

Utilisation de la génomique microbienne en santé publique

ÉTAT DES CONNAISSANCES

MAI 2025

REVUE EXPLORATOIRE

AUTEURS

Hany Geagea, conseiller-cadre
Laboratoire de santé publique du Québec

Grégory Léon, conseiller scientifique spécialisé
Direction des risques biologiques

SOUS LA COORDINATION DE

Marie-Claude Gariépy, cheffe d'unité scientifique
Direction des risques biologiques

Martine Isabelle, conseillère-cadre
Vice-présidence aux affaires scientifiques

COLLABORATION

Réjean Dion, médecin-conseil
Laboratoire de santé publique du Québec

Judith Fafard, directrice médicale
Laboratoire de santé publique du Québec

Christine Lacroix, médecin-conseil
Direction des risques biologiques

Lila Naouelle Salhi, conseillère scientifique spécialisée
Laboratoire de santé publique du Québec

Karl Forest-Bérard, conseiller scientifique
Secrétariat général

Véronic Fortin, bibliothécaire
Vice-présidence aux affaires scientifiques

RÉVISION

Les personnes suivantes ont évalué une version pré finale du document en participant au processus de révision par les pairs :

Sadjia Bekal, spécialiste clinique en biologie médicale
Laboratoire de santé publique du Québec

Simon Grandjean Lapierre, professeur adjoint de clinique
Université de Montréal

Noémie Savard, médecin-conseil
Direction des risques biologiques

Les réviseuses et le réviseur ont été conviés à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

Les auteurs, les réviseuses et le réviseur ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

MISE EN PAGE

Linda Cléroux, agente administrative
Sylvie Lafond, agente administrative
Direction des risques biologiques

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en écrivant un courriel à : droits.dauteur.inspq@inspq.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 2^e trimestre 2025
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-555-01162-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2025)

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

La collection *État des connaissances* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui synthétisent et communiquent ce que la science nous dit sur une question donnée à l'aide de méthodes rigoureuses de recension et d'analyse des écrits scientifiques et autres informations pertinentes.

La présente revue exploratoire porte sur les principales utilisations de la génomique microbienne en santé publique, ainsi que sur les avantages et défis associés au séquençage de nouvelle génération par rapport aux approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes.

Ce rapport a été réalisé grâce à un financement du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec.

Cette revue s'adresse avant tout aux équipes de l'INSPQ, du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et des directions régionales de santé publique qui s'intéressent à la vigie et la surveillance des maladies infectieuses. Elle alimentera les réflexions sur le rôle de la génomique microbienne en santé publique, comme une approche essentielle à ces processus ainsi qu'à l'investigation d'éclosions de maladies infectieuses. Bien maîtrisées et utilisées en complément des données épidémiologiques et autres informations contextuelles collectées sur le terrain, les données obtenues par séquençage de nouvelle génération peuvent constituer un des éléments indispensables de la lutte contre les maladies infectieuses d'aujourd'hui et de demain.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES	III
GLOSSAIRE IV	
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	VI
FAITS SAILLANTS	1
SOMMAIRE	2
1 INTRODUCTION	5
1.1 Le séquençage de nouvelle génération.....	5
1.2 Le séquençage de nouvelle génération des microorganismes pour soutenir la recherche, la médecine et les organisations de santé publique	6
1.3 Objectifs de la revue.....	7
2 MÉTHODOLOGIE	8
2.1 Processus d'élaboration et de rédaction de la revue.....	8
2.2 Limites méthodologiques de la revue	9
3 RÉSULTATS.....	10
3.1 Champs d'application de la génomique microbienne en santé publique.....	10
3.1.1 Détection précoce des maladies infectieuses émergentes ou réurgentes	13
3.1.2 Investigation d'éclosions de maladies infectieuses	16
3.1.3 Suivi de l'incidence et de la prévalence des maladies infectieuses	19
3.1.4 Prédiction des caractéristiques phénotypiques des microorganismes.....	21
3.1.5 Développement et suivi des vaccins, des traitements et des tests de diagnostic	23
3.1.6 Suivi de la résistance aux antimicrobiens.....	25
3.2 Implantation de la génomique microbienne en santé publique au Canada et à l'international	27
3.2.1 Canada.....	27
3.2.2 États-Unis.....	28
3.2.3 Royaume-Uni	30
4 CONCLUSION.....	32
5 RÉFÉRENCES.....	34
ANNEXE 1 APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	41

LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES

Tableau 1	Avantages et défis de l'approche génomique comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes	12
Figure 1	Champs d'application de la génomique microbienne en santé publique	11
Figure 2	Étapes du processus de séquençage de nouvelle génération aux fins de santé publique	15

GLOSSAIRE

Agrégat

Ensemble de cas d'une maladie plus nombreux qu'attendu en un lieu et une période de temps donnés ([Office québécois de la langue française](#) 2021).

Écllosion

Au moins deux cas de la même maladie ou au moins deux personnes présentant des symptômes ou signes cliniques similaires ou souffrant du même syndrome avec une des deux conditions suivantes : un lien épidémiologique (c'est-à-dire des caractéristiques de temps, de lieu et/ou de personne en commun) ou une ou des mêmes expositions ([INSPQ](#) 2018).

Épidémie

Développement et propagation rapide du nombre de cas d'une affection contagieuse sur un territoire où elle sévissait de manière endémique ou dans une collectivité antérieurement indemne ([Office québécois de la langue française](#) 2020).

Épidémiologie génomique

Utilisation de données génomiques d'agents pathogènes accompagnées de données descriptives sur les cas (caractéristiques de temps, lieu et/ou personne) pour déterminer la distribution et la propagation d'une maladie infectieuse au sein d'une population donnée (traduction libre de l'anglais et adaptée de [Centers for Disease Control and Prevention](#) 2021).

Génome

Totalité du matériel génétique d'un organisme (adaptée de [Office québécois de la langue française](#) 2001).

Génomique

Discipline scientifique qui a pour objet d'inventorier l'ensemble du génome d'un organisme vivant - *génomique structurale* - et d'en étudier les fonctions - *génomique fonctionnelle* - (adaptée de [Office québécois de la langue française](#) 2001).

Investigation d'écllosion

Enquêtes épidémiologiques auprès de plusieurs cas entreprises à l'aide d'approches standardisées en vue de confirmer l'existence d'une écllosion et d'établir un lien entre les cas, ou un lien entre ces cas et une source ou un véhicule (1).

Métagénomique

Discipline qui séquence à grande échelle les génomes, partiels ou complets, de l'ensemble des microorganismes ou organismes présents dans un environnement, permettant une analyse globale de la diversité et des fonctions des communautés biologiques (adaptée de [Office québécois de la langue française](#) 2009).

Séquençage de génome entier

Approche de biologie moléculaire qui vise à obtenir la séquence du génome d'un microorganisme (généralement 95 à 99 % du total) (2).

Séquençage de nouvelle génération

Technologie à haut débit qui permet de séquencer simultanément des millions de fragments d'ADN ou d'ARN, offrant une analyse rapide et précise des gènes et du génome, et facilitant ainsi l'étude des variations génétiques (3).

