de plusieurs membres du Consortium. Outre ces initiatives, les membres du Groupe de gestion, y compris Santé Canada, le Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies (CANVAC), le Réseau de centres d'excellence en génie protéique (PENGE) et Mathématiques des technologies de l'information et des systèmes complexes (MITACS), ont subventionné et appuyé des projets de recherche à l'intérieur de leur organisation. Grâce à des fonds reçus du gouvernement de la Colombie-Britannique, la Fondation Michael-Smith pour la recherche en santé (MSFHR) a appuyé une Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS (SAVI) afin de mettre au point un vaccin humain contre le SRAS.

RÉSULTATS

Établissement de priorités de recherche

L'expertise des membres du CCS dans les domaines de la virologie, de l'immunologie, de la santé publique et du diagnostic a joué un rôle clé dans la réussite du CCRS, tout comme leur capacité à évaluer les forces et les faiblesses de la recherche et à établir des objectifs clairs. Les directeurs de thème et d'autres membres du CCS ont présenté des tours d'horizon détaillés essentiels de la recherche en cours du Canada, ce qui était particulièrement important face à des maladies émergentes comme le SRAS, où la recherche évolue rapidement et aucun groupe ne surveille l'ensemble du financement de la recherche. Le CCS a aidé le Groupe de gestion à établir les priorités de recherche sur le SRAS.

Recherche subventionnée

La recherche a été subventionnée dans trois domaines

- À la suite de trois appels distincts de propositions/de demandes dirigés par les IRSC, les candidats retenus ont reçu du financement de plusieurs organisations du Groupe de gestion (tableau 1). Dans le cas du concours SRAS I, le Consortium a appuyé des recherches fondamentales et cliniques. Les subventions du concours SRAS II ont appuyé des recherches sur les systèmes de santé publique et de soins de santé, alors que les subventions SRAS III ont porté avant tout sur les traitements contre le SRAS. Le lancement rapide du concours SRAS I par l'IMII des IRSC a constitué une réalisation importante. Deux mois après l'écllosion de SRAS à Toronto, on avait approuvé les demandes de quatre groupes de recherche. La rapidité du lancement et le délai d'examen raccourci constituent un contraste marqué par rapport au cycle habituel de financement de subventions d'une durée de 16 mois et sont des éléments essentiels dans une réaction opportune face à des maladies infectieuses qui émergent rapidement.

Tableau 1 : Appels de propositions/de demandes sur le SRAS lancés par les membres du CCRS, domaine de recherche subventionné et partenaires financiers

Concours	Domaine de recherche	Partenaires financiers
SRAS I Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère (avril 2003) Financement : 1,7 million de dollars	Soutenir la recherche sur les causes et les conséquences du syndrome respiratoire aigu sévère.	IMII des IRSC, CANVAC, IRSC, FRSQ, Santé Canada, FOERD, Université Western Ontario
SRAS II État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et intervention en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluation et leçons tirées (septembre 2003) Financement : 1,6 million de dollars	Soutenir les projets de recherche qui étudient et analysent les interventions récentes en santé publique et en soins de santé face à l'écllosion du SRAS au Canada, dans le contexte d'une épidémie mondiale. Une attention particulière est portée aux moyens permettant de faire en sorte qu'une pratique fondée sur des preuves et des stratégies rentables de gestion des épidémies soient utilisées de façon optimale lors d'éventuelles éclosions de ce genre.	Institut des IRSC : santé publique et des populations (ISPP), services et politiques de la santé (ISPS), maladies infectieuses et immunitaires (IMII), santé circulatoire et respiratoire (ISCR), vieillissement (IV), Association pulmonaire, Santé Canada
SRAS III Subventions GlaxoSmithKline pour des projets pilotes sur les petites molécules du SRAS (octobre 2004) Financement : 750 000 \$	Appuyer des projets pilotes de recherche sur la biologie du SRAS et l'identification de petites cibles moléculaires comme agents antiviraux.	IRSC, IMII des IRSC, Programme de recherche IRSC-Rx&D, GlaxoSmithKline Inc.

- Des organismes particuliers du Groupe de gestion ont appuyé et effectué des recherches à l'intérieur de leur organisation, notamment Santé Canada, trois Réseaux de centres d'excellence (RCE) et la MSFHR, qui a reçu une subvention du gouvernement de la Colombie-Britannique sous la forme de l'Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS (SAVI) (tableau 2).

Tableau 2 : Recherche subventionnée dans des organismes particuliers du Groupe de gestion

Organisme	Sujet de la recherche
Santé Canada	Comprendre l'épidémiologie du SRAS et établir des modèles mathématiques et des simulations de la propagation de maladies infectieuses
Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies (CANVAC)	Comprendre la réponse immunitaire du patient au SRAS et mettre au point des vaccins contre le SRAS
Réseau de centres d'excellence en génie protéique (PENGE)	Établir des objectifs pour la thérapie, identifier des composés thérapeutiques contre le SRAS et mettre au point des vaccins contre le SRAS
Mathématiques des technologies de l'information et des systèmes complexes (MITACS)	Établir des modèles mathématiques et des simulations de la propagation des maladies infectieuses pour prévenir et contrôler des infections futures
MSFHR et SAVI	Mettre au point le plus rapidement possible un vaccin humain contre le SRAS

- Le Projet de collecte de matériel de patient et de base de données sur le SRAS : Les chercheurs ont énormément besoin d'avoir accès à des spécimens provenant de patients atteints du SRAS et d'une base connexe de données cliniques, épidémiologiques, de laboratoire et, le cas échéant, de données pathologiques pertinentes. Le Consortium facilite la collecte et le partage d'échantillons de patients. On a créé une banque et un registre d'échantillons de SRAS sous la direction du D^r Loeb à l'Université McMaster pour répondre à des demandes pour du sang prélevé chez des patients en convalescence. On a communiqué avec des patients infectés par le SRAS pour leur demander l'autorisation d'utiliser leurs échantillons de sang stockés pour la recherche et d'en prélever de nouveaux. Les échantillons mis en banque seront catalogués et transférés au Laboratoire national de microbiologie (LNM) à Winnipeg. On répertoriera aussi les échantillons existants de patients, que l'on garde actuellement à des centres de Toronto. Les chercheurs qui veulent avoir accès aux échantillons pour la recherche en feront la demande au LNM et y joindront une documentation complète sur l'approbation, par le comité local d'éthique, du projet proposé. Un comité consultatif scientifique du LNM évaluera le mérite de la demande de recherche et lui attribuera une priorité. Les partenaires financiers de ces initiatives comprennent l'IMII des IRSC, la MSFHR et Sanofi Pasteur Ltée.

Résultats de recherche

Des chercheurs et des cliniciens canadiens ont aidé considérablement à nous faire comprendre le SRAS. Un des premiers résultats de recherche obtenu par des cliniciens et des scientifiques canadiens de toutes les régions du pays, résultat obtenu simultanément par un autre groupe, a été l'identification du coronavirus du SRAS (CoV du SRAS), qui est la cause de la maladie. Les virus qui ressemblent à celui du SRAS produisent seulement des symptômes quasi grippaux bénins chez les êtres humains, tandis que l'infection par le CoV du SRAS peut causer des symptômes respiratoires sévères qui peuvent même être mortels chez certains sujets. Lorsqu'on a déterminé que le SRAS était causé par un virus, une équipe de collaborateurs du Centre des sciences du génome Michael-Smith, du Centre de lutte contre les maladies de la C.-B. et du LNM ont défini la séquence génomique du virus. En fait, le court délai écoulé entre l'alerte lancée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) au sujet du SRAS en mars 2003 et l'annonce qu'une équipe de recherche canadienne a publiée dans la revue *Sciences* en mai 2003, pour indiquer qu'elle avait déterminé la séquence complète du génome du virus du SRAS, est sans précédent dans l'histoire de la lutte contre les maladies infectieuses.

Le séquençage du génome du SRAS a toutefois constitué la première étape de la compréhension du virus et de la lutte contre celui-ci. Il restait plusieurs questions clés et objectifs, et des recherches subventionnées par le Consortium y ont répondu :

- mettre au point des tests sensibles pour le dépistage du virus du SRAS dans le sang et dans d'autres échantillons cliniques;
- déterminer les groupes particuliers de personnes plus vulnérables au SRAS;
- déterminer des cibles biologiques pour la mise au point des thérapies;
- mettre au point rapidement un vaccin humain contre le SRAS;
- établir des modèles mathématiques de la propagation de maladies infectieuses émergentes afin de permettre aux responsables des politiques de vérifier l'incidence de divers types d'interventions;
- déterminer les effets à long terme du CoV du SRAS sur la santé des patients et l'effet psychosocial de la maladie sur les patients, les travailleurs de la santé et les patients non infectés par le SRAS.

Nous résumons ci-dessous certains des points saillants des recherches subventionnées par le Consortium, mais une grande partie de la recherche est en cours et les résultats ne sont pas encore disponibles.

SRAS I – Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère : L'IMII des IRSC, en collaboration avec le réseau CANVAC, les IRSC, le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ), Santé Canada, le Fonds ontarien d'encouragement à la recherche-développement (FOERD) et l'Université Western Ontario, a subventionné quatre équipes de recherche pour qu'elles étudient les maladies pulmonaires sévères causées par le SRAS, mettent au point un test de diagnostic rapide, créent un vaccin et mettent au point des médicaments contre le SRAS.

Au cours de la première éclosion de SRAS, il n'existait pas de test de dépistage du virus étant donné que le CoV du SRAS était nouveau. Les équipes de chercheurs dirigées par le D^r Michel Bergeron et le D^r Loeb ont mis au point des tests sensibles pour dépister le virus dans des spécimens cliniques. Si le SRAS revient, les tests mis au point par ces équipes et d'autres encore seront essentiels pour permettre aux cliniciens de faire un diagnostic précis de la maladie.

L'équipe de chercheurs dirigée par le D^r Loeb a aussi entrepris de nombreux projets de recherche épidémiologique et clinique pour déterminer comment le SRAS s'est propagé et comment les patients luttent contre l'infection. Les travailleurs de la santé de première ligne constituaient un groupe particulièrement exposé au SRAS. On a défini plusieurs facteurs de risque qui interviennent dans la transmission du SRAS des patients aux travailleurs de la santé, y compris le fait qu'ils passent plus de temps dans la chambre des patients, la proximité des voies aériennes du patient et le manque de masques. Ces renseignements joueront un rôle crucial pour protéger les travailleurs de la santé à l'avenir.

Comme le SRAS est causé par un virus, les antibiotiques n'aident pas à traiter la maladie, et l'on connaît peu de traitements efficaces. La D^{re} Eleanor Fish, de l'équipe du D^r James Dennis, a mis au point un traitement thérapeutique possible contre le SRAS qui, lorsqu'il a été testé, a amélioré l'état de santé des patients. Le groupe collabore avec celui du Programme mondial concernant la grippe pour concevoir des protocoles de traitement qui pourraient servir au cours d'une éclosion future de SRAS ou de grippe.

Le groupe de recherche de la D^{re} Danuta Skowronski faisait partie d'une initiative d'envergure qui devait mettre au point rapidement un vaccin humain contre le SRAS. Nous décrivons dans la prochaine section les progrès réalisés dans la mise au point de vaccins expérimentaux. L'équipe a aussi mis au point des tests de diagnostic, y compris des dosages PCR et par neutralisation sérologique, qu'elle a partagés avec d'autres organismes nationaux et internationaux et qui ont servi à évaluer le vaccin chez des animaux. On a aussi utilisé le dosage par neutralisation au cours d'un examen auquel on a soumis plus de 400 travailleurs de la santé qui s'occupaient de patients atteints du SRAS afin d'étudier la possibilité d'une propagation plus répandue en Colombie-Britannique. L'équipe a aussi mis au point des modèles mathématiques afin d'aider à expliquer l'expérience différente du SRAS vécue à Toronto et Vancouver. Les résultats mettent en évidence l'importance critique de la réponse au premier patient pour déterminer la probabilité d'une épidémie.

L'annexe 2 présente les candidats principaux retenus et des résumés des progrès réalisés par le groupe en cause.

SAVI – Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS : La vaccination protège très efficacement contre les maladies infectieuses. Par contre, il faut habituellement des années pour mettre au point un nouveau vaccin. L'équipe de recherche de l'Initiative SAVI, dirigée par les D^{rs} Brett Finlay et Robert Brunham, a adopté des techniques de gestion d'urgence et une réponse rapide et coordonnée sur le plan de la recherche pour mettre au point rapidement un vaccin contre le SRAS. L'équipe a produit trois types de préparations vaccinales qu'elle a testées sur des animaux. Même si le nombre de cas de SRAS a été faible en 2004, ces vaccins seront disponibles pour des essais cliniques sur des sujets humains si une épidémie majeure de la maladie se répète. On s'attend à ce que le vaccin présente des avantages importants chez les sujets à risque élevé comme les travailleurs de la santé, les employés des compagnies aériennes et les personnes à risque parce qu'elles sont exposées à des patients infectés. La démarche suivie par l'initiative SAVI peut se révéler très efficace lorsqu'on l'applique comme il se doit à de nouvelles maladies infectieuses. L'annexe 3 résume en détail le travail de l'initiative SAVI.

CANVAC : Il est crucial de connaître les réponses immunitaires humaines à l'infection par le SRAS pour mettre au point des vaccins efficaces contre le SRAS et aussi pour repérer les sujets qui risquent le plus d'avoir la maladie. L'équipe de recherche du réseau CANVAC a défini, chez des sujets infectés, les réponses immunitaires de ceux ayant un pronostic favorable. L'équipe a aussi déterminé des parties du virus du SRAS auxquelles ont réagi des cellules immunitaires de patients. Ces sites représentent de bons choix pour l'utilisation de vaccins contre le SRAS. L'équipe CANVAC a aussi mis au point des préparations vaccinales dont elle fait actuellement l'essai sur des animaux. Ont collaboré avec l'initiative CANVAC des entreprises comme BD Biosciences, Beckman Coulter Inc., Berne Biotech Ltd. et TransGene. L'annexe 4 contient un sommaire détaillé des résultats de recherche du réseau CANVAC.

PENCE : Les scientifiques du réseau PENCE ont participé et participent toujours à plusieurs projets consistant à produire et à étudier des protéines clés du SRAS qui permettent au virus d'infecter des cellules ou de se propager; ils identifient également les molécules qui inhibent la fonction de ces protéines. Ces molécules inhibitrices sont très prometteuses comme composés thérapeutiques pour prévenir l'infection par le SRAS ou pour traiter la maladie. L'annexe 5 contient des résumés détaillés des travaux des chercheurs du réseau PENCE.

MITACS : L'équipe MITACS a concentré son attention sur la modélisation et l'analyse des maladies transmissibles en collaborant avec des chercheurs de nombreuses disciplines et a bénéficié de l'appui et de la participation solides de Santé Canada. Le réseau a notamment réussi à mettre au point un modèle de la dynamique de la transmission du SRAS et a établi une comparaison qualitative des expériences dans toutes les principales régions touchées par le SRAS. Le modèle indique qu'une réaction rapide, sous forme de protocole plus rigoureux de lutte contre l'infection dans les hôpitaux, constitue la stratégie la plus efficace pour confiner à court terme une épidémie comme le SRAS. L'annexe 6 présente un résumé de cette recherche.

SRAS II— État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et intervention en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluation et leçons tirées : Les IRSC, l'Association pulmonaire et Santé Canada ont lancé cet appel de demandes portant sur des recherches qui visent à étudier et à analyser l'état de préparation du système de santé publique et de soins de santé, ainsi que la réponse du Canada au SRAS. Les objectifs comprennent la détermination, l'analyse et l'étude de l'incidence et des autres conséquences de l'épidémie de SRAS sur les plans social, éthique, psychologique et économique. Grâce aux connaissances acquises, les prestataires de soins de santé et les intervenants en santé publique seront en mesure de réagir de façon optimale aux prochains cas de la maladie et à des épidémies semblables à l'avenir. L'annexe 7 contient une liste des chercheurs principaux retenus et de leurs propositions de recherche. La recherche est en cours, et l'on n'a encore aucun résultat à signaler.

SRAS III — Initiative de subventions GlaxoSmithKline pour des projets pilotes sur les petites molécules du SRAS : Cette initiative vise à appuyer des projets pilotes dans le domaine de la biologie du CoV du SRAS et de l'identification de petites molécules cibles comme agents antirétroviraux. On a reçu des demandes, et les subventions seront accordées en mars 2005.

Application des connaissances dans le public

Le public a été tenu au courant de l'évolution du SRAS et des progrès de la recherche pendant les éclosions de SRAS par les nombreuses entrevues dans les médias données par des membres du CCRS, y compris le D^r Singh, président du Groupe de gestion, le D^r Donald Low, coprésident du CCS, d'autres membres du CCS et des chercheurs qui s'attaquaient au SRAS. Des membres du Consortium ont été des personnes-ressources clés pour les chercheurs intéressés et ont représenté le CCRS à diverses réunions nationales et internationales. Les équipes de recherche regroupaient des cliniciens de première ligne qui pouvaient utiliser les résultats de recherche afin d'améliorer le diagnostic et d'entreprendre de nouvelles études cliniques portant sur des interventions thérapeutiques pendant les éclosions de SRAS.

Les membres du CCRS ont aussi fourni de l'information et présenté des recommandations au Comité consultatif national sur le SRAS et la santé publique, créé en mai 2003 par l'honorable Anne McLellan, ministre de la Santé, pour « évaluer – à titre d'organe tiers indépendant – les efforts actuels et les leçons de santé publique tirées de la flambée du SRAS et étudier des approches à long terme sur la façon de mieux préparer le Canada à lutter contre d'éventuelles maladies infectieuses ».

Recommandations du Comité consultatif national sur le SRAS et la santé publique

Dans son rapport, le Comité consultatif national sur le SRAS et la santé publique a affirmé qu'il fallait immédiatement « renforcer le système de santé publique du Canada sur les plans de la recherche et de l'infrastructure ». Le Comité a préconisé la création d'une agence de la santé publique au Canada, des investissements stratégiques dans les activités scientifiques du gouvernement dans le domaine de la santé publique et la création d'un réseau permanent, basé dans les milieux universitaires et le secteur privé, afin d'étendre et d'approfondir la capacité de réponse en recherche sur les maladies infectieuses. Le Comité a suggéré que le réseau créé par le Consortium devienne un modèle et une structure plus permanente de lutte contre les nouvelles maladies infectieuses émergentes au Canada.

Création de l'Équipe canadienne de recherche d'intervention rapide

Les récentes éclosions de SRAS et les préoccupations soulevées par la possibilité de voir la grippe aviaire se propager aux populations humaines mettent en évidence le besoin d'un réseau permanent qui pourrait émaner du modèle créé par le Consortium afin de mobiliser rapidement les milieux de la recherche en santé du Canada pour s'attaquer à des problèmes de recherche précis posés par des agents pathogènes émergents. Face à ce besoin et en consultation avec les milieux de la santé du Canada, des organismes subventionnaires et de l'industrie, l'IMII des IRSC a créé l'Équipe canadienne de recherche d'intervention rapide (ERIR), qui est chargée de repérer les problèmes de santé émergents et de déterminer si une recherche d'intervention rapide peut être avantageuse.

Comité directeur permanent qui s'intéresse principalement à la recherche sur les maladies infectieuses, l'ERIR est présidée par le D^r Singh, directeur scientifique de l'IMII des IRSC. L'équipe est constituée de scientifiques de premier plan provenant d'un vaste éventail de disciplines de la recherche en santé qui ont l'expertise nécessaire pour formuler rapidement des recommandations et produire des connaissances nouvelles concernant la recherche et les produits nécessaires pour protéger la santé de la population mondiale face à des maladies infectieuses émergentes réelles ou éventuelles. Afin de s'assurer que l'expertise et les connaissances nécessaires sont disponibles, le Comité comprend des représentants de multiples instituts des IRSC, de Santé Canada, de l'Agence canadienne d'inspection des aliments, de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), des médecins-hygiénistes, des chercheurs spécialisés en maladies infectieuses, des représentants du secteur privé, des ministères provinciaux de la Santé et d'organismes internationaux du secteur de la santé (annexe 12).

Évaluation de la pertinence, de la réussite et de l'efficacité du CCRS

L'évaluation commandée par le Groupe de gestion visait à déterminer l'efficacité, l'efficacité et la pertinence globales du Consortium et à présenter à ce dernier des recommandations sur des façons possibles d'améliorer son rendement. L'évaluation a porté avant tout sur le rendement du Consortium dans trois fonctions de coordination clés : établissement des priorités de recherche sur le SRAS, coordination du financement de la

recherche entre les partenaires financiers et harmonisation avec les activités internationales, ainsi que facilitation de l'intégration des résultats de recherche. L'évaluation servira à élaborer des structures futures comme l'ERIR afin de coordonner les réponses des milieux de la recherche à des maladies infectieuses nouvelles et émergentes.

L'évaluation a été confiée par contrat à la D^{re} Natalie Kishchuk, de Natalie Kishchuk Applied Research and Evaluation Inc. Le rapport d'évaluation résume les résultats portant sur les questions clés, met en évidence les problèmes et recommande des améliorations. Les intervenants s'entendent généralement pour dire que de nombreuses leçons utiles ont été tirées de l'expérience du SRAS et de celle du CCRS et qu'il y aurait lieu de s'en servir pour créer une capacité d'intervention permanente en cas de menaces futures pour la santé. Voici quelques-unes des principales leçons tirées : le milieu canadien de recherche en santé est prêt et apte à se mobiliser pour que les différents secteurs et établissement travaillent en partenariat et en collaboration, et il y a lieu de créer un organe de coordination national permanent pour coordonner une intervention de recherche rapide lorsque de nouvelles maladies infectieuses surgissent.

L'annexe 13 contient un résumé du rapport d'évaluation.

CONCLUSIONS

En juillet 2003, on a enrayé la transmission du SRAS chez les êtres humains grâce à un effort massif en santé publique. Le SRAS n'est heureusement pas réapparu, à l'exception de quelques incidents confinés en Asie, mais il est probable que les éclosions mondiales de nouvelles maladies infectieuses se poursuivront à l'avenir, surtout étant donné la mondialisation et les pratiques d'agriculture intensive. Beaucoup de scientifiques prédisent que l'incidence du SRAS sera mineure comparativement à la pandémie attendue de grippe ou d'autres maladies infectieuses encore inconnues. À de nombreux égards, l'éclosion de SRAS a mis à l'épreuve la capacité des milieux de recherche et du système de santé publique du Canada à réagir rapidement à une crise causée par une maladie infectieuse. Les milieux de la recherche ont réagi en créant le CCRS afin de déterminer les priorités de recherche et d'obtenir du financement. Des chercheurs subventionnés par le CCRS ont réalisé des découvertes clés qui protégeront la santé des Canadiens et aideront à traiter les patients infectés par le SRAS si le SRAS revient. Ces chercheurs ont trouvé la cause du SRAS, en ont séquencé le génome, ont mis au point des dosages sensibles pour dépister la présence du SRAS dans des échantillons cliniques, ont déterminé une thérapie possible pour des patients atteints du SRAS, ont identifié les sujets infectés qui présentaient le meilleur pronostic et ont mis au point des vaccins humains expérimentaux contre le SRAS. Les résultats des recherches ont été présentés au cours de nombreuses conférences scientifiques, publiés dans plusieurs revues scientifiques et diffusés au public au cours de centaines d'entrevues réalisées avec les médias.

Le Comité consultatif national sur le SRAS et la santé publique a demandé qu'on établisse une agence de la santé publique au Canada, qu'on effectue des investissements stratégiques dans les activités scientifiques gouvernementales en santé publique et qu'on établisse un réseau permanent, basé dans les milieux universitaires et dans le secteur privé, pour étendre et approfondir la capacité de réponse en recherche sur les maladies infectieuses. Le gouvernement du Canada a réagi en créant l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Pour établir un réseau permanent chargé de repérer des problèmes de santé émergents et d'évaluer si le problème peut bénéficier d'une recherche d'intervention rapide, l'IMII des IRSC a créé l'ERIR, qui est constituée de représentants d'organismes de santé du secteur public, d'organismes subventionnaires, de chercheurs spécialisés en maladies infectieuses, d'organismes internationaux et du secteur privé. L'ASPC et l'ERIR amélioreront considérablement la réponse en recherche et en santé publique face à de futures éclosions de maladies infectieuses.

