

LE TRAITEMENT *des maladies infectieuses à l'ère* POST-ANTIBIOTIQUE

Rapport de l'atelier



LES ANTIBIOTIQUES ONT-ILS ATTEINT LEUR LIMITE?

LE TRAITEMENT *des maladies infectieuses à l'ère* POST-ANTIBIOTIQUE

Rapport de l'atelier • Les 10 et 11 mars 2005 • Vancouver (Colombie-Britannique)

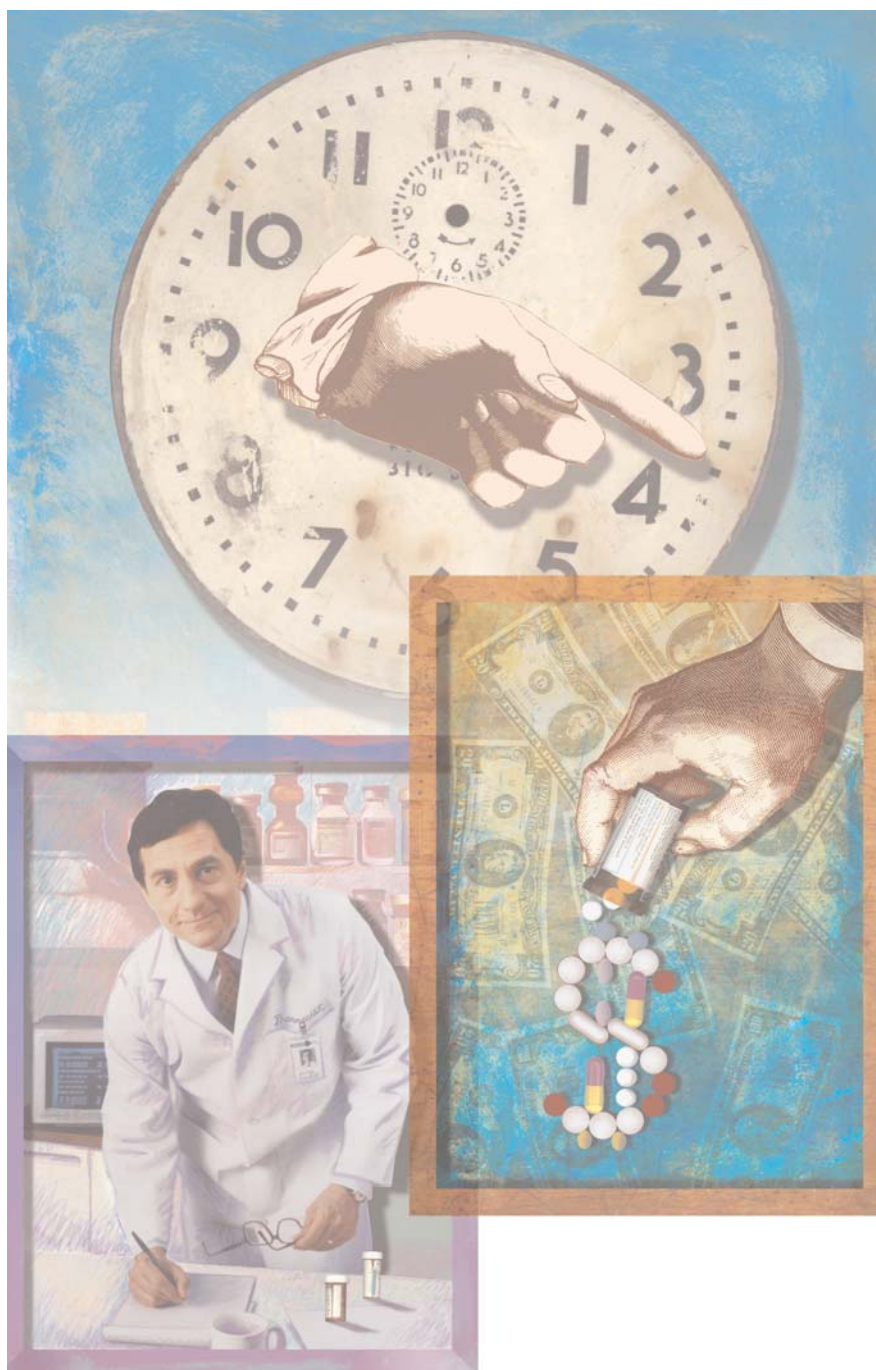




TABLE DES MATIÈRES

Résumé

La résistance aux antibiotiques	1
La mise au point d'antibiotiques	1
Le défi de la recherche	2
Rapport de l'atelier « Le traitement des maladies infectieuses à l'ère post-antibiotique »	2
Les recommandations	3
La voie à suivre	4
Ressources	5

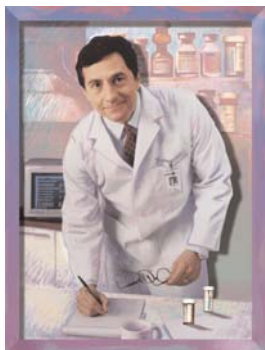
Rapport de l'atelier

Bienvenue et introductions	6
Présentations	7
Séances en sous-groupes	10
Recommandations	13
Prochaines étapes	17

Annexes

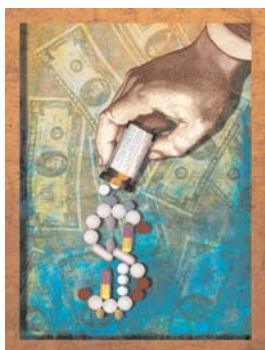
Annexe 1 - Participants à l'atelier	20
Annexe 2 - Programme de l'atelier	24
Annexe 3 - Biographie du conférencier principal	26
Annexe 4 - Évaluation de l'atelier	27

RÉSUMÉ



La résistance aux antibiotiques

Les infections bactériennes frappent sans discrimination les jeunes, les aînés, les personnes en santé et les personnes aux prises avec des maladies chroniques. Normalement, le système immunitaire de l'individu, conçu pour lutter contre l'infection, neutralise les bactéries envahissantes. Par contre, il arrive que l'infection soit trop massive, ou le patient est trop faible - peut être parce que son système immunitaire est compromis (p. ex. les personnes qui vivent avec le VIH/sida ou qui sont traitées pour le cancer). Dans ces situations, l'infection peut être mortelle. Pendant plus de 50 ans, les antibiotiques sont venus à la rescousse en permettant systématiquement des « cures miracles » rapides et durables. Depuis qu'ils sont utilisés, toutefois, les antibiotiques sélectionnent pour la résistance dans les populations bactériennes qu'ils attaquent, et cette résistance peut facilement se transférer entre bactéries. Plus un antibiotique est utilisé et plus large est son spectre, plus la résistance devient étendue. Parce que leur effet est rapide et durable et qu'ils sont relativement peu coûteux, les antibiotiques ont parfois tendance à être surutilisés ou mal utilisés dans la pratique clinique. Ils sont souvent prescrits, par exemple, pour des infections causées par des virus ou pour satisfaire un patient qui demande un « remède rapide ». De plus, l'utilisation généralisée de classes d'antibiotiques connexes comme promoteurs de croissance et traitements non nécessaires en agriculture a exacerbé le problème de la résistance aux antibiotiques utilisés pour la santé humaine. Le résultat a été une hausse graduelle de la résistance aux antibiotiques et la sélection de bactéries qui sont résistantes à la plupart sinon à la totalité des classes d'antibiotiques disponibles. La situation est pire dans certains pays que dans d'autres, et même si le Canada ne connaît pas les mêmes hauts taux de résistance aux antibiotiques que les États Unis, la résistance aux antibiotiques n'est pas un problème que nous pouvons ignorer.



La mise au point d'antibiotiques

Au début, la mise au point de nouveaux médicaments par les grandes sociétés pharmaceutiques suivait le rythme de l'apparition de bactéries résistantes, mais récemment l'arrivée de nouveaux antibiotiques sur le marché a considérablement ralenti. De plus en plus, l'industrie se tourne vers la production de médicaments plus faciles à commercialiser et qui procurent de plus grandes marges bénéficiaires - pour le traitement des maladies chroniques ou l'amélioration de la qualité de vie, par exemple. Nous faisons maintenant face à une situation qui a été comparée à « un train qui fonce à toute vitesse » : une résistance de plus en plus grande aux médicaments et pas de nouveaux médicaments. On craint que la médecine ne retourne à l'ère pré-antibiotique si nous ne parvenons pas à préserver l'efficacité potentielle des antibiotiques que nous avons encore, à chercher de nouvelles cibles, à trier les petites molécules dotées d'activité antibiotique qui existent dans la nature et les bibliothèques chimiques créées par l'homme, et à considérer des solutions de rechange à l'utilisation d'antibiotiques.



Les partenaires

L'Agence de santé publique du Canada
 Alberta Heritage Foundation for Medical Research
 L'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada
 L'Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté
 Canadian Foundation for Infectious Diseases
 Le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques
 Le Conseil national de recherches du Canada
 Le Fonds de la recherche en santé Québec
 L'Institut canadien sur la sécurité des patients

Les organisations si-dessus ont participé à la planification et au soutien de l'atelier, et elles continueront d'œuvrer ensemble afin de mettre sur pied une initiative de recherche.