Surveillance

Processus continu d'appréciation de l'état de santé d'une population et de ses déterminants par la collecte, l'analyse et l'interprétation des données sur la santé et ses déterminants à l'échelle d'une population (4).

Typage moléculaire

Moyen d'identifier des souches spécifiques d'organismes en étudiant leur matériel génétique. Souvent utilisé pour caractériser des bactéries ou des virus ([Autorité européenne de sécurité des aliments](#) 2013).

Vigie (sanitaire)

Processus continu d'identification et de caractérisation des menaces à la santé de la population. Elle permet de détecter, le plus précocement possible, les menaces à la santé, réelles ou appréhendées, et d'alerter les autorités de santé publique afin de mettre en place les interventions appropriées (4).

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

AMD	Advanced Molecular Detection
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ATCC	American Type Culture Collection
CanCOGeN	Canadian COVID Genomics Network
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COG-UK	COVID-19 Genomics UK Consortium
COVID	Maladie à coronavirus
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EGCP	Électrophorèse sur gel en champs pulsés
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GLASS	Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System
GPS	Global Pneumococcal Sequencing
GMI	Global Meningococcal Initiative
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
IPSN	International Pathogen Surveillance Network
IRIDA	Integrated Rapid Infectious Disease Analysis
LSPQ	Laboratoire de santé publique du Québec
MADO	Maladies à déclaration obligatoire
MIRU-VNTR	Mycobacterial interspersed repetitive unit – variable number tandem repeat / unités mycobactériennes répétitives intercalées et séquences répétées en tandem
MLVA	Multilocus VNTR analysis / analyse du nombre variable de répétitions en tandem multilocus
MLST	Multi-locus sequence typing / génotypage multilocus
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring System

NCBI	National Center for Biotechnology Information
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PGCoE	Pathogen Genomics Centers of Excellence
SPHERES	SARS-CoV-2 Sequencing for Public Health Emergency Response, Epidemiology and Surveillance
SRAS-CoV	Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
SGE	Séquençage du génome entier
SNG	Séquençage de nouvelle génération
SNP	Single nucleotide polymorphism
SRMO-CoV	Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)
UKHSA	UK Health Security Agency
USDA	U.S. Department of Agriculture
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VRS	Virus respiratoire syncytial

FAITS SAILLANTS

Cette revue exploratoire de la littérature est destinée à fournir les connaissances nécessaires pour orienter l'utilisation de la génomique microbienne en santé publique au Québec. Elle s'appuie sur l'analyse de la littérature publiée entre 2013 et 2023 en lien avec l'utilisation du séquençage de nouvelle génération dans une perspective de santé publique.

Principaux constats :

- **Tendance internationale** - À travers le monde, la génomique microbienne joue un rôle central dans la réponse des organisations de santé publique aux agrégats, éclosions et épidémies de maladies infectieuses. Plusieurs pays, dont le Canada, ont déployé la génomique avec succès, notamment pour la vigie sanitaire et la surveillance des infections entériques bactériennes, des infections résistantes aux antimicrobiens et des variants du SRAS-CoV-2.
- **Activités** - La génomique est applicable à six activités de santé publique en lien avec les maladies infectieuses :
 1. La détection précoce des maladies infectieuses émergentes et réurgentes;
 2. L'investigation d'éclosions de maladies infectieuses;
 3. Le suivi de l'incidence et de la prévalence des maladies infectieuses;
 4. La prédiction des caractéristiques phénotypiques des microorganismes;
 5. Le développement et le suivi de l'efficacité des vaccins et des traitements, mais aussi de la performance des tests de diagnostic;
 6. Le suivi de la résistance aux antimicrobiens.

Les données qui en découlent peuvent améliorer la capacité des organisations de santé publique à détecter les infections de façon précoce, à suivre leur évolution géographique et temporelle, à évaluer les risques à la santé et à intervenir de façon ciblée en temps opportun.

- **Avantages** - Le séquençage de nouvelle génération comporte plusieurs avantages, dont celui de fournir le plus haut niveau d'information génomique. Cela permet une meilleure discrimination des agents pathogènes et de leurs variations génétiques, mais également des prédictions informatiques de leurs caractéristiques phénotypiques basées sur l'analyse de plusieurs gènes (p. ex., la transmissibilité, la virulence, l'échappement immunitaire et la résistance aux traitements).
- **Défis** - Le séquençage de nouvelle génération comporte plusieurs défis d'ordres organisationnels, techniques et scientifiques. Ces défis peuvent retarder le déploiement du séquençage de nouvelle génération entier dans les laboratoires, mais aussi être une barrière à la pleine utilisation de son potentiel pour soutenir les activités de santé publique.

Cette revue souligne que, pour être utile, la génomique doit être utilisée en complément des données épidémiologiques et des informations contextuelles collectées sur le terrain. Elle rappelle l'importance de maintenir la collaboration interdisciplinaire et la collecte des données descriptives associées aux échantillons cliniques ou autres.

SOMMAIRE

Introduction

La pandémie de la COVID-19 a mis en évidence la nécessité pour la santé publique de disposer de capacités génomiques élargies, soutenues par une infrastructure et des processus efficaces de gestion intégrée des données. Reconnaisant le potentiel de la génomique microbienne, l'Organisation mondiale de la Santé a appelé les acteurs publics et privés à renforcer la surveillance génomique mondiale des agents pathogènes à potentiel pandémique et épidémique. Cette revue exploratoire est destinée à fournir les connaissances nécessaires pour orienter l'utilisation de la génomique microbienne en santé publique au Québec.

Objectifs

1. Décrire les champs d'application connus de la génomique microbienne en santé publique ainsi que les avantages et les défis du séquençage de nouvelle génération comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes (p. ex., culture, microscopie, biochimie, sérotypage, test d'amplification des acides nucléiques, réaction en chaîne de la polymérase, séquençage de type Sanger, typage moléculaire par électrophorèse en champ pulsé).
2. Présenter des pays qui se sont démarqués favorablement lors de l'implantation de la génomique microbienne en santé publique.

Méthodologie

Pour répondre aux objectifs, une recherche de la littérature scientifique a été réalisée dans différentes bases de données bibliographiques afin d'identifier les revues scientifiques publiées en anglais ou en français durant les dix dernières années (2013 à 2023). En complément, une recherche de la littérature grise a été réalisée dans le moteur de recherche Google et sur les sites Web d'organisations ciblées (p. ex., l'Organisation mondiale de la Santé). Les documents inclus devaient décrire l'application du séquençage de nouvelle génération sur les isolats microbiens dans une perspective de santé publique : la vigie, la surveillance et l'investigation d'éclosions. Finalement, 90 documents de la littérature scientifique et grise (respectivement, 76 et 14) ont été inclus dans la revue. Une synthèse narrative des documents éligibles a été réalisée pour fournir un aperçu de l'étendue de la littérature sur ce sujet.