ANNEXE 1 :

PROFILS DES MEMBRES DU GROUPE DE GESTION ET CONTRIBUTIONS PARTICULIÈRES QU'ILS ONT APPORTÉES AU CCRS

Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

Les Instituts de recherche en santé du Canada sont l'organisme de recherche en santé du gouvernement du Canada. Ils ont pour mission d'exceller selon les normes internationales reconnues d'excellence scientifique, dans la création de nouvelles connaissances et leur application en vue d'améliorer la santé de la population canadienne, d'offrir de meilleurs produits et services de santé et de renforcer le système de santé au Canada. Au début des éclosons de SRAS au Canada, le D^r Alan Bernstein, président des IRSC, a aidé à réunir des organismes subventionnaires et des organisations des secteurs public et privé pour créer le Consortium et mettre sur pied des recherches d'intervention rapide répondant aux besoins du public. Les IRSC et leurs instituts ont aussi fourni des fonds pour appuyer les initiatives SRAS I « Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère », SRAS II « État de préparation du système de santé et de santé publique et intervention en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère : Évaluations et leçons tirées » et SRAS III « Subventions GlaxoSmithKline pour des projets pilotes sur les petites molécules du SRAS ».

Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC : L'un des 13 instituts des IRSC, l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII) aspire à établir un rôle de premier plan, des priorités et des programmes nationaux qui encouragent la recherche innovatrice visant à réduire le fardeau mondial des maladies immunitaires et infectieuses et à améliorer la qualité de vie. L'IMII des IRSC a apporté plusieurs contributions clés au CCRS. Le D^r Bhagirath Singh, directeur scientifique de l'Institut, a joué un rôle dans la création et la direction du Consortium à titre de président du Groupe de gestion du CCRS. Les membres du personnel de l'Institut ont fourni l'appui en secrétariat nécessaire aux activités du Consortium. L'IMII des IRSC a été le champion de l'initiative SRAS I « Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère » lancée rapidement et a fourni des fonds pour accorder des subventions. L'Institut a aussi fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS II « État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et interventions en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluations et leçons tirées », l'initiative SRAS III « Subventions GlaxoSmithKline pour des projets pilotes sur les petites molécules du SRAS » et le Projet de collecte de matériel de patients et de base de données sur le SRAS.

Institut de la santé publique et des populations des IRSC : L'un des 13 instituts des IRSC, l'Institut de la santé publique et des populations appuie la recherche axée sur les relations complexes qui influent sur la santé ainsi que son application en vue d'améliorer la santé de la personne, des collectivités et des populations mondiales. L'ISPP a fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS II « État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et interventions en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluations et leçons tirées ».

Institut des services et des politiques de la santé des IRSC : L'un des 13 instituts des IRSC, l'Institut des services et des politiques de la santé (ISPS) s'engage à appuyer des initiatives en matière de recherche innovatrice, de renforcement des capacités et d'application des connaissances conçues pour améliorer l'organisation, la réglementation, la gestion, le financement, le paiement, l'utilisation et la prestation des services de soins de santé, dans le but d'améliorer la santé et la qualité de vie de toute la population canadienne. L'ISPS a fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS II « État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et interventions en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluations et leçons tirées ».

Institut de la santé circulatoire et respiratoire des IRSC

L'un des 13 instituts des IRSC, l'Institut de la santé circulatoire et respiratoire (ISCR) appuie la recherche axée sur les causes, la prévention, le dépistage, le diagnostic, le traitement, les systèmes de soutien et les soins palliatifs relativement à un large éventail de conditions associées aux maladies du cœur, des poumons, du cerveau (AVC), du sang, des vaisseaux sanguins, du sommeil et à la réanimation. L'ISCR a fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS II « État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et interventions en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluations et leçons tirées ».

Santé Canada

Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé. Santé Canada entreprend un certain nombre d'activités relatives aux maladies infectieuses comme le SRAS, notamment la surveillance, la recherche, les causes, le contrôle, la santé publique et la prévention. En collaboration avec des experts, Santé Canada élabore des lignes directrices et fait des recommandations sur les maladies infectieuses, en plus d'assurer l'investigation de maladies d'importance provinciale et nationale. Dans le cas du SRAS, une équipe de professionnels de Santé Canada a collaboré avec des partenaires pour aider à prendre en charge la maladie et la contrôler.

Santé Canada, et plus précisément l'équipe du Laboratoire national de microbiologie et les membres du personnel du service d'épidémiologie et de lutte contre les infections, a joué un rôle crucial dans la lutte contre la crise du SRAS. Des chercheurs ont réagi rapidement pour déterminer la cause du SRAS et pour séquencer le génome du virus du SRAS en collaboration avec des scientifiques du Centre des sciences du génome de l'Agence du cancer de la Colombie-Britannique (ACCB). Santé Canada a aussi fourni des fonds pour appuyer les initiatives SRAS I « Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère » et SRAS II « État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et interventions en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluations et leçons tirées ». Santé Canada a appuyé cette recherche non seulement parce que le ministère est déterminé à améliorer la santé de la population canadienne et à promouvoir la prévention des maladies, mais aussi parce qu'il est convaincu que cette démarche aurait des répercussions sur l'élaboration de mesures de prévention des infections et que les résultats escomptés produiront des retombées à long terme pour la population canadienne et ses voisins du monde et allégera les pressions qui s'exercent sur le système de santé.

Fonds ontarien d'encouragement à la recherche-développement (FOERD)

Créé en 1997 par le gouvernement de l'Ontario, le Fonds ontarien d'encouragement à la recherche-développement (FOERD) favorise la recherche de calibre mondial qui intéresse le secteur privé, de même que la collaboration entre le secteur privé et les établissements de recherche; il recrute les meilleurs chercheurs et les incite à rester en Ontario; il permet aux jeunes scientifiques talentueux d'approfondir leurs intérêts en recherche; il aide en outre les établissements de recherche de l'Ontario à développer leur capacité en R-D pour qu'ils puissent se procurer du financement d'autres sources. Par l'intermédiaire du Fonds d'encouragement, la province a consacré plus de 475 millions de dollars à 113 projets de recherche. Des partenaires du secteur privé et d'établissements de recherche investissent en outre plus de 1,2 milliard de dollars, ce qui porte à presque 1,7 milliard la valeur totale des projets de recherche subventionnés par le Fonds d'encouragement. Compte tenu de l'incidence du SRAS en Ontario et du rôle que des entreprises de l'Ontario pourraient jouer pour lutter contre la menace posée par cette maladie infectieuse et d'autres encore, le FOERD souhaitait vivement appuyer le CCRS et les recherches qu'il coordonnait. Le FOERD a fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS I « Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère ».

Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ)

Le Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) est un organisme public à but non lucratif relevant du ministère de la Recherche, de la Science et de la Technologie (MRST). Le FRSQ travaille en étroite

collaboration avec le Fonds québécois de la recherche sur la nature et les technologies et le Fonds québécois de la recherche sur la société et la culture. Cette synergie entre les trois fonds se réalise en concertation par les travaux du Comité permanent des présidents-directeurs généraux des trois fonds de recherche du Québec. Le FRSQ a fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS I « Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère ».

Fondation Michael-Smith pour la recherche en santé (MSFHR)

La Fondation Michael-Smith pour la recherche en santé (MSFHR) a été créée par le gouvernement de la Colombie-Britannique en vue de renforcer le milieu de la recherche en santé de la province. En plus d'être le principal organisme de financement de la province pour des chercheurs en santé de tous les domaines, la Fondation joue un rôle de catalyseur et de leader grâce au travail réalisé avec d'autres organismes et régions en vue d'augmenter la capacité de la Colombie-Britannique à progresser et à tirer profit de la recherche en santé. Le gouvernement de la Colombie-Britannique a renforcé le rôle de leader de la province en demandant à la Fondation d'assurer la gestion financière et d'exploiter l'investissement de 2,6 millions de dollars annoncé par le premier ministre Gordon Campbell dans le but d'accélérer le développement d'un vaccin contre le SRAS. Cet effort de recherche national et international est appelé SAVI (Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS) et est dirigé par le D^r Brett Finlay, directeur scientifique (Université de la Colombie-Britannique) et par le D^r Robert Brunham, directeur associé (Centre de lutte contre les maladies de la C.-B.). La Fondation fournit aussi des fonds pour appuyer le Projet de collecte de matériel de patients et de base de données sur le SRAS.

Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies (CANVAC)

Le Réseau canadien pour l'élaboration de vaccins et d'immunothérapies (CANVAC) constitue un réseau unique regroupant près de 74 chercheurs canadiens de grande renommée qui se spécialisent dans les domaines de l'immunologie, de la virologie et de la biologie moléculaire. Provenant de 25 universités et instituts de recherche affiliés, ces chercheurs travaillent en collaboration avec 22 entreprises partenaires ainsi que des ministères et des organismes gouvernementaux et plusieurs groupes de patients et de consommateurs en vue de l'élaboration de vaccins sécuritaires et efficaces pour les Canadiens et d'autres citoyens à l'échelle mondiale. Ses activités sont axées sur le cancer et les infections virales extrêmement graves, dont celles causées par le virus du VIH et de l'hépatite C. Le réseau CANVAC a appuyé des recherches à l'intérieur de sa propre organisation et a aussi fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS I « Réponse de l'hôte au syndrome respiratoire aigu sévère ».

Réseau canadien de génie protéique (PENGE)

Créé en 1990 dans le cadre du programme des RCE, le Réseau canadien de génie protéique (PENGE) réunit plus de 100 chercheurs de pointe de 20 universités et établissements canadiens dans des projets concertés de génie protéique et de recherche en protéomique. L'expertise variée des génématiciens, des biochimistes des protéines, des physiciens, des chimistes, des biologistes cellulaires et des ingénieurs lui permet d'agir en tant que catalyseur d'innovations scientifiques en profondeur, facilitateur de la création de nouvelles technologies et promoteur de la conception de produits protéiques et de services concurrentiels. Le réseau PENGE a engagé 300 000 \$ dans une série de projets réalisés par des chercheurs de son réseau et qui visaient à mettre au point rapidement des agents thérapeutiques contre le SRAS. Cette initiative a été financée dans les six semaines suivant l'annonce du séquençage du génome du SRAS.

Mathématiques des technologies de l'information et des systèmes complexes (MITACS)

Créé en 1999, le réseau Mathématiques des technologies de l'information et des systèmes complexes (MITACS) est l'un des 20 réseaux canadiens de centres excellence (RCE) financés par le fédéral. La recherche menée dans le réseau MITACS vise cinq secteurs clés de l'économie : biomédecine et santé, environnement et ressources naturelles, traitement de l'information, risque et finance ainsi que réseaux de communication et sécurité. Le réseau MITACS regroupe 36 universités canadiennes, 317 chercheurs,

455 stagiaires et 145 organisations partenaires. Dans le contexte du thème biomédecine et santé du réseau MITACS, la modélisation des épidémies constitue un centre d'intérêt important en raison de la préoccupation mondiale soulevée par les maladies transmissibles et parce que le SRAS, le virus du Nil occidental, l'ESB et la grippe aviaire ont tous déclenché récemment des alarmes généralisées. Les modèles épidémiologiques sont des outils très importants pour faire face à ces menaces puisqu'ils éclairent les politiques publiques.

Lorsque la crise du SRAS a frappé, le réseau MITACS a mis sur pied une équipe de mathématiciens, de statisticiens, de virologues, d'épidémiologistes et de cliniciens en partenariat avec Santé Canada pour créer des modèles de la maladie. En septembre 2003, le réseau MITACS, l'Institut des études mathématiques du Pacifique (PIMS) et Santé Canada ont organisé une Conférence internationale sur le SRAS à la Station de recherche internationale de Banff où des chercheurs canadiens se sont joints à des experts du Centre américain du contrôle des maladies, de la Grande-Bretagne, de l'Australie et de Taiwan pour tracer un futur plan stratégique de recherche. En juin 2004, le réseau MITACS, l'Institut de recherche en sciences mathématiques (IRSM) et l'institut PIMS ont parrainé un programme spécial sur la modélisation mathématique des maladies infectieuses constitué d'un camp d'été international et d'un atelier. Le réseau MITACS a aussi financé des projets de recherche internes.

GlaxoSmithKline

À titre de géant mondial voué à la recherche dans le domaine des médicaments et des soins de santé, GlaxoSmithKline Inc. est résolue à améliorer la qualité de la vie en aidant les gens à être plus actifs, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps. Au Canada, GlaxoSmithKline emploie environ 1 800 personnes et est l'une des 25 entreprises qui investissent le plus dans la recherche et le développement au Canada, consacrant à ce secteur plus de 100 millions de dollars par année. La société consacre aussi annuellement plus de 7,5 millions de dollars à des organismes de bienfaisance, ce qui en fait l'une des dix sociétés canadiennes les plus généreuses à cet effet et est reconnue comme l'un des 50 meilleurs employeurs au Canada. GlaxoSmithKline a fourni du financement pour appuyer l'Initiative SRAS III « Subventions GlaxoSmithKline pour des projets pilotes sur des petites molécules du SRAS » lancée par l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC, ainsi que le Programme de recherche IRSC-Rx&D.

Sanofi Pasteur Limitée

Au Canada, Sanofi Pasteur Limitée est le principal fabricant de vaccins : la société fabrique et distribue 30 vaccins et agents immunothérapeutiques qui protègent contre 17 maladies infectieuses et maladies courantes. Depuis presque 90 ans, Sanofi Pasteur Limitée protège la population canadienne contre les maladies évitables. Sanofi Pasteur Limitée fournit des fonds pour appuyer le Projet de collecte de matériel de patients et de base de données sur le SRAS.

Association pulmonaire du Canada

La mission de l'Association pulmonaire est de mener des initiatives en santé pulmonaire à l'échelle nationale et internationale qui permettent de prévenir les maladies pulmonaires, d'aider les gens à gérer la maladie pulmonaire et de promouvoir la santé pulmonaire. Partenariat unique entre dix associations pulmonaires provinciales d'un océan à l'autre, l'Association pulmonaire du Canada intervient en vue de renforcer le travail des associations provinciales en soutenant la recherche, en défendant l'amélioration de la santé pulmonaire, en favorisant les communications et en assurant la coordination de services. L'Association doit notamment fournir au public de l'information exacte et crédible pour répondre aux problèmes émergents de santé pulmonaire comme le SRAS. En collaboration avec l'Association pulmonaire du Québec, l'Association pulmonaire du Canada a fourni des fonds pour appuyer l'initiative SRAS II « État de préparation du système de soins de santé et de santé publique et interventions en cas d'apparition du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : Évaluations et leçons tirées ».

ANNEXE 2 :

SOMMAIRE DES RECHERCHES EFFECTUÉES PAR LES ÉQUIPES DE RECHERCHE SUBVENTIONNÉES DANS LE CADRE DE L'INITIATIVE SRAS I

Accroître notre compréhension du syndrome respiratoire aigu sévère grâce au Réseau canadien de recherche sur le SRAS

Chercheur principal-chef d'équipe : D^r Mark Loeb, Université McMaster

Chefs de projet :

D^r David Earn, Département de mathématiques et de statistiques, Université McMaster

D^r David Kelvin, Produits thérapeutiques expérimentaux, Institut général de recherche de Toronto, Réseau de recherche universitaire

D^r Gary Levy, Programme de transplantations multiples, Hôpital général de Toronto, Réseau de recherche universitaire

D^r Donald Low, Département de microbiologie, Hôpital Mount Sinai

D^{re} Marie Louie, Département de microbiologie, Centre des sciences de la santé Sunnybrook et Women's College

D^{re} Allison McGeer, Division de microbiologie, Hôpital Mount Sinai

D^{re} Susan Richardson, Division de microbiologie, Hôpital pour enfants de Toronto

Thème diagnostic

Les grands objectifs du groupe du diagnostic comprennent la mise au point et l'optimisation de tests de diagnostic du CoV du SRAS, ainsi que l'étude de la variabilité génétique du virus durant l'éclosion de Toronto. Les études ont révélé que les méthodes d'extraction jouent un rôle clé dans l'amélioration de la sensibilité. On a déterminé les méthodes d'extraction et de dosage PCR qui sont les plus sensibles à la détection. On est en train d'évaluer la sensibilité et la spécificité à différents moments cliniques. Pour le dosage sérologique, l'équipe a étudié la spécificité de 12 dosages différents à six laboratoires en utilisant 32 échantillons de sérum. Des études en cours visent à déterminer la sensibilité et la spécificité relatives des meilleurs dosages au moyen de 300 à 500 échantillons de sérum provenant de patients atteints du SRAS, de témoins et de patients qui avaient une pneumonie atypique datant d'avant l'arrivée du SRAS. Cette recherche établira des normes diagnostiques qui joueront un rôle crucial dans la détection et le confinement du SRAS au cours d'éclosions futures de cette maladie sur la scène locale et mondiale. Les résultats de recherche ont été diffusés et continueront de l'être au cours de conférences médicales nationales et internationales. Les travaux sur le dernier objectif (variabilité génétique) viennent de commencer. Le travail de ce collectif tend vers d'autres initiatives de financement qui visent avant tout à améliorer le diagnostic des infections respiratoires dans l'ensemble. Un projet pilote lancé par des membres du groupe a démontré qu'au cours d'éclosions d'infections respiratoires, on pose un diagnostic étiologique dans environ 50 % des cas seulement. Dans le contexte de travaux en cours, on utilise l'expertise acquise pendant l'étude afin d'améliorer la détection (c.-à-d. au niveau moléculaire) des virus de la grippe et d'autres virus respiratoires comme les coronavirus humains autres que celui du SRAS, le virus syncytial respiratoire, le métapneumovirus humain, les virus parainfluenza et les rhinovirus, outre des agents bactériens de la pneumonie comme *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. La capacité de

diagnostiquer rapidement et avec fiabilité la cause d'infections respiratoires dans presque 100 % des cas entraînera des avantages importants sur les plans de la lutte contre l'infection, de la prise en charge des patients, des traitements et des résultats.

Thème clinique

Objectifs : 1) décrire l'évolution clinique des patients chez lesquels on a diagnostiqué la présence probable et soupçonnée du SRAS, 2) déterminer les prédictors de la gravité de la maladie et de son issue, 3) évaluer l'efficacité des stéroïdes systémiques ou de la ribavirine dans le traitement du SRAS, 4) déterminer les facteurs pronostiques qui prédisent l'issue clinique du SRAS, 5) distinguer les symptômes cliniques et les anomalies de laboratoire attribuables au SRAS de celles qui sont causées par les thérapies à la ribavirine et 6) déterminer l'incidence d'effets indésirables de médicaments attribuables à la thérapie à la ribavirine. Les éléments suivants de l'étude clinique devaient permettre d'atteindre les objectifs ci-dessus : 1) étude de cohortes rétrospective, 2) étude sur les résultats pulmonaires, fonctionnels et liés à la qualité de vie à long terme et étude sur l'incidence psychologique du SRAS, 3) étude de cohortes sur la mortalité, 4) étude radiologique et 5) étude pathologique. Jusqu'à maintenant, on a résumé 351 dossiers et il en reste neuf à terminer. On a choisi au hasard 36 dossiers pour en établir des résumés en double, et l'on a rédigé 29 résumés. L'entrée en double des données est terminée dans le cas de tous les dossiers disponibles. L'analyse statistique est en cours et des résultats préliminaires limités sont disponibles. La clinique de suivi du SRAS a commencé le 11 juillet 2003 et l'on continue de suivre quelque 120 patients. Sauf erreur, cette étude constitue la plus importante étude de suivi après le SRAS.

Thème épidémiologie

La section épidémiologie visait à déterminer les facteurs de risque du SRAS chez les travailleurs de la santé et à circonscrire l'étendue de la maladie sous-clinique chez les travailleurs de la santé exposés. Cette proposition a fourni du financement pour deux études de cohortes parallèles portant sur le risque chez les membres du personnel des soins intensifs exposés à des patients au début de l'écllosion à l'Hôpital Grace de Scarborough et à l'Hôpital Mount Sinai, ainsi que pour l'élaboration et la mise en œuvre d'une étude de cohortes visant à repérer l'infection sous-clinique chez 1 350 travailleurs de la santé. Les études de cohortes ont déterminé que l'exposition dans la chambre du patient, la proximité des voies aériennes et le manque d'appareils de protection personnelle (et en particulier de masques) constituaient des facteurs de risque d'infection. Des données ont indiqué que les masques N95 pouvaient mieux protéger que les masques chirurgicaux. L'étude sur la séroprévalence chez les travailleurs de la santé a déterminé que l'incidence de l'infection asymptomatique est faible : on l'estime à 10 % ou moins du taux d'infection asymptomatique. On a présenté ces données sous forme abrégée, et un manuscrit est en préparation. Les données ont été présentées au cours de réunions de Santé Canada, à la Commission Walker et au Groupe de travail de l'Ontario chargé des lignes directrices sur le contrôle de l'infection, et ces groupes, ainsi que les Centres de contrôle et de prévention des maladies des États-Unis, les ont utilisées pour formuler des recommandations sur la lutte contre l'infection dans les hôpitaux. Des plans en place prévoient que l'on communiquera les données aux membres du personnel des hôpitaux en cause et qu'on les présentera au cours d'une réunion sur la santé mondiale et la prévention de l'infection à Toronto à l'automne 2004. Le financement des IRSC a servi à obtenir une subvention du ministère de la Santé de l'Ontario et de Santé Canada afin d'étendre ces études aux risques d'infection chez les travailleurs de la santé en dépit des précautions prises, à étudier le risque d'exposition à l'urgence de l'Hôpital Grace de Scarborough au début de l'épidémie et à compléter l'étude de la transmission et de facteurs de risque de transmission dans des unités autres que les soins intensifs à l'Hôpital Grace de Scarborough.

Thème modélisation

Le groupe chargé de la modélisation a cherché avant tout à élaborer des méthodes pour évaluer la capacité des villes à résister à une nouvelle flambée de SRAS ou à l'apparition d'un agent pathogène semblable. Il convient de signaler qu'un des buts clés décrits dans notre proposition originale consistait à créer un modèle qui pourrait réussir à saisir la dynamique à Toronto. Il a été impossible de le faire parce qu'on n'a jamais mis à notre disposition les données de cas nécessaires en dépit de nombreuses promesses de plusieurs sources possibles.

SRAS : Collaboration scientifique pour appuyer la réponse en santé publique par la vaccination

(À noter qu'une partie de ce travail a été effectuée conjointement avec l'initiative sur le vaccin contre le SRAS, décrite à l'annexe 3)

Chercheure principale-chef d'équipe : D^{re} Danuta Skowronski, Université de la Colombie-Britannique
Co-chercheurs :

D^r Lorne Babiuk, Université de la Saskatchewan
 D^r Timothy Booth, Université du Manitoba
 D^r Robert Brunham, Université de la Colombie-Britannique
 D^r Marco Marra, Université de la Colombie-Britannique
 D^r Martin Petric, Université de la Colombie-Britannique
 D^r Babak Pourbohloul, Université de la Colombie-Britannique
 D^r David Scheifele, Université de la Colombie-Britannique

- Mise au point et validation de tests de diagnostic, y compris dosages PCR et par neutralisation sérologique, appliqués à plus de 400 spécimens et partagés avec d'autres agences nationales et internationales. Appliqués en série à des cas probables, ces tests ont permis d'évaluer la cinétique de la réponse immunitaire humorale au SRAS. Les chercheurs ont utilisé ces tests en combinaison et avec d'autres techniques moléculaires pour exclure efficacement le SRAS de scénarios de réapparition possible du SRAS qui ont fait l'objet d'un fort battage publicitaire (c.-à-d. l'éclosion dans un établissement de soins de longue durée à Surrey, en Colombie-Britannique en août 2003). On a présenté les résultats de nombreuses conférences et soumis un manuscrit portant sur l'application pratique en cas d'éclosion dans un établissement.
- Enquêtes séro-épidémiologiques réalisées auprès de ménages et de contacts en soins de santé (environ 450) sur des cas confirmés de SRAS en Colombie-Britannique. Les enquêtes visaient à évaluer l'étendue et la distribution de la propagation du SRAS dans la seule province canadienne autre que l'Ontario à recevoir de multiples importations de la maladie au printemps 2003. Cette enquête a confirmé que l'on avait réussi à confiner le SRAS en Colombie-Britannique et à le limiter à quatre importations et à un cas secondaire confirmé en laboratoire sans autre transmission domestique, nosocomiale ou communautaire identifiée par l'application de méthodes rétrospectives d'analyse sérologique. Un manuscrit où l'on compare l'expérience différence du SRAS à Vancouver et à Toronto sur le plan des facteurs épidémiologiques (agents/hôtes/environnements) est terminé et a été soumis pour publication.
- Élaboration d'un modèle mathématique pour prédire la propagation du SRAS dans des collectivités à diverses échelles géographiques et pour comparer sur le plan quantitatif l'incidence de diverses interventions en santé publique, y compris des stratégies de réduction des contacts ou de transmission,

ou l'immunisation. Des simulations informatiques fondées sur la théorie des réseaux de contacts aident à expliquer les expériences différentes du SRAS vécues à Toronto et à Vancouver en tenant compte d'influences multifactorielles.