Le défi de la recherche

L'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII) est un des 13 instituts virtuels des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). La résistance aux antibiotiques est une de ses priorités de recherche stratégiques. L'IMII finance actuellement des recherches sur la résistance aux antibiotiques en agriculture et en santé humaine, et il a récemment engagé des fonds dans un nouveau programme de recherche sur les services de santé des IRSC pour examiner des façons de réduire le besoin d'antibiotiques par de meilleures pratiques de lutte contre les infections dans les établissements de soins de courte et de longue durée. D'autres organismes en matière de santé ont entrepris des études de surveillance et d'épidémiologie portant sur la résistance aux antibiotiques, ainsi que des initiatives d'éducation visant à encourager l'utilisation prudente des antibiotiques. En 2004, Brett Finlay, Ph.D., membre du conseil consultatif de l'IMII, a exprimé le besoin de recherche pour trouver des **solutions de rechange** aux antibiotiques, en partant du principe que non seulement les antibiotiques traditionnels et le phénomène de la résistance sont indissociables, mais que le milieu universitaire n'a pas les moyens financiers de mettre de nouveaux médicaments sur le marché. Un petit comité directeur a été formé qui, avec un certain nombre d'organisations partenaires, a recensé un groupe de chercheurs connus pour leur expertise et leur esprit créatif. Ces chercheurs ont été invités à un

atelier informel et interactif, intitulé « L'atelier sur le traitement des maladies infectieuses à l'ère post-antibiotique », qui a eu lieu à Vancouver les 10 et 11 mars 2005.

L'atelier sur le traitement des maladies infectieuses à l'ère post-antibiotique

L'atelier a combiné un survol de la résistance aux antibiotiques et des échanges libres sur des solutions de rechange potentielles aux antibiotiques. Les critères utilisés pour déterminer les sujets incluaient l'originalité de l'approche, la faisabilité de monter une initiative de recherche sur la base des forces de recherche existantes, les possibilités d'adoption rapide des résultats (application des connaissances) et les coûts. Parmi les nombreuses solutions de rechange qui ont été proposées et examinées au cours de l'atelier, les thèmes suivants sont constamment revenus au sein des groupes de travail :

- *système immunitaire - y compris modulation de l'immunité, p. ex. promotion de l'immunité innée, vaccins et peptides antimicrobiens*
- *écologie microbienne - y compris modification de la flore bactérienne, p. ex. prébiotiques, probiotiques*
- *bioprospection - y compris recherche de petites molécules et de cibles*
- *phagothérapie*
- *mise en évidence de cibles nouvelles - y compris facteurs antivirulence*
- *recherche en sciences physiques - y compris sur les biomatériaux*
- *diagnostic rapide - p. ex. « laboratoire sur puce »*

Les recommandations

Du point de vue de la réponse aux buts de l'atelier et de la possibilité d'entreprendre immédiatement une initiative de recherche, trois thèmes se révèlent prioritaires :

Système immunitaire

Une fonction de la réponse immunitaire est de tuer les bactéries. La modulation de la réponse immunitaire de l'hôte - par l'administration de vaccin (à titre thérapeutique ou préventif) ou autrement - pour accroître l'immunité innée est pleine de promesses comme moyen de combattre les infections bactériennes. Une approche collective a été recommandée afin de combiner les solides expertises de recherche canadienne en immunologie et en microbiologie.

Phagothérapie

La phagothérapie a été dans une large mesure abandonnée dans le monde occidental après la découverte des antibiotiques. Toutefois, la recherche sur les phages s'est poursuivie tant en Pologne qu'en Russie, où les infections résistantes aux antibiotiques ont, semble-t-il, continué d'être traitées avec succès au moyen de phages vivants ou de produits de phages. Depuis peu, on s'intéresse davantage à la phagothérapie comme solution de rechange potentielle aux antibiotiques. Même s'il existe une certaine expertise de recherche dans les secteurs canadiens de l'agriculture et de la biotechnologie, la capacité de recherche universitaire en ce qui a trait à la phagothérapie est peu développée dans le secteur de la santé au Canada. En dépit de problèmes d'ordre réglementaire potentiels, posés en particulier par les cocktails de phages, la phagothérapie offre une approche innovatrice, parfaitement adaptée aux études de preuve de concept, qui pourrait produire des résultats à court terme. La formation de partenariats tant au Canada (avec les sociétés de biotechnologie existantes et le secteur de l'agriculture) qu'au niveau international sera essentielle pour établir un solide programme de recherche en la matière.

Sciences physiques / Biomatériaux

Ce champ de recherche peut consister en la modification de l'environnement physique, comme la création de conditions hyperbares et le contrôle des températures, ainsi qu'en l'application de technologies comme les lasers et la lumière UV pour réduire le risque d'infection chez les patients qui subissent des traitements ou des interventions chirurgicales. Il inclut également la découverte et l'application de biomatériaux conçus pour réduire ou éliminer la croissance bactérienne et la formation de biofilm. Des exemples seraient l'introduction de surfaces « super lisses » sur les articulations artificielles et la création de biomatériaux imprégnés d'agents anti-infectieux. La plupart de la recherche et développement actuelle en sciences physiques et dans le domaine des biomatériaux se fait dans de petites sociétés de biotechnologie et la capacité de recherche en santé appliquée est présentement limitée. Toutefois, il existe un énorme potentiel de partenariat entre le secteur privé et le secteur de la santé, ainsi que d'intéressantes possibilités de création et de commercialisation de nouveaux produits. Ce champ de recherche a été considéré comme très propice à l'établissement de partenariats innovateurs entre les IRSC, le CRSNG et le CNRC.



Autres champs de recherche

Les autres thèmes dégagés ont également été considérés comme d'importants champs de recherche. Toutefois, certains, estimait on, devraient être développés davantage (p. ex. les probiotiques) et bénéficieraient d'un autre atelier ciblé, d'envergure restreinte, réunissant des experts des secteurs de la santé et de l'agriculture. Dans d'autres domaines, comme la bioprospection et la mise en évidence de nouvelles cibles, on a reconnu que la recherche translationnelle nécessaire dépassait les moyens financiers d'une seule organisation et que la collaboration entre les IRSC, le CNRC, le CRSNG et le secteur privé serait grandement avantageuse. Le diagnostic rapide est un domaine qui sous tend tous les traitements antibactériens, y compris l'antibiothérapie traditionnelle. Le diagnostic au point de service permettait le recours à un traitement plus spécifique et réduirait le besoin d'antibiotiques à large spectre. Toutefois, ce sujet n'a pas été jugé vraiment pertinent par rapport au mandat de l'atelier, et il existe déjà de nombreux canaux pour financer la mise au point d'outils de diagnostic.

La voie à suivre

Il a été recommandé que l'IMII et des partenaires préparent un appel de demandes à lancer en 2005. Les champs de recherche admissibles incluraient tous les thèmes et les sujets dont il a été question à l'atelier et qui sont indiqués dans le présent rapport, mais l'accent serait mis sur les trois thèmes suivants :

- système immunitaire
- phagothérapie
- systèmes physiques/biomatériaux

Les candidats devraient être tenus d'indiquer clairement les éléments innovateurs de leur projet de recherche, la contribution de leurs résultats à la réduction de la résistance aux antibiotiques, les progrès attendus et la manière dont les conclusions de la recherche seraient mises en application dans la pratique clinique. Plusieurs modèles de financement différents devraient être rendus disponibles, y compris des programmes à court terme comme des projets pilotes et des études de démonstration des principes, des subventions à plus long terme pour de petites équipes, des essais contrôlés randomisés et des subventions de fonctionnement. Le partenariat sera une importante composante des demandes fructueuses.

Le personnel de l'IMII, les partenaires et les membres du conseil consultatif de l'IMII seront guidés par les recommandations contenus dans le présent rapport lorsqu'ils prendront leur décision finale quant au type d'initiative de recherche à lancer.

Ressources

1. "Bad Bugs, No Drugs", Infectious Disease Society of America (IDSA), livre blanc publié en juillet 2004. Address Web : <http://www.idsociety.org>
 2. Leeb, M. A Shot in the Arm. *Nature* 2004; 431: 892-893
 3. Nathan, C. 'Antibiotics at the Crossroads' *Nature* 2004; 431: 899-902
 4. *National Action Plan to Address Antibiotic Resistance*, rapport sur un atelier de 2002 organisé par le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques (CCRA).
Address Web : <http://www.ccar-ccra.com>
 5. Site Web de l'Agence de santé publique du Canada : <http://www.phac-aspc.gc.ca/>
 6. Thacker, P.D. Set a Microbe to Kill a Microbe. *JAMA* 2003; 290: 3183-3185
 7. Thiel, K. Old dogma, new tricks - 21st century phage therapy. *Nature Biotechnology* 2004; 22: 31-36
 8. Shnayerson, M. and Plotkin, M.J. *The Killers Within : the deadly rise of drug - resistant bacteria*. 2002, Little, Brown and Company
-





RAPPORT DE L'ATELIER

(s.v.p. voir Programme, Annexe 2)

Jour 1 - Le 10 mars, 2005

Bienvenue et introductions

La D^{re} Judith Bray ouvre la séance en expliquant la logistique de la rencontre et informe les participants que le conférencier principal prévu, le D^r Jim Hutchinson, sera malheureusement absent, les mauvaises conditions météo l'ayant retenu à St. John's. D^{re} Bray présente le directeur scientifique de l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires (IMII) des IRSC, le D^r Bhagirath Singh, Ph.D., qui souhaite la bienvenue aux participants et fait un bref survol des priorités de l'IMII et de ses réalisations au cours des cinq dernières années, y compris la détermination de la résistance aux antibiotiques comme priorité de recherche pour l'IMII.