Résultats

1. Champs d'application de la génomique microbienne en santé publique

La génomique est applicable à six activités de santé publique en lien avec les maladies infectieuses :

- La détection précoce des maladies infectieuses émergentes et réurgentes;
- L'investigation d'éclosions de maladies infectieuses (p. ex., la recherche de la source et l'identification des chaînes de transmission);
- Le suivi de l'incidence et de la prévalence des maladies infectieuses et de leur dynamique de transmission géographique et temporelle;
- La prédiction des caractéristiques phénotypiques des microorganismes en termes de transmissibilité, d'échappement immunitaire, de résistance aux traitements et de virulence;
- Le développement et le suivi de l'efficacité des vaccins et des traitements, mais aussi de la performance des tests de diagnostic;
- Le suivi de la résistance aux antimicrobiens.

Avantages et défis du séquençage de nouvelle génération

Le séquençage de nouvelle génération peut améliorer la capacité des organisations de santé publique à détecter et suivre les infections, à évaluer les risques à la santé et à intervenir de façon ciblée en temps opportun. Comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes, les principaux avantages du séquençage de nouvelle génération sont les suivants :

- *Une plus grande sensibilité de détection*, ce qui permet d'améliorer la capacité de détection précoce des éclosions, de vigie et de surveillance des infections émergentes ou réurgentes, et ainsi une meilleure approche de prévention et de contrôle des infections.
- *Une plus grande spécificité d'identification des variations génétiques entre les isolats*, ce qui permet d'établir de façon plus rapide et certaine un lien épidémiologique entre les cas, et ainsi de confirmer ou d'infirmer les chaînes de transmission lors d'investigations d'éclosions.
- *La génération d'un plus haut niveau d'information génomique*, en termes de couverture de séquençage, ce qui permet des prédictions informatiques de leurs caractéristiques phénotypiques basées sur l'analyse de plusieurs gènes (par exemple, la transmissibilité, la virulence, l'échappement immunitaire, la résistance aux antimicrobiens).
- *L'applicabilité à une variété de microorganismes*, en raison de l'universalité du code génétique, et de type d'échantillons (cliniques, alimentaires, environnementaux), ce qui permet l'optimisation des processus de laboratoire par l'harmonisation, l'automatisation et la diminution des procédures, et ainsi une meilleure utilisation du temps et des ressources disponibles pour analyser un grand nombre d'échantillons.

- *L'amélioration de la comparaison et du partage des résultats* d'analyse de laboratoire dans diverses bases de données nationale ou internationale en temps opportun, ce qui facilite la collaboration entre les organisations et la prise de décision de santé publique.

En contrepartie, le séquençage de nouvelle génération comporte plusieurs défis qui peuvent retarder son déploiement dans les laboratoires, mais aussi être une barrière à la pleine utilisation de son potentiel pour soutenir les activités de santé publique. Les principaux défis sont de trois ordres :

- *Organisationnels* : les coûts d'implantation et de maintien d'infrastructures de haute technologie; la disponibilité des ressources de laboratoire et de l'expertise bio-informatique; la mise en place et le maintien des partenariats pour le partage des données et du matériel.
- *Techniques* : la standardisation et validation de la qualité des processus et des analyses; la gestion, le stockage et le partage d'un grand volume de données (mégadonnées) génomiques.
- *Scientifiques* : l'analyse intégrée des données génomiques et épidémiologiques; et la communication des résultats en temps opportun aux acteurs de santé publique et cliniques pour soutenir la prise de décision.

2. Implantation de la génomique microbienne en santé publique au Canada et à l'international

Au Canada, bien avant la pandémie de la COVID-19, la génomique était déjà un domaine actif et appliqué avec succès, entre autres, dans le cadre de la surveillance nationale des infections entériques bactériennes et des infections résistantes aux antimicrobiens. Aux États-Unis, la génomique des agents pathogènes fait également partie de presque tous les programmes de surveillance des maladies infectieuses, comme les infections entériques bactériennes, la tuberculose, l'influenza (grippe) et les maladies parasitaires. En Europe, plusieurs pays comme le Danemark, la France et le Royaume-Uni ont adopté le séquençage de nouvelle génération comme approche principale pour certains agents pathogènes, notamment dans les éclosions d'infections entériques bactériennes. Au fil des années, le Royaume-Uni a fait partie des pays qui se sont démarqués en matière de surveillance génomique. En effet, dès le début de la pandémie de la COVID-19, ce pays a rapidement mis en place un vaste réseau décentralisé d'installations de pointe pour réaliser le séquençage de nouvelle génération du SRAS-CoV-2 à grande échelle, surpassant largement les génomes séquencés dans le cadre d'épidémies antérieures (par exemple, pour le virus Ebola).

Conclusion

Dans l'avenir, le séquençage de nouvelle génération sera probablement appelé à compléter voire à remplacer plusieurs méthodes d'analyse traditionnellement utilisées en laboratoire. Les informations obtenues en complément des données épidémiologiques permettent déjà d'améliorer la compréhension et la gestion de plusieurs maladies infectieuses. Une collaboration interdisciplinaire est essentielle au succès de la génomique en santé publique.

1 INTRODUCTION

1.1 Le séquençage de nouvelle génération

Dans le contexte de la mondialisation, de l'accroissement des déplacements internationaux et des changements climatiques, les agents pathogènes ne sont plus restreints à certaines zones géographiques. Les organisations de santé publique doivent donc disposer des meilleurs outils afin de détecter les infections, qu'elles soient émergentes ou résurgentes, et d'évaluer les risques pour la santé de la population en temps opportun (5,6).

Au cours des 20 dernières années, les avancées technologiques dans le domaine du séquençage à haut débit ont permis des progrès importants dans l'analyse du génome entier, mais aussi dans la compréhension des interactions entre les microorganismes et leurs hôtes (7,8). Reconnaissant le potentiel de la génomique, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a appelé les autorités de santé publique à travers le monde à renforcer la surveillance génomique des infections entériques bactériennes (9). Dans la foulée de la pandémie de la COVID-19, elle a lancé une stratégie mondiale de surveillance génomique des agents pathogènes à potentiel épidémique et pandémique (10).

Un guide de mise en œuvre souligne les éléments clés à prendre en considération pour une telle surveillance et décrit les étapes de développement ainsi que les actions proposées (11). Avec ses partenaires, l'OMS a mis en place le [Réseau international de surveillance des agents pathogènes](#) (« International Pathogen Surveillance Network » ou IPSN en anglais) en 2023. Ce réseau fournit une plateforme ainsi que des ressources pour améliorer les systèmes de collecte et d'analyse des échantillons des pays participants (notamment aux pays à revenu faible ou moyen), utiliser ces données pour orienter la prise de décisions en matière de santé publique, et enfin partager ces informations plus largement.

À travers le monde, le séquençage nouvelle génération (SNG ou « next generation sequencing » en anglais) des agents pathogènes est désormais utilisé par les organisations de santé publique pour la surveillance des infections communautaires et nosocomiales prioritaires, telles que la tuberculose, la shigellose, la légionellose, la listériose, la salmonellose, la campylobactériose, ainsi que les infections à *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* producteur de shigatoxine. Des réseaux de laboratoires, tels que [PulseNet](#), permettent de comparer en temps opportun des séquences génomiques bactériennes à l'échelle internationale (6,12). La pandémie de la COVID-19 a mis en évidence la nécessité pour les organisations de santé publique de disposer dans le futur de capacités génomiques élargies, soutenues par une infrastructure et des processus efficaces de gestion intégrée des données (13,14).