- Définition de modèles animaux pour la maladie et d'essais de vaccins. Au cours d'expériences, des souris et, à un degré moindre, des poulets ont présenté des signes de séquences virales après infection, mais aucun animal des deux types n'est devenu malade. Des furets ont montré des signes d'infection et une certaine pathologie aux poumons, mais ne présentaient aucune preuve de maladie clinique.
- Mise au point d'un vaccin contre le virus complet inactivé du SRAS formulé dans l'alun. On inactive le virus au moyen de bêta-propiolactone par un procédé qui maintient des concentrations élevées de protéine de spicule (S) biologiquement active.
- Essai du vaccin à virus complet inactivé du SRAS chez des souris et des furets.
- Essai, chez des souris, de l'immunogénicité de différentes préparations vaccinales utilisant des adjuvants différents (alun ou polyphosphazène) pour évaluer le type et la puissance de la réponse immunitaire provoquée.
- Des collaborations plus poussées entre des co-chercheurs ont débouché sur la mise au point d'un vaccin à vecteur adénovirus qui exprime des protéines de S, de nucléocapside (N) ou une combinaison de protéines S et N pour provoquer la protection, ainsi que d'un vaccin à ADN fondé sur un plasmide exprimant le gène S.
- On a évalué chez des souris des combinaisons de vaccin à ADN et de protéine S ou de vaccins à base de virus complet inactivé du SRAS pour déterminer la puissance et le type de réponse immunitaire, ainsi que les fonctions de modulation d'immunité et les effets synergiques de la polyphosphazène avec ou sans CpG.
- On a synthétisé des peptides comportant quatre séquences qui devraient, selon les prévisions, être très immunogènes et les a utilisés afin de préparer des antisérums de lapin pour des études à venir visant à détecter la production de protéine S par moyens recombinants. Un collaborateur (D^r P. McGeer) a analysé indépendamment des sérums de sujets en convalescence et démontré une importante réponse anticorps à trois des quatre peptides synthétisés. Ces sérums ont joué un rôle précieux pour détecter l'expression de la protéine S, et on les a partagés avec d'autres organismes nationaux et internationaux afin de détecter l'expression de protéine S dans le baculovirus, l'adénovirus et au moyen de plasmides d'ADN.
- L'équipe entreprend aussi une évaluation *in vitro* des corrélats immunologiques (réponses humorale et de la cytokine) de la maladie et de sa gravité chez les personnes atteintes du SRAS et des témoins jumelés dans la région de Toronto. Les progrès à cet égard ont été retardés parce qu'on n'a pu au début avoir accès à des patients atteints du SRAS dans la région de Toronto. Le problème est maintenant réglé.

Marqueurs moléculaires de l'immunité et résultat pour le SRAS

Chercheur principal-chef d'équipe : D^r James Dennis, Institut de recherche Samuel Lunenfeld, Toronto
Co-chercheurs

D^{re} Eleanor Fish, Division de biologie cellulaire et moléculaire, Institut de recherche général de Toronto, Réseau de santé universitaire

D^r Chi-Yip Ho, Institut de recherche Samuel Lunenfeld, Hôpital Mount Sinai

D^{re} Katherine Siminovitch, Institut de recherche Samuel Lunenfeld, Hôpital Mount Sinai

- L'essai clinique portant sur des patients atteints du SRAS qu'on a traités à l'interféron (alfacon-1) a constitué une réalisation importante pilotée par la D^{re} Fish. Le traitement s'est révélé efficace et sans danger, et les résultats en ont été signalés dans le JAMA. L'OMS/CDS/CSR ont examiné les protocoles à l'interféron de l'équipe et les résultats, et envisageront d'utiliser le traitement au cours d'éclotions futures de SRAS ou de grippe sévère. C'est d'autant plus remarquable que l'interféron est disponible depuis des années et que notre étude sur cette nouvelle forme consensuelle d'utilisation de l'interféron est l'une des premières à montrer son efficacité en contexte d'infection virale aigue.
- On a analysé des cytokines de sérum et le virus de la même cohorte de patients traités à l'interféron et de patients témoins non traités. Ces travaux ont révélé des tendances différentes des cytokines, et même si le nombre de patients est limité, on peut en conclure qu'il existe une hétérogénéité importante dans la population pour ce qui est des réponses à l'infection. Ce fait renforce la proposition selon laquelle il faut plus de renseignements sur les profils moléculaires qui définissent les réponses immunitaires efficaces et inefficaces de l'hôte à l'infection virale.
- On a mis au point, à la demande des NIH, une méthode améliorée de reséquençage du CoV du SRAS fondée sur des jeux ordonnés de microéchantillons et des puces de reséquençage Affymetrix. On suit activement les changements de séquence du virus entre différents patients et dans divers tissus du même patient pour observer les changements que peut entraîner l'évolution naturelle de la maladie. En collaboration avec le D^r Kevin Kain, on a séquencé et analysé plus de 100 échantillons.
- L'équipe a mis au point une nouvelle méthode de prétraitement pour la technique RT-PCR afin d'éliminer la contamination de l'ADN lorsqu'on amplifie les virus à ARN par la méthode RT-PCR. On présentera une demande de brevet, et un document sur les méthodes est en rédaction.
- L'équipe a mis au point des méthodes de détection par spectrométrie de masse du transducteur des signaux de l'interféron, soit les protéines STAT1 α et STAT3 α . La forme b a été difficile à détecter par spectrométrie de masse, et l'équipe continue de raffiner ces méthodes avec l'aide du D^r Ashman de MDS Sciex. L'entreprise s'intéresse aux utilisations diagnostiques pour la spectrométrie de masse.
- Des études sur le coronavirus murin MHV-3 ont démontré son utilité comme modèle de sensibilité de l'hôte, et on prévoit des études pour identifier les allèles spécifiques à une lignée qui ont un effet sur l'évolution en infection par le virus MHV-3.
- On est en train de réunir des échantillons d'ADN de patients et de membres de leur famille immédiate pour génotypage des SNP afin d'analyser l'ADN. Une mauvaise coordination des dépôts et des bases de données de ce matériel dans le sillage du SRAS a entravé cette recherche. L'ADN sera archivé avec soin et servira de ressource pour des études futures sur les gènes et la gravité de la maladie.

L'équipe a présenté, dans le cadre du dernier concours des IRSC, une proposition afin de terminer le programme de recherche sur le SRAS. Un effort continu axé sur des approches multiples s'imposera pour identifier les déterminants de l'hôte dont dépend la gravité de la maladie. On étendra le reséquençage à d'autres virus comme ceux de la grippe et du Nil occidental. Le reséquençage est rapide et exact, et cette technique devrait servir à étudier l'évolution des virus pendant des éclosions. L'information pourrait servir à découvrir des changements du virus qui ont une incidence sur la résistance de l'hôte.

Mise au point d'un dosage multiplex rapide du SRAS

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r Michel Bergeron, Centre hospitalier de l'Université Laval

Co-chercheur : D^r Guy Boivin, Centre hospitalier de l'Université Laval

L'équipe a mis au point des dosages RT-PCR rapides et fiables pour la détection des quatre coronavirus reconnus pour infecter les êtres humains. L'équipe a proposé à l'origine de détecter le HCoV du SRAS, le HCoV-OC43 et le HCoV-229E, mais au printemps 2004, elle a ajouté le coronavirus des Pays-Bas découvert récemment, le HCoV-NL. Les dosages servant à déterminer ces quatre virus respiratoires constituent un ajout précieux aux dosages des virus respiratoires déjà mis au point au laboratoire (Influenza A et B, hRSV, hMPV, Parainfluenza 1 et 3, Adénovirus, Rhinovirus et Entérovirus). On peut donc détecter maintenant 13 virus respiratoires différents directement à partir d'échantillons cliniques, ce qui a permis d'identifier le HCoV-NL dans des aspirats rhinopharyngés prélevés chez des enfants canadiens et permettra d'étudier la prévalence de tous les virus respiratoires importants dans cette population.

On est en outre en train de mettre au point une méthode très rapide et simple de préparation d'échantillons pour extraire des acides nucléiques viraux de spécimens respiratoires. Cette méthode pourrait être automatisée et réduire considérablement les coûts.

On a validé des dosages du CoV du SRAS en utilisant de l'ARN cible purifié, mais la non-disponibilité de spécimens cliniques provenant de patients infectés par le virus du SRAS a empêché de faire davantage de progrès dans l'amélioration du dosage. L'équipe a participé à deux tests de compétence présentés respectivement par le Laboratoire national de microbiologie (LNM) et le Laboratoire provincial de l'Ontario. Le dosage du HCoV du SRAS a détecté tous les échantillons positifs présentés par le LNM, mais a raté certains des échantillons de l'Ontario qui contenaient les titres les plus faibles de virus. Les dosages n'ont produit aucun résultat faussement négatif. On pourrait expliquer le manque apparent de sensibilité dans le cas du test de l'Ontario par le fait qu'on a utilisé seulement des échantillons respiratoires pendant la mise au point des tests tandis que les spécimens de l'Ontario étaient piqués de matières fécales et représentaient un type de spécimen dont la méthode de préparation n'avait pas été optimisée.

Les connaissances produites dans le contexte de ce projet ont joué un rôle crucial dans l'obtention d'une partie d'une subvention de 12,6 millions de dollars de Génome Canada. Les résultats serviront à créer des systèmes automatisés d'analyse à base de jeux ordonnés de microéchantillons pour détecter les virus respiratoires humains les plus importants.

ANNEXE 3 :

RÉSUMÉ DES RECHERCHES EFFECTUÉES PAR L'ÉQUIPE DE RECHERCHE DE L'INITIATIVE DE MISE AU POINT ACCÉLÉRÉE D'UN VACCIN CONTRE LE SRAS (SAVI)

Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS

Co-chercheurs principaux : D^r Brett Finlay, directeur scientifique, Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS (SAVI), et D^r Robert Brunham, directeur adjoint, Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS (SAVI)

Co-chercheurs :

- D^r Samuel Abraham, Agence du cancer de la C.-B.
- D^{re} Caroline Astell, Centre des sciences du génome de l'Agence du cancer de la C.-B.
- D^r Lorne Babiuk, Organisation des maladies infectieuses vétérinaires (VIDO), Université de la Saskatchewan
- D^r David Patrick, Centre de contrôle des maladies de l'Université de la C.-B.
- D^r Martin Petric, Centre de contrôle des maladies de la C.-B.
- D^r Michael Rekart, Centre de contrôle des maladies de la C.-B.
- D^r Kris Roberts, coordonnateur du programme SAVI
- D^{re} Rachel Roper, directrice du projet SAVI – Agents biologiques
- D^r Raymond See, directeur du programme SAVI – Mise au point de vaccins
- D^{re} Danuta Skowronski, Centre de contrôle des maladies de la C.-B.
- D^r David Scheifele, Centre d'évaluation des vaccins, Hôpital pour enfants de la C.-B.
- D^{re} Aubrey Tingle, Fondation Michael-Smith pour la recherche en santé

L'Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS (SAVI) est une initiative de recherche internationale pilotée par la Colombie-Britannique, lancée grâce à un investissement de 2,6 millions de dollars du gouvernement provincial de la Colombie-Britannique afin d'accélérer la mise au point d'un vaccin humain contre le SRAS. L'initiative a un double but :

- mettre au point le plus rapidement possible un vaccin efficace contre le SRAS;
- mettre au point un nouveau modèle de collaboration scientifique afin de répondre plus efficacement aux besoins émergents en santé publique.

Il faut habituellement des années pour mettre au point un nouveau vaccin, mais en adoptant un modèle de gestion d'urgence qui consiste à suivre un programme très convergent et coordonné et à organiser des activités simultanées plutôt que séquentielles, on vise à entreprendre des essais humains d'un vaccin en un an.

Les chercheurs de l'initiative SAVI ont décidé de suivre en parallèle trois stratégies portant sur des vaccins expérimentaux compte tenu de la gravité possible de l'écllosion de SRAS et du fait que l'on reconnaît en général qu'un vaccin est le meilleur espoir d'éliminer la menace médicale et économique que constitue le SRAS. En six mois, l'initiative SAVI a mis au point trois vaccins expérimentaux. Deux des vaccins expérimentaux (vaccin à virus mort complet préparé au Centre de contrôle des maladies de la Colombie-

Britannique et vecteur adénovirus contenant deux gènes du SRAS préparé par l'Université McMaster) ont fait l'objet d'études parallèles réalisées dans deux modèles animaux indépendants du SRAS mis au point par le Southern Research Institute de l'Alabama. Les résultats montrent que dans un modèle de SRAS fondé sur la souris et le furet, le vaccin à virus mort complet a produit des anticorps neutralisants, réduit considérablement les titres viraux dans les poumons et entraîné une diminution importante de la pathologie macroscopique. L'analyse histopathologique des tissus pulmonaires se poursuit toujours. De même, une combinaison d'adénovirus contenant deux gènes du SRAS réduit aussi considérablement les titres viraux dans les poumons dans les deux modèles animaux. Quatorze mois après le début des activités de mise au point du vaccin, l'initiative SAVI avait mis au point deux vaccins contre le SRAS qui présentent une démonstration des principes dans des modèles animaux. Deux autres vaccins contre le SRAS, soit une protéine de spicule recombinante et un virus vaccinal modifié sont aussi sur le point d'être testés au cours d'essais sur des animaux. L'initiative SAVI aura donc, après un an et demi, quatre vaccins expérimentaux différents contre le SRAS dont les essais précliniques seront terminés.

Même s'il y a peu de cas de SRAS en 2004, on utilisera rapidement ces vaccins dans le contexte d'essais cliniques humains si une éclosion majeure de la maladie se produit. On s'attend à ce que le vaccin ait des avantages importants pour les sujets à risque élevé comme les travailleurs de la santé, les employés des compagnies aériennes et les personnes à risque parce qu'ils sont exposés à des patients infectés. Des mécanismes de recherche d'intervention rapide, comme ceux qu'a utilisés l'initiative SAVI, ont démontré que des techniques de gestion d'urgence conjuguées à une recherche d'intervention rapide peuvent être très efficaces lorsqu'elles sont appliquées judicieusement à de nouvelles maladies infectieuses.

ANNEXE 4 :

RÉSUMÉ DES RECHERCHES SUR LE SRAS EFFECTUÉES PAR LE RÉSEAU CANVAC

Chercheurs principaux

- D^r David Kelvin, Institut de recherche général de Toronto
- D^r Jack Gauldie, Pathologie et médecine moléculaire, Université McMaster
- D^r Grant McFadden, Groupe de recherche sur les produits biothérapeutiques, Institut de recherche Robarts
- D^r Gregory Dekaban, Groupe de recherche sur les produits biothérapeutiques, Institut de recherche Robarts
- D^r Heinz Feldman, Santé Canada
- D^r Rafick-Pierre Sékaly, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Université McGill
- D^r Michel Klein, CANVAC

Résumé des recherches

Le plan stratégique de l'équipe de recherche sur le SRAS du réseau CANVAC consistait à réunir le maximum d'information immunologique sur les personnes infectées par le virus du SRAS et à utiliser ensuite ces renseignements pour créer des vaccins contre le SRAS qu'il serait possible d'utiliser sur le plan clinique. Le programme a eu recours à de solides méthodes de génomique et de protéomique ciblées pour acquérir des corrélats de protection immunitaire et a ensuite employé des partenariats stratégiques avec des entreprises de production de vaccins pour créer des vaccins contre le SRAS d'utilité clinique.

Progrès réalisés quant à la compréhension de la réaction de l'hôte à une infection aigue par le SRAS

- Nous avons utilisé des billes cytométriques pour établir le profil de la cytokine et de la chimiokine, ce qui nous a permis de déterminer que la chimiokine, IP-10, est une signature du SRAS au tout début de l'infection.
- Utilisant des jeux ordonnés de microéchantillons d'ADNc, l'équipe a déterminé que tous les patients, sans égard à l'issue de leur état, produisent une réponse robuste à l'interféron. On a de plus observé un défaut particulier dans l'évolution vers l'immunité adaptative chez les patients gravement atteints.
- Les modèles animaux d'infection par le SRAS indiquent que le virus s'attaque au compartiment lymphoïde.

Corrélat de protection

- On a utilisé la cartographie des épitopes fonctionnels pour identifier 11 épitopes de cellules T qui provoquent des réponses fonctionnelles des cellules T contre la protéine N du SRAS. Cette protéine joue probablement un rôle important dans l'immunité des cellules T.
- On a utilisé la stratégie de criblage Iopia conjuguée à la méthode Beckman Coulter pour identifier 43 épitopes de cellules T dans huit différents allèles de classe I de MHC. On a généré quatre tétramères qu'il est possible d'utiliser comme dosage très sensible chez les patients infectés par le coronavirus du SRAS.

Mise au point de vaccins

- On a utilisé trois systèmes vectoriels différents pour créer des vecteurs vaccinaux contre le SRAS. On a introduit dans un seul adénovecteur un gène de spicule à codon optimisé et le gène N de la souche Tor2 du SRAS. L'immunogénicité indique que ce gène hybride est supérieur à ceux de la première génération. On a placé un gène de spicule optimisé et le gène N dans la souche virale de la rougeole en collaboration avec Berne Biotech. Ces deux vecteurs font actuellement l'objet d'études de provocation. On est en train de construire un troisième pox-vecteur, MVA, au moyen des gènes de spicule et N.

Entreprises qui collaborent à ces projets : BD Biosciences, Beckman Coulter, Berne Biotech et TransGene.

ANNEXE 5 :

RÉSUMÉ DES RECHERCHES SUR LE SRAS EFFECTUÉES PAR LE RÉSEAU PENCE**PENCE SRAS 1 : Clonage à grand débit et expression de protéines du SRAS**

Chercheuse principale/chef d'équipe : D^{re} Cheryl Arrowsmith, Centre de génomique clinique, Institut du cancer de l'Ontario, Université de Toronto

Co-chercheurs :

D^r Aled Edwards, Centre de génomique clinique, Institut Banting et Best, Université de Toronto
D^r Lawrence McIntosh, Université de la Colombie-Britannique

Dans le cadre de ce projet, un laboratoire central devait cloner les gènes codant autant de protéines du CoV du SRAS que possible en deux systèmes de plasmides commodes que l'on mettra gratuitement à la disposition de tous les chercheurs intéressés. Ces clones constituent la première étape nécessaire de la plupart des études biochimiques et biophysiques portant sur les protéines virales. Cette approche offre de multiples avantages : (i) il s'agit d'un effort systématique portant sur le « protéome complet », qui aidera à déterminer si chaque produit génique hypothétique correspond vraiment à une protéine définie qui se prête à la purification et aux analyses biochimiques et biophysiques détaillées; (ii) le groupe Arrowsmith/Edwards a l'infrastructure établie et le personnel nécessaires pour procéder au clonage à grand débit de façon rapide et rentable comme l'exigent les études de protéomique structurale; (iii) on évitera ainsi le double emploi entre chercheurs tout en donnant à l'ensemble du milieu un accès coordonné à des vecteurs d'expression types pour beaucoup de protéines de CoV du SRAS.

Sous la supervision du D^r Savchenko (chef du Groupe de la protéomique structurale), on clonera ces protéines en deux systèmes : le vecteur d'expression *E. coli* pET15b qui produira des protéines dotées d'une séquence His-tag au site N-terminal, clivable par la protéase TEV, et le vecteur d'entrée du système Gateway qui permet le transfert facile par recombinaison *in vitro* dans un certain nombre de vecteurs d'expression prokaryotique et eukaryotique. Parallèlement au séquençage de l'ADN, on soumettra les clones pET15b à des tests d'expression, de solubilité et de repliage réversible de la protéine encodée. Ce projet comportera une première passe systématique visant à cloner les protéines du CoV du SRAS dont on prédit actuellement l'existence. Tous les résultats de ces travaux seront affichés sur le site Web UVic-PENCE SARS (suivant le modèle du Centre de génomique clinique <http://www.uhnres.utoronto.ca/proteomics/>) et les clones seront disponibles gratuitement pour les chercheurs intéressés à poursuivre des études.

PENCE SRAS 2 : La protéase 3CL du coronavirus du SRAS : une cible du SRAS

Chercheuse principale-chef d'équipe : D^{re} Lindsay D. Eltis, Département de microbiologie et d'immunologie, Université de la Colombie-Britannique

Co-chercheurs :

D^r Eric Brown, Département de biochimie, Université McMaster
D^r Michael N.G. James, Département de biochimie, Université de l'Alberta
D^r John C. Vederas, Département de chimie, Université de l'Alberta
D^r David S. Wishart, Département d'informatique et des sciences biologiques, Université de l'Alberta

On prédit que la protéase similaire à 3C (3CL^{PRO}) sera essentielle au cycle de vie du CVS et constitue donc une cible importante pour de nouveaux médicaments contre le SRAS. À la suite d'un effort multidisciplinaire fortement axé sur la collaboration, on a surexprimé et purifié la 3CL^{PRO} et mis au point un dosage pour en détecter l'activité. On a obtenu ainsi de puissants inhibiteurs réversibles de la protéase par deux méthodes indépendantes : a) synthèse et b) analyse à grand débit d'une bibliothèque de petites molécules. Ces inhibiteurs sont les principaux composés utilisés dans la mise au point de nouveaux médicaments contre le SRAS. La recherche en cours consiste notamment à manipuler la 3CL^{PRO} pour en faciliter la caractérisation cinétique à l'état stable, à comprendre le mode de fixation des principaux composés, à modifier les structures de ces composés pour en améliorer l'inhibition et la biodisponibilité probable et à concevoir de nouveaux motifs structuraux comme puissants inhibiteurs réversibles. On évaluera aussi les autres molécules sélectionnées de la banque Maybridge que l'on n'a pu étudier dans un premier temps. On étudiera la spécificité du substrat de la SCV-3CL^{PRO} au moyen d'une sélection biologique mise au point pour la 3C^{PRO}. Enfin, on modifiera les inhibiteurs covalents de la 3CL^{PRO} afin de mettre au point un réactif qui servira aux analyses protéomiques du complexe de la réplicase du SCV.

Dans le contexte de cette subvention du réseau PENCE, on a exprimé la SCV-3CL^{PRO} comme protéine de fusion dotée d'un marqueur his-tag (ht-3CL^{PRO}) clivable en utilisant un système à base de T7 dans *E. coli*. La 3CL^{PRO} marquée et non marquée présentait des activités spécifiques essentiellement identiques (dosage FRET, *vide infra*). La 3CL^{PRO} purifiée a été produite par élution sous forme de deux pics provenant de la colonne de filtration sur gel, ce qui semble correspondre aux formes monomère et dimère. La K_d entre les sous-unités est ~0,1 mM. Seule la forme dimère semble active sur le plan catalytique, ce qui est important.

On a mis au point un dosage continu de l'activité protéolytique de la 3CL^{PRO} fondé sur le transfert d'énergie par résonance fluorescente (FRET). À partir de l'anthranilate et de la nitrotyrosine (Abz-SVTLQSG-Tyr(NO₂)R), on a synthétisé un peptide qu'on a utilisé pour caractériser la SCV-3CL^{PRO} et ses inhibiteurs. Il s'agit du premier dosage continu de l'activité de la SCV-3CL^{PRO} qu'on a mis au point. On a synthétisé un substrat peptidique à base de pNA pour un dosage colorimétrique, mais on n'a pas détecté de clivage.