Partenariats

J. Bray présente les représentants des neuf organisations partenaires qui appuient les buts de l'atelier. Chacun y va de quelques mots au sujet de son organisation et de son intérêt pour le sujet. Ce sont, par ordre alphabétique :

Organisation	Représentant
L'Agence de santé publique du Canada <i>(a contribué financièrement à l'atelier)</i>	Mohammed Karmali
Alberta Heritage Foundation for Medical Research <i>(a contribué financièrement à l'atelier)</i>	Jacques Magnan
Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada	Mark Loeb
Association pour la prévention des infections à l'hôpital et dans la communauté	Mary McNaughton
Canadian Foundation for Infectious Diseases	Raphael Saginur
Le Comité canadien sur la résistance aux antibiotiques <i>(a contribué financièrement à l'atelier)</i>	Rick Walter
Le Conseil national de recherches du Canada	Jim Richards
Fonds de la recherche en santé du Québec	André Dascal
L'Institut canadien sur la sécurité des patients	Joseph Gebran

Judith Bray présente également les autres membres du comité directeur : Brett Finlay, Marc Ouellette, Chris Bleackley et Robert Brunham [représentant de l'institut de la santé publique et des populations (ISPP) des IRSC], ainsi que les membres du personnel de l'IMII qui ont aidé à organiser l'atelier : Erik Blache et Amanda Devost.



Le premier conférencier est le Dr Brett Finlay " LA RAISON POUR LAQUELLE NOUS SOMMES TOUS ICI "

Points saillants de la communication

Cet atelier a été organisé en réponse au problème grandissant de la résistance aux antibiotiques et de la réduction parallèle de la recherche et développement pour trouver de nouveaux antibiotiques par les grandes sociétés pharmaceutiques. Des 89 nouveaux médicaments approuvés en 2002, aucun n'était un antibiotique, et des plus de 400 nouveaux agents thérapeutiques en voie de développement, seulement 5 sont de nouveaux antimicrobiens, et la plupart sont des dérivés de médicaments existants. Pendant ce temps, au moins 12 médicaments anti VIH sont en voie de développement, en plus de 5 autres antiviraux, de 5 antiparasitaires et de 3 antifongiques.

Il existe de nombreuses façons de s'attaquer au problème de la résistance aux antibiotiques, y compris une sensibilisation accrue des travailleurs de la santé et du grand public, des changements dans les pratiques de prescription, la réduction ou l'élimination de l'usage des antibiotiques comme promoteurs de croissance ou traitements non nécessaires en agriculture, et l'amélioration des méthodes de lutte contre les infections. Nul doute qu'une utilisation plus prudente des antibiotiques en prolongera l'utilité et ralentira la progression de la résistance. Toutefois, la résistance finira toujours par réapparaître par génération de novo ou transfert horizontal, si bien qu'il serait sage de considérer des solutions de rechange aux antibiotiques traditionnels dans la bataille permanente contre les maladies infectieuses.

En 2004, le conseil consultatif de l'IMII a fait preuve d'initiative en décidant de s'attaquer au problème de la résistance aux antibiotiques par la recherche de solutions de rechange nouvelles. Il a d'abord créé un comité directeur formé de membres du CCI de l'IMII (Brett Finlay, Marc Ouellette, Chris Bleackley), d'une employée de l'IMII (Judy Bray) et d'un représentant du CCI de l'Institut de la santé publique et des populations des IRSC (Robert Brunham). Les participants à l'atelier, choisis par le comité directeur, de concert avec les organisations partenaires, doivent leur invitation non seulement à leurs réalisations comme chercheurs, mais à leur capacité de voir plus loin que le cadre de leurs disciplines et champs de recherche traditionnels pour discuter de questions de vaste portée sur les antibiotiques (voir Liste des participants, Annexe 1). L'atelier a été organisé de telle manière à favoriser l'interaction, en privilégiant le remue méninges et les échanges pour produire des idées innovatrices en vue de nouvelles initiatives de recherche (voir Programme, Annexe 2). Le but ultime de l'atelier est de présenter à l'IMII et aux organisations partenaires des recommandations en vue d'une initiative de recherche conjointe qui tirera parti des forces de recherche canadiennes et offrira des traitements de rechange qui remplaceront ou compléteront l'utilisation des antibiotiques traditionnels dans la pratique médicale.

Le deuxième conférencier est le Dr Julian Davies

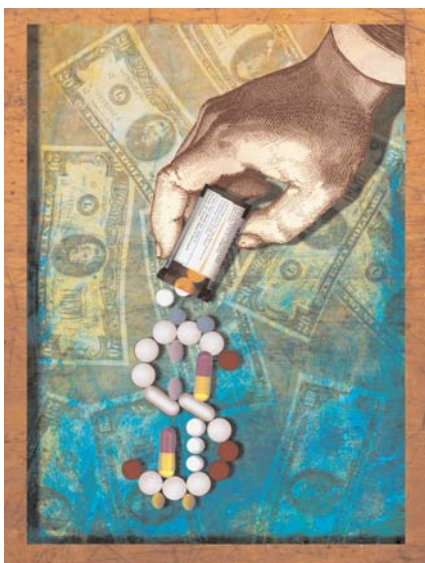
« OÙ SONT TOUS LES ANTIBIOTIQUES QUAND ON EN A RÉELLEMENT BESOIN? »



Un des principaux experts de la question de la résistance aux antibiotiques au Canada, Julian Davies, est bien placé pour donner aux participants un aperçu complet de la situation actuelle au Canada et à l'étranger, sur la base de sa longue expérience qui remonte presque à la découverte de la pénicilline dans les années 1940. Son exposé est suivi d'une période de questions et réponses animée au cours de laquelle sont abordés de nombreux aspects de la résistance aux antibiotiques, du point de vue scientifique et philosophique, ainsi que certains des problèmes posés par la découverte de nouveaux médicaments et les questions réglementaires.

Points saillants de la communication

La communication débute par une citation philosophique de Charles Darwin, qui demeure aussi vraie aujourd'hui qu'à l'origine en 1882, « Ce ne sont pas les espèces les plus fortes qui survivent, ni les plus intelligentes, mais celles qui savent le mieux s'adapter au changement ». Dans la lutte évolutionnaire naturelle pour la survie, rien ne garantit que l'espèce humaine sortira vainqueur du combat permanent contre les bactéries pathogènes. Nous ignorons encore beaucoup de choses au sujet du monde naturel des microbes et des petites molécules biologiquement actives qu'ils produisent, dont un pourcentage réduit possède des propriétés antibiotiques. Le streptomycète moyen, par exemple, a la capacité génétique de produire une trentaine de petites molécules complexes, et il existe plus de 500 espèces de *Streptomyces* seulement. Après une pluie de découvertes dans les années 1940, 1950 et le début des années 1960, la découverte d'antibiotiques s'est rapidement essouffée. Il existe un certain nombre de raisons pour lesquelles les grandes sociétés pharmaceutiques ont essentiellement cessé la recherche et le développement pour trouver de nouveaux antibiotiques, dont les suivantes :



- Les approches traditionnelles permettent de trouver peu de nouveaux antibiotiques.
- Les approches génomiques comme le tri à haut débit n'ont pas répondu aux attentes scientifiques ou financières.
- Les bibliothèques de composés chimiques sont des sources limitées de diversité chimique.
- Les sociétés ne sont pas convaincues que de nouveaux antibiotiques sont nécessaires alors que de nombreux produits existants sont encore très efficaces.
- La mise au point de nouveaux antibiotiques demande beaucoup de temps et d'argent, et le retour sur l'investissement n'est pas favorable lorsqu'il est comparé au rendement des mises de fonds pour mettre au point des médicaments destinés au traitement de maladies chroniques

comme l'hypercholestérolémie, les maladies du cœur ou les maladies mentales, ou pour améliorer la « qualité de vie » (p. ex. Viagra).

- Les nouveaux antibiotiques sont « protégés », pour en préserver l'utilité, et ne sont utilisés qu'en « dernier recours », ce qui réduit grandement le retour sur l'investissement.
- L'approbation par la FDA est ardue et risquée, les brevets sont de courte durée, et souvent la résistance au nouveau médicament apparaît avant même que celui-ci ne soit mis sur le marché.
- Le coût élevé de la production de médicaments empêche la mise au point de médicaments en milieu universitaire par de petites sociétés de biotechnologies.

La résistance aux antibiotiques a toujours été présente et les mécanismes biochimiques en cause sont bien compris. Ces mécanismes incluent la modification de la cible, le « by pass », la réparation et l'amplification, la réduction de l'influx et l'augmentation de l'efflux, l'inactivation enzymatique, la séquestration, la localisation intracellulaire et la formation de biofilm. En dépit de ces connaissances, le problème de la résistance, exacerbé par l'usage répandu d'antibiotiques en agriculture, continue de se poser avec de plus en plus d'acuité. Une augmentation spectaculaire de la recherche dans ce domaine a été observée récemment, comme en font foi les publications au cours des deux dernières années. C'est sans doute une indication que le milieu de la recherche scientifique reconnaît que la résistance aux antibiotiques devient une grave menace pour la santé. Bien que la résistance aux antibiotiques ne soit pas actuellement aussi importante au Canada qu'aux États Unis, la situation pourrait rapidement changer si nous continuons d'ignorer les avertissements et de ne pas prendre mieux soin des antibiotiques efficaces que nous possédons. Les solutions possibles incluent les suivantes :

- *La découverte de nouveaux antimicrobiens et leur utilisation prudente*
- *Des solutions de rechange (immunité, vaccins, phages, probiotiques)*
- *Une meilleure compréhension du développement évolutif de la biologie des pathogènes, des organismes commensaux de l'hôte*
- *Une surveillance et une étude plus poussée de l'épidémiologie de la résistance*
- *Une meilleure éducation du public et des spécialistes des soins de santé*
- *Une meilleure hygiène (retour à Semmelweis)*
- *Une interdiction de l'utilisation non thérapeutique des antimicrobiens, p. ex. en agriculture*
- *Un usage réduit des biocides (antimicrobiens) - réduire l'utilisation des antibiotiques à large spectre qui entraînent une résistance plus rapidement.*

Nul doute que la découverte des antibiotiques a eu un impact considérable sur la santé publique et la lutte contre les maladies infectieuses causées par des pathogènes bactériens. Les antibiotiques sont faciles à administrer, agissent avec rapidité et efficacité, ont peu d'effets secondaires et sont relativement peu coûteux. En plus, leur activité peut être déterminée et les médecins en dépendent dans une grande mesure. Il est impératif que nous prenions au sérieux la question de la résistance aux antibiotiques, que nous agissions pour en limiter les effets et que nous proposons aux cliniciens des solutions de rechange pour le traitement des infections bactériennes.