Comparativement au séquençage de première génération, les technologies de SNG permettent dorénavant d'obtenir les séquences du génome entier d'agents pathogènes de façon relativement rapide (quelques heures par échantillon dans les meilleures conditions) et relativement abordable, selon le nombre d'échantillons et la taille des génomes à séquencer (3,8).

Considérant les avantages de ces technologies sur les approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes, elles sont prisées depuis plusieurs années par les laboratoires de santé publique, qui doivent constamment évoluer pour être en mesure d'identifier et d'analyser les agents pathogènes émergents. Des résultats génomiques obtenus en temps opportun et combinés aux données épidémiologiques sur les cas (en particulier la date et le lieu de l'infection) peuvent aider les organisations de santé publique à gérer les éclosions et les épidémies, et même à les prévenir. En contrepartie, ces laboratoires doivent faire face continuellement aux nombreux défis engendrés par le déploiement de ces nouvelles technologies, que ce soit au niveau organisationnel, technique ou scientifique (6, 15, 16).

1.2 Le séquençage de nouvelle génération des microorganismes pour soutenir la recherche, la médecine et les organisations de santé publique

Les nouvelles technologies de séquençage à haut débit et infonuagiques, ainsi que l'utilisation d'outils bio-informatiques de plus en plus performants changeront sans aucun doute radicalement le portrait des maladies infectieuses, les pratiques de santé publique et les soins de santé (17,18). Actuellement, la génomique est utilisée à diverses fins.

En recherche, elle est utile d'une part pour accroître les connaissances scientifiques sur les caractéristiques génotypiques et phénotypiques des agents infectieux, leur relation phylogénétique et leur évolution, et d'autre part pour l'innovation, notamment dans les domaines de la santé, agroalimentaire et environnemental (par exemple, la caractérisation d'agents pathogènes, la détection rapide de microorganismes, la culture d'aliments résistants ou plus nutritifs, et le développement de biopesticides, de vaccins ou de traitements).

En clinique, elle est appliquée dans le contexte d'approches médicales personnalisées, c.-à-d. à l'échelle individuelle, que ce soit en prévention ou lors du traitement des maladies (p. ex., les tests de détection diagnostique, les options de traitements selon la prédiction du profil de résistance ou de virulence).

En santé publique, elle est appliquée dans le cadre d'investigation d'éclosions, de la vigie et de la surveillance d'infections d'intérêt à l'échelle populationnelle, mais aussi dans le contexte d'interventions auprès de groupes ciblés perçus comme étant plus à risque d'infection pour intervenir plus efficacement (p. ex., les maladies émergentes ou à déclaration obligatoire, la détection et l'investigation des foyers d'éclosion, le suivi des épidémies) (19–21).

Au cours des dernières années, l'application de l'épidémiologie génomique a augmenté en santé publique grâce à la diminution des coûts liés au SNG (incluant l'analyse informatique), à de meilleures collectes de données descriptives associées aux échantillons (p. ex., l'âge, le sexe, le statut d'hospitalisation, le statut vaccinal, ainsi que les données socioéconomiques ou d'achat de nourriture) et aux meilleures modélisations informatiques (18,22–24). Cette approche a joué un rôle central dans la réponse de la santé publique aux épidémies qui ont eu lieu à travers le monde : SRAS-CoV-1 (Chine, 2002), influenza A (H1N1) (Amérique du Nord, 2009), choléra

(Caraïbes, 2011), SRMO-CoV (Moyen-Orient, 2012), Ebola (Afrique de l'Ouest, 2014) et Zika (Amérique du Sud, 2016) (18,25–27).

En raison des ressources déployées à travers le monde, le séquençage du génome entier (SGE) du SRAS-CoV-2 s'est avéré indispensable à bien des égards durant la pandémie de COVID-19 : identification de l'agent causal et de la source probable; compréhension des dynamiques d'introduction dans les populations; prédiction des caractéristiques phénotypiques; investigation d'éclosions; vigie des variants préoccupants ou d'intérêt; et développement de diagnostics moléculaires, de traitements et de vaccins (26,28). Les leçons apprises durant cette pandémie ont renforcé la préparation de la santé publique aux nouvelles épidémies, telles que l'épidémie de variole simienne (mpox) qui est survenue en 2022.

Cette approche peut aussi jouer un rôle important pour soutenir les efforts visant à contrôler les virus endémiques, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus respiratoire syncytial (VRS) et le virus de la dengue (25,29).

1.3 Objectifs de la revue

Cette revue exploratoire est destinée à fournir les connaissances nécessaires pour orienter l'utilisation de la génomique microbienne en santé publique au Québec.

Les objectifs sont les suivants :

1. Décrire les champs d'application connus de la génomique microbienne en santé publique ainsi que les avantages et défis du SNG comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes (p. ex., culture, microscopie, biochimie, sérotypage, test d'amplification des acides nucléiques, réaction en chaîne de la polymérase, séquençage de type Sanger, typage moléculaire par électrophorèse en champ pulsé).
2. Présenter des pays qui se sont démarqués favorablement lors de l'implantation de la génomique microbienne en santé publique.

2 MÉTHODOLOGIE

2.1 Processus d'élaboration et de rédaction de la revue

Pour répondre aux objectifs, une recherche de la littérature scientifique a été réalisée dans différentes bases de données bibliographiques (Medline, Embase, Global Health) pour identifier les revues scientifiques publiées en anglais ou en français. La recherche a été limitée aux documents publiés durant les dix dernières années (1^{er} janvier 2013 au 3 avril 2023) en raison de l'évolution rapide des connaissances dans ce domaine. En complément, une recherche de la littérature grise a été réalisée dans le moteur de recherche Google et sur les sites Web d'organisations ciblées (annexe 1 – Stratégie de recherche documentaire).

Les critères de sélection des documents sont rapportés à la fin du document (annexe 1 – Critères d'inclusion et d'exclusion). Les documents inclus devaient décrire l'application du SNG sur les isolats microbiens dans une perspective de santé publique :

- a) La vigie (p. ex., la détection précoce des maladies émergentes);
- b) La surveillance (p. ex., l'incidence et la prévalence des maladies, la résistance aux antimicrobiens); et
- c) L'investigation d'éclosion de maladies infectieuses (ex. infections entériques bactériennes).

Les documents exclus décrivaient l'application du SNG sur les génomes humains, sur les isolats microbiens dans un contexte clinique (soins individuels) ou à des fins de recherche fondamentale.

Une synthèse narrative des documents éligibles a été réalisée pour fournir un aperçu de l'étendue de la littérature sur ce sujet. Cette approche a été privilégiée en raison de la grande hétérogénéité des contextes, des agents pathogènes, et des champs d'applications de la génomique microbienne. Elle permet l'intégration des perspectives et des connaissances issues de la littérature sur le SNG. De plus, en raison du volume important de documents identifiés dès le repérage dans les bases de données bibliographiques, seules les revues de la littérature ont été incluses. Les études primaires sur les éclosions de maladies infectieuses, les études de cas cliniques et les recherches fondamentales de laboratoire qui comportaient une approche SNG ont généralement été exclues. Néanmoins, certains articles permettant de présenter des exemples d'application ont été retenus.