Un des grands objectifs de cette subvention du réseau PENCE consistait à mettre au point des inhibiteurs de la SCV-3CL^{PRO} qui serviraient de composés et de médicaments de premier plan pour le traitement du SRAS. Comme leur mécanisme et l'architecture de leurs sites actifs se ressemblent, on a posé en hypothèse que la 3CL^{PRO} et la 3C^{PRO} pourraient être vulnérables à l'inhibition par les mêmes catégories de composés. On a donc testé la 3CL^{PRO} avec un grand nombre des inhibiteurs du virus de l'hépatite A (VHA) et des 3C^{PRO} du rhinovirus-14 humain (HRV14) synthétisés auparavant. On a en outre synthétisé et testé plusieurs dizaines de variantes des structures 1 et 2. On a aussi obtenu des inhibiteurs de la SCV-3CL^{PRO} par criblage à haute capacité (HTS) dans une banque de petites molécules de 50 000 composés provenant de Maybridge plc. Six composés et l'analogue 3 du substrat sont nos principaux composés. On est en train de les modifier davantage et on les examinera par modélisation moléculaire, radiocristallographie et RMN. On n'a pas encore obtenu de spectre RMN de qualité suffisante.

La phase suivante de la recherche vise globalement à : a) comprendre davantage la SCV-3CL^{PRO} et b) améliorer les principaux composés. Pour atteindre ces objectifs, on manipulera la 3CL^{PRO} pour stabiliser le dimère, ce qui devrait en faciliter la caractérisation cinétique à l'état stable, y compris des études sur les inhibiteurs. L'amélioration des inhibiteurs de la SCV-3CL^{PRO} visera avant tout à comprendre le mode de fixation de nos sept principaux composés, à modifier les structures de ces composés pour en améliorer l'inhibition et la biodisponibilité probable et à concevoir de nouveaux motifs de β -aminocétone comme puissants inhibiteurs réversibles. On évaluera en outre les autres composés sélectionnés dans la banque Maybridge qui n'ont pas été choisis au cours de la première série d'analyses secondaires. Enfin, on étudiera la spécificité du substrat de la SCV-3CL^{PRO} au moyen d'une sélection biologique mise au point pour la 3C^{PRO} et l'on modifiera des inhibiteurs covalents de la 3CL^{PRO} afin de mettre au point des réactifs qui serviront à l'analyse protéomique du complexe de la réplicase.

PENCE SRAS 3 : Mise au point et application de jeux ordonnés d'échantillons de peptides et microscopie par imagerie FRET pour identifier et évaluer des inhibiteurs de la 3CL^{pro} protéase du coronavirus du SRAS dans des cellules vivantes

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r François Jean, Département de microbiologie et d'immunologie, Université de la Colombie-Britannique

Co-chercheur : D^r Peter van Dijken, Pepscan Systems, Pays-Bas

Ce financement initial du réseau PENCE visait principalement à mettre au point un système solide et efficace pour exprimer la 3CL^{pro} du CoV du SRAS dans des cellules de mammifère afin i) d'en faciliter la caractérisation enzymatique et ii) de permettre de dépister des composés inhibiteurs possibles dans un environnement pertinent sur le plan physiologique. On a réussi à cloner la 3CL^{pro} et à générer un adénovirus recombinant encodant la 3CL^{pro}. On démontrera l'activité de la protéase de l'Ad-3CL^{pro} exprimée dans des cellules de mammifère par dosage continu utilisant notre nouvelle banque de substrats fluorogéniques à extinction interne (IQFS) du CoV du SRAS.

Le grand objectif consiste actuellement à terminer la mise au point et l'optimisation d'un nouveau dosage cellulaire FRET afin d'identifier et d'évaluer des inhibiteurs hypothétiques de la 3CL^{pro} dans des cellules vivantes. On veut d'abord caractériser à fond la spécificité protéolytique intrinsèque (l'« empreinte protéolytique ») de la 3CL^{pro} purifiée recombinante au moyen de jeux ordonnés de microéchantillons de peptides constitués de substrats IQFS dérivés des 12 sites hypothétiques de clivage de la polyprotéine dépendante de la 3CL^{pro} du CoV du SRAS. Les jeux ordonnés de microéchantillons de peptides seront conçus et préparés en collaboration avec Pepscan Systems (D^r Peter van Dijken, Pays-Bas). On veut ensuite produire des gènes hybrides exprimant des substrats GFP-FRET pour permettre de détecter l'activité endoprotéolytique de la 3CL^{pro} dans des cellules vivantes. Les substrats de GFP-FRET seront constitués de deux variantes de GFP reliées par une séquence de liaison correspondant aux séquences optimales de clivage de la 3CL^{pro} et seront préparés en fonction des résultats des études cinétiques auxquelles on a soumis les jeux ordonnés de microéchantillons de peptides. On transfectera des substrats de GFP-FRET dans des cellules déjà infectées par l'adénovirus recombinant qui exprime la 3CL^{pro} du CoV du SRAS (Ad-3CL^{pro}) et l'on surveillera le clivage des substrats par microscopie FRET en direct au moyen de notre système d'imagerie Discovery-1 (imagerie universelle). Enfin, on veut appliquer le dosage cellulaire FRET à l'analyse rapide et efficace de banques de composés à petites molécules afin d'y trouver des inhibiteurs possibles de la 3CL^{pro} du CoV du SRAS. On utilisera des banques de composés marins naturels à cette fin, en collaboration avec le D^r R. Andersen (UCB). Comme l'incidence des virus émergents est à la hausse dans le monde entier, la combinaison proposée de jeux ordonnés d'échantillons de peptides et de microscopie FRET des cellules vivantes représente une approche qui pourrait avoir de vastes applications pour la « prise rapide d'empreintes » protéolytiques de nouvelles protéases encodées par des virus et une méthode robuste de dosage à forte capacité de protéase de cellules vivantes pour la découverte de médicaments.

PENCE SRAS 4 : Production à grande échelle de la protéine de spicule du CoV du SRAS pour des études biochimiques, immunologiques et structurales

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r James Rini, Université de Toronto

Co-chercheur : D^r Alan Cochrane, Université de Toronto

La séquence complète du CoV du SRAS révèle que contrairement à certains membres de la famille, le CoV du SRAS ne possède pas d'hémagglutine-estérase. C'est pourquoi la reconnaissance des cellules hôtes

et la fixation se font presque certainement par l'intermédiaire de la glycoprotéine de spicule (S) seulement. De plus la protéine représente probablement l'immunogène dominant du CoV du SRAS. Cette étude visait à mettre en œuvre des méthodes d'expression de quantités importantes de formes solubles de la protéine S dans un système d'expression de mammifère à base de bioréacteur pour procéder à des études biochimiques, immunologiques et structurales visant à mettre au point des agents thérapeutiques antiviraux.

Afin de caractériser la protéine S du coronavirus, on a tiré de l'ADNc de protéines de spicule de trois coronavirus humains, le CoV du SRAS, le hCoV-229E, le hCoV-OC43, ainsi que du virus de l'hépatite de souris (MHV). On a obtenu en outre de l'ADNc de l'aminopeptidase N (APN) de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), ainsi que des récepteurs mCEACAM1, récepteurs de surface de la cellule du CoV du SRAS, du hCoV-229E et du MHV respectivement. On a démontré l'expression des éléments suivants : i) trois fragments solubles de la protéine S du CoV du SRAS contenant le site de fixation de l'ECA2, ii) deux fragments solubles d'ECA2 et iii) les ectodomains complets des protéines S du hCoV-229E et du hCoV-OC43. On est en train de produire des lignées de cellules stables qui expriment chacun de ces fragments. En outre, on utilise aussi les vecteurs pour générer des lignées de cellules qui produisent de plus petits fragments solubles de la protéine S du hCoV-229E et de l'APN, son récepteur de surface cellulaire.

La production de quantités importantes de protéine S et de divers fragments de protéine S facilitera sur-le-champ les études de fixation qui visent à en définir les interactions avec les cellules hôtes. Le rôle joué par la fixation des glucides est particulièrement intéressant, car on a utilisé avec succès des inhibiteurs à base de glucides comme agents antigrippaux. La protéine S est le principal immunogène du CoV du SRAS, et la capacité de produire divers fragments de protéine aidera aussi à mettre au point des vaccins de sous-unités, approche qu'on a déjà utilisée avec succès contre le BCoV. À long terme, on veut déterminer les structures radiocristallographiques des domaines pertinents ou de complexes récepteurs (p. ex. acide sialique ou complexe plus gros de cellules hôtes de protéine/glycoprotéine) afin de comprendre les mécanismes qui sous-tendent la fixation et la pénétration des virus.

Pendant ces travaux, on a établi des collaborations avec les D^{rs} Nabil Seidah (Montréal), Pierre Talbot (Laval) et David Kelvin (Toronto). Ce projet devrait présenter des possibilités relativement élevées de commercialisation.

PENCE SRAS 5 : Rôle des proprotéines convertases dans le traitement et l'infectiosité du CoV du SRAS

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r Nabil Seidah, Institut de recherches cliniques de Montréal
Co-chercheurs :

D^r Emil Pai, Université de Toronto

D^r Robert Ménard, Institut de recherche en biotechnologie

Dans beaucoup de virus infectieux, la glycoprotéine de surface est transformée par un ou plusieurs membres de la famille des proprotéines convertases, ce qui entraîne une amélioration des propriétés fusogènes du virus et, par conséquent, de son infectiosité. Compte tenu de la séquence sur le Web (Acc# NP_828851), on a prédit que dans la particule infectieuse, la glycoprotéine-S du spicule de SRAS serait transformée par une enzyme de cellule hôte encore à déterminer particulièrement abondante dans les poumons, car il s'agit du premier tissu en contact avec les particules virales propagées en aérosol. L'ADNc de la glycoprotéine-S complète qui comportera un marqueur V5 à son terminus-C pour détection immunologique a été fixé par ligature à un vecteur d'expression bicistronique pIRES2-EGFP. On a généré

des cellules CHO-FD11 (négative pour la furine) exprimant de façon stable et individuellement chacune des proprotéines convertases, soit furine, PC5A, PC5B, PC7 et PACE4, et l'on a montré que chaque transfectant a entraîné une transformation à 100 % d'un proPDGF-A précurseur modèle en PDGF-A. Il y a eu apparition de ProSgp comme mélange d'une forme de réticulum endoplasmique (sensible à l'endoH; ~220 kDa) et une forme associée au Golgi ~250 kDa (insensible à l'endoH). On a aussi détecté la présence d'une faible quantité de proSgp non glycosylé (~160 kDa). Les données indiquent que dans ces cellules, le proSgp ~220-250 kDa est transformé à trois sites. Le premier a généré un produit de ~220 kDa et le deuxième, un produit de ~80 kDa. Les deux sont améliorés par une surexpression des convertases membranaires furine ou PC7, mais non par les enzymes solubles PC5A ou PACE4. Un troisième produit ~110 kDa ne semble pas être généré par les convertases. Des transfections transitoires de cellules CHO FD11 ont confirmé ces données et montré en outre que la SKI-1 ou la NARC-1 n'interviennent pas dans la transformation de la proSgp. L'importance de la queue transmembranaire-cytotolique au terminus-C de la furine a été confirmée par la coexpression de la furine complète ou de ses versions tronquées au terminus-C BTMD-furine et BCRD-furine. On a montré en outre que le produit ~220 kDa généré par la furine par transformation de la proSgp à son terminus-N était inhibé par l'inhibiteur de la proprotéine convertase dec-RVKR-CMK. Les convertases similaires à la furine clivent donc la proSgp d'abord au terminus-N (produit ~220 kDa) et par la suite au milieu pour générer la sous-unité ~80 kDa S2.

Comme on sait que le CoV du SRAS infecte les cellules Vero, le laboratoire a cherché à déterminer si l'inhibiteur dec-RVKR-CMK pourrait entraver l'infectiosité virale ou les effets pathogènes. On a démontré que le dec-RVKR-CMK inhibiteur de PC abroge l'effet CPE causé pendant l'infection par le SRAS, effet attribuable au manque de transformation de S1 et S2. Enfin, des travaux sont commencés sur le récepteur Sgp identifié récemment, c.-à-d. l'angine de conversion de l'angiotensine humaine 2 (ECA2). Jusqu'à maintenant, on a démontré que même si les convertases de base spécifiques à aa ne clivent pas l'ECA2, elles sont quand même transformées par une protéase cellulaire encore inconnue, peut-être la SKI-1. En outre, l'analyse biochimique et FACS ont démontré que l'ECA2 fixée à la membrane de type-I est rejetée dans le milieu par une métalloprotéase activée par la convertase et que la dec-RVKR-CMK bloque cette élimination.

On vise actuellement cinq grands buts : (1) définir l'importance et le site de clivage par les convertases aa de base qui génèrent les produits Sgp ~220 et ~80 kDa; (2) déterminer les enzymes qui provoquent la génération du produit Sgp ~110 kDa terminal-C, la transformation de l'ECA2 humaine et son élimination; (3) déterminer si l'ECA2 régularise la transformation de proSg ou la circulation intracellulaire de Sgp et identifier la séquence minimale de l'ECA2 qui intervient dans la fixation du segment 318-510 de Sgp, que l'on signale être le site de fixation de Sgp à l'ECA2; (4) on utilisera Sgp recombinante (aa 318-510) et l'ECA2 pour obtenir la structure cristalline du complexe et de chaque composante individuellement (D^r Pai); (5) on identifiera les inhibiteurs de la furine et de PC7 dans des banques combinatoires fournies par l'IRB (D^r Ménard).

L'expertise des protéines de fusion acquise grâce aux travaux récents du D^r Pai sur la gp41 du VIH et ses complexes d'anticorps sera très précieuse pour concevoir des peptides antifusion spécifiques dont on pourrait faire l'essai dans des cellules exprimant le CoV du SRAS. Le D^r Ménard a démontré clairement son expertise de l'analyse à grande capacité des bibliothèques combinatoires, il est bien placé pour procéder à l'identification des inhibiteurs de la convertase et il a déjà des données préliminaires prometteuses pour la furine. On pourrait utiliser des inhibiteurs de la furine ou de PC7 dans de multiples autres applications, par exemple, dans d'autres infections virales et le cancer. L'écllosion récente de grippe aviaire de type H5N1 en Asie représente une autre application des inhibiteurs de la convertase. Lorsqu'on disposera de principaux composés et de la structure cristalline du complexe Sgp/ECA2, on communiquera avec certaines sociétés pharmaceutiques spécifiques.

PENCE SRAS 6 : Identification des composés qui perturbent les interactions cruciales entre protéines dans l'infection par le SRAS

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r Shi-Hsiang Shen, Université McGill

Dans le cadre de ce projet, on a synthétisé les gènes encodant des protéines structurales S (spicule), E (petite enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside), ainsi que la séquence partielle (620 bp) d'une ARN polymérase (Pol) ARN-dépendante. Ces gènes de synthèse du SRAS ont été mis à la disposition de chercheurs du CCRS qui s'occupent du SRAS. Ces protéines structurales à immunoréponse ont servi à mettre au point une trousse de diagnostic pour les patients atteints du SRAS. À cette fin, on a cloné des protéines S, E, M et N, que l'on a exprimées dans *E. coli*. À partir de ces protéines recombinantes exprimées, un collaborateur, *International Newtech Development* (IND) Inc. (C.-B.), a mis au point une trousse de diagnostic du SRAS pour détecter les anticorps de ces protéines. Le Secrétariat d'État aux produits alimentaires et pharmaceutiques de la Chine est en train d'étudier cette trousse en vue de l'approuver. Pour identifier des composés thérapeutiques qui pourraient inhiber le coronavirus du SRAS, on utilise un système à deux hybrides inverses de mammifère mis au point en laboratoire pour effectuer les interactions entre protéines. De petites molécules capables de perturber les interactions clés entre protéines qui sont nécessaires pour la réplication et l'infection du virus du SRAS, comme les interactions entre la protéine N et la protéine M du virus, ainsi qu'avec la nucléoline de la protéine de la cellule de l'hôte, pourraient constituer des agents thérapeutiques pour le traitement du SRAS. On procède à un criblage à grand débit de composés thérapeutiques à partir de banques de molécules ressemblant à un médicament. En outre, deux étudiants des cycles supérieurs ont récemment mis en œuvre l'approche de l'ARN d'interférence (ARNi) pour identifier l'ARN d'interférence limitée (ARNsi) principalement en regard du gène Pol comme agent thérapeutique nouveau possible.

En collaboration avec IND, on a commercialisé comme éléments d'une trousse de diagnostic les protéines structurales recombinantes exprimées (E, M, N et S). Les principaux composés identifiés au cours de l'analyse à deux hybrides et les séquences d'ARNsi efficaces sont brevetables et pourraient faire l'objet de licences accordées par des entreprises comme IND qui s'est dite intéressée à investir davantage dans tout agent thérapeutique possible contre le SRAS. La technologie du transfert direct d'ARNsi de cellules de bactérie dans des cellules de mammifère fera l'objet de licences et sera transférée à des entreprises.

PENCE SRAS 8 : Production d'anticorps monoclonaux de petites protéines du SRAS

Chercheuse principale/chef d'équipe : D^{re} Rachel Roper, Université de l'Est de la Caroline

Il y a sept protéines prédites du SRAS dans la région 5 kb située à proximité de l'extrémité droite du génome du virus du SRAS qui ont peu ou pas d'homologie avec des protéines connues (Marra et coll. *Science*, 2003). Le site terminal de ces gènes dans le génome indique que les protéines qu'ils encodent peuvent être des facteurs de virulence, car la partie centrale du génome du SRAS est conservée avec d'autres espèces de coronavirus. Dans les génomes viraux linéaires, les gènes essentiels à la réplication sont normalement conservés dans la région centrale, et les facteurs de virulence sont situés près des extrémités du génome (Upton et coll. *J. Virol*, 2003). Trois de ces cadres de lecture ouverts du SRAS sont très limités (39-63 acides aminés) et certains ont même été exclus de l'annotation par les groupes de séquençage, et l'on n'en tient pas compte à cause de leur taille. Le fait que les génomes viraux sont habituellement très compacts et présentent peu d'espace entre les gènes, la conservation de ces gènes dans des isolats de SRAS (www.sarsresearch.ca) et la présence de séquences régulatrices transcriptionnelles en amont (Marra et coll. *Science*, 2003) appuient toutefois l'hypothèse selon laquelle ces cadres de lecture ouverts sont fonctionnels dans le cycle de vie du virus. De plus, cinq de ces protéines comportent d'importantes régions

hydrophobes qui, selon au moins un programme de prédiction en bio-informatique, seraient des régions de recouvrement transmembranaire définissant une séquence qui détermine la translocation à travers la membrane du RE pour produire soit une protéine membranaire intégrale, soit une protéine séquestrée. Les protéines séquestrées et membranaires peuvent toutes deux constituer d'importants facteurs de virulence qui inhibent les réponses immunitaires et sont la cause du taux de mortalité élevé chez les patients atteints de SRAS. L'analyse bio-informatique indique que certaines de ces protéines ont des motifs qui, s'ils étaient fonctionnels, feraient d'excellentes cibles pour des médicaments.

Ce projet vise à : 1) produire des anticorps monoclonaux de ces protéines d'intérêt; 2) déterminer si les protéines sont fabriquées dans des cellules Vero infectées par le virus; 3) déterminer où sont localisées les protéines (sécrétées dans un liquide surnageant, RE/Golgi, particule virale, membrane cytoplasmique); 4) déterminer les interactions qui existent entre les protéines virales ou entre les protéines du virus et celles de l'hôte. Cette information devrait permettre de comprendre les aspects fondamentaux de la biologie de ces protéines et de dégager des hypothèses sur les fonctions des protéines dans le cycle de vie du virus. On fera tous les efforts possibles pour ne pas répéter des projets existants sur les anticorps et l'on communiquera régulièrement avec le réseau PENCE et l'initiative SAVI pour se tenir au courant de ces projets. Ces anticorps monoclonaux seront mis à la disposition de tous les chercheurs.

On déterminera les voies d'interaction entre ces protéines virales. On utilisera les anticorps monoclonaux d'une protéine appât précise pour immunoprécipiter des complexes interagissants de protéines provenant de cellules infectées. Les complexes seront ensuite résolus par SDS-PAGE, et l'on identifiera les protéines qui interagissent par spectrométrie de masse au Centre de protéomique et de génomique de l'Université de Victoria. Cette méthode permettra de déterminer à la fois les interactions entre les protéines du virus et celles qui interviennent entre les protéines de l'hôte. Cette information permettra de comprendre les voies d'interaction et de suggérer des rôles pour ces protéines virales.

PENCE SRAS 9 : La protéase similaire à la papaïne du SRAS : caractérisation et développement d'un inhibiteur

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r Robert Ménard, Département de biochimie, Université de Montréal, et Institut de recherche en biotechnologie

Co-chercheurs :

D^r Lindsay Eltis, Département de microbiologie et d'immunologie, Université de la Colombie-Britannique

D^r Enrico Purisima, Département de biochimie, Université McGill

On analysera en profondeur la protéase similaire à la papaïne du coronavirus du SRAS (SCV PL^{pro}) afin spécifiquement d'identifier des composés principaux puissants comme inhibiteurs hypothétiques de l'enzyme. On produira des connaissances qui aideront à découvrir la base moléculaire de l'activité et de la spécificité de la PL^{pro}, ce qui aidera à définir et à améliorer des mécanismes et des composés pour altérer ou inhiber cette activité protéolytique. Ces expériences bénéficieront de recherches d'appui portant sur les papaïnes effectuées à l'Institut de recherche en biotechnologie (IRB). Ce projet produira de nombreuses possibilités de former des boursiers postdoctoraux ainsi que des étudiants, et de les exposer à la recherche multidisciplinaire et à la technologie dans un domaine important pour le Canada. Les résultats des études devraient permettre d'établir un cadre précieux pour la mise au point de médicaments contre le SRAS.

Les principaux objectifs pour l'avenir consistent à produire et caractériser la protéase similaire à la papaïne du SCV et à produire les outils et les connaissances nécessaires pour mettre au point des inhibiteurs comme composés principaux pour la conception de médicaments. Les travaux viseront plus précisément

cinq buts : (1) production de la protéase similaire à la papaïne du SCV; (2) mise au point de dosages; (3) criblage à grand débit pour la génération de composés principaux; (4) stratégies de conception des inhibiteurs de la PL^{pro} et production d'un modèle structural pour la SCV PL^{pro}; (5) études mécanistes.

Les résultats de cette étude, et en particulier les inhibiteurs produits, devraient constituer un cadre précieux pour la mise au point de médicaments contre le SRAS. Les membres de l'équipe du projet ont de l'expérience dans la mise au point et la protection (par brevet) de nouveaux inhibiteurs de la protéase de la cystéine. Il vaut la peine de signaler aussi que le Groupe d'enzymologie de l'IRB demeure en contact étroit (collaboration et ententes contractuelles) avec l'industrie dans le contexte du mandat du Conseil national de recherches du Canada.

PENCE SRAS 10 : Production à grande échelle de la protéine de spicule du CoV du SRAS pour des études biochimiques, immunologiques et structurales

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r James Rini, Université de Toronto

Co-chercheur : D^r Alan Cochrane, Département de génétique médicale, Université de Toronto

Le but final consiste à caractériser, sur les plans structurel et biochimique, la protéine S du SRAS et son interaction avec l'ECA2. On a produit trois fragments solubles différents de la protéine S dans un système d'expression de mammifère (chacun contenant la région de fixation de l'ECA2) et on a commencé à produire des fragments d'ECA2. On utilisera la radiocristallographie pour déterminer la structure de la protéine S et le complexe qu'elle forme avec l'ECA2, démarche qui vise à permettre de comprendre les aspects fondamentaux de la base de la fixation de la cellule hôte par l'intermédiaire de la protéine S et de la fusion du virus.

Les divers fragments de protéine S serviront aussi à établir le profil des anticorps trouvés dans le sérum de patients qui se sont rétablis du SRAS (en collaboration avec le D^r David Kelvin, Toronto), étape importante de la conception d'une sous-unité vaccinale. Au moyen d'une technologie nouvelle, on utilisera ces fragments pour générer des anticorps monoclonaux neutralisants que l'on humanisera pour utiliser comme agents thérapeutiques contre le SRAS (avec le D^r John Schrader, UCB).