L'Atelier sur le traitement des maladies infectieuses à l'ère post-antibiotique s'est tenu aux laboratoires Michael Smith à Vancouver, en Colombie-Britannique.

Séances en sous groupes

Les participants se divisent en quatre groupes, chacun dirigé par un membre du comité directeur. Les questions suivantes leur sont présentées pour guider leurs échanges :

- *Quelles sont les solutions de rechange possibles aux antibiotiques? Veuillez en énumérer autant que vous pouvez.*
- *Pour chaque solution de rechange, quelles sont les forces et les faiblesses canadiennes sur le plan de la recherche?*
- *Quels sont les avantages et les inconvénients de chaque solution de rechange réaliste aux antibiotiques?*
 - i) *à court terme - 0 à 5 ans;*
 - ii) *à long terme - plus de 5 ans*
- *Quelles sont, selon vous, les trois plus importantes solutions de rechange?*

Après les séances en sous groupes, le groupe revient en plénière et chaque sous groupe présente un aperçu de ses solutions de rechange, suivi d'un compte rendu plus détaillé de ses échanges sur chaque sujet. À mesure que chaque sujet est présenté, tout le groupe est invité à y

aller d'informations et de suggestions. Avant la fin de la séance, toutes les solutions de rechange proposées sont résumées, sur la base des connaissances collectives des participants. Les communications sont résumées sous forme schématique sur des tableaux à feuilles mobiles :

Système immunitaire :

Modulation du système immunitaire, Vaccins - thérapeutiques et préventifs;
Amélioration de la réponse immunitaire innée;
Peptides antimicrobiens, p. ex. défensines;
Antibiothérapie

- Talent énorme en immunologie, expertise inexploitée, potentiel de nouvelles découvertes
- Besoin de mettre les immunologistes en contact avec les microbiologistes afin de combiner forces et expertise
- Vaccins thérapeutiques et préventifs - vaccins contre la résistance aux antibiotiques
- Immunothérapie - p. ex. anticorps monoclonaux. Efficacité prouvée.
- Suppression de la réponse inflammatoire - promotion de l'immunité adaptative
- Exploiter/renforcer l'immunité innée dans les infections aiguës et chroniques
- Étudier les facteurs génétiques, qui sont d'importants déterminants des maladies infectieuses
- Rôle du facteur de nécrose tumorale (TNF)
- Variabilité de la colonisation de l'hôte, de la résistance de l'hôte, des Streptomyces cachés
- Besoin de mettre au point des mécanismes de diagnostic rapide - laboratoire sur puce
- Utilisation d'autres organismes pour modifier la réponse immunitaire
- Mise en évidence de nouvelles cibles

Écologie microbienne :

Prébiotiques - aliments, p. ex. des hydrates de carbone non digestibles ingérés par l'organisme, et non par l'hôte, qui empêchent l'hôte d'être attaqué

Probiotiques - microorganismes vivants, bienfaits pour la santé, interférence bactérienne, agents compétitifs

Modification de la flore bactérienne, changements durant la maladie

- Agents compétitifs, interférence bactérienne
- Solide base d'expertise en écologie microbienne, mais pas nécessairement dans le secteur de la recherche en santé
- Solide expertise des mécanismes de la virulence - pourrait être combinée aux connaissances en matière de probiotique
- Organismes recombinants pour transporter des cytokines, par exemple
- Probiotiques non normalisés, mécanismes mal compris - plus de recherche en agriculture que dans le secteur de la santé
- Que pouvons nous fournir avec des probiotiques, p. ex. phages, cytokines
- Convient à nombre d'infections différentes
- Des probiotiques sont déjà utilisés pour traiter les infections à C. difficile - besoin de technologies de plate forme
- Les probiotiques peuvent être utilisés dans l'intestin, le vagin et localement.

Bioprospection :

- De nombreux antibiotiques non identifiés sont déjà dans les bibliothèques
- Créer de grandes bibliothèques de petites molécules, de molécules naturelles dotées de fonction biologique, et les rendre accessibles dans le domaine public - domaine propice à la recherche de découverte
- Créer des bibliothèques de microorganismes
- Exploiter les molécules laissées en plan par les sociétés pharmaceutiques
- Protéomique - principaux enzymes, médicaments
- Phages - mécanisme d'action pour la détermination des cibles
- Utilisation nouvelle des médicaments existants, p. ex. antidépresseurs, antipsychotiques
- Manque de fonds pour le tri, très coûteux
- Besoin d'engager des chimistes dans la recherche translationnelle, la biologie chimique
- Médicaments pour cibler la résistance - acquise ou intrinsèque

Phagothérapie :

- Traitement spécifique, non à large spectre
- Longue histoire, expertise dans d'autres pays, p. ex. Russie
- Peu de connaissances au Canada - expertise essentiellement concentrée dans les secteurs de l'agriculture et des biotechnologies
- Non toxique, sûr
- Pourrait procurer des résultats à court terme
- Problèmes de réglementation, surtout pour les cocktails de phages
- Les produits des phages (p. ex. lysines) sont plus faciles à manipuler que les phages entiers
- Besoin de diagnostic rapide
- Important potentiel pour le génie génétique
- Aucun effet sur la résistance aux antibiotiques
- Déjà utilisé avec succès dans certains pays en dernier recours
- Le Canada utilise déjà des vecteurs viraux pour le traitement du cancer
- Besoin d'études de démonstration des principes, p. ex. essais cliniques



Nouvelles cibles :

- Résistance à la virulence - p. ex. biofilm, modulateurs de la réponse immunitaire
- De nouvelles cibles conduisent à de nouvelles solutions de rechange
- Nouvelles cibles nécessaires, p. ex. petites molécules dirigées vers les mécanismes de virulence plutôt que vers les mécanismes de survie
- Empêcher la formation de biofilm
- Empêcher les facteurs de virulence
- Solide expertise en pathogenèse bactérienne, p. ex. RCRB
- Difficulté de trouver des fonds pour l'application des connaissances, p. ex. tri de nouvelles molécules

Sciences physiques :

Hyperbare; Laser; Chaleur; UV

Biomatériaux :

Prévenir l'infection; Impact positif; Capacité positive; Mécanique positive

- La recherche pourrait procurer des résultats à court terme

Diagnostic rapide :

- Besoin de diagnostic rapide - mise au point d'outils
- Diagnostic au point de service - laboratoire sur puce
- Un diagnostic rapide réduirait l'utilisation inappropriée d'antibiotiques et permettrait le recours à des agents à spectre étroit
- N'est pas fait par le secteur privé

Jour 2 - Le 11 mars, 2005

Après un bref résumé des points soulevés au cours des séances en sous groupes de la première journée, un débat libre a lieu en plénière pour développer davantage les idées présentées. Le groupe se sert des questions suivantes pour encadrer le débat :

1. *Avons nous déjà suffisamment d'information pour développer davantage le sujet en vue de créer une initiative de recherche? Sinon, de quoi d'autre avons nous besoin (p. ex. un autre atelier avec des experts du domaine)? Si tel est le cas, où trouverons nous l'expertise? Au niveau international? Dans des laboratoires de recherche canadiens? Dans les sociétés de biotechnologie? etc.?*
2. *Devons nous renforcer la capacité de recherche? Dans l'affirmative, quelle serait la meilleure façon de le faire?*
3. *Quel genre de mécanismes de financement seraient les plus appropriés - consulter la feuille de financement des IRSC pour se guider (p. ex. programmes à court terme vs programmes à long terme, projets pilotes, subventions d'équipe, subventions de fonctionnement, subventions de formation, ECR, démonstration des principes)?*
4. *Quelles devraient être les prochaines étapes?*

Bien que des maladies bactériennes comme la tuberculose aient un impact énorme au niveau mondial, on décide qu'elles ne représentent pas un grand problème au Canada. Vu le caractère limité des fonds, on conseille aux participants de se concentrer sur la résistance antibactérienne du point de vue canadien d'abord, et de songer à des partenariats internationaux plus tard. On admet qu'au Canada, le synchronisme fait souvent défaut entre la recherche que nous finançons et le fardeau réel de maladie, et que nous avons besoin de meilleures méthodes pour suivre la maladie et définir le fardeau de morbidité. Ce genre d'information serait important pour susciter l'intérêt de l'Agence de santé publique du Canada et d'Industrie Canada, mais n'entre pas dans le mandat de l'atelier. On décide également que le diagnostic rapide, bien qu'il soit important comme champ de recherche et que le succès de nombreux traitements de rechange en dépende, n'est pas le thème central de l'atelier. Il existe déjà plusieurs mécanismes de financement de ce genre de recherche (p. ex. les subventions de fonctionnement des IRSC).