Sur les 488 articles (excluant 86 duplications), 46 ont été retenus sur la base du texte intégral. À ceux-ci s'ajoutent 30 articles scientifiques identifiés à partir des références de ces premiers ou suggérés lors de la révision par les pairs, et 13 rapports tirés de la littérature grise. Au final, 90 documents ont été inclus dans la revue (annexe 1 – Processus de sélection des articles).

2.2 Limites méthodologiques de la revue

Cette revue exploratoire comporte plusieurs limites. D'abord, comme seules les revues de la littérature ont été retenues lors de la recherche documentaire initiale, il est possible que des articles pertinents de déploiements du SNG en santé publique aient été omis. Ensuite, les articles ont été triés sur le volet sans évaluation de la qualité méthodologique de celles qui ont été retenues. De plus, comparativement à une revue systématique, la méthode narrative qui a été utilisée pour synthétiser les résultats peut se traduire par un manque de reproductibilité ainsi que par un plus grand risque d'incomplétude et de biais. Cela dit, une approche systématisée a été utilisée lors de l'élaboration de cette revue (description de la stratégie de recherche documentaire et des critères de sélection des articles en annexe 1). De plus, la plupart des articles retenus ont été publiés dans des journaux scientifiques et ont fait l'objet d'une révision par les pairs, tout comme la présente revue.

3 RÉSULTATS

3.1 Champs d'application de la génomique microbienne en santé publique

Les sections qui suivent décrivent les six champs d'application de la génomique microbienne en santé publique ([figure 1](#)). Elles présentent également des exemples d'application de la génomique microbienne en santé publique et résumant les avantages et les défis associés au SNG par rapport aux approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes ([tableau 1](#)).

La plupart des laboratoires de santé publique utilisent une variété de tests phénotypiques et génétiques traditionnels incluant la culture, la microscopie, la biochimie, le sérotypage, le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) et le séquençage de première génération (méthode de Sanger) qui permet de séquencer un gène ou une section du génome de taille modeste. Ces laboratoires disposent aussi de méthodes de typage moléculaire pour déterminer les liens génétiques entre les souches, telles que l'électrophorèse sur gel en champs pulsés (EGCP), le génotypage multilocus (MLST), l'analyse des unités mycobactériennes répétitives intercalées et séquences répétées en tandem (MIRU-VNTR) et l'analyse du nombre variable de répétitions en tandem multilocus (MLVA). Cependant, ces tests fournissent parfois des informations limitées (en termes du degré de différenciation et de caractérisation des microorganismes, ainsi que de discrimination entre les souches microbiennes) pour soutenir les interventions de santé publique ou pour étudier la dynamique et les voies de transmission des infections (6,30).

Ainsi, que ce soit dans un contexte de vigie, de surveillance ou d'investigation d'éclosions, les données génomiques collectées dans le temps peuvent soutenir les activités de santé publique appliquées aux maladies infectieuses, facilitant ainsi l'évaluation des risques infectieux et la mise en œuvre d'interventions préventives plus ciblées et efficaces. Entre autres, ces données peuvent fournir les réponses aux questions restées en suspens, telles que :

- Observe-t-on l'émergence ou l'introduction d'une nouvelle souche au Québec?
- Détecte-t-on un ou plusieurs événements d'introductions dans les régions sociosanitaires touchées?
- Existe-t-il un lien épidémiologique entre les cas rapportés provenant de lieux géographiquement distincts?
- Est-ce que certains variants génétiques deviennent prédominants dans le temps?
- Est-ce que ces variants sont associés à un changement dans la gravité de l'infection?

Figure 1 Champs d'application de la génomique microbienne en santé publique

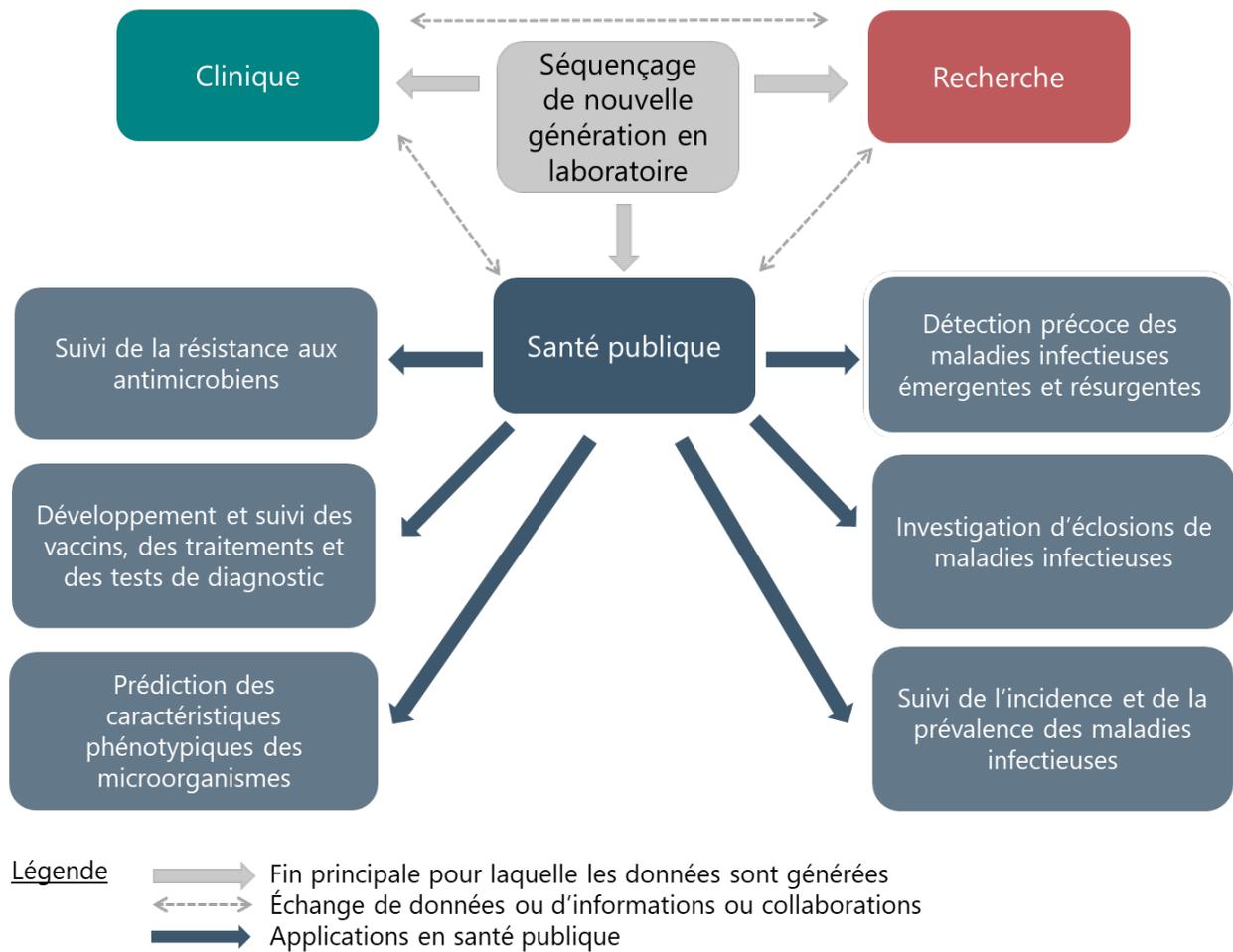


Tableau 1 Avantages et défis de l'approche génomique comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire pour caractériser les microorganismes