On a obtenu par collaboration à la fois de l'ADNc naturel (Centre de génomique de la C.-B. /Nabil Seidah, Montréal) et à codon optimisé (D^r David Kelvin, Toronto) de la protéine S du CoV du SRAS, ainsi que de l'ADNc codant les protéines S du HCoV-229E et du HCoV-OC43 (D^r Pierre Talbot, Laval). On a utilisé l'ADNc à codon optimisé pour créer des gènes hybrides 3x-FLAG conçus pour exprimer les fragments 318-510 et 12-672, ainsi qu'un nouveau fragment 318-577 en fonction d'un concept créé au laboratoire. Comme le fragment 318-510 suffit pour assurer la fixation à l'ECA2, il constituera un réactif très important pour les analyses structurales et biochimiques, ainsi que dans la conception de vaccins et d'anticorps thérapeutiques. Les premiers essais visant à exprimer un fragment soluble de la protéine S de l'ADNc du CoV du SRAS naturel et de celui du HCoV-229E et du HCoV-OC43 étaient fondés sur la région extramembranaire complète. Les fragments ont été clonés dans le vecteur à marqueur HGH-HIS qui incorpore la séquence puromycine/IRES, et des études d'expression sont en cours. Prévoyant que l'on voudrait obtenir de l'information structurale sur l'interaction entre la protéine S et l'ECA2, on a obtenu de l'ADNc de l'ECA2 humaine du D^r Josef Penninger (Toronto). À partir de la structure radiocristallographique de l'ECA, on a choisi deux fragments d'ECA2, soit 18-615 et 18-740, pour procéder à des essais d'expression. Le premier fragment correspond au domaine de la protéase globulaire commun à l'ECA, tandis que le deuxième correspond à toute la partie extramembranaire, région qui inclut le domaine de la protéase et le domaine similaire à la collectrine adjacent à la membrane. Les deux fragments ont été clonés dans le vecteur 3x-FLAG pour servir à des études d'expression transitoire.

ANNEXE 6 :

RÉSUMÉ DES RECHERCHES SUR LE SRAS EFFECTUÉES PAR LE RÉSEAU MITACS

Dynamique de la transmission et propagation spatiale des maladies infectieuses : modélisation, prédiction et contrôle

Chercheur principal/chef d'équipe : D^r Jianhong Wu, Laboratoire de mathématiques industrielles et appliquées, Département de mathématiques et de statistique, Université York

Co-chercheurs :

D^r Sten Ardal, Central East Health Information Partnership

D^r Martin Jack Blaser, Département de microbiologie, Faculté de médecine de l'Université de New York

D^r Fred Brauer, Département de mathématiques, Université de la Colombie-Britannique

D^r Troy Day, Départements de mathématiques et de biologie, Université Queen's

D^r Abba Gumel, Institut de sciences mathématiques industrielles, Département de mathématiques, Université du Manitoba

D^r Zachary Jacobson, Direction de la recherche appliquée et de l'analyse, Direction générale de l'information, de la connectivité et de l'analyse, Santé Canada

D^r Renjun Ma, Département de mathématiques et de statistique, Université du Nouveau-Brunswick

D^r Neal Madras, Département de mathématiques et de statistique, Université York

D^{re} Marcia Rioux, École des politiques de la santé et de gestion, directrice, Centre York pour les études en santé

D^r Shigui Ruan, Département de mathématiques, Université Dalhousie

D^r Beni Sahai, Laboratoire provincial Cadham, Winnipeg

D^r Vincent Tao, Laboratoire de technologie de l'information et de la communication géospatiales (GeoTIC), Département des sciences de la terre et de l'atmosphère, Université York

D^{re} Pauline van den Driessche, Mathématiques et statistique, Université de Victoria

D^r Glenn Webb, Département de mathématiques, Université Vanderbilt

D^r James Watmough, Département de mathématiques et de statistique, Université du Nouveau-Brunswick

D^r Huaiping Zhu, Laboratoire de mathématiques industrielles et appliquées, Département de mathématiques et de statistique, Université York

D^r Ping Yan, Section de l'établissement de modèles et projections, Centre de prévention et de contrôle des maladies infectieuses, Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Santé Canada

D^r Michael Mackey, Département de physiologie, Université McGill, et directeur du thème biomédical du réseau MITACS

D^r Joseph Morley, Département de physiologie et Centre de dynamique non linéaire en physiologie et en médecine, Université McGill

On vise à long terme à créer un groupe national spécialisé en modélisation et analyse mathématiques et statistiques des maladies transmissibles. L'équipe a une vaste expertise de l'épidémiologie, de la virologie, de la statistique, des politiques de santé publique, des SIG, des mathématiques et du calcul scientifique.

Le premier but à court terme consiste à synthétiser des méthodes statistiques et des modèles mathématiques pour l'analyse de la dynamique de la transmission du SRAS afin de produire des analyses quantitatives complètes de divers aspects de l'éclosion et du contrôle du SRAS. L'équipe mettra au point des modèles et des méthodes qui comprennent les rôles fondamentaux des travailleurs de la santé, l'hétérogénéité de la transmission, la structure de la maladie selon l'âge et les événements de superpropagation. L'équipe utilisera ces méthodes pour évaluer l'efficacité et les effets évolutifs des différentes mesures de contrôle et pour étudier l'incidence psychologique sur les travailleurs de la santé et leur rendement. Le deuxième but à court terme consiste à améliorer la compréhension de la dynamique de la transmission du virus du Nil occidental en créant des modèles mathématiques qui portent sur les enjeux mettant en cause l'hétérogénéité spatiale et les tendances de migration, ainsi que l'incidence des changements climatiques.

La création d'une équipe MITACS qui s'occupe avant tout de modélisation et d'analyse des maladies transmissibles, qui a de vastes connaissances et les capacités nécessaires pour mener un programme de recherche vraiment interdisciplinaire et qui a l'appui et la participation solides de Santé Canada, a constitué une réalisation importante. La réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS qui a eu lieu du 4 au 6 septembre 2003 à la SRIB (Banff, Alberta) en a été une autre. Cet atelier visait principalement à réunir des chefs de file internationaux et des chercheurs actifs qui œuvrent dans les domaines liés à la modélisation, aux simulations et à l'analyse de la dynamique de la transmission du SRAS et d'autres maladies infectieuses, pour pousser plus loin les échanges fructueux, les mathématiques, la statistique et l'épidémiologie afin de trouver plus rapidement des tests et des mesures de prévention et de contrôle efficaces. La réunion a été un succès et a produit un résumé de cinq pages de sujets de recherche à étudier plus à fond, ce qui aide à resserrer la collaboration avec Santé Canada. On a demandé, par exemple, au réseau MITACS de produire un rapport et des recommandations sur diverses questions à l'intention de Santé Canada, ce qu'il a fait : évaluation de mesures de contrôle et de qualité des données, améliorations futures suggérées pour la collecte et l'analyse de données et politiques publiques sur la santé.

Au cours de la réunion de 2003, les participants ont jugé qu'il fallait tenir un autre atelier afin d'améliorer la collaboration et de former les chercheurs de la jeune génération dans un environnement interdisciplinaire, ce qui a débouché sur le programme spécial parrainé par MITACS-MSRI-PIMS (MSRI est un centre de recherche sur les mathématiques fondé par la *National Science Foundation* des États-Unis) qui porte sur la modélisation mathématique des maladies infectieuses; il s'agit d'un cours d'été suivi d'un atelier de recherche.

ANNEXE 7 :

RÉSUMÉ DES PROPOSITIONS DES ÉQUIPES DE RECHERCHE SUBVENTIONNÉES : SRAS II – ÉTAT DE PRÉPARATION DU SYSTÈME DE SOINS DE SANTÉ ET DE SANTÉ PUBLIQUE ET INTERVENTION EN CAS D'APPARITION DU SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SÉVÈRE (SRAS) : ÉVALUATION ET LEÇONS TIRÉES

Assises législatives d'une agence nationale de surveillance et de lutte contre les maladies au Canada

Chercheur principal : D^r Tim Caulfield, Université de l'Alberta

La récente éclosion de SRAS a déclenché des appels à la création d'une agence nationale de surveillance et de lutte contre les maladies au Canada. Une telle agence fédérale proposée jouerait un rôle clé dans la réponse aux éclosions de maladies infectieuses par ses activités de surveillance et en appliquant des mesures de contrôle afin d'enrayer la propagation des maladies. La nature et l'étendue du pouvoir législatif du gouvernement fédéral d'établir une telle entité constituent toutefois une importante question à laquelle il faut répondre. À cette fin, la proposition de recherche vise principalement à : (1) identifier et décrire les assises législatives nécessaires pour créer une agence nationale de surveillance et de lutte contre les maladies au Canada; (2) analyser les enjeux juridiques qui peuvent définir le mandat et limiter le pouvoir d'une telle entité. Le premier volet de cette recherche visera à définir les pouvoirs fédéraux dans le domaine de la santé publique et le deuxième portera avant tout sur le pouvoir législatif d'une agence fédérale de se livrer à des activités de surveillance et d'imposer des mesures de contrôle comme des ordonnances de quarantaine et le contrôle obligatoire. Cette recherche sera éclairée par l'expérience récente du SRAS au Canada et produira une analyse juridique détaillée qui aidera les législateurs, les responsables des politiques et les dirigeants de la santé publique à prendre des décisions sur la façon de se préparer à l'échelon national à faire face à la prochaine éclosion de maladie infectieuse.

L'effet de l'éclosion de SRAS en Ontario sur la mortalité dans la population

Chercheur principal : D^r Stephen Hwang, Hôpital St. Michael's (Toronto)

Au cours de la récente éclosion de SRAS en Ontario, comme des mesures extraordinaires de lutte contre l'infection s'imposaient, l'accès aux soins de santé en milieu hospitalier a été extrêmement limité pour la population de Toronto pendant un certain temps. On ne sait pas si cet accès limité aux soins de santé a fait grimper les taux de mortalité à Toronto dans des cas entièrement distincts des décès attribués directement au SRAS. Au cours de cette étude, les chercheurs utiliseront de l'information tirée de certificats de décès et du recensement pour déterminer si les taux de mortalité attribuables à des causes autres que le SRAS ont augmenté ou diminué pendant l'éclosion de SRAS. Cette question est importante parce qu'il pourrait être nécessaire de fermer de nouveau des hôpitaux en cas d'éclosions futures de maladies infectieuses. Les dirigeants de la santé publique doivent comprendre si ces fermetures entraînent des « dommages collatéraux » pour la santé de la population et, le cas échéant, élaborer des plans afin de réduire ces conséquences indésirables non intentionnelles.

Optimisation de la prise en charge clinique et en santé publique des maladies quasi grippales d'étiologie non déterminée dans un monde changé par le SRAS

Chercheur principal : D^r Kamran Khan, Hôpital St. Michael's (Toronto)

Le SRAS est une maladie infectieuse identifiée récemment qui s'est propagée rapidement partout dans le monde et a eu des conséquences dévastatrices pour la santé et l'économie. En juin 2003, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré que l'on avait contenu le SRAS à l'échelon mondial, mais beaucoup d'intervenants craignent de le voir réapparaître au cours de futures saisons de la grippe. Ce scénario est particulièrement inquiétant puisqu'un grand nombre des symptômes du SRAS chevauchent ceux de la grippe et d'autres maladies courantes semblables. Comme on diagnostique le SRAS en fonction d'une combinaison de symptômes, de liens épidémiologiques avec d'autres cas de SRAS et de résultats de laboratoire, les prestataires de soins de santé seraient obligés de s'en remettre à ces deux derniers facteurs pour poser leurs diagnostics au cours de la saison de la grippe. Malheureusement, une éclosion de SRAS pendant la saison de la grippe pourrait déborder rapidement les ressources du secteur de la santé et retarder sérieusement l'effort déployé par le secteur de la santé publique pour établir des liens épidémiologiques essentiels avec d'autres cas de SRAS. L'absence actuelle d'un test très sensible, rapide et généralisé de dépistage du SRAS complique ce problème de diagnostic. Au cours de l'étude, les chercheurs créeront des modèles mathématiques ou des simulations qui détermineront les façons les plus efficaces et rentables de contrôler une éclosion future de SRAS et chercheront avant tout à le faire dans le contexte de la période de pointe de la saison de la grippe. Au cours de l'étude, on évaluera de nombreuses stratégies de confinement variant de celles qui utilisent la technologie la plus poussée jusqu'aux plus fondamentales afin que l'on puisse utiliser des stratégies efficaces même si les ressources du secteur de la santé sont taxées à la limite. Les résultats de cette étude seront extrêmement utiles pour les prestataires de soins de santé de première ligne chargés d'évaluer des patients qui ont des maladies ressemblant à la grippe. En définissant les moyens les plus efficaces de contenir une éclosion de SRAS aujourd'hui, on s'assurera que si le SRAS revient un jour, il existera un plan directeur bien défini pour faciliter une réponse uniforme et efficace des professionnels de la santé.

Incidences psychologiques et professionnelles de l'éclosion de SRAS sur les travailleurs de la santé

Chercheur principal : D^r Robert Maunder, Hôpital Mount Sinai

L'éclosion de SRAS à Toronto et dans les régions avoisinantes qui a commencé en février 2003 a constitué un événement extraordinaire dans la vie de la ville, et en particulier de ses hôpitaux. Cette étude vise à évaluer l'incidence psychologique que l'éclosion de SRAS a eue sur les professionnels travaillant en milieu hospitalier. Nous déterminerons plus particulièrement dans quelle mesure les symptômes psychologiques comme la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil sont courants chez les professionnels des hôpitaux de 6 à 18 mois après l'éclosion. Nous étudierons aussi d'autres effets possibles de l'exposition au SRAS comme l'épuisement professionnel et les professionnels qui décident de réduire leurs heures de travail ou de changer d'emploi. Nous avons déjà terminé un premier relevé de quelques-uns de ces résultats chez quelque 1 600 travailleurs de la santé de trois hôpitaux. Nous proposons d'étudier plus systématiquement les effets du SRAS dans le contexte de ces études. En nous fondant sur les résultats du sondage, nous prévoyons mesurer les résultats psychologiques chez les infirmières des services internes, les travailleurs des services d'urgence, le personnel des soins intensifs et les administrateurs des hôpitaux. On comparera les professionnels qui ont joué ce rôle à Toronto pendant l'éclosion de SRAS à des travailleurs semblables à Hamilton, qui n'ont pas été touchés directement par le SRAS.

Évaluation économique des coûts médicaux et non médicaux directs associés à l'écllosion de SRAS

Chercheuse principale : D^{re} Nicole Mittman, Centre des sciences de la santé Sunnybrook et Women's College

Cette étude portera sur l'augmentation des coûts directs associés à la prise en charge du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) du point de vue des hôpitaux. Les coûts directs seront subdivisés en coûts MÉDICAUX et NON MÉDICAUX. On calculera les coûts médicaux directs en comparant les coûts associés à la prise en charge des cas de SRAS admis au Centre des sciences de la santé Sunnybrook et Women's College (SWCHSC) pendant la période de l'écllosion de SRAS (13 mars au 13 août 2003) et ceux d'un groupe témoin de patients atteints de pneumonie d'origine communautaire admis un an avant l'écllosion de SRAS. On recueillera des variables relatives à l'utilisation des ressources (hospitalisation, personnel, traitement, interventions, diagnostics/examens de laboratoire, fournitures et directives sur la lutte contre l'infection) en extrayant des données des dossiers médicaux des patients traités en service interne et en service externe. On calculera les coûts unitaires des ressources en analysant les dossiers financiers du SWCHSC, les ressources humaines et le formulaire des médicaments de l'hôpital et on les calculera en dollars canadiens de 2003. On calculera une augmentation du coût médical direct [coûts MÉDICAUX directs totaux du SRAS (N = 75) moins coûts MÉDICAUX directs totaux pour la pneumonie d'origine communautaire (N = 75)]. On a calculé les coûts NON MÉDICAUX directs (dépistage, précautions, ressources humaines) en comparant les mesures de lutte contre l'infection mises en œuvre au SWCHSC pendant la période de l'écllosion en 2003 aux coûts NON MÉDICAUX pendant une période qui a précédé le SRAS en 2002. Les données sur les ressources et les coûts proviendront des dossiers financiers, des ressources humaines, du service de la fabrication et des affaires publiques. On calculera une augmentation des coûts non médicaux directs [coûts NON MÉDICAUX directs totaux du SRAS moins coûts NON MÉDICAUX directs totaux avant le SRAS].

Étude des conséquences psychosociales et relatives aux services de santé que le SRAS a eues sur les enfants et les membres de leur famille : leçons tirées de la pratique et de la politique sur les soins de santé en pédiatrie

Chercheur principal : D^r David Nicholas, Hôpital pour enfants malades

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a constitué une crise de santé publique sans précédent qui a touché particulièrement les Canadiens habitant Toronto. Le SRAS a touché plus directement les adultes et les professionnels de la santé qui oeuvrent dans des hôpitaux pour adultes, mais on ne sait pas grand-chose au sujet de l'incidence humaine du SRAS et des mesures de contrôle de l'infection par le SRAS sur les enfants qui ont des problèmes de santé chroniques et les membres de leur famille. Les mesures de contrôle de l'infection liées au SRAS comme l'isolement, les politiques restreignant les visites des membres de la famille, les masques et les jaquettes, sans compter la réduction de l'accès aux services, par exemple, ont changé considérablement l'approche des soins axée sur la famille dans les hôpitaux pour enfants et le domaine des soins de santé communautaires pour enfants. Notre expérience clinique indique que les enfants et les membres de leur famille ont ressenti de l'isolement, de la solitude, de l'anxiété, du stress financier et une réduction des services. Cette étude sera la première à analyser les conséquences psychosociales et relatives à la prestation des services que le SRAS a eues pour les enfants du Canada atteints de maladies comme l'asthme, les cardiopathies, la fibrose kystique et d'autres problèmes complexes qui peuvent mettre leur vie en danger. Ces connaissances conjuguées à un processus de dégagement de consensus avec des experts canadiens et étrangers déboucheront sur des recommandations portant sur des pratiques exemplaires relatives aux soins des enfants atteints de maladies chroniques en période de crise en santé publique.

La propagation et l'évolution des coronavirus du SRAS par réseaux de contacts : prédiction, reconnaissance et contrôle

Chercheur principal : Dr Babak Pourbohloul, Université de la Colombie-Britannique

Plus de 18 mois après que le premier cas de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a fait son apparition dans la province du Guangdong en Chine, sa propagation demeure une énigme, et l'on n'a pas encore adopté de mesures appropriées de contrôle en prévision d'éclotions futures. Même s'il y a eu des cas de SRAS dans plusieurs hôpitaux et villes du monde, une poignée seulement a déclenché des éclotions d'importance. Nous proposons d'utiliser la modélisation mathématique et la bio-informatique pour répondre à des questions sur le spectre hétérogène des maladies du SRAS, prédire l'évolution future du SRAS dans le cas des scénarios les plus probables et procéder à une analyse quantitative de l'incidence de diverses mesures de contrôle dans le cas de chaque scénario. Nous voulons plus particulièrement répondre à quatre questions : Le SRAS reviendra-t-il? Le cas échéant, comment? Quelle est la meilleure façon de le reconnaître s'il revient? Quels sont les meilleurs moyens d'en contrôler la propagation s'il revient? Pour répondre à ces questions, nous créerons des méthodes mathématiques et mettrons au point une méthodologie nouvelle de détermination de la signature de transmission, méthode conjuguée à celle de l'empreinte moléculaire pour identifier des agents pathogènes infectieux en fonction des tendances observées de la transmission et de l'apparition de grappes. Nous avons constitué une équipe nationale pour faire progresser la mise au point de ces outils de prévision afin de répondre à des questions qui posent un défi au sujet de la possibilité de réémergence du SRAS. Comme équipe multidisciplinaire, nous concevons et construirons plusieurs modèles types de prévision de la transmission du SRAS en contexte « réaliste », ce qui nous permettra de formuler des recommandations précises sur les apparitions futures de SRAS dans ces contextes, d'extraire des lignes directrices générales d'intervention face au SRAS qui s'appliquent à divers contextes et d'établir une infrastructure versatile qu'il sera facile d'adapter pour faire face à la propagation d'autres agents pathogènes respiratoires et les contrôler.

Déterminer l'impact que la réponse du système de santé à l'éclotion de SRAS a eu sur la santé de la population

Chercheur principal : Dr Michael Schull, Centre des sciences de la santé Sunnybrook et Women's College

L'éclotion de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) à Toronto était sans précédent depuis l'avènement de l'assurance-maladie au Canada. Sans compter que le SRAS a causé des maladies critiques et des morts, les efforts déployés pour en contrôler la propagation ont imposé des restrictions importantes et généralisées à l'accès au système de santé. Même si ces mesures semblent avoir réussi à contrôler la propagation de l'éclotion dans la communauté, les efforts peuvent aussi avoir eu des conséquences sanitaires inattendues dans la population non atteinte par le SRAS. Cette étude vise à déterminer les effets qu'ont eus sur la santé de la population les restrictions imposées à l'accès au système de santé pour contrôler l'éclotion de SRAS. Nous décrivons l'utilisation des services de santé (par exemple, consultations de médecins, hospitalisations, transferts en ambulance, établissement d'ordonnances) avant, pendant et après l'éclotion de SRAS, nous déterminerons si des groupes de patients en particulier ont souffert de la réduction de l'accès aux soins médicaux hospitaliers ou ambulatoires, nous identifierons d'autres groupes de patients que les restrictions à l'accès aux soins de santé imposées à cause du SRAS n'ont peut-être pas touchés et enfin nous formulerons des recommandations stratégiques précises, claires et simples qui sont applicables au contexte des soins de santé en général et pourront aider à réduire à l'avenir toute répercussion négative de restrictions générales

imposées au système de santé. Nos résultats et nos recommandations devraient pouvoir s'appliquer à d'autres contextes de soins de santé, au Canada et à l'étranger, qui imposent des restrictions semblables à l'accès aux services de santé, que ce soit à cause d'une éclosion d'une maladie infectieuse, d'une attaque bioterroriste ou d'une autre perturbation majeure de l'infrastructure du système de santé.

Défis éthiques posés par la préparation et la réponse au SRAS

Chercheur principal : D^r Ross Upshur, Centre des sciences de la santé Sunnybrook et Women's College
En mars et avril 2003, l'éclosion de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a exercé des pressions énormes sur les établissements de santé publique, les gouvernements et la population en général. L'épidémie de SRAS a soulevé de nombreux problèmes d'éthique, y compris 1) les aspects éthiques de la quarantaine et l'imposition de mesures restrictives aux travailleurs de la santé et aux patients; 2) le dommage collatéral causé par le SRAS, le manque d'accès aux soins médicaux de base pour les patients non infectés par le SRAS et les ressources affectées à la lutte contre l'épidémie; 3) « l'obligation de traiter » les patients infectés par le SRAS pour les milieux des soins de santé; 4) le SRAS et la mondialisation, le contexte des maladies infectieuses dans notre nouveau cadre mondial. Dans le contexte de cette proposition de recherche, les chercheurs étudieront chaque principe en fonction de ces quatre thèmes principaux et suivront des méthodes mixtes pour comprendre les répercussions du SRAS sur le plan de l'éthique et éclairer sous un nouvel angle le domaine des maladies infectieuses émergentes. Les résultats de cette recherche guideront les professionnels de la santé, les responsables des politiques et les établissements d'enseignement. Ils serviront aussi de plan directeur afin de favoriser d'autres discussions sur la prise en charge du contrôle de la maladie et de placer les milieux mondiaux des soins de santé dans un contexte unificateur.

Obstacles à la mise en œuvre de mesures de protection contre le SRAS chez les travailleurs de la santé et éléments de facilitation : étude interdisciplinaire fondée sur la collaboration

Chercheuse principale : D^{re} Annalee Yassi, Université de la Colombie-Britannique
L'éclosion globale de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) a taxé les ressources de la santé en Ontario, en Colombie-Britannique (C.-B.) et ailleurs, et il a semblé que les principes fondamentaux du contrôle de l'infection chez les travailleurs et de la santé au travail n'étaient pas clairement compris ou appliqués uniformément dans tous les systèmes de santé. Notre équipe interdisciplinaire produira de nouvelles connaissances importantes afin de protéger les travailleurs de la santé contre le SRAS et d'autres agents pathogènes. Au cours de cette étude transversale à quatre phases, nous caractériserons les intentions comportementales liées au SRAS chez les travailleurs de la santé en ce qui a trait à l'observation des mesures de protection, ainsi que la capacité et la volonté de traiter les patients atteints de SRAS et d'accepter la quarantaine. Nous étudierons les déterminants environnementaux, organisationnels et individuels des intentions des travailleurs de la santé en organisant des groupes de discussion constitués de travailleurs de santé de première ligne et de personnes chargées de mettre en œuvre les mesures de contrôle. Nous sonderons ensuite plus de 1 800 travailleurs de la santé de la Colombie-Britannique et 750 infirmières de l'Ontario et nous procéderons à des vérifications en milieu de travail dans les deux régions de la santé de la C.-B. les plus touchées par les éclosions afin d'évaluer leurs capacités organisationnelles et environnementales de prévenir des éclosions futures. Il existe de solides liens pour diffuser les résultats à ceux qui en bénéficieront en Colombie-Britannique, en Ontario et ailleurs.