Système immunitaire / Renforcer l'immunité innée

Comme une fonction du système immunitaire est de protéger l'hôte contre l'infection, on s'entend pour dire que la modulation et le renforcement de la réponse immunitaire de l'hôte seraient une solution de rechange viable aux antibiotiques, soit comme traitement d'appoint à l'utilisation contrôlée d'antibiotiques, soit au lieu de traitements standards. On rappelle aux participants que les infections bactériennes ne menacent généralement pas la vie de la même manière que la septicémie. Les infections sont plus souvent chroniques, comme dans le cas des infections de plaies, des otites et des diarrhées, et la fenêtre de traitement peut être de plusieurs jours ou semaines, et non d'un nombre d'heures seulement. Par exemple, les patients atteints de cancer qui sont immunodéprimés peuvent répondre à des facteurs de croissance administrés pour stimuler la production de neutrophiles et renforcer la réponse immunitaire sur une période de plusieurs jours. Pour prévenir les infections post chirurgicales, il pourrait être possible de renforcer la réponse immunitaire avant la chirurgie.

On admet généralement que le Canada est très fort en immunologie et en microbiologie, mais que la difficulté est de réunir les deux disciplines. Les immunologistes ne sont pas nombreux à l'atelier, même si un grand nombre ont été invités. On pense qu'ils ne considéraient pas le sujet de l'atelier comme pertinent pour leur domaine de recherche et qu'ils voyaient plutôt le problème de la résistance aux antibiotiques comme du domaine exclusif des microbiologistes. Il ne manque pas d'intérêt et de projets potentiels si les immunologistes et les microbiologistes sont prêts à travailler ensemble.

Recommandations :

- Financer des études de démonstration des principes sur des mécanismes permettant de moduler la réponse immunitaire innée afin d'améliorer la résistance aux infections bactériennes
- Créer des équipes de recherche qui combinent l'expertise des immunologistes et celle des microbiologistes.
- Dans la mesure où l'immunité innée diminue avec l'âge, des commanditaires potentiels de la recherche pourraient se montrer intéressés, compte tenu des réalités démographiques actuelles.



Vaccins thérapeutiques

La démonstration des principes existe déjà dans le domaine des vaccins, et des vaccins thérapeutiques ont déjà été utilisés pour les patients atteints de cancer, et plus récemment pour les patients sous dialyse et les grands brûlés. La littérature française d'une autre époque fait même mention de vaccins contre *S. aureus*. Plus récemment, des recherches ont porté sur un vaccin antitoxines contre *C. difficile*. L'efficacité potentielle de vaccins thérapeutiques a également été démontrée chez la souris, et la découverte de nouveaux adjuvants peut améliorer l'efficacité de vaccins expérimentaux. Toutefois, peu d'études ont porté expressément sur des vaccins contre la poignée d'organismes résistants aux antibiotiques.

Recommandations :

- Le groupe recommande des études de démonstration des principes sur des vaccins thérapeutiques chez des modèles animaux et humains.
- On signale la possibilité de partenariats avec des sociétés de biotechnologie et des organisations de recherche sur les vaccins comme CANVAC.

Écologie microbienne

Bien que le Canada possède une importante expertise en écologie microbienne, notamment en ce qui concerne les biofilms et la génétique microbienne, la collaboration est limitée entre les chercheurs qui travaillent avec des organismes pathogènes et ceux qui travaillent avec des organismes non pathogènes. On connaît aussi peu la composition de la flore naturelle dans l'intestin et le vagin. Il est donc difficile d'évaluer les effets de probiotiques sur la flore naturelle. Pour étudier à fond ces interactions, des méthodes à haut débit seront nécessaires, de manière à examiner la réponse en entier. Une approche concertée réunissant des écologistes microbiens, des immunologistes, des microbiologistes et des experts de la probiotique sera donc nécessaire. À l'heure actuelle, le gros de l'expertise canadienne en matière de probiotique réside dans le secteur de l'agriculture, bien que des probiotiques aient été utilisés récemment pour le traitement d'infections à *C. difficile* chez les humains. Un problème est l'absence de normalisation des produits probiotiques et les contraintes réglementaires qui s'appliquent à leur administration aux humains. Un nouvel axe de recherche inauguré à l'Université du Texas consiste en l'étude de cellules eucaryotes capables de produire des antibiotiques qui modulent la flore normale. Même s'ils ont traditionnellement été associés à la modulation de la flore intestinale, les probiotiques peuvent également avoir un rôle à jouer dans la modulation de la réponse immunitaire au niveau du vagin et des plaies superficielles.

Recommandation :

- Les participants recommandent de tenir un atelier ciblé qui réunirait des chercheurs dans le domaine de la probiotique. Il pourrait s'agir d'une coentreprise des IRSC et du CRSNG. Le but de la rencontre serait de joindre l'expertise clinique avec celle qui existe dans le secteur agroalimentaire. On laisse entendre que la réunion pourrait prendre la même forme que l'atelier sur l'élaboration de demandes que l'IMII a organisé pour préparer le lancement de l'Initiative sur la salubrité des aliments et de l'eau.

Bioprospection

Les antibiotiques représentent le plus grand succès thérapeutique de tous les temps et ils continuent de sauver des millions de vies, mais la résistance a toujours été et restera toujours un problème quel que soit le nouvel antibiotique trouvé. On débat du rôle des IRSC et des autres organismes qui financent la recherche dans la découverte et le développement de nouvelles petites molécules dotées d'activité antibiotique. Les projets inaboutis abondent dans les archives des grandes sociétés pharmaceutiques et on se demande si ce serait un rôle réaliste pour le milieu universitaire d'évaluer certaines de ces molécules sous développées. On signale que l'avis des chercheurs en chimie serait nécessaire pour déterminer l'utilité d'explorer ce filon. On laisse entendre qu'un partenariat entre les IRSC, le CNRC, le CRSNG et l'industrie privée serait des plus avantageux pour étudier la diversité et l'efficacité potentielle de nouvelles petites molécules dans les bibliothèques existantes ou de molécules découvertes dans l'environnement naturel (p. ex. le sol et les océans). On signale aussi que les NIH ont investi massivement dans la création de bibliothèques de composés chimiques.

Recommandations :

- On convient que la création de bibliothèques de composés chimiques (naturels et synthétiques) et la sélection et le développement de nouveaux médicaments est un domaine critique qui dépasse la capacité financière d'une organisation seule. Même si les IRSC amorcent le processus en créant le réseau de biologie chimique, il n'y a pas à l'heure actuelle de fonds suffisants pour réaliser tout le potentiel de pareille entreprise.
- Il est recommandé que les IRSC, le CRSNG et le CNRC joignent leurs forces et abordent l'industrie privée relativement à cet important sujet en vue de former un partenariat pour le tri et le développement conjoints de nouvelles petites molécules dotées d'activité antibiotique.
- On fait remarquer que, comme pour n'importe quel nouveau traitement antibiotique potentiel, il sera important de surveiller l'apparition de résistance et de trouver des méthodes pour pallier cet effet.

Phagothérapie

On reconnaît qu'il se fait peu de recherche dans le milieu universitaire au Canada sur la phagothérapie, même si au moins trois sociétés de biotechnologie canadiennes sont actives dans ce domaine. La phagothérapie a été abandonnée dans une grande mesure comme traitement des infections bactériennes après la découverte des antibiotiques modernes, sauf dans certains châteaux forts comme en Russie et en Pologne où elle resterait une forme de traitement acceptée pour de nombreuses infections. La recherche dans ce domaine a connu un regain d'intérêt récemment, et devant la montée de la résistance aux antibiotiques, la phagothérapie peut représenter une réelle solution de rechange. Les participants reconnaissent que la base scientifique au Canada est extrêmement ténue, et que la première tâche consisterait à renforcer la capacité et d'établir des collaborations avec des scientifiques d'autres pays comme la Russie, la Pologne et, dans une moindre mesure, les États Unis. On reconnaît aussi que vu l'intérêt croissant pour les phages comme solutions de rechange potentielles aux antibiotiques et le manque actuel de capacité de recherche au Canada, c'est dans ce domaine que les progrès pourraient être les plus rapides, particulièrement dans les études de démonstration des principes (p. ex. essais cliniques).



Le développement de ce domaine de recherche pourrait bénéficier de la collaboration avec le secteur de l'agriculture, où il existe déjà plusieurs modèles fructueux d'utilisation de phages pour traiter les infections chez les animaux. On fait remarquer qu'une des raisons pour lesquelles la phagothérapie n'a pas été adoptée par l'industrie privée est l'impossibilité de créer de la propriété intellectuelle. On aborde les problèmes de réglementation qui surgissent lorsque des phages sont utilisés à des fins thérapeutiques chez des humains, en particulier si des cocktails de nombreux phages différents sont nécessaires. On signale que des virus ont déjà été approuvés pour le traitement du cancer dans certaines circonstances, si bien que les obstacles réglementaires pourraient probablement être surmontés si la base scientifique était solide.

Recommandations :

- Il est recommandé que des collaborations soient établies avec Santé Canada, le milieu de l'agriculture, les sociétés de biotechnologie et les chercheurs sur les phages en Russie et en Pologne afin de développer davantage ce thème.
- L'avis des instances réglementaires de Santé Canada devrait également être demandé à propos des problèmes de réglementation éventuels.
- Des études de démonstration des principes comme des essais cliniques sont hautement recommandées.