	Approche génomique¹	Approches traditionnelles²
Avantages	Plus grande sensibilité et spécificité de détection et d'identification des microorganismes de même que des variations génétiques entre les isolats provenant d'investigations d'éclosions, de vigie ou surveillance.	Rapidité et moindre coût des dépistages (ex. tests antigéniques, sérologiques ou TAAN) et des analyses de routine, en termes d'équipements et de réactifs (sauf pour certaines analyses phénotypiques dispendieuses).
	Rapidité des prédictions informatiques concernant les caractéristiques phénotypiques des microorganismes basées sur l'analyse de plusieurs gènes (ex. résistance aux antimicrobiens et virulence).	Observation directe et mesure des caractéristiques phénotypiques d'un microorganisme résultant de l'expression des gènes (c.-à-d., les caractéristiques morphologiques, physiologiques et biochimiques).
	Diminution du nombre de procédures de laboratoire, mais aussi harmonisation et automatisation des processus, permettant l'analyse rapide d'un grand nombre d'échantillons.	Des équipements de base, procédures standardisées et expertises plus largement implantés dans les laboratoires (ex. culture, microscopie, biochimie, typage moléculaire)
	Comparaison et partage de données génomiques à l'échelle locale, nationale ou internationale.	Obtention de données complémentaires aux informations génomiques, telles que la concentration minimale inhibitrice d'un microorganisme pour un panel d'antimicrobiens.
Défis	Coûts accrus d'implantation et de maintien d'infrastructures de haute technologie et de l'expertise bio-informatique.	Perte de l'expertise pour certaines techniques de caractérisation plus traditionnelles, de même que le coût ou la rareté de certains réactifs.
	Standardisation et validation de la qualité des processus et des analyses.	Niveau d'information génomique restreint à des sections individuelles du génome (génotypage).
	Gestion et stockage d'un grand volume de données (mégadonnées) génomiques.	Délais de culture et d'analyse de certains microorganismes fastidieux (ex. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>).

¹ Séquençage de nouvelle génération

² Liste non exhaustive d'approches : culture, microscopie, biochimie, sérotypage, test d'amplification des acides nucléiques (TAAN), réaction en chaîne de la polymérase (PCR), séquençage de type Sanger, typage moléculaire (EGCP, MLST, MIRU-VNTR, MLVA), etc.

3.1.1 Détection précoce des maladies infectieuses émergentes ou réémergentes

Description

Dans le cadre d'une vigie des infections, le SNG et les méthodes d'analyse phylogénétique permettent de détecter de façon précoce l'émergence et la réémergence de nouvelles souches, mais également de variations génétiques qui sont connues pour conférer à un microorganisme un avantage sélectif dans son environnement. En effet, la littérature scientifique montre que les populations virales accumulent aléatoirement des changements mineurs dans leurs gènes durant leur répllication (on parle de dérive ou « drift » en anglais) qui peut servir de signatures moléculaires pour retracer leur histoire évolutive (31). Par exemple, durant la pandémie de la COVID-19, la vigie génomique des cas confirmés en laboratoire au Québec a joué un rôle clé dans la compréhension des événements d'introduction virale et de la transmission des infections dans la province, globalement et dans certains milieux (32). Elle a permis d'obtenir un portrait dynamique de la diversité génétique des lignées co-circulantes et d'évaluer les facteurs de transmission. À l'échelle mondiale, les données génomiques ont soutenu les décisions des acteurs de santé publique et cliniques dans l'élaboration et la mise à jour des mesures préventives durant les différentes vagues épidémiques de COVID-19 (p. ex., consignes sanitaires, doses de rappel de vaccin) (13, 14, 27, 28).

D'autre part, les populations virales peuvent subir des changements génétiques majeurs (on parle de cassure ou « shift » en anglais) qui peuvent affecter leur épidémiologie et causer, en de rares cas, en des pandémies. Par exemple, le virus A (H1N1) de la pandémie d'influenza en 2009 était issu d'une combinaison unique de gènes qui n'avaient jamais été identifiés auparavant chez les humains ou les animaux. En raison de ce changement génétique majeur, la plupart des individus n'avaient peu ou pas d'immunité contre ce nouveau virus de la grippe.

Selon les experts, il existe un besoin urgent de mettre en place un système mondial de vigie pour la détection précoce des agents pathogènes émergents à potentiel épidémique, incluant la vigie des « points chauds », tels que les marchés aux animaux vivants où l'on retrouve de nombreuses espèces sauvages. À cet égard, la métagénomique est une approche novatrice pour la détection et l'identification de nouvelles souches sans nécessairement passer par une étape de culture en laboratoire (7, 8, 33, 34). De fait, le SRAS-CoV-2 a été identifié pour la première fois chez l'humain dans un échantillon de liquide de lavage broncho-alvéolaire en utilisant la métagénomique (35).

Exemple d'application

Dans un contexte de faible endémicité, l'échantillonnage des **cas confirmés en laboratoire** peut ne pas être suffisamment sensible pour fournir les signaux précoces d'introduction d'un nouvel agent pathogène sur un territoire ou d'éclosions dans la communauté. Ainsi des stratégies additionnelles de vigie génomique peuvent être mises en place pour obtenir un meilleur aperçu des lignées en circulation. Par exemple, l'échantillonnage des **voyageurs internationaux** à l'aide de sites sentinelles aéroportuaires pourrait être utile pour détecter l'introduction d'un microorganisme sur le territoire. L'échantillonnage des **eaux usées** dans les centres urbains pourrait également être utile pour suivre l'évolution géographique et temporelle de ce microorganisme dans la communauté. De plus, l'échantillonnage des **animaux d'élevage ou sauvages** en milieu rural pourrait être utile pour documenter les réservoirs animaux et les risques de zoonoses. D'ordre général, l'élément clé pour la mise en œuvre et le succès de ces stratégies de vigie génomique résident dans les collaborations interdisciplinaires et le partage des données en temps opportun auprès des acteurs de santé publique (25).