ANNEXE 8 :

PUBLICATIONS ET MANUSCRITS SOUS PRESSE, PRÉSENTÉS OU EN PRÉPARATION

Institut des maladies infectieuses et immunitaires

Singh, B. 2004. Innovation and challenges in funding rapid research responses to emerging infectious diseases: Lessons learned from the outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 15:167-170.

SRAS I**Équipe de recherche de Loeb***Diagnostic*

Tang, P., Louie, M., Richardson, S.E., Smieja, M., Simor, A.E., Jamieson, F., Fearon, M., Poutanen, S.M., Mazzulli, T., Tellier, R., Mahony, J., Loeb, M., Petrich, A., Chernesky, M., McGeer, A., Low, D.E., Phillips, E., Jones, S., Bastien, N., Li, Y., Dick, D., Grolla, A., Fernando, L., Booth, T.F., Henry, B., Rachlis, A.R., Matukas, L.M., Rose, D.B., Lovinsky, R., Walmsley, S., Gold, W.L., Krajden, S. et Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses, 2004. Interpretation of diagnostic laboratory tests for severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. *JAMC* 170:47-54.

Mahony, J., Petrich, A., Louie, L., Song, X., Chong, S., Smieja, M., Chernesky, M., Loeb, M., Richardson, S. et Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. 2004. Performance and cost evaluation of one commercial and six in-house conventional and real-time reverse transcription-PCR assays for detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Clin Microbiol* 42:1471-1476.

Richardson, S., Tellier, R. et Mahony, J. 2004. The Laboratory diagnosis of severe acute respiratory syndrome: emerging laboratory tests for an emerging pathogen. *The Clinical Biochemist Reviews* 25:133.

Pathologie

Mazzulli, T., Farcas, G.A., Poutanen, S.M., Willey, B.M., Low, D.E., Butany, J., Asa, S.L. et Kain, K.C. 2004. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus in lung tissue. *Emerg Infect Dis* 10:20-24.

Farcas, G.A., Poutanen, S.M., Mazzulli, T., Willey, B.M., Butany J., Asa, S.L., Faure, P., Akvavan, P., Low, D.E. et Kain, K.C. 2005. Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome is associated with multi-organ involvement by coronavirus. *J Infect Dis*. 191:193-197.

Épidémiologie

Scales, D.C., Green, K., Chan, A.K., Poutanen, S.M., Foster, D., Nowak, K., Raboud, J.M., Saskin, R., Lapinsky, S.E. et Stewart, S.E. 2003. Illness in Intensive Care Staff after Brief Exposure to Severe Acute Respiratory Syndrome. *Emerging Infectious Diseases* 9:1205-10.

Loeb, M., McGeer, A., Henry, B., Ofner, M., Rose, D., Hwlyka, T., Levie, J., McQueen, J., Smith, S., Moss, L., Smith, A., Green, K., Walter, S. 2004. SARS among Critical Care Nurses, Toronto. *Emerging Infectious Diseases* 10:251-255.

Modélisation

Earn, D., Junling, M.A., Bauch, C., Loeb, M., Fishman, D. The capacity of major cities to resist emergent infectious disease. (présenté)

Réponse immunitaire de l'hôte

Cameron, M.J., Persad, D., Danesh, A., Gold, W., Poutanen, S., Dresser, L., Willey, B.M., Louie, M., Phillips, E.J., Muller, M., Keshavjee, S.H., Mederski, B.D., Latchford, M., Loutfy, M.R., McRitchie, D.I., Kelvin, A.A., Butany, J.W., Cameron, C.M., Christian, M.D., Coombs, J.C., Downey, G.P., Hosiawa, K.A., Humar, A., Ran, L., Xu, L., de Jager, J.E., Richardson, S., Mazzulli, T., Low, D.E., Rachlis, A.R., Simor, A.E., Gerson, M., Kitai, I., Ofner, M., Rowe, T., Voss, T., Loeb, M., McGeer, A.J., Brunton, J. et Kelvin D.J. The roles of Chemokine CXCL10 in SARS. (présenté)

Immunopathogénèse

Marsden, P., Fung, L.S., Mendicino, M., Ghanekar, A., Miller, T., Chan, C., Chan, M., He, W., Gorczynski, R.M., Grant, D., Clark, D.A., Phillips, M.J. et Levy GA. 2003. The Fgl2/fibroleukin prothrombinase contributes to immunologically-mediated thrombosis in experimental and viral hepatitis. *J Clin Invest* 112:58-66.

Kumar, D., Tellier, R., Draker, R., Levy, G. et Humar, A. 2003. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a liver transplant recipient: Guidelines for donor SARS screening. *American Journal of Transplantation* 3(8):977-981.

Ning, Q., Berger, L., Luo, X., Yan, W., Dennis, J. et Levy, G.A. 2003. STAT1 and STAT3 α/β Splice Form Activation Predicts Host Responses in Mouse Hepatitis Virus Type 3 Infection. *J Med Virol* 69:306-312.

Équipe de recherche de Skowronski**Épidémiologie**

Skowronski, D.M., Astell, C., Brunham, R.C., Low, D.E., Petric, M., Roper, R.L., Talbot, P.J., Tam, T.W. et Babiuk, L. 2005. Severe acute respiratory syndrome (SARS): A year in review. *Annual Review of Medicine* 56:357-81.

Skowronski, D.M., Petric, M., Daly, P., Parker, R.A., Bryce, E., Doyle, P.W., Noble, M.A., Roscoe, D.L., Tomblin, J., Yang, T.C., Patrick, D.M., Krjaden, M., Pourbohloul, B., Goh, S.W., Bowie, W., Booth, T.F., Tweed, S.A., Perry, T.L., McGeer, A., Brunham, R.C. A tale of two cities: divergent experience with SARS in Vancouver and Toronto, Canada. (présenté)

Poutanen, S.M., Low, D.E., Henry, B., Finkelstein, S., Rose, D., Green, K., Tellier, R., Draker, R., Adachi, D., Ayers, M., Chan, A.K., Skowronski, D.M., Salit, I., Simor, A.E., Slutsky, A.S., Doyle, P.W., Krajdén, M., Petric, M., Brunham, R.C. et McGeer, A.J. 2003. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *NEJM* 348:1995-2005.

Flint, J., Burton, S., Macey, J.F., Deeks, S.L., Tam, T.W., King, A., Bodie-Collins, M., Naus, M., MacDonald, D., McIntyre, C., Krajdén, M., Petric, M., Halpert, C., Gustafson, L. et Larder, A. 2003. Assessment of in-flight transmission of SARS – results of contact tracing, Canada. *Can Commun Dis Rep* 29:105-10.

Patrick, D.M., Petric, M., Skowronski, D.M., Guasparini, R., Booth, T.F., Krajdén, M., McGeer, P., Bastien, N., Gustafson, L., Dubord, J., MacDonald, D., Berger, S., Srouf, L.F., Parker, R., Li, Y.,

Andonov, A., Isaac-Renton, J., Loewen, N., McNabb, G., McNabb, A., Goh, S.-H., Henwick, S., Astell, C., Guo, J.P., Drebot, M., Tellier, R., Plummer, F. et Brunham, R.C. Serological cross-reactivity with human coronavirus OC43 explains a pseudo-SARS outbreak. (présenté)

Génomique

Marra, M.A., Jones, S.J., Astell, C.R., Holt, R.A., Brooks-Wilson, A., Butterfield, Y.S., Khattri, J., Asano, J.K., Barber, S.A., Chan, S.Y., Cloutier, A., Coughlin, S.M., Freeman, D., Girn, N., Griffith, O.L., Leach, S.R., Mayo, M., McDonald, H., Montgomery, S.B., Pandoh, P.K., Petrescu, A.S., Robertson, A.G., Schein, J.E., Siddiqui, A., Smailus, D.E., Stott, J.M., Yang, G.S., Plummer, F., Andonov, A., Artsob, H., Bastien, N., Bernard, K., Booth, T.F., Bowness, D., Czub, M., Drebot, M., Fernando, L., Flick, R., Garbutt, M., Gray, M., Grolla, A., Jones, S., Feldmann, H., Meyers, A., Kabani, A., Li, Y., Normand, S., Stroher, U., Tipples, G.A., Tyler, S., Vogrig, R., Ward, D., Watson, B., Brunham, R.C., Kraiden, M., Petric, M., Skowronski, D.M., Upton, C. et Roper, R.L. 2003. The Genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science* 300:1399-404.

Modèles animaux

Weingartl, H.M., Copps, J., Drebot, M.A., Maszal, P., Smith, G., Gren, J., Andonova, M., Pasick, J., Kitching, P. et Czub, M. 2004. Susceptibility of pigs and chickens to SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis* 10:179-183.

Clinique

Manocha, S., Walley, K.R. et Russell, J.A. 2003. Severe acute respiratory distress syndrome (SARS): a critical care perspective. *Crit Care Med* 31:2684-92.

Kumar, D., Tellier, R., Draker, R., Levy, G. et Humar, A. 2003. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a Liver Transplant Recipient and Guidelines for Donor SARS Screening. *American Journal of Transplantation* 3:977-981,

Bitnun, A., Allen, U., Heurter, H., King, S.M., Opavsky, M.A., Ford-Jones, E.L., Matlow, A., Kitai, I., Tellier, R., Richardson, S., Manson, D., Babyn, P., Read, S. et autres membres de l'équipe de recherche sur le SRAS de l'Hôpital pour enfants. 2003. Children Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Illness in Toronto. *Pediatrics* 112:e261.

Allen, U., Hebert, D., Churchill, C., Read, S., Bitnun, A., Richardson, S., Matlow, A., Tellier, R., Goldman, C., Wray, R., King, S., Opavsky, M.A., Ford-Jones, E., Hernandez, M., Kitai I. et les équipes de prise en charge et de recherche sur le SRAS axées sur la transplantation. 2003. The potential impact of SARS on organ transplantation: exercise caution. *Pediatric Transplantation* 7:345-347.

Laboratoire

Guo, J.-P., Petric, M., Campbell, W. et McGeer, P.L. 2004. SARS coronavirus peptides recognized by antibodies in the sera of convalescent cases. *Virology* 324:251-256.

Tang, P., Louie, M., Richardson, S.E., Smieja, M., Simor, A.E., Jamieson, F., Fearon, M., Poutanen, S. M., Mazzulli, T., Tellier, R., Mahony, J., Loeb, M., Petrich, A., Chernesky, M., McGeer, A., Low, D.E., Phillips, E., Jones, S., Bastien, N., Li, Y., Dick, D., Grolla, A., Fernando, L., Booth, T.F., Henry, B., Rachlis, A.R., Matukas, L.M., Rose, D.B., Lovinsky, R., Walmsley, S., Gold, W.L., Kraiden, S. et le

Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses, 2004. Interpretation of diagnostic laboratory tests for severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. *Journal de l'Association médicale canadienne* 170:47-54.

Richardson, S.E., Tellier, R. et Mahony J. The Laboratory Diagnosis of Severe Acute Respiratory Syndrome: Emerging laboratory tests for an emerging pathogen. *The Clinical Biochemist Reviews*. (sous presse)

Adachi, D., Johnson, G., Draker, R., Ayers, M., Mazzulli, T., Talbot P.J. et Tellier, R.A. One step RT-PCR assay for the detection of the SARS associated coronavirus and other human coronaviruses. (présenté)

Modélisation mathématique

Meyers, L., Pourbohloul, B., Newman, M.E.J., Skowronski, D.M. et Brunham, R.C. 2005. Network theory and SARS: predicting outbreak diversity. *J Theor Biol.* 232:71-81.

Pourbohloul, B., Meyers, L., Kraiden, M., Patrick, D.M. et Brunham, R.C. A quantitative comparison of control strategies for respiratory-borne pathogens. (présenté)

Meyers, L., Newman, M.E.J. et Pourbohloul, B. Predicting epidemics on semi-directed networks. (en préparation)

Economo E., Bansal, S., Pourbohloul, B. et Meyers, L. The spread of infectious diseases via air travel in the US. (en préparation)

Équipe de recherche de Dennis

Loutfy, M.R., Blatt, L.M., Siminovitch, K.A., Ward, S., Wolff, B., Lho, H., Pham, D.H., Deif, H., LaMere, E.A., Chang, M., Kain, K.C., Farcas, G.A., Ferguson, P., Latchford, M., Levy, G., Dennis, J.W., Lai, E.K. et Fish, E.N. 2004. Therapeutic potential interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: A pilot study. *JAMA* 290:3222-2338.

Ning, Q., Berger, L., Luo, X., Yan, W., Gong, F., Dennis, J. et Levy, G. 2003. STAT1 and STAT3 alpha/beta splice form activation predicts host responses in mouse hepatitis virus type 3 infection. *J. Med. Virol.* 69:306-312.

Ho et coll. Microarray-based resequencing of the SARS coronavirus genome. (en préparation)

Ho et coll. Total viral genome sequence analysis of post-mortem tissues from Toronto SARS outbreaks I and II. (en préparation)

Ashkenas et coll. Novel uses of restriction enzymes to neutralize DNA contamination in PCR and RT-PCR. (en préparation)

Profiling of serum cytokine and viral load in a cohort of Toronto SARS patients. (en préparation)

Équipe de recherche de Bergeron

The incidence of the new Coronavirus NL in Quebec city infants. (en préparation)

SAVI

Finlay, B.B., voir R.H. et Brunham, R.C. 2004. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nature Rev Microbiol* 2:10-16.

Guo, J.-P., Petric, M., Campbell, W. et McGeer, P.L. 2004. SARS coronavirus peptides recognized by antibodies in the sera of convalescent cases. *Virology* 324:251-256.

CANVAC

Cameron, M.J., Persad, D., Danesh, A., Gold, W.L., Poutanen, S.M., Dresser, L., Willey, B.M., Louie, M., Phillips, E.J., Muller, M.P., Keshavjee, S.H., Mederski, B.D., Latchford, M., Loutfy, M.R., McRitchie, D.I., Kelvin, A.A., Butany, J.W., Cameron, C.M., Christian, M.D., Coombs, J.C., Downey, G.P., Hosiawa, K.A., Humar, A., Ran, L., Xu, L., de Jager, J.E., Richardson, S., Mazzulli, T., Low, D.E., Rachlis, A.R., Simor, A.E., Gerson, M., Kitai, I., Ofner, M., Rowe, T., Voss, T., Loeb, M., McGeer, A.J., Brunton, J. et Kelvin, D.J. 2003. Chemokine signatures define disease onset, course and mortality in SARS patients. (sang : en révision)

Cameron, M.J., Persad, D., Danesh, A., Gold, W.L., Poutanen, S.M., Dresser, L., Willey, B.M., Louie, M., Phillips, E.J., Muller, M.P., Keshavjee, S.H., Mederski, B.D., Latchford, M., Loutfy, M.R., McRitchie, D.I., Kelvin, A.A., Butany, J.W., Cameron, C.M., Christian, M.D., Coombs, J.C., Downey, G.P., Hosiawa, K.A., Humar, A., Ran, L., Xu, L., de Jager, J.E., Richardson, S., Mazzulli, T., Low, D.E., Rachlis, A.R., Simor, A.E., Gerson, M., Kitai, I., Ofner, M., Rowe, T., Voss, T., Loeb, M., McGeer, A.J., Brunton, J. et Kelvin, D.J. 2003. Gene expression profiling reveals deviant immune responses in SARS. (présenté)

Persad, D., Younes, S.-A., Cameron, C.M., Danesh, A., Cameron, M.J., Kelvin, A.A., Gold, W.L., Phillips, E., Louie, M., Mederski, B.D., Willey, B.M., Muller, M.P., Poutanen, S., Dresser, L., Latchford, M., Loutfy, M.R., McRitchie, D.I., Downey, G.P., Keshavjee, S.H., Christian, M.D., de Jager, J.E., Richardson, S., Mazzulli, T., Low, D.E., Rachlis, A.R., Simor, A.E., Loeb, M., McGeer, A.J., Mahony, J., Brunton, J., Chamberlin, J.S., Johnson, C., Lofaro, L.R., Chong, P., Bray, K.R., Sekaly, R.-P. et Kelvin, D.J. 2004. Identification of non-MHC restricted immunodominant T cell epitopes of the SARS- CoV Nucleocapsid protein: Implications for vaccine development against SARS. (présenté)

Cameron, M. et Kelvin, D.J. 2003. Cytokines, Chemokines and their Receptors. Cytokines and Chemokines in Autoimmune Disease. *Cytokines and Chemokines in Autoimmune Disease*. Santamaria, P. ed., *Landes Bioscience*.

Bosinger, S.E., Hosiawa, K.A., Cameron, C.M., DeVries, M.E., Coombs, J.C., Cameron, M.J. et Kelvin, D.J. 2004. Molecular Control of Leukocyte Trafficking: Internal Regulatory Circuits of the Immune System: Leukocyte Circulation and Homing. *Neuroimmune Biology*. Volume 7, chapitre 4. (sous presse)

PENCE – SRAS 2

Blanchard, J.E., Elowe, N.H., Fortin, P.D., Huitema, C., Cechetto, J.D., Eltis, L.D., Brown, E.D. 2004. High throughput screening identifies inhibitors of the SARS coronavirus main proteinase. *Chem Biol* 11:1445-53.

Jain, R.P., Petterson, H.I., Zhang, J., Aull, K.D., Fortin, P.D., Huitema, C., Eltis, L.D., Parrish, J.C., James, M.N.G., Wishart, D.S. et Vederas, J.C. 2004. Synthesis and Evaluation of Keto-Glutamine Analogs as Potent Inhibitors of SARS 3CL^{Pro}. *J Med Chem* 47:6113-6.

PENCE – SRAS 5

Bergeron, E., Vincent, M., Wickham, L., Hamelin, J., Basak, A., Nichol, S.T. Chretien, M. et Seidah, N.G. 2005. Implication of proprotein convertases in the processing and spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biochem Biophys Res Commun.* 326:554-63.

MITACS

Webb, G.F., Blaser, M.J., Zhu, H., Ardal, S. et Wu, J. 2004. Critical Role Of Nosocomial Transmission In The Toronto Sars Outbreak. *Mathematical Biosciences And Engineering* 1:1-13.

Day, T. 2004. Predicting Quarantine Failure Rates. *Emerging Infectious Diseases* 10:487-8.

Wanga, W., Chongqing, P.R. et Shigui, R. 2004. Simulating the SARS outbreak in Beijing with limited data. *Journal of Theoretical Biology* 227:369-379.

Zhang, J., Ma, J., Jie, L. et Wu, J. 2004. A compartmental model for the analysis of SARS transmission patterns and outbreak control measures in China. *Applied Mathematics and Computation*, accessible de façon électronique.

Gumel, A., Ruan, S., Day, T., Watmough, J., Brauer, van den Driessche, F. P., Gabrielson, D., Bowman, C., Alexander, M.E., Ardal, S., Wu, J. et Sahai, B. 2004. Modeling strategies for controlling SARS outbreaks based on Toronto, Hong Kong, Singapore and Beijing experience. *Proc. Royal Society of London, séries B.* 271:2223-2232.

Zhou, Y., Ma, Z. et Brauer, F. SARS Transmission and Control in China. *Mathematical and Computer Modelling.* (sous presse)

Yan, P. A random effect model for heterogeneous transmission of infectious diseases, with examples from the spread of the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and discussion on implication on control efforts. *Public Health.* (sous presse)

Brauer, F. Backward bifurcations in simple vaccination models. *J Math Anal Appl.* (sous presse)

Brauer, F. The analysis of some characteristic equations arising in population and epidemic models. *J. Dynamics & Diff. Eqns.* (sous presse)

ANNEXE 9 :

BREVETS ACCORDÉS

Équipe de recherche de Dennis

Ashkenas et coll. Novel uses of restriction enzymes to neutralize DNA contamination in PCR and RT-PCR. (demande de brevet)

PENCE – SRAS 2

Brown, E., Eltis, L.D., Cechetto, J., Blanchard, J., Elowe, N., Fortin, P.D. et Huitema, C. Inhibitors of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus main proteinase. Brevet provisoire déposé en mars 2004 au Canada. (dossier n° 04-008)

PENCE – SRAS 3

Rapid and general profiling of viral protease specificity using microarrays of fluorogenic peptidyl substrates and libraries of internally quenched fluorogenic substrates. Inventeur : François Jean. Déclaration d'invention n° 04-044, déposée le 18 août 2003.

ANNEXE 10 :

PRÉSENTATIONS

Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC

Singh, B. Conférence sur le SRAS, Toronto, 30 avril-1^{er} mai 2003.

Singh, B. Téléconférence sur des collaborations entre le Canada, le Chine et Hong Kong pour la recherche sur le SRAS, 15 mai 2003.

Singh, B. SRAS : élaborer une réponse de recherche. Bethesda, Maryland, 30 mai 2003.

Singh, B. Télérthon sur le SRAS, Toronto, 5 et 6 juin 2003.

Singh, B. Réunion sur le Consortium canadien de recherche sur le SRAS, Toronto, 25 juillet 2003.

Singh, B. Atelier sur les questions réglementaires associées à la mise au point et la délivrance de permis pour des produits d'immunothérapie et des vaccins contre le SRAS, Ottawa, 18 et 19 août 2003.

Singh, B. Sommet sur les préparatifs d'urgence des soins de santé, Toronto, 24 et 25 novembre 2003.

Singh, B. Colloque sur la science actuelle du SRAS, Winnipeg, 1^{er} et 2 décembre 2003.

Singh, B. Réunion du CCRS sur l'échantillonnage de patients, Toronto, 8 décembre 2003.

Singh, B. Conférence internationale sur le SRAS – un an après l'éclosion, Lubeck (Allemagne), 8-11 mai 2004.

Équipe de recherche de Loeb*Diagnostic*

Tang, P., Louie, M., Richardson, S., et coll. Laboratory diagnosis of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Canada. Résumé V-485a. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 14-17 septembre 2003.

Mahony, J., Petrich, A., Louie, L., et coll. Comparison of the cost and performance of seven RT-PCR assays for detection SARS coronavirus RNA. Résumé V-796d. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 14-17 septembre 2003.

Smieja, M., McNally, C., Loeb, M., Fearon, M., Burton, L., Haley, A., Suggett, B., Taha, M. Richardson S. pour le Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Individual and cluster sensitivity of respiratory virus testing in institutional outbreaks. Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Washington, DC, 30 octobre au 2 novembre 2004.

Fuller, J., Tang, P., Skrastins, R., et coll. A Community cluster of severe acute respiratory syndrome (SARS). Résumé SP1, p. 80. Réunion conjointe 2003 de l'ACMCMCI et de l'AMQ, Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, Montréal, 2-5 novembre 2003.

Mahony, J., Petrich, A., Louie, L. et coll. Comparison of performance and cost of seven PCR assays for the detection of SARS coronavirus RNA in clinical specimens. Résumé A5, p. 27. Réunion conjointe 2003 de l'ACMCMCI et de l'AMQ, Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, Montréal, 2-5 novembre 2003.

Petrich, A.K., Mahony J., Chong S. et coll. Multicentre evaluation of seven SARS coronavirus RT-PCR assays. Résumé A4, p. 26. Réunion conjointe 2003 de l'ACMCMCI et de l'AMQ, Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, Montréal, 2-5 novembre 2003.

Mahony, J.B., Petric, M., Hall, A. et coll. Rapid detection of SARS-CoV IgG and IgM antibody in human and animal sera by a Novel Immunodot Assay. Résumé 01798. 11^e Congrès annuel sur les maladies infectieuses, Cancun (Mexique), 2004.

Mahony, J.B., Petrich, A., Chong, S. et coll. Evaluation of three commercial nucleic acid amplification tests (NAAT) for detection of SARS-CoV RNA. 44^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Washington, DC, 30 octobre-2 novembre 2004.