Nouvelles cibles

Les participants estiment que le Canada est déjà solide dans la mise en évidence de nouvelles cibles et qu'il existe déjà des programmes qui permettent de financer suffisamment la recherche à cet égard (p. ex. les subventions de fonctionnement et le programme de démonstration des principes des IRSC). Ce dont on a réellement besoin, c'est d'un processus pour passer au crible et développer de nouveaux composés actifs contre de nouvelles cibles déterminées, une fois qu'ils auront été trouvés. C'est l'élément translationnel qui manque.

Recommandation :

- Les participants sont d'avis que ce sujet pourrait être divisé entre la régulation immunitaire et la bioprospection, à condition que l'accent soit mis sur les cibles insuffisamment étudiées, comme les facteurs de virulence.

Sciences physiques

Les sciences physiques se rapportent aux changements et aux modifications dans le milieu physique qui peuvent avoir pour effet de réduire le risque d'infection bactérienne ou de directement inhiber la croissance de pathogènes bactériens. Ce domaine inclut les avancées dans la recherche sur les biomatériaux qui peuvent réduire davantage le risque d'infection et le besoin d'antibiotiques avant et après la chirurgie. La plus grande partie de l'activité à cet égard est concentrée dans les petites sociétés de biotechnologie, une ressource relativement inexploitée. Des exemples vont de l'élévation de la température du patient (ou de l'environnement) pendant l'intervention chirurgicale pour réduire le risque d'infection (on a d'abord guéri la syphilis en faisant contracter le paludisme aux patients pour que leur température corporelle monte au point de tuer la bactérie de la syphilis!) à l'utilisation de lumière UV pour la stérilisation de l'eau ou des surfaces. De nombreuses technologies prometteuses tardent à s'imposer au Canada.



Biomatériaux

La mise au point de biomatériaux possédant une activité antibactérienne intégrée est un vaste domaine encore en expansion qui regroupe différents matériaux servant à différentes fonctions, comme des antiseptiques, des métaux lourds, des surfactants, des ciments anti infectieux pour les implants, et des matériaux ultra lisses pour les sutures et les sondes qui résistent à la formation de biofilm et finissent par se dissoudre. Il existe déjà une expertise limitée au Canada, mais ce champ de recherche est prêt à être

développé et offre un énorme potentiel de commercialisation rapide de produits dont le développement est fructueux. Ce domaine se prêterait fort bien à un partenariat entre les IRSC, le CNRC et le CRSNG.

Recommandation:

- Ce domaine a pour objet de nouveaux modes d'administration plutôt que de véritables solutions de rechange aux antibiotiques, mais toute intervention qui réduit le risque d'infection réduit également le risque de résistance. C'est un domaine qui exige une initiative de recherche multidisciplinaire et novatrice axée sur le renforcement de la capacité en sciences physiques et la création de partenariats pour étudier les phénomènes microbiens et mettre au point de nouveaux biomatériaux pour réduire le besoin d'antibiotiques.

Prochaines étapes

On décide que puisque des fonds sont disponibles immédiatement pour appuyer de nouvelles recherches dans le domaine (environ 1 million de dollars par année pendant 5 ans de l'IMII, plus les contributions de partenaires), il serait sensé de lancer un appel de demandes au cours des 6 à 12 prochains mois. On est en faveur d'une approche générale qui n'éliminerait pas les bonnes idées. Les trois principaux axes de recherche dont la priorité se dégage des échanges et qui sont mûrs pour un développement accru sont les suivants :

- modulation de la réponse immunitaire
- phagothérapie
- sciences physiques/biomatériaux

On estime que d'autres domaines comme la probiotique et la bioprospection profiteraient de discussions plus poussées avec des experts et des chercheurs d'autres disciplines. Toutefois, le groupe ne veut pas éliminer ces domaines de l'appel de demandes. On propose que le libellé de l'appel de demandes soit le suivant : « ...domaines de recherche incluant, sans s'y limiter, la modulation immunitaire, la phagothérapie et les sciences physiques/biomatériaux ». L'appel de demandes devrait énumérer tous les champs de recherche considérés au cours de l'atelier et inclure un lien conduisant au rapport de l'atelier.



On convient que l'appel de demandes devrait prévoir divers mécanismes de financement de la recherche (p. ex. des programmes à court terme comme des projets pilotes et des subventions pour la démonstration des principes, et des programmes à plus long terme comme des subventions d'équipe et des essais contrôlés randomisés). On propose aussi que l'IMII fasse de ce domaine une priorité, qui pourrait s'appliquer à plusieurs des concours ouverts des IRSC (p. ex. subventions de fonctionnement et essais contrôlés randomisés).

On est fortement en faveur d'un processus de lettres d'intention pour toutes les demandes de subventions, afin d'assurer un taux de succès acceptable au stade de la demande détaillée. Il est recommandé qu'afin d'attirer des demandes innovatrices et imaginatives, les candidats soient encouragés à indiquer clairement dans la lettre d'intention en quoi leur recherche est novatrice et quels sont les jalons fixés à court et à long terme. Les candidats devraient aussi aborder la question de l'application des connaissances et indiquer clairement les résultats attendus de leur recherche et comment ces résultats seront mis en pratique. Le partenariat sera fortement encouragé tant entre les chercheurs possédant une expertise complémentaire qu'entre les chercheurs et le secteur privé.

Les participants sont invités à remplir un questionnaire d'évaluation de l'atelier de deux pages avant de partir. Les résultats sont présentés à l'Annexe 4.

La séance est levée à midi. Une réunion de deux heures des organisations partenaires a lieu ensuite pour examiner les possibilités de collaboration à l'élaboration d'un programmes canadien de recherche sur des solutions de rechange novatrices aux antibiotiques.

Annexes



Annexe 1 - Participants à l'atelier

ATELIER SUR LE TRAITEMENT DES MALADIES INFECTIEUSES À L'ÈRE POST-ANTIBIOTIQUE LES 10 ET 11 MARS 2005

PARTICIPANTS À L'ATELIER

PARTICIPANTS :

Yossef AV-GAY

Université de la Colombie-Britannique
Division des maladies infectieuses
2733, rue Heather, salle 440D HP Est
Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 3J5
Tél. : (604) 875-4329
Télé. : (604) 875-4013
Courriel : yossi@interchange.ubc.ca

Chris BLEACKLEY

Université de l'Alberta
Département de biochimie
474, Édifice des sciences médicales
Edmonton (Alberta) T6G 2H7
Tél. : (780) 492-3968
Télé. : (780) 492-0886
Courriel : chris.bleackley@ualberta.ca

Judith BRAY

Institut des maladies infectieuses et immunitaires
Instituts de recherche en santé du Canada
160, rue Elgin, pièce 97
Ottawa (Ontario) K1A 0W9
Tél. : (613) 954-7223
Télé. : (613) 954-1800
Courriel : jbray@cihr-irsc.gc.ca

Robert C. BRUNHAM

Centre de lutte contre les maladies
Université de la Colombie-Britannique
655, 12^e avenue Ouest
Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 4R4
Tél. : (604) 660-2626
Télé. : (604) 660-6066
Courriel : robert.brunham@bccdc.ca

André DASCAL (FRSQ)

Dépt. de microbiologie et des maladies infectieuses
SMBD- Hôpital général juif
3755, rue Côte Sainte-Catherine, salle G-40
Montréal (Québec) H3Z 2E9
Tél. : (514) 340-8294
Télé. : (514) 340-7578
Courriel : andre.dascal@mcgill.ca

Erik BLACHE

Institut des maladies infectieuses et immunitaires
Instituts de recherche en santé du Canada
160, rue Elgin, pièce 97
Ottawa (Ontario) K1A 0W9
Tél. : (613) 941-4329
Télé. : (613) 954-1800
Courriel : eblache@cihr-irsc.gc.ca

Edith BLONDEL-HILL

Hôpital des enfants de la C.-B.
Dépt. de pathologie et de médecine de laboratoire
4500, rue Oak, salle 2G5
Vancouver (Colombie-Britannique) V6H 3N1
Tél. : (604) 875-2345, poste 7649
Télé. : (604) 875-3777
Courriel : ebhill@cw.bc.ca

Eric BROWN

Université McMaster
Dépt. de biochimie et des sciences biomédicales
1200, rue Main Ouest
Hamilton (Ontario) L8N 3Z5
Tél. : (905) 525-9140, poste 22392
Télé. : (905) 522-9033
Courriel : ebrown@mcmaster.ca

John CONLY

Université de Calgary
Centre de résistance aux antimicrobiens
930, 9^e étage, tour Nord,
29^e rue Nord-Ouest, salle 1403
Calgary (Alberta) T2N 2T9
Tél. : (403) 944-8222
Télé. : (403) 944-1095
Courriel : jconly@ucalgary.ca

Julian DAVIES

Université de la Colombie-Britannique
Dépt. de microbiologie et d'immunologie
6174, boulevard University, salle 300
Vancouver (Colombie-Britannique) V6T 1Z3
Tél. : (604) 822-5856
Télé. : (604) 822-6041
Courriel : julian.davies@ubc.ca

Annexe I (suite...)