Avantages

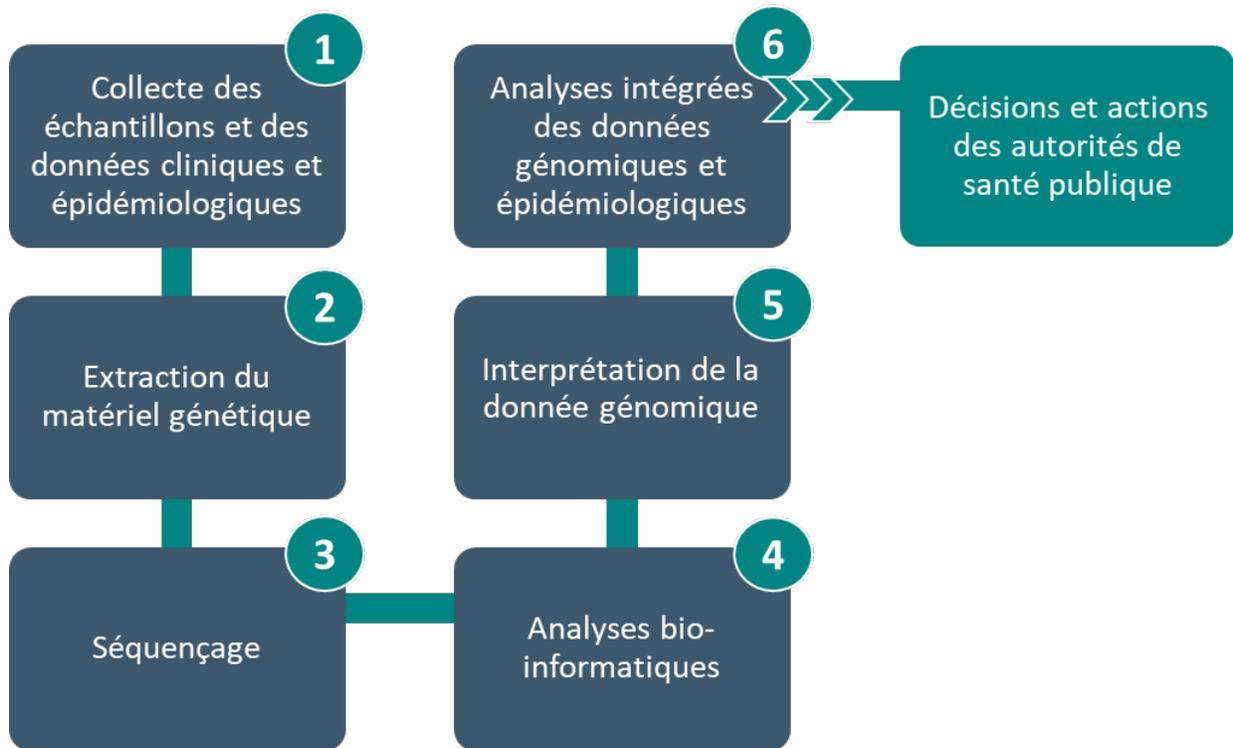
Le SGE génère le plus haut niveau d'information génomique en termes de couverture¹ de séquençage. Cela facilite l'identification des changements moléculaires liés à l'adaptation des agents pathogènes émergents à leurs hôtes. Entre autres, il permet la caractérisation de transferts génétiques inter ou intraespèces, telles que ceux médiés par la recombinaison génétique. Par exemple, la génomique a démontré que la recombinaison a joué un rôle important dans l'évolution des variants du SRAS-CoV-2. En effet, la recombinaison de deux lignées BA.2 co-circulantes serait à l'origine de l'émergence du variant préoccupant XBB (36). Le SGE permet aussi d'estimer la vitesse à laquelle la diversité génétique est générée dans les populations hôtes. Par exemple, avant l'émergence des variants préoccupants, il a été estimé que le SRAS-CoV-2 acquérait près de deux substitutions par mois. Par ailleurs, dans le cas d'infections chroniques de la COVID-19, le SGE a permis de démontrer que ces cas peuvent être un réservoir important pour l'émergence de variants préoccupants. En somme, en raison de sa capacité à fournir des données génomiques de haute résolution moléculaire en temps opportun, le SNG démontre plusieurs avantages pour la vigie et la mise en place de mesures de contrôle et d'interventions préventives appropriées (27,31).

Défis

Le SNG suit un processus comprenant six grandes étapes ([figure 2](#)) (8,11). Chacune de ces étapes comporte des défis qui peuvent retarder la détection précoce des maladies infectieuses émergentes ou résurgentes, l'émission d'alertes en temps opportun ou la mise en œuvre d'interventions ciblées.

¹ La longueur (proportion du génome séquencé) et la profondeur (nombre de lectures de séquençage qui s'alignent sur la séquence de référence) du séquençage. Plus la profondeur est élevée, plus l'identification de mutations à des positions de base particulières peut être effectuée avec confiance.

Figure 2 Étapes du processus de séquençage de nouvelle génération aux fins de santé publique



Parmi les principaux défis, on retrouve les possibles biais d'échantillonnage, la normalisation des protocoles de séquençage, la disponibilité de l'expertise bio-informatique ainsi que l'analyse combinée des données génomiques et épidémiologiques. La qualité de ces données repose avant tout sur les stratégies d'échantillonnage (aléatoire, systématique ou de convenance) qui sont mises en place pour la vigie ou la surveillance. Les échantillons reçus sont généralement issus de cas confirmés en laboratoire, que ce soit ou non dans le contexte d'éclosions. Les défis liés à l'accès à ces échantillons, aux ressources limitées en laboratoire et à la priorisation de certains cas (par exemple, ceux résistants aux traitements) peuvent cependant retarder ou biaiser les résultats génomiques disponibles.

Alors que les technologies de SNG deviennent plus rapides, rentables et universelles comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire pour une variété d'agents pathogènes de différentes sources (incluant l'environnement), l'espace de stockage et le partage en temps opportun d'un volume croissant de séquences génomiques générées par une vigie ou une surveillance continue sont parmi les défis les plus grands (12). En effet, une proportion de plus en plus importante du temps et des ressources de laboratoire doivent être consacrées aux processus bio-informatiques nécessaires, d'une part, pour gérer le volume de séquences générées et former les génomes entiers et, d'autre part, pour interpréter les variations génétiques entre les différents isolats. Dès lors, il deviendra de plus en plus nécessaire de distinguer les cas prioritaires, qui nécessitent un appel à la vigilance ou une intervention d'un

point de vue de santé publique. Par exemple, dans le contexte de la COVID-19, où les capacités de séquençage étaient parfois limitées, les autorités de santé publique ont priorisé, pendant un certain temps, le SGE des souches de SRAS-CoV-2 isolées chez les voyageurs internationaux ainsi que les cas cliniques d'intérêt (maladies graves, échappements immunitaires, infections chroniques et réinfections) (14, 15, 20, 21, 25, 27, 37).