Mahony, J., DeKoning, L., Spafford, R., Petric, A., Smieja, M., Chernesky, M., Petric, M. et Richardson, S. Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Development of a novel amplified ELISA for the detection of SARS coronavirus IgM, IgG and IgA antibody. Société pan-américaine pour la virologie clinique, Clearwater (Florida), 23-24 avril 2004.

Johnson, G., Gharabaghi, F., Adachi, D., Draker, R., Ayers, M., Talbot, P.J., Richardson, S. et Tellier, R., Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Detection by RT-PCR of coronaviruses, including SARS, and optimization of RNA recovery from clinical samples. Société pan-américaine pour la virologie clinique, Clearwater (Floride), 23-24 avril 2004.

Petrich, A., Mahony, J., Chong, S., Broukhanski, G., Gharabaghi, F., Johnson, G., Louie, L., Luinstra, K., Willey, B., Louie, M., Jamieson, F., Mazzulli, T., Tellier, R., Smieja, M. et Richardson, S. Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Comparison of nucleic acid extraction methods for detection of SARS RNA in stool samples. Société pan-américaine pour la virologie clinique, Clearwater (Floride), 23-24 avril 2004.

Petrich, A., Mahony, J., Chong, S., Broukhanski, G., Gharabaghi, F., Johnson, G., Louie, L., Luinstra K., Willey, B.M., Chui, L., Jamieson, F., Karnauchow, T., Louie, M., Mazzulli, T., Petric, M., Tellier, R., Smieja, M. et Richardson, S. Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Multicentre evaluation for detection of SARS coronavirus nucleic acid in stool samples. Société pan-américaine pour la virologie clinique, Clearwater (Floride), 23-24 avril 2004.

Smieja, M., Mahony, J., Petric, M., Mazzulli, T., Fearon, M., Hawes, G., Dick, D., Booth, T., deKoning, L., Spafford, R., Haynes, L. et Richardson, S. Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Inter-laboratory comparison of SARS serologic testing. Société pan-américaine pour la virologie clinique, Clearwater (Floride), 23-24 avril 2004.

Tansey, C.M., Gold, W.L., Louie, M., Loeb, M., Muller, M.P., deJager, J., Brunton, J., Mazzulli, T., Walmsley, S., Rachlis, A., Mederski, B.D., Silverman, M., Levinsky, R., Shainhouse, Z., Downey, T., Styra, R., Webster, P., Zamel, N., Richardson, S., Slutsky, A., Herridge, M.S. Réseau canadien de recherche sur le SRAS. Three-month pulmonary, functional and quality of life outcomes in survivors of the severe acute respiratory distress syndrome (SARS). 100^e Conférence internationale de la réunion de la American Thoracic Society, Orlando (Floride) 21-26 mai 2004.

Mahony, J., Petrich, A., Chong, S., Smieja, M., Chernesky, M. et Richardson, S. Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Evaluation of three commercial nucleic acid amplification tests (NAAT) for detection of SARS-CoV RNA. 104^e réunion générale de la American Society for Microbiology, Nouvelle-Orléans, Louisiane, 23-27 mai 2004.

Richardson, S. Severe Acute Respiratory Syndrome. Conférence Ontario 2003, Los Angeles, 13 novembre 2003

Richardson, S. Laboratory issues and infection control. Infection Control Precautions for Respiratory Infections, réunion de Santé Canada, 24 novembre 2003.

Richardson, S. Laboratory diagnostics of SARS – research issues. Colloque sur la science actuelle du SRAS, Santé Canada et IRSC, 1^{er} décembre 2003.

Richardson, S. Diagnostic Testing for SARS – CoV: An Update. 14^e réunion scientifique annuelle de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), 17 avril 2004.

Richardson, S. Rapid Diagnostic Testing for Emerging Pathogens. Conférence CIDS/CAMM/CHICA, 29 avril 2004.

Richardson, S. SARS in Toronto: Advances in laboratory diagnostics. Journée de recherche du Département de la médecine pédiatrique de laboratoire, Hôpital pour enfants, 10 juin 2004.

Clinique

Louie M., Herridge M., Tansey C., Loeb M., Styra R., Gold W. et deJager J. Long Term Outcomes of SARS. Colloque de Santé Canada sur le SRAS, Winnipeg, décembre 2003.

Tansey, C.M., Gold, W.L., deJager, J., Muller, M., Rachlis, A., Mederski, B.D., Mazzulli, T., Stainhouse, Z., Styra, R., Webster, P., Zamel, N., Loeb, M., Richardson, S., Louie, M., Slutsky, A., Herridge, M.S. Three Month Pulmonary, Functional and Quality of Life Outcomes in Survivors of the Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (SARS) du Réseau canadien de recherche sur le SRAS. Réunion annuelle de la American Thoracic Society, mai 2004.

Styra, R., Gold, W., Robinson, S., Hawryluck, L., Simor, A., Rachlis, A., Phillips, J., Offner, M., Green, K. et Low D. Post-traumatic Stress Disorder and Quality of Life in Patients Diagnosed with SARS. Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago, 14-17 septembre 2003.

Pathologie

Mazzulli, T., Farcas, G., Willey, B., Low, D.E., Kain, K., Tellier, R., Johnson, G., Richardson, S., Gold, W. et Poutanen, S.M. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome-Associated Coronavirus in Lung Tissue By Reverse-Transcription PCR. Résumé V-484. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 2003.

Farcas, G.A., Mazzulli, T., Willey, B.M., Poutanen, S.M., Butany, J., Low, D.E., Asa, S.L, Faure, P., Akvavan, P., Moussa G. et Kain K. C. Fatal Severe Acute Respiratory Syndrome is Associated with Multi-organ Involvement by Coronavirus (SARS-CoV). Résumé K-1315b. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 2003.

Butany, J., Poutanen, S., Low, D., Ghazarian, D. et Asa S. Pathologic Findings in Human Tissues from Cases of Severe Acute Respiratory Syndrome in Toronto. 93^e réunion annuelle de l'Académie de pathologie des États-Unis et du Canada, Vancouver (Colombie-Britannique), 2004.

Hwang, D.M., Chamberlain, D.W., Poutanen, S.M., Asa, S.L. et Butany J.W. A Detailed Analysis of Pulmonary Pathology in the Severe Acute Respiratory Syndrome in Toronto. 93^e réunion annuelle de l'Académie de pathologie des États-Unis et du Canada, Vancouver (Colombie-Britannique), 2004.

Épidémiologie

Loeb, M., Henry, B., Ofner, M., Rose, D., Hwlyka, T., Levie, J., McDonald, J., Smith, S., Moss, L., Smith, A., Green, K. et Walter, S. Risk factors for severe respiratory syndrome among critical care nurses. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 14-17 septembre 2003.

Scales, D.C., Green, K., Chan, A.K., Poutanen, S.H., Nowak, K., Foster, D., Raboud, J., Saskin, R., Heselgrave, R., McGeer, A.J. et Stewart, T.E. SARS exposure in an Intensive Care Unit: Level of Exposure and Syndrome Development in Health Care Workers. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 14-17 septembre 2003.

Gold, W. et coll. Seroprevalence of antibiotics to SARS CoV in exposed health care workers in Toronto. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), septembre 2003.

Réponse immunitaire de l'hôte

Cameron, M.J., Gold, W., Dresser, L., Ran, L., Poutanen, S., Louie, M., Phillips, E., Mederski, B., Loufty, M., Mazzulli, T., Willey, B., Muller, M., Persad, D., Xu, L., Brunton, J., Low, D., McGeer, A. et Kelvin D.J. Réseau canadien de recherche sur le SRAS. Identification of Gene Expression Profiles in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) that may be Predictive of Diagnosis, Severity and Clinical Outcome of the Illness. 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 14-17 septembre 2003.

Cameron, M.J., Dresser, L., Poutanen, S., Willey, B., Womsley, S., Persad, D., Gold, W., Phillips, E., Louie, M., Rachlis, A., Brunton, J., Kashavjee, S., Low, D. et Kelvin, D.J. Réseau canadien de recherche sur le SRAS. Bi-Phasic Cytokine Profiles During the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). 43^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago (Illinois), 14-17 septembre 2003.

Cameron, M.J., Danesh, A., Persad, D., Ran, L., Xu, L., Gold, W., Dresser, L., Poutanen, S., Louie, M., Phillips, E., Mederski, B., Loufty, M., Mazzulli, T., Willey, B., Muller, M., Brunton, J., McRitchie, D., McGeer, A., Loeb, M. et Kelvin, D.J. Immune Responses in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): Lessons from Cytokine and Gene Expression Profiling, FACS Analysis, and Epitope Mapping. Colloque de Keystone sur le bioterrorisme et les maladies infectieuses, Keystone (Colorado), 6-11 janvier 2004.

Persad, D., Cameron, M.J., Danesh, A., Kelvin, A., Gold, W., Dresser, L., Poutanen, S., Louie, M., Keshavjee, S., Phillips, E., Mederski, B., Loufty, M., Mazzulli, T., Willey, B., Muller, M., Brunton, J., McRitchie, D., McGeer, A., Loeb, M. et Kelvin, D.J. The CXCL10-CXCR3 loop is deregulated in SARS infected individuals. Colloque de Keystone sur le bioterrorisme et les maladies infectieuses, Keystone (Colorado), 6-11 janvier 2004.

Humar, A. SARS and West Nile Virus in Transplant. Allocution sur la situation actuelle. Réunion de l'ATC, Boston (Massachusetts), mai 2004.

Kumar, D., Farcas, G., Uy, K., Levy, G., Kain, K. et Humar A. SARS in Transplantation: Clinical and virologic findings. Réunion de l'ATC, Boston (Massachusetts), mai 2004.

Équipe de recherche de Dennis

Dennis, J., Fish, E., Siminivitch, K. et Ho, C.-Y. Réunion de recherche sur le SRAS du CCRS, Toronto, 25 juillet 2003.

Fish, E. Therapeutic potential of interferon alfacon1 plus corticosteroids in SARS. Cytokines, Signaling and Diseases. Réunion annuelle de l'ISICR, Cairns (Australie), octobre 2003.

Fish, E. Type 1 interferons: more than just antivirals. Institut La Jolla pour l'allergie et l'inflammation, San Diego, 12 décembre 2003.

Fish, E. Therapeutic potential of interferon alfacon-1 in SARS. Conférence de l'OMS, Genève, 23 octobre 2003.

Fish, E. Towards understanding the complexity of interferons as therapeutics. Intermune, Brisbane (Californie), 23 mars 2004.

Équipe de recherche de Skowronski

Babiuk, L. Efficacy of SARS vaccines in Animal Models for SARS. Réunion de la American Society for Virology, Montréal, 14 juillet 2004.

Brunham, R.C. SAVIs response to SARS: can we rapidly make a human vaccine? Département de biologie moléculaire et de biochimie, Université Simon Fraser, mars 2004.

Brunham, R.C. SAVIs response to SARS: can we rapidly make a human vaccine? Institut canadien de médecine académique, Halifax (Nouvelle-Écosse), avril 2004.

Gold, W.L., Mederski, B., Rose, D., Simor, A., Minemma, B., Mahoney, J., Petric, M., MacArthur, M., Willey, B.M., Chua, R., Pong-Porter, S., Rzayev Y., Tamlin, P., Henry, B., Green, K., Low, D.E., Mazzulli, T. Prevalence of Asymptomatic (AS) Infection by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) in Exposed Healthcare Workers (HCW). Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie, Chicago, 2003.

Johnson, G., Adachi, D., Draker, R., Ayers, M., Talbot, P.J. et Tellier R. Detection by RT-PCR of the SARS Coronavirus and of Other Human Coronaviruses. 71^e réunion conjointe sur les maladies infectieuses, Montréal, novembre 2003.

Johnson, G., Gharabaghi, F., Adachi, D., Draker, R., Ayers, M., Talbot, P.J., Richardson, S., Tellier, R. et le Groupe de travail en laboratoire de l'Ontario sur le diagnostic rapide des nouvelles maladies infectieuses. Detection by RT-PCR of coronaviruses including SARS, and optimization of RNA recovery from clinical samples. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Mazzulli, T., Chua, R., Kreiswirth, N., Pong-Porter, S., Rzayev, Y., Ahkaven, P., McGeer, A., Petric, M., Mahony, J. et Willey, B.M. Comparison of Euroimmune IFA and ELISA assays for the detection of IgG

antibodies against SARS-CoV in serum. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Meyers, L.A. Ministère de la Santé du Texas, octobre 2003.

Meyers, L.A. Séminaire du doyen de l'Université du Texas pour les universitaires, novembre 2003.

Meyers, L.A. Réunion annuelle Santa Fe Institute, Business Network and Board of Trustees, novembre 2003.

Petric, M., Mak, A., Goh, S.H., Karunakaran, K., Chow, R., Lawrence, D., Shivji, R., McNabb, G., Skowronski, D., Krajden, M., Brunham, R. Diagnostic Tests for SARS-Coronavirus. Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, Montréal, 2003.

Petric, A., Mahony, J., Chong, S., Broukhanski, G., Gharabaghi, F., Johnson, G., Louie, L. Luinstra, K., Kreisworth, N., Willey, B.M., Chui, L., Jamieson, F., Karnachow, T., Louie, M., Mazzulli, T., Petric, M., Tellier, R., Smieja, M., Chernesky, M., Poutanen, S. et Richardson, S. Multicentre evaluation for detection of SARS coronavirus nucleic acid in stool specimens. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Pourbohloul, B. Séances scientifiques sur les maladies infectieuses, Université de la Colombie-Britannique, mars 2004.

Skowronski, D.M. SAVI: The SARS Accelerated Vaccine Initiative. Conférence de l'OMS sur la recherche sur le SRAS, Singapour, 19 juin 2003.

Skowronski, D.M. SIVI and SAVI: the Yin and Yang of emergency vaccine development. Colloque scientifique international sur le SRAS. Beijing (Chine), 10-11 juillet 2003.

Skowronski, D.M. SAVI: SARS Accelerated Vaccine Initiative. Comité scientifique sur le SRAS du Québec, Montréal, septembre 2003.

Skowronski, D.M. Anxious foresight: how BC contained SARS. Association pharmaceutique de la Colombie-Britannique, Penticton (Colombie-Britannique), octobre 2003.

Skowronski, D.M. Anxious foresight: how BC contained SARS. Association des hôpitaux de l'Ontario, Toronto (Ontario), octobre 2003.

Skowronski, D.M. Anxious foresight: how BC contained SARS. Ministère de la Santé du Québec, Montréal, novembre 2003.

Skowronski, D.M. et Consortium de l'initiative de production accélérée d'un vaccin contre le SARS. The SARS Accelerated Vaccine Initiative (SAVI): A framework for emergency vaccine discovery. 7^e Conférence annuelle sur la recherche sur les vaccins. Fondation nationale sur les maladies infectieuses, Arlington (Vermont), mai 2004.

Skowronski, D.M. Emerging pathogens. Re/pensez-y 2004 – Programme de bourses d'excellence du millénaire. Ottawa (Ontario), septembre 2004.

Skowronski, D.M. Failed outbreak and successful containment of SARS in BC, Canada. Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, Regina, novembre 2004.

Skowronski, D.M. How BC responds to emerging respiratory-borne pathogens. Journées annuelles de santé publique du Québec, Montréal, décembre 2004.

Smieja, M., Mahony, J., Petric, M., Mazzulli, T., Fearon, M., Hawes, G., Dick, D., Booth, T., DeKoning, L., Spafford, R., Hayes, L. et Richardson, S. Inter-laboratory comparison of SARS serologic testing. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Tipples, G.A., Drebot, M.A., Bastien, N., Li, Y., Jones, S., Feldman, H., Kabani, A., Booth, T., Andonov, A., Fearon, M., Jamieson, F., Isaac-Renton, J., Krajden, M., McNabb, A., Petric, M. et Plummer, F. Analysis of SARS-associated coronavirus laboratory testing at the National Microbiology Laboratory. Association canadienne de microbiologie clinique et des maladies infectieuses, Montréal, 2003.

SAVI

Skowronski, D.M. et Consortium SAVI. The SARS Accelerated Vaccine Initiative (SAVI): A framework for emergency vaccine discovery. 7^e Conférence annuelle sur la recherche sur les vaccins. Fondation nationale sur les maladies infectieuses, Arlington (Vermont), mai 2004.

Shaw, L.D., Ramotar, K., Petric, M. et Karnauckow, T.M. Evaluation of the Realart HPA coronavirus LC RT-PCR (Artus) and the Light Diagnostics SARS Oligodetect (Chemicon) assays for the detection of SARS coronavirus RNA. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Mahony, J., DeKoning, L., Spafford, R., Petrich, A., Smieja, M., Chernesky, M., Petric, M. et Richardson S. Development of a novel amplified ELISA for the detection of SARS coronavirus IgM, IgG and IgA antibody. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Smieja, M., Mahony, J., Petric, M., Mazzulli, T., Fearon, M., Hawes, G., Dick, D., Booth, T., DeKoning, L., Spafford, R., Hayes, L. et Richardson, S. Inter-laboratory comparison of SARS serologic testing. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Mazzulli, T., Chua, R., Kreiswirth, N., Pong-Porter, S., Rzyayev, Y., Ahkaven, P., McGeer, A., Petric, M., Mahony, J. et Willey, B.M. Comparison of Euroimmune IFA and ELISA assays for the detection of IgG antibodies against SARS-CoV in serum. 20^e colloque annuel sur la virologie clinique, Clearwater (Floride), 2004.

Meyers, L.A. Université Brown, février 2004.

Meyers, L.A. Université du Texas, LAMP. Février 2004.

Meyers, L.A. Institut de recherche en sciences mathématiques (IRSC), réunion annuelle des promoteurs du milieu universitaire, mars 2004.

Meyers, L.A. Laboratoires nationaux de Los Alamos. Mai 2004.

Meyers, L.A. Laboratoires nationaux de Sandia. Mai 2004.

Pourbohloul, B. Séances scientifiques sur les maladies infectieuses, Université de la Colombie-Britannique, mars 2004.

Babiuk, L. Réunion de la American Society for Virology, Montréal, 14 juillet 2004. Efficacy of SARS vaccines in Animal Models for SARS.

Finlay, B. Réunion de l'OMS à Genève sur le SRAS, octobre 2003.

Gauldie, J. Congrès mondial sur les vaccins, Montréal, avril 2004.

CANVAC

Kelvin, D. Case study on reverse vaccinology-how genomics affects vaccine development, Congrès mondial sur les vaccins 2003, Montréal, 7-9 avril 2003.

Kelvin, D. Immune Modeling of Infectious Diseases, 2^e conférence annuelle sur les chercheurs en génomique, Montréal, 30 avril 2003.

Kelvin, D. Cytokine and Gene Expression Profiling in SARS Patients: Modeling of Immune Responses, réunion annuelle du réseau CANVAC, 4 juin 2003.

Kelvin, D. Immunological Aspects of SARS: Santé Canada- atelier technique sur le SRAS, Ottawa, 17 août 2003.

Kelvin, D. Functional Genomics Pharmacogenomics and Proteomics of the Immune System, the SARS experience. Symposium national sur la génomique et la protéomique de Genome Canada, Toronto, 25 septembre 2003.

Kelvin, D. Immunological Responses in SARS Patients: Cytokine and Gene Expression. Atelier international sur les maladies infectieuses émergentes, Hangzhou (Chine), 25 octobre 2003.

Kelvin, D. Immunological Aspects of SARS: Cytokine and Gene expression profiles define onset and course of illness. Conférence internationale sur le SRAS et la grippe, Taipei (Taiwan), 28 octobre 2003.

Kelvin, D. Immunological Aspects of SARS: Cytokine and Gene Expression Profiles Define Onset and Course of Illness. Consultation de l'OMS sur les besoins et les occasions pour la recherche et la mise au point d'un vaccin contre le SRAS, Genève, 31 octobre 2003.

Kelvin, D. Cytokine and Gene Expression Profiling in SARS Patients: Modeling of Immune Responses and Vaccine Generation. Séances scientifiques sur les maladies infectieuses – Réseau universitaire de la santé, Toronto, 4 novembre 2003.

Kelvin, D. Cytokine and Gene Expression Profiling in SARS Patients: Modeling of Immune Responses and Vaccine Generation. Conférence et exposition internationales BioNorth 2003, Ottawa, 18 novembre 2003.

Kelvin, D. Cytokine and Gene Expression Profiling in SARS Patients: Modeling of Immune Responses and Vaccine Generation. Crucell-Leiden, Amsterdam, 20 novembre 2003.

Kelvin, D. Immune responses in patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): Lessons from Cytokine & Gene Expression Profiling, FACs Analysis and Epitope Mapping. Colloque 2003 sur le génome, Taipei (Taiwan), 8 décembre 2003.

Kelvin, D. Gene and Cytokine Profiling: National Microbiological Laboratories. Winnipeg, 6 janvier 2004.

Kelvin, D. Immune Responses in Patients with SARS: Lessons from Cytokine and Gene Expression Profiling, FACS Analysis and Epitope Mapping, Colloque Keystone, Colorado, 9 janvier 2004.

Kelvin, D. OMS- réunion technique sur les modèles animaux du SRAS en collaboration avec le professeur Albert Osterhaus- Université Erasmus. Rotterdam, Pays-Bas, 5 février 2004.

Kelvin, D. Genomics and proteomics-how advanced are the discovery of antigens and immune modulators now? Congrès mondial sur les vaccins 2004, Montréal, 27 avril 2004.

Kelvin, D. Coronavirus and SARS - Biologic challenges and opportunities for vaccine development. Congrès sur les vaccins 2004, Montréal, 29 avril 2004.

Kelvin, D. Immune responses in patients with SARS: Lessons from cytokine and gene expression profiling, FACS analysis and epitope mapping. Conférence internationale sur le SRAS, Lubeck (Allemagne), 11 mai 2004.

Kelvin, D. Atelier de recherche thématique Canada-UE, Ottawa, 23 juin 2004.

Kelvin, D. Cytokine and Gene Expression Profiling in SARS Patients, 23^e réunion annuelle-colloque spécial sur le SRAS de l'ASV- The 2003 SARS Outbreak: A Canadian Perspective. Montréal, 14 juillet 2004.

Kelvin, D. 12^e congrès international sur l'immunologie et 4^e conférence annuelle de FOCIS, Montréal, 18-23 juillet 2004.

Kelvin, D. Gene and Cytokine expression profiling in SARS. École de médecine de l'Université Emory, Atlanta, 4 août 2004.

Kelvin, D. Functional Genomics and Cohort Studies: International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)-réunion du sous-comité sur la science vaccinale. New York, 9 août 2004.

Kelvin, D. Immune response and immune pathogenesis in SARS Molecular aspects and prevention of SARS. Conférence, Madrid, 19 octobre 2004.

Kelvin, D. Human Pathogenesis of SARS. 44^e Conférence interscience sur les agents antimicrobiens et la chimiothérapie – colloque sur le SRAS, Washington DC, 1^{er} novembre 2004.

Kelvin, D. Immune Profiling in SARS Infected People. Université de la Caroline du Nord à Chapel Hill, Caroline du Nord, 4 novembre 2004.

Kelvin, D. Overview of SARS infection and SARS vaccine development. 4^e réunion annuelle scientifique du réseau CANVAC, Saint-Sauveur, Montréal, 20 novembre 2004.

PENCE - SRAS 2

Blanchard, J.E., Elowe, N., Fortin, P.D., Huitema, C., Cechetto, J.D., Eltis, L.D. et Brown E.D. High Throughput Screening of the Viral Main Protease from the Coronavirus Implicated in Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Société pour le dépistage biomoléculaire, 21-25 septembre 2003.

Blanchard, J.E., Elowe, N.H., Fortin, P.D., Huitema, C., Cechetto, J.D., Eltis, L.D. et Brown, E.D. High throughput screening identifies inhibitors of the SARS coronavirus main proteinase. Conférence internationale sur le SRAS un an après la première éclosion, Lübeck (Allemagne), 8-11 mai 2004.

Huitema, C., Jain, R.P., Fortin, P.D., Pettersson, H.I., Zhang, J., James, M.N.G., Vederas, J.C. et Eltis, L.D. SARS 3CL protease: expression, kinetic characterization and inhibitor design. Réunion générale annuelle du réseau PENCE, Montréal, 13-14 mai 2004.