PARTICIPANTS :

Amanda DEVOST

Institut des maladies infectieuses et immunitaires
 Instituts de recherche en santé du Canada
 160, rue Elgin, pièce 97
 Ottawa (Ontario) K1A 0W9
 Tél. : (613) 941-0997
 Téléc. : (613) 954-1800
 Courriel : adevost@cihr-irsc.gc.ca

Joseph GEBRAN (ICSP)

Institut canadien de la sécurité des patients
 Services généraux
 10235, 101e rue, salle 1414
 Edmonton (Alberta) T5J 3G1
 Tél. : (780) 409-8090
 Téléc. : (780) 409-8098
 Courriel : jgebran@cpsi-icsp.ca

Phil HIETER

Université de la Colombie-Britannique
 Laboratoire de biotechnologie
 Édifice Wesbrook 237
 6174, boulevard University
 Vancouver (Colombie-Britannique) V6T 1Z3
 Tél. : (604) 822-5115
 Téléc. : (604) 822-2114
 Courriel : hieter@cmmt.ubc.ca

Mohammed KARMALI (ASPC)

Agence de santé publique du Canada
 Laboratoire de zoonoses alimentaires
 110, rue Stone Ouest
 Guelph (Ontario) N1G 3W4
 Tél. : (519) 822-3300, poste 235
 Téléc. : (519) 822-2280
 Courriel : mohamed_karmali@phac-aspc.gc.ca

Paul KUBES

Université de Calgary
 Département de physiologie et de biophysique
 3330, promenade Hospital N.-O.
 Calgary (Alberta) T2N 4N1
 Tél. : (403) 220-8558
 Téléc. : (403) 270-7516
 Courriel : pkubes@ucalgary.ca

Marie LOUIE

Université de Calgary
 Laboratoire provincial de santé publique
 3030, promenade Hospital
 Calgary (Alberta) T2N 4W4
 Tél. : (403) 944-2493
 Téléc. : (403) 944-3491
 Courriel : m.louie@provlab.ab.ca

Brett FINLAY

Université de la Colombie-Britannique
 Laboratoire de biotechnologie
 6174, boulevard University, salle 237
 Vancouver (Colombie-Britannique) V6T 1Z3
 Tél. : (604) 822-2210
 Téléc. : (604) 822-9830
 Courriel : bfinlay@interchange.ubc.ca

Scott GRAY-OWEN

Université de Toronto
 Dépt. de médecine génétique et de microbiologie
 Édifice des Sciences de la médecine, salle 4381
 1, King's College Circle
 Toronto (Ontario) M5S 1A8
 Tél. : (416) 946-5307
 Téléc. : (416) 978-6885
 Courriel : scott.gray.owen@utoronto.ca

Kevin KAIN

Hôpital général de Toronto
 Centre McLaughlin de médecine moléculaire
 200, rue Elizabeth, Eaton Sud 9-412
 Toronto (Ontario) M5G 2C4
 Tél. : (416) 340-3535
 Téléc. : (416) 595-5826
 Courriel : kevin.kain@uhn.on.ca

Andrew KROPINSKI

Université Queen's
 Département de microbiologie
 Hall Botterell, salle 741
 Kingston (Ontario) K7L 3N6
 Tél. : (613) 533-6796
 Téléc. : (613) 533-2459
 Courriel : kropinsk@post.queensu.ca

Mark LOEB (AMMI)

Université McMaster
 Dépt. de pathologie et de médecine moléculaire
 1200, rue Main Ouest, MDCL 3200
 Hamilton (Ontario) L8N 3Z5
 Tél. : (905) 525-9140, poste 26066
 Téléc. : (905) 389-5822
 Courriel : loebm@mcmaster.ca

Jacques MAGNAN (AHFMR)

Alberta Heritage Foundation for Medical Research
 Programs
 10104, 103e Avenue, salle 1500
 Edmonton (Alberta) T5J 4A7
 Tél. : (780) 423-5727
 Téléc. : (780) 429-3509
 Courriel : jacques.magnan@ahfmr.ab.ca

Annexe I (suite...)

PARTICIPANTS :

Roger MACKENZIE

Conseil national de recherches
Institut des sciences biologiques
100, promenade Sussex
Ottawa (Ontario) K1A 0R6
Tél. : (613) 990-0833
Télééc. : (613) 952-9092
Courriel : roger.mackenzie@nrc-cnrc.gc.ca

François MALOUIN

Université de Sherbrooke
Faculté des sciences, Département de biologie
2500, boulevard Université
Sherbrooke (Québec) J1K 2R1
Tél. : (819) 821-8000, poste 1202
Télééc. : (819) 821-8049
Courriel : francois.malouin@usherbrooke.ca

Mary MCNAUGHTON (CHICA)

Soins de santé Providence
1190, rue Hornby
Vancouver (Colombie-Britannique) V6Z 2K5
Tél. : (604) 806-8187
Télééc. : (604) 806-8661
Courriel : mmcnaughton@providencehealth.bc.ca

Mike MULVEY

Agence de santé publique du Canada
Laboratoire national de microbiologie
1015, rue Arlington
Winnipeg (Manitoba) R3E 3R2
Tél. : (204) 789-2133
Télééc. : (204) 789-5020
Courriel : Michael_mulvey@phac-aspc.gc.ca

David PATRICK

Centre de lutte contre les maladies de la C.-B.
655, 12e Avenue Ouest, salle 2104
Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 4R4
Tél. : (604) 660-3199
Télééc. : (604) 660-0197
Courriel : david.patrick@bccdc.ca

Andy POTTER

Organisme de fabrication de vaccins contre les
maladies infectieuses
Université de la Saskatchewan
120, rue Veterinary
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 5E3
Tél. : (306) 966-7484
Télééc. : (306) 966-7478
Courriel : potter@sask.usask.ca

W. Robert MCMASTER

Université de la Colombie-Britannique
Centre de recherche Jack Bell
2660, rue Oak
Vancouver (Colombie-Britannique) V6H 3Z6
Tél. : (604) 875-3488
Télééc. : (604) 875-5606
Courriel : robm@interchange.ubc.ca

Mark MILLER

Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis
Département de microbiologie
3755, rue Côte Sainte-Catherine, salle G-139
Montreal (Québec) H3T 1E2
Tél. : (514) 340-8294
Télééc. : (514) 340-7546
Courriel : mmiller@lab.jgh.mcgill.ca

Lindsay NICOLLE

Université du Manitoba
Centre des sciences de la santé
820, rue Sherbrook, salle GG443
Winnipeg (Manitoba) R3A 1R9
Tél. : (204) 787-7030
Télééc. : (204) 787-4826
Courriel : lnicolle@exchange.hsc.mb.ca

Marc OUELLETTE

Centre de recherche en infectiologie
CHUQ-pavillon CHUL
2705, boulevard Laurier
Québec (Québec) G1V 4G2
Tél. : (418) 654-2705
Télééc. : (418) 654-2715
Courriel : marc.ouellette@crchul.ulaval.ca

Jean-Pierre PERREAULT

Université de Sherbrooke
Département de biochimie
3001, 12e Avenue Nord, salle 5440
Sherbrooke (Québec) J1H 5N4
Tél. : (819) 564-5310
Télééc. : (819) 564-5340
Courriel : jean-pierre.perreault@usherbrooke.ca

Babak POURBOHLOUL

Centre de lutte contre les maladies de la C.-B.
655, 12e Avenue Ouest
Vancouver (Colombie-Britannique) V5Z 4R4
Tél. : (604) 660-2000
Télééc. : (604) 660-6066
Courriel : babak.pourbohloul@bccdc.ca

Annexe I (suite...)

PARTICIPANTS :

Martine RAYMOND

Institut de recherche clinique de Montréal
Laboratoire de biologie moléculaire des levures
110, avenue des Pins Ouest
Montréal (Québec) H2W 1R7
Tél. : (514) 987-5770
Télé. : (514) 987-5764
Courriel : martine.raymond@ircm.qc.ca

Jim RICHARDS (NRC)

Conseil national de recherches
Institut des sciences biologiques
100, promenade Sussex
Ottawa (Ontario) K1A 0R6
Tél. : (613) 990-0854
Télé. : (613) 941-1327
Courriel : jim.richards@nrc-cnrc.gc.ca

Raphaël SAGINUR (CFID)

Hôpital d'Ottawa - campus Civic
CPC 470, 1053, avenue Carling
Ottawa (Ontario) K1Y 4E9
Tél. : (613) 761-5555, poste 14155
Télé. : (613) 761-5340
Courriel : rsaginur@ottawahospital.on.ca

Curtis SUTTLE

Université de la Colombie-Britannique
Earth & Oc/Botany/Microbiology Science
6270, boulevard University, laboratoire 1321
Vancouver (Colombie-Britannique) V6T 1Z3
Tél. : (604) 822-9652
Télé. : (604) 822-2273
Courriel : csuttle@eos.ubc.ca

Rick WALTER (CCAR)

Comité canadien de résistance aux antimicrobiens
3806, 33e Avenue Ouest
Vancouver (Colombie-Britannique) V6N 2H6
Tél. : (604) 263-4520
Télé. : (604) 263-7074
Courriel : ccar@shaw.ca

George ZHANEL

Université du Manitoba
Centre des sciences de la santé
820, rue Sherbrook, MS-673 Microbiologie
Winnipeg (Manitoba) R3A 1R9
Tél. : (204) 787-4902
Télé. : (204) 787-4699
Courriel : ggzhanel@pcs.mb.ca

Gregor REID

Institut de recherche Lawson
268, rue Grosvenor
London (Ontario) N6A 4V2
Tél. : (519) 824-4120, poste 52689
Télé. : (519) 646-6031
Courriel : gregor@uwo.ca

Paul H. ROY

Centre de recherche en infectiologie
CHUQ, Pavillon CHUL, salle RC-709
2705, boulevard Laurier
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G2
Tél. : (418) 654-2705
Télé. : (418) 654-2715
Courriel : paul.roy@crchul.ulaval.ca

Bhagirath SINGH (CIHR)

Institut des maladies infectieuses et immunitaires des
Instituts de recherche en santé du Canada
1400, rue Western, salle 214
Université Western Ontario
London (Ontario) N6G 2V4
Tél. : (519) 661-3228
Télé. : (519) 661-4226
Courriel : bsingh@uwo.ca

Diane TAYLOR

Université de l'Alberta
Dépt. de microbiologie médicale et d'immunologie
Édifice des sciences de la médecine
1-28, 112e rue
Edmonton (Alberta) T6G 2H7
Tél. : (780) 492-4777
Télé. : (780) 492-7521
Courriel : diane.taylor@ualberta.ca

Chris WHITFIELD

Université de Guelph
Département de biologie cellulaire et moléculaire
50, rue Stone Est, salle 211
Guelph (Ontario) N1G 2W1
Tél. : (519) 824-4120, poste 3478
Télé. : (519) 837-1802
Courriel : cwhitfie@uoguelph.ca

Annexe 2 - Programme de l'atelier

L'atelier sur le traitement des maladies infectieuses à l'ère post-antibiotique

Jeudi 10 mars 2005

Michael Smith Laboratories
Université de la Colombie-Britannique
#301 - 2185 East Mall
Vancouver, V6T 1Z4

Jour 1 – Jeudi 10 mars

Heure	Sujet	Lieu
7 h 45	L'autobus quitte l'hôtel	Hall d'entrée du Westin Bayshore
8 h 30	Inscription/Petit déjeuner	Michael Smith Laboratories pièce 101
9 h 00	Mots de bienvenue au nom de l'IMII-IRSC B. Singh	Michael Smith Laboratories Amphithéâtre (MSL 102)
9 h 10	« Partenariats » J. Bray	
9 h 25	« La raison pour laquelle nous sommes tous ici? » B. Finlay	Amphithéâtre (MSL 102)
9 h 45	« Où sont tous les antibiotiques quand on en a réellement besoin? » J. Davies	Amphithéâtre (MSL 102)
10 h 30	Pause santé	MSL 101
10 h 45	« Modifier les règles – approches excentriques du problème de la résistance antimicrobienne » Annulé J. Hutchinson	Amphithéâtre (MSL 102)
11 h 45	Aperçu des possibilités/Logistique et attentes en ce qui touche les séances en sous-groupes B. Finlay/J. Bray	Amphithéâtre (MSL 102)
Midi	Dîner	MSL 101
13 h 00	Séances en sous-groupes : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Détermination de solutions de rechange potentielles ➢ Discussion des forces et des faiblesses relatives ➢ Priorités pour le développement de la recherche 	Groupe A – MSL 201 Groupe B – MSL 203 Groupe C – MSL 237 Groupe D – MSL 303
14 h 30	Pause santé	MSL 101
15 h 00	Groupe plénier Présentations des groupes (15 min. chacune) Discussion	MSL 102
16 h 30	L'autobus quitte l'hôtel	Hall
18 h 30	Souper	Shabusen Yakiniku House 755 Burrard St 604-669-3883

Annexe 2 (suite...)

L'atelier sur le traitement des maladies infectieuses à l'ère post-antibiotique

Vendredi 11 mars 2005

Westin Bayshore Resort and Marina

1601 Bayshore Drive

Vancouver, V6G 2V4

Jour 2 – vendredi 11 mars

Heure	Sujet	Lieu
8 h 00	Petit déjeuner	Salle Oak
8 h 30	Résumé de la première journée J. Bray/B. Finlay	Salle Oak
8 h 45	Discussion libre (groupe plénier) : <ul style="list-style-type: none"> ➢ Que devons-nous savoir encore? ➢ Quelle est la capacité de recherche et où se situe-t-elle? ➢ Quel est le rôle de la biotechnologie? ➢ Avons-nous besoin de partenaires additionnels? ➢ Quelle sorte de programmes de financement faudra-t-il? ➢ Quelles devraient être les prochaines étapes? 	Salle Oak
10 h 00	Pause santé	Salle Oak
10 h 30	Discussion (suite) Prochaines étapes Résumé B. Finlay/J. Bray	Salle Oak
Midi	Fin de la réunion – départ de l'hôtel	-
12 h 30 à 14 h	Réunion des partenaires « Quelle est la meilleure façon de travailler ensemble pour donner suite aux recommandations de l'atelier? »	Salle Fir

Annexe 3 - Biographie du conférencier principal

L'atelier sur le traitement des maladies infectieuses
à l'ère post-antibiotique
LE 10 À 11 MARS 2005

Biographie du conférencier principal

Dr Julian Davies

Département de microbiologie et d'immunologie
Université de la Colombie-Britannique

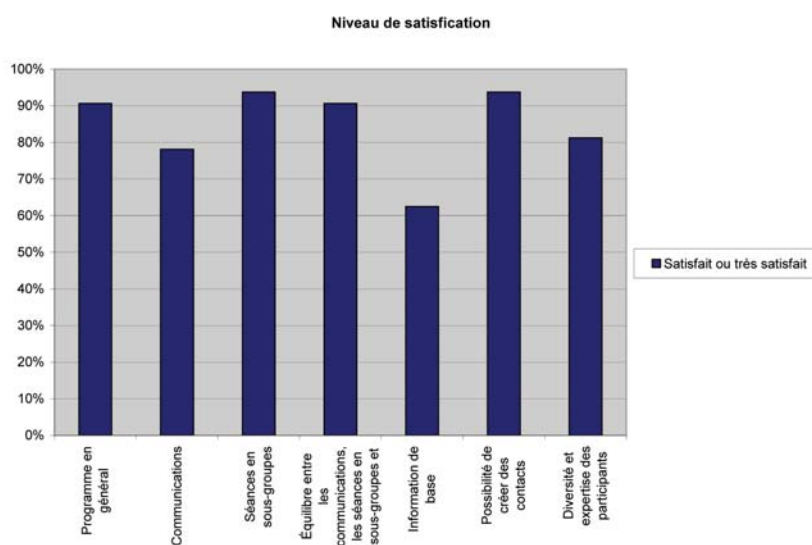


Julian Davies est professeur émérite de microbiologie et d'immunologie et vice président exécutif de Technology Development of Cubist Pharmaceuticals, Inc. Chimiste organique de formation, il est arrivé à la microbiologie moléculaire en 1962 quand il s'est joint à la Harvard Medical School. Il a ensuite occupé des postes d'enseignement à l'Université du Wisconsin, à l'Université de Genève et à l'Institut Pasteur avant de se joindre à l'Université de la Colombie Britannique comme chef du Département de microbiologie et d'immunologie en 1992. Davies a été directeur de la recherche et président de Biogen (Genève) de 1980 à 1985, et il a fondé TerraGen Discovery Inc. (Vancouver) en 1996. Il est membre de la Royal Society (Londres) et de la Société royale du Canada. Il est président sortant de l'American Society for Microbiology. Ses intérêts portent sur divers aspects de l'écologie microbienne. En particulier, il a étudié les origines et les mécanismes de la résistance antibiotique chez les bactéries, en se concentrant en particulier sur la capture de gènes et le transfert horizontal de gènes. Il étudie également les voies de dégradation des xénobiotiques et des produits dérivés de la lignine par les streptomycètes. Le centre d'intérêt à Cubist Pharmaceuticals, Inc. (anciennement TerraGen Discovery Inc.) est l'étude des microbes dans l'environnement, en particulier des espèces non cultivables prédominantes. Des techniques moléculaires sont utilisées pour isoler les gènes codant pour les voies de biosynthèse antibiotique afin d'étudier leur expression chez des hôtes substitués dans le but d'isoler des métabolites secondaires en vue d'applications pharmaceutiques.

Annexe 4 - Évaluation de l'atelier

Avant de repartir à la fin de la deuxième journée, les participants ont été invités à remplir un formulaire de deux pages d'évaluation de l'atelier. Plus de 90 % des participants à la deuxième journée ont retourné leur formulaire, pour un total de 32 évaluations remplies.

Figure 1 Résultats de l'évaluation de l'atelier : Programme



Dans l'ensemble, les participants étaient satisfaits ou très satisfaits de tous les aspects de l'atelier (voir Figure 1) :

- 91 % des répondants étaient satisfaits ou très satisfaits du programme en général.
- 78 % des répondants étaient satisfaits ou très satisfaits des communications.
- 94 % des répondants étaient satisfaits ou très satisfaits des séances en sous-groupes.
- 91 % des répondants étaient satisfaits ou très satisfaits de l'équilibre entre les communications, les séances en sous-groupes et les discussions libres.
- 63 % des répondants étaient satisfaits ou très satisfaits de l'information de base.
- 94 % des répondants étaient satisfaits ou très satisfaits de la possibilité de créer des contacts.
- 81 % des répondants étaient satisfaits ou très satisfaits de la diversité et de l'expertise des participants.

Une faiblesse constatée a été l'information de base fournie aux participants avant l'atelier, nombre d'entre eux indiquant qu'il aurait été utile qu'ils reçoivent de l'information sur certaines des solutions de rechange aux antibiotiques, comme les probiotiques et les bactériophages. Toutefois, le comité directeur avait sciemment décidé de ne pas fournir cette information pour éviter d'influencer le cours des échanges en indiquant au préalable des solutions de rechange particulières. On avait fait le calcul que les participants à l'atelier possédant une expertise particulière partageraient cette expertise au cours des discussions de groupe, ce qui semble s'être effectivement produit dans la