3.1.2 Investigation d'éclotions de maladies infectieuses

Description

La détection et l'investigation d'éclotions constituent l'un des rôles importants de la santé publique pour protéger la santé des populations contre les maladies infectieuses. Diverses sources de données sont disponibles pour détecter une écloison au Québec, en particulier, le Système d'information et de gestion des maladies infectieuses (SI-GMI) dans lequel sont enregistrées les maladies à déclaration obligatoire (MADO) infectieuses et les signalements de cas d'autres maladies infectieuses. Les approches épidémiologiques reposent traditionnellement sur des enquêtes de terrain qui peuvent être chronophages et laborieuses, mais aussi sujettes à divers biais de mémoire ou de désirabilité sociale. Elles comprennent la collecte de données descriptives de temps, lieux et personne, des symptômes et signes cliniques et de l'agent étiologique retrouvé chez les cas, ainsi que leurs expositions, à la recherche de liens entre ceux-ci. De nos jours, les données génomiques microbiennes fournissent des informations complémentaires et fiables pour soutenir ces enquêtes (38,39).

Lors d'investigations d'écloison, le typage moléculaire réalisé en laboratoire (c.-à-d. l'identification des différents types de microorganismes au sein d'une même espèce) est une approche importante, car il permet d'examiner les liens entre les isolats au niveau moléculaire. De manière générale, la méthode de laboratoire choisie doit s'appuyer sur des standards reconnus et être applicable à un large éventail d'espèces. De plus, elle doit mener à des résultats avec un excellent pouvoir discriminant, mais aussi suffisamment stable dans le temps.

Parmi les approches traditionnelles de laboratoire utilisées de façon routinière dans le cadre d'éclotions, on retrouve l'EGCP et d'autres techniques de typage moléculaire plus raffinées (par exemple, MLVA ou MIRU-VNTR) sans étape de séquençage qui permettent de distinguer les profils génétiques d'isolats microbiens. D'autres techniques basées sur le séquençage de régions définies (par exemple, le ribotypage² et le génotypage multilocus [MLST] ou « multi-locus sequence typing » en anglais) permettent de voir les différences entre les isolats qui ont un profil génétique similaire sur EGCP (8). Une fois développées, ces approches nécessitent peu d'analyse bio-informatique (voire aucune pour certaines) afin d'être réalisées. Cependant, dans un contexte de surveillance continue, elles peuvent être techniquement exigeantes, inapplicables à une variété d'agents pathogènes et nécessiter beaucoup de temps et de ressources de laboratoire par manque d'automatisation. De plus, les résultats de ces approches peuvent manquer de pouvoir discriminant pour soutenir les enquêtes épidémiologiques, notamment

² Amplification par PCR des régions intergéniques (non codantes) entre les gènes 16S et 23S qui varient en nombre et en longueur chez les bactéries.

dans le cas d'infection d'origine alimentaire à *Salmonella* (40). En l'absence de processus standardisés, les résultats d'EGCP peuvent aussi manquer de reproductibilité entre les laboratoires, ce qui limite la comparaison à des bases de données internationales. De plus, ces résultats peuvent être enclins à une certaine subjectivité lors de leur interprétation (13, 24, 30, 41).

Exemple d'application

En milieu communautaire, le SNG permet de mieux évaluer les risques liés à une éclosion pour la santé de la population, considérant qu'il est souvent difficile d'identifier rapidement la source. Dans le contexte de maladies d'origine alimentaire ou de zoonoses, le SNG peut identifier ou confirmer de façon plus rapide et fiable des agrégats. Ces informations permettent d'informer l'attribution des ressources et de mettre en place des mesures appropriées pour éviter la transmission, tel que faire des rappels de produits alimentaires ou assurer un contrôle sanitaire des animaux connus comme étant des réservoirs de l'agent pathogène en cause. Un exemple de retombée directe de la génomique est l'identification par le réseau de laboratoires PulseNet des produits de poulet pannés congelés du commerce comme une source importante de cas de salmonellose. Le poids de la preuve qu'a fourni le SNG a permis à l'Agence canadienne d'inspection des aliments (ACIA) d'imposer à l'industrie dès 2019 de précuire ces produits à une température détruisant *Salmonella* avant de les mettre sur le marché (44). Dans plusieurs pays, les données de SNG ont aussi contribué aux efforts de recherche des cas liés de tuberculose, ce qui est peut-être difficile en raison du long intervalle de temps entre l'infection initiale et le diagnostic (45).

En milieu de soins, le SNG soutient la mise en place de mesures de prévention et de contrôle des infections adaptées, comme dans le cas d'éclosions de SRAS-CoV-2, de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (SARM) ou de diarrhée à *Clostridioides difficile* (DACD) (8, 46, 47). En outre, le SNG permet l'identification des nouveaux clones bactériens associés aux infections nosocomiales. Il offre une meilleure compréhension de la contribution de la colonisation asymptomatique dans la transmission des infections (47). Il permet aussi de découvrir les nouvelles voies de transmissions non suspectées parmi les cas sans lien épidémiologique apparent (41). Finalement, il est utile pour distinguer les cas d'infections liés aux contacts communautaires de ceux liés aux contacts en milieu de soins (par exemple, dans un service de dialyse ou un centre d'hébergement et de soins de longue durée), permettant ainsi d'éviter la mise en place de mesures de contrôle des infections qui peuvent être inappropriées, coûteuses ou inefficaces (21, 27, 41).

Il est à noter que les analyses de typage effectuées à la suite du SNG ciblent souvent certaines portions et pas nécessairement l'ensemble du génome. En effet, parmi les principales analyses, on retrouve celles appelées : « core genome MLST (cgMLST) »; « whole genome MLST (wgMLST) » et « single nucleotide polymorphism (SNP) » (12,21,24,41–43). Ces approches ont en commun qu'une matrice de distance (allélique ou nucléotidique) peut être établie entre un ensemble de souches, ce qui permet de construire un arbre phylogénétique avec un niveau de résolution plus élevé pour les agrégats étroitement liés.

Avantages

Du point de vue technique, le SNG comporte plusieurs avantages comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire. Il permet de comparer le génome des agents pathogènes selon un protocole commun en raison de l'universalité du code génétique. Il facilite ainsi l'automatisation et la standardisation des processus de typage en laboratoire, ce qui permet l'analyse rapide d'un grand nombre d'échantillons. De plus, il permet le partage en temps opportun et la comparabilité des données génétiques, que ce soit au niveau national ou à l'international, comme dans le cadre du réseau PulseNet (12). Dans un cadre d'investigation d'éclosions, le SNG permet d'établir de façon plus rapide et certaine une source commune d'infection et les chaînes de transmission entre les cas, notamment s'ils ne sont pas dans une même zone géographique ou temporelle. En effet, il offre une meilleure sensibilité de détection moléculaire et un typage de haute résolution. Ainsi, la détection d'un lien génique fort (profils de SGE indifférenciés ou fortement apparentés) peut inciter les autorités de santé publique à pousser davantage leurs investigations. À l'inverse, la démonstration de profils de SGE clairement différents peut aider à identifier les cas qui peuvent être exclus d'un potentiel agrégat de transmission.

Défis

Lors d'investigation d'éclosions, un des défis à la pleine utilisation du potentiel du SNG est la capacité d'analyser et d'interpréter en temps opportun les informations pertinentes de mégadonnées génomiques. Entre autres, des études sont requises pour déterminer le niveau d'information génomique requis pour comprendre les liens entre les cas et circonscrire l'envergure d'une éclosion. De plus, la standardisation des approches de séquençage, des mesures de contrôle