Blanchard, J.E., Elowe, N.H., Fortin, P.D., Huitema, C., Cechetto, J.D., Eltis, L.D. et Brown, E.D. High throughput screening identifies inhibitors of the SARS coronavirus main proteinase. Réunion générale annuelle du réseau PENCE, Montréal, 13-14 mai 2004.

Blanchard, J.E., Elowe, N.H., Fortin, P.D., Huitema, C., Cechetto, J.D., Eltis, L.D. et Brown, E.D. High throughput screening identifies inhibitors of the SARS coronavirus main proteinase. 4^e conférence internationale de l'Initiative canadienne en protéomique, Montréal, 14-16 mai 2004.

PENCE - SRAS 8

Une allocution invitée au Southern Research Institute de l'Alabama en avril 2004 et une à la réunion de l'Initiative de mise au point accélérée d'un vaccin contre le SRAS (SAVI) à Vancouver en juin 2004.

MITACS

Brauer F. Some simple models for disease outbreaks, Conférence internationale sur la biologie des mathématiques 2003, Los Alamos, 30 juin-1^{er} juillet 2003.

Brauer F. A new look at some old simple disease transmission models, réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS, Banff (Alberta), 4-6 septembre 2003.

Brauer F. Some disease outbreak models. Département des mathématiques appliquées, Université de Washington, 21 octobre 2003.

Brauer F. A discrete model for SARS transmission, Réunion d'hiver de la SMC, 6-8 décembre 2003.

Day, T. Insights from life history theory into the evolution of infectious disease. CNRS, Montpellier (France), juillet 2003.

Day, T. Insights from life history theory into the evolution of infectious disease. Imperial College, Silwood Park, Royaume-Uni, août 2003.

Day, T. Insights from life history theory into the evolution of infectious disease. 9^e congrès de la Société européenne de biologie évolutive, Leeds (Royaume-Uni), août 2003.

Day, T. A general theory for the evolutionary dynamics of parasite virulence. Université d'Édimbourg, Édimbourg (Écosse), août 2003.

Day, T. A general theory for the evolutionary dynamics of parasite virulence. Université de Montpellier, Montpellier (France), septembre 2003.

Day, T. A general theory for the evolutionary dynamics of parasite virulence. Université Pierre et Marie Curie, Paris, septembre 2003.

Gumel, A. Towards a global strategy for containing SARS. Réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS, 4-6 septembre 2003, Banff (Alberta).

Gumel, A. Modeling SARS Outbreaks in the GTA. CAARMS9, Université Purdue, juin 2003.

Gumel, A. Mathematics of SARS. Série de séminaires émérites, Université du Michigan, Ann Arbor, octobre 2003.

Jacobson, Z. Robust Markov modeling for spreading SARS and other infectious diseases. Réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS, Banff (Alberta), 4-6 septembre 2003.

Ruan, S. Modeling Strategies for Controlling Local SARS Outbreaks. Séminaire sur les mathématiques appliquées, Université de Miami, Miami, 3 octobre 2003.

Ruan, S. Stability of steady states and existence of traveling waves in a vector disease model. Allocation invitée à la Conférence internationale sur les nouvelles orientations en dynamique des équations d'évolution, Changsha (Chine), 16-20 décembre 2003.

Ruan, S. Simulating the SARS outbreaks in Beijing. Conférence publique à l'Université des sciences et de la technologie de Beijing, 15 décembre 2003.

Ruan, S. Modeling SARS transmission. Conférence publique à l'Institut Hubei d'éducation, Wuhan, 29 décembre 2003.

Ruan, S. Recent work on modeling SARS. Université normale du centre de la Chine, Wuhan, 31 décembre 2003.

Ruan, S. Stability and Traveling Waves in Epidemic Models. Conférence internationale sur les nouvelles orientations en dynamique des équations d'évolution, Changsha (Chine), 15-20 décembre 2003.

Ruan, S. Traveling Waves in a Vector Disease Model. Colloque international sur les systèmes dynamiques et les applications aux systèmes environnementaux et populationnels, Hamamatsu (Japon), 14-18 mars 2004.

Ruan, S. 8 avril 2004, allocation de colloque sur les modèles épidémiques à l'Université de l'État de l'Iowa, Ames, É.-U.

Ruan, S. SARS transmission. Conférence nationale chinoise sur la biologie mathématique, Wenzhou (Chine), 16 mai 2004.

Ruan, S. Une série d'allocutions sur la dynamique des systèmes épidémiologiques et biologiques. Université normale du Sud-Ouest de la Chine, Chongqing (Chine), 17-22 mai 2004.

Ruan, S. Infectious disease models. Université normale de l'Est de la Chine, Shanghai (Chine), 26 mai 2004.

Ruan, S. Modeling Control Strategies for SARS Outbreaks. Computational and Population Dynamics, Trento (Italie), 21-25 juin 2004.

Sahai, B. Lingering Issues on SARS. Réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS, Banff (Alberta), 4-6 septembre 2003

van den Driessche, P. Epidemic Thresholds. Séminaire, Centre pour la biologie mathématique, Université de l'Alberta, 3 novembre 2003.

van den Driessche, P. The spatial spread of a multi-species disease. Séance spéciale sur la biologie mathématique, SMC, Université Simon Fraser, décembre 2003.

van den Driessche, P. Contributions of mathematical modeling to controlling infectious diseases. Conférence publique, Université Memorial de Terre-Neuve, 8 juillet 2004.

van den Driessche, P. Thresholds and bifurcations in some epidemic models. Conférence internationale sur la dynamique non linéaire et les équations d'évolution, St John's, Terre-Neuve, juillet 2004.

Webb, G. Critical Role of nosocomial Transmission in the Toronto SARS Outbreak. Réunion d'automne de la section sud-est de la American Mathematical Society, 24-25 octobre 2003.

Watmough, J. Multiple group disease transmission models with quarantine. Réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS, Banff (Alberta), 4-6 septembre 2003.

Watmough, J. Multiple setting disease transmission models: quarantine and isolation. Réunion conjointe annuelle de la SMC/SCMAI, Halifax (Nouvelle-Écosse), juin 2004.

Watmough, J. Disease transmission models. Université de l'Alberta, décembre 2003.

Watmough, J. Reproduction numbers and stability in disease transmission models. Colloque sur les données IRSS/HIU, Toronto (Ontario), janvier 2004.

Wu, J. SARS, SAS and Math: From Public Health to Data Analysis to Mathematical Simulation. 10^e Conférence canadienne des étudiants en mathématiques, Toronto, 28 mai-1^{er} juin 2003.

Wu, J. SARS transmission heterogeneity and control. Université Xi'an Jiaoton, 15 septembre 2003.

Wu, J. Experience of SARS modeling in Canada. Université normale de Beijing, 22 septembre 2003.

Wu, J. MITACS Team on Infectious Diseases: History, Current Status and Future. Réunion sur le thème biomédical RCE-MITACS, Banff (Alberta), 22-23 octobre 2003.

Wu, J. Modeling Infectious Diseases: Opportunity and Challenge. Réunion annuelle 2004 du MITACS, juin 2004.

Wu, J. SARS, SAS and MITACS: Mathematics for Diseases Outbreak Control and Public Health. École secondaire d'Unionville, 14 avril 2004.

Wu, J. Mathematical Modeling and Analysis for SARS Transmission Dynamics: Challenging, Opportunity and Relevance to Public Health management. Groupe « d'étude sur le SRAS », Collège Bethune/série de programmes scientifiques et sociaux sur la santé publique au 21^e siècle, 25 novembre, Toronto.

Yan, P. An overview of methods of epidemiology modeling of communicable disease outbreak. Workshop and Handbook on the Rapid Assessment of Economical Impact of Public Health Emergencies of International Concern: the Example of SARS. Organisé par l'Organisation mondiale de la Santé et l'Association canadienne de santé publique, Toronto, 27 janvier 2004.

Yan, P. Introduction to SPECTRUM with Emphasis on Submodule AIM: a software developed by UNAIDS and the Futures Group International for Projecting the Demographic Impact of HIV/AIDS. Conférence nationale 2004 sur la surveillance et le test du VIH/sida et atelier en Chine, Nanchang (Chine), 28 février 2004.

Yan, P. Statistical Concepts Adopted to Clinical Trials, with Extended Discussions to Vaccine Trials. Atelier international sur la mise au point de vaccins contre le SRAS et la grippe aviaire. Organisé par l'Organisation mondiale de la Santé et le ministère des Sciences et de la Technologie de Chine, Beijing (Chine), 1^{er} mars 2004.

Yan, P. Super-spreading Events. Their Implications on Transmission Potential, Epidemic Control Measures and Interpretation of Trends. Institut des mathématiques appliquées, Académie des sciences de Chine. Beijing (Chine), 6 mars 2004.

Yan, P. On Biases in HIV Prevalence Estimates. Réunion du groupe de référence d'ONUSIDA, Montreux (Suisse), 10 mai 2004.

Yan, P. Heterogeneous Transmission of Infectious Diseases: Implications on Transmission Potential, Epidemic Control Efforts and Interpretation of Trends. Conférence internationale 2004 d'Hawaii sur la statistique, les mathématiques et des domaines connexes, Honolulu (Hawaii), 11 juin 2004.

Yan, P. Heterogeneous Transmission: Implications on Transmission Potential, Control Efforts and Trend Interpretation. Programme spéciale PIMS-MATICS-IRSC sur les maladies infectieuses, Banff (Alberta), 28 juin 2004.

Yan, P. Time-series of SARS by time of infection and their usefulness in modelling, a back-calculation approach. Réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS, Banff (Alberta), 4-6 septembre 2003.

Zeng, Q. Impact of Health-Care Setting and Social Network on SARS Transmission Dynamics. Réunion sur le thème biomédical RCE-MITACS, Banff (Alberta), 22-23 octobre 2003.

Zhou, Y. SARS prediction in China. Réunion annuelle 2004 de la SMC, Halifax, juin 2004.

Zhu, H. Critical roles of health care settings in the nonsocomical transmission of SARS. Réunion Santé Canada-MITACS-PIMS sur le SRAS, Banff (Alberta), 4-6 septembre 2003.

Zhu, H. Critical roles of health care settings in the nonsocomical transmission of SARS. Séminaire York sur les mathématiques appliquées et industrielles, 18 septembre 2003.

ANNEXE 11 :

COUVERTURE MÉDIATIQUE

Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC

D^r Bhagirath Singh

London Free Press, SRAS, 18 mars 2003
New PL, SRAS, 25 mars 2003
National Post, SRAS, 25 mars 2003
6X FM (Collège Fanshawe), SRAS, 26 mars 2003
CBC Newsworld-Calgary, SRAS, 26 mars 2003
CBC Radio, 26 mars 2003
CBC Radio (souscription), SRAS, 26 mars 2003
CBC Radio, SRAS, 26 mars 2003
Simcoe Reformer, SRAS, 26 mars 2003
Rogers, SRAS, 26 mars 2003
CBC Radio, SRAS, 26 mars 2003
CHRW, SRAS, 26 mars 2003
Macleans, SRAS, 26 mars 2003
Toronto Star, SRAS, 26 et 27 mars 2003
Ottawa Citizen, SRAS, 27 mars 2003
AM 96 (radio locale-CORUS), SRAS, 28 mars 2003
The Londoner, SRAS, 31 mars 2003
New PL, SRAS, 31 mars 2003
London this Week, SRAS, 31 mars 2003
CHUM Radio, SRAS, 1^{er} avril 2003
CKNW AM 980 (Corus-Vancouver), SRAS, 1^{er} avril 2003
London Free Press, SARS, 1^{er} avril 2003
CBC Radio Windsor, SRAS, 2 avril 2003
CBC Radio Toronto, SRAS, 2 avril 2003
6X FM, SRAS, SRAS, 3 avril 2003
Global TV, SRAS, 3 avril 2003
CBC News On-line, SRAS, 3 avril 2003
Star Phoenix (Saskatoon), SRAS, 3 avril 2003
National Post, SRAS, 3 avril 2003
Toronto Star et journal médical européen spécialisé, SRAS, 3 avril 2003
CBC Newsworld (Calgary), SRAS, 4 avril 2003
Globe and Mail, SRAS, 4 avril 2003
CTV Newsnet, SRAS, 8 avril 2003
London Free Press, SRAS, 9 avril 2003
Time Magazine, prévention du SRAS, calendrier pour le contrôle, 10 avril 2003
London Free Press, demande de propositions sur le SRAS, 10 avril 2003
Report on Business TV, SRAS, 10 avril 2003
Science's Next Wave (magazine Science), découvertes de recherche sur le SRAS, 10 avril 2003

Miami Herald, SRAS-pourquoi aucun décès aux É.-U., 10 avril 2003
 6X FM News, SRAS, 11 avril 2003
 CBC Radio (français), génome du SRAS, 14 avril 2003
 Radio Canada International, génome du SRAS, 14 avril 2003
 CHUM (Windsor), génome du SRAS, 14 avril 2003
 CBC Radio-The Current, SRAS-l'avenir, 14 avril 2003
 Toronto Star, SRAS-capacité en recherche/en santé publique, 15 avril 2003
 The Daily Princetonian, SRAS, 16 avril 2003
 Canadian Press, SRAS, 17 avril 2003
 CBC Newsworld (Calgary), logistique du contrôle du SRAS, 21 avril 2003
 Bloomberg News, emploi adéquat de la quarantaine-volontaire par rapport à juridique, 21 avril 2003
 National Public Radio (É.-U.), état de préparation de l'Ontario, 21 avril 2003
 Toronto Sun, SRAS comparé à d'autres maladies, 22 avril 2003
 Toronto Star, SRAS-comment une personne normale se protège?, 23 avril 2003
 1290 CJBK (London), avis OMS-SRAS, 23 avril 2003
 National Post, SRAS-financement pour la recherche sur un vaccin, 24 avril 2003
 Canadian Press, 25 avril 2003
 Radio Canada, effet du SRAS sur la recherche, 25 avril 2003
 Radio Canada Intl. (Business Sense), recherche sur le SRAS, 28 avril 2003
 CTV Newsnet, scanners infrarouges et SRAS, 28 avril 2003
 CBC Radio (français), 29 avril 2003
 CBC Radio (Vancouver), gouvernement de la C.-B. annonce du financement pour le SRAS, 29 avril 2003
 Radio-Canada International, système de santé canadien/opinion d'un expert sur le SRAS, 29 avril 2003
 Le Soleil (Québec), demande de propositions sur le SRAS, 29 avril 2003
 London Free Press, commentaire du ministre sur un centre comme le Centre de contrôle des maladies au Canada, 5 mai 2003
 CBC Radio (Vancouver), scanners thermiques dans les aéroports, 6 mai 2003
 CBC Newsworld, nouveaux cas de SRAS, 8 mai 2003
 Radio Canada International, SRAS, 26 mai 2003
 CTV national news, SRAS, 26 mai 2003
 Reuters, SRAS, 11 juin 2003
 Science Magazine, consortium sur le SRAS, 13 juin 2003
 Reuters, SRAS, 2 juillet 2003
 CBC, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 CTV, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 Canadian Press, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 CBC, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 CFRB News talk 1010, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 Media Inc., IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 Globe and Mail, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 Fairchild TV, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 CFTO, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 OMNI TV, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 Toronto Sun, IRSC/SRAS, 25 juillet 2003
 CBC National Radio News (souscription), SRAS, 30 juillet 2003

The Wall Street Journal, SRAS, CCRS, SC et Frank Plummer, 22 août 2003

Magazine Canadian Healthcare Manager, SRAS, 1^{er} mars 2004

CJBK radio, SRAS, 5 mars 2004

SAVI

Les médias se sont grandement intéressés à cette initiative de recherche; par contre, cet intérêt n'a pas été systématiquement suivi. Les citations ci-dessus ne sont qu'un échantillon représentatif.

D^r Skowronski

National Post : The battle of the bugs: a vaccine would be the best defense against SARS. 17 janvier 2004

++ TV, radio – CBC, Global, CTV national et local (non suivi)

D^r Babak Pourbohloul/D^{re} Lauren Meyers

BBC, Wired.com, The World, Newsweek, Die Zeit, NBC TV local, KXAN 36 (porte sur l'application novatrice de la théorie du réseau pour modéliser la propagation des maladies infectieuses)

D^r Lorne Babiuk

CBC TV et radio nationale (essais sur les vaccins, vaccin pour le bétail). 6 mai 2004

CBKF-FM (Regina), CHQR-AM (Calgary), CKRM-AM (Regina), CBKFT-TV (Sask), Global TV (Sask), CTV-SK, CTV (Canada AM) 6-8 mai 2004 (porte sur la mise au point d'un vaccin contre le SRAS).

D^r David Patrick

Globe & Mail, National Post, TV/radio locale et nationale – porte sur l'application de tests de diagnostic à une pseudo-éclosion de SRAS dans un établissement de soins de longue durée à Surrey, Colombie-Britannique, août 2003.

D^r Martin Petric

Vancouver SUN, printemps 2004 (porte sur la mise au point d'un vaccin contre le SRAS)

MITACS (plus de renseignements sur la page d'accueil de MITACS)

Atelier sur les maladies infectieuses, juillet 2004 :

D^r Jianhong Wu et D^r Fred Brauer, Ottawa Citizen, 6 juillet 2004.

D^r Wu et D^r Brauer, Edmonton Journal, 6 juillet 2004.

D^r Wu et D^r Brauer, Calgary Herald, 6 juillet 2004.

D^r Troy Day, CHQR/QR77 Radio à Calgary, 5 juillet 2004.

ANNEXE 12 :

MEMBRES DE L'ÉQUIPE CANADIENNE DE RECHERCHE
D'INTERVENTION RAPIDE EN SEPTEMBRE 2004

Organisme	Nom	Titre
Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA)	Judith Bossé	Vice-présidente, Science
Instituts de recherche en santé du Canada	Alan Bernstein	Président
Institut des services et des politiques de la santé des IRSC	Morris Barer	Directeur scientifique
Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC	Lorne Babiuk	Président, conseil consultatif d'institut
Institut des maladies infectieuses et immunitaires des IRSC	Bhagirath Singh (président)	Directeur scientifique
Institut de la santé publique et des populations des IRSC	John Frank	Directeur scientifique
Centres de contrôle et prévention des maladies (CCPM)	À déterminer	Directeur
Médecin-hygiéniste en chef	James Talbot	Médecin-hygiéniste en chef
National Institutes of Health (NIH)	À déterminer	Directeur adjoint
Secteur privé Rx&D	Jean Marion	Directeur, Affaires scientifiques
Agence provinciale de recherche sur la santé	Aubrey Tingle	Présidente
Agence de santé publique du Canada et Santé Canada	Frank Plummer	Administrateur en chef de la santé publique, directeur scientifique
OMS	À déterminer	Coordonnateur, Alerte et réponse mondiale, CDS/CSR/GAR

ANNEXE 13 :

ÉVALUATION DE LA PERTINENCE, DE LA RÉUSSITE ET DE L'EFFICIENCE DU CCRS –SOMMAIRE

CONTEXTE

Le Consortium canadien de recherche sur le SRAS (CCRS) a été créé en juin 2003 pour voir à ce que les milieux de la recherche en santé du Canada, des organismes subventionnaires et l'industrie soient en mesure de monter un effort de recherche rapide et adapté en réaction au SRAS. Les buts de l'évaluation du CCRS étaient d'en déterminer l'efficacité, l'efficacité et la pertinence globales et de présenter au Consortium des recommandations sur des façons possibles d'améliorer le rendement de ce modèle.

MÉTHODES

La principale source d'information pour l'évaluation a été 25 entrevues de témoins privilégiés avec 27 participants et intervenants dans l'initiative du CCRS. Ont été rencontrés des représentants du Groupe de gestion et du Comité consultatif scientifique du CCRS, des chercheurs financés et non financés des concours SRAS I et SRAS II ainsi que d'autres intervenants (dont des chercheurs canadiens et internationaux actifs dans des secteurs pertinents, des membres des comités de pairs des concours SRAS I et SRAS II, et des cadres supérieurs des instituts et du bureau central des IRSC).

PRINCIPALES CONCLUSIONS ET LEÇONS TIRÉES

Les opinions des intervenants sur l'efficacité du CCRS sont variées, mais la majorité voit comme succès mitigé. Il est généralement admis que de nombreuses leçons utiles ont été tirées de l'expérience du SRAS et de celle du CCRS et qu'il y aurait lieu de s'en servir pour créer une capacité d'intervention permanente en cas de menaces futures pour la santé.

Leçons tirées

1. **Le milieu canadien de recherche en santé est prêt et apte à se mobiliser** pour que les différents secteurs et établissement travaillent en partenariat et en collaboration, en mettant de côté les intérêts personnels et organisationnels, afin de réagir à une crise sur le plan de la santé et de trouver des façons innovatrices de travailler ensemble de manière à intervenir plus rapidement et efficacement.
2. **Il y a lieu de créer un organe de coordination national permanent pour coordonner une intervention de recherche rapide** lorsque de nouvelles maladies infectieuses surgissent. Cet organe devrait établir de manière proactive des mécanismes pour :

Issues structurales

- **Assurer un financement d'urgence souple**, de telle manière que des fonds suffisants soient immédiatement accessibles. L'attention du milieu de la recherche sera ainsi entièrement centrée sur les questions de recherche, et non sur la provenance des fonds, et il ne sera plus nécessaire de puiser les ressources dans les budgets d'autres priorités existantes.
- **Surmonter les obstacles organisationnels à des partenariats officiels.** Les questions d'ordre juridique et de responsabilité que soulève le modèle de partenariat du CCRS devraient être examinées et résolues afin de donner des modèles génériques rapidement adaptables au besoin.
- **Créer des mécanismes de collaboration internationale efficace.** Les rapports et les processus exigés pour assurer le partage de l'information et la facilitation efficaces des efforts de collaboration internationaux de recherches (par exemple, par l'échange des matériaux patients, des données épidémiologique, etc.) devraient être mis en place avant une prochaine crise imminente.
- **Créer un inventaire d'expertise.** Creation et entretien d'un inventaire national des compétences scientifiques pertinentes dans les domaines où des menaces pour la santé risquent de surgir à l'avenir pourrait accélérer la mobilisation du milieu de la recherche et l'organisation d'efforts de recherche coordonnés face à une menace imminente. La collaboration efficace parmi des chercheurs dans différentes parties du pays pourrait être augmentée si les membres du inventaire avaient également des occasions d'agir l'un sur l'autre et d'établir la confiance et la bonne volonté avant une situation de crise.
- **Considérer des solutions de rechange au modèle standard du financement par concours ouverts**, où les fonds, par exemple, seraient plus directement dirigés vers des équipes dont la capacité et l'expertise sont connues. Les avantages et les risques d'autres modèles devraient être considérés et donner lieu à un débat en dehors de la situation de crise.

Issues de facilitation de recherches

- **Assurer un examen par les pairs rapide et approprié.** Les doutes exprimés au sujet de la composition appropriée des comités de pairs, en créant peut-être une liste de membres potentiels de ces comités qui posséderaient une vaste expertise et qui seraient disposés à participer à un processus d'examen par les pairs d'urgence au besoin.
- **Assurer un examen éthique accéléré et efficace de la recherche entreprise à la suite d'une épidémie.** Une attention proactive et anticipée aux questions éthiques et au processus d'examen est nécessaire pour faire en sorte que la sécurité des patients demeure primordiale, que les normes soient uniformes et que les procédures ne fassent pas perdre un temps précieux.

- **Coordonner l'accès aux échantillons prélevés chez les patients.** L'importance et la complexité de cette question sont devenues apparentes lors de l'épidémie de SRAS, car le manque de coordination a probablement contribué à un certain manque d'efficacité dans l'effort de recherche. L'établissement de mécanismes et de protocoles pour assurer la coordination des échantillons avant la poussée épidémique en tant que telle permettrait d'éviter pareille situation et les tensions qui s'ensuivent.
- **Établir des protocoles pour la conduite d'essais cliniques en cas d'écllosion ou d'épidémie.** Des protocoles établis et une bonne communication entre les sites participant aux essais cliniques permettraient de remédier aux ennuis éprouvés lors de l'épidémie de SRAS. Des mécanismes pourraient également être établis pour que les chercheurs ou les cliniciens qui interviennent le plus directement dans la gestion de la crise puissent participer plus facilement à la recherche pendant la poussée épidémique elle-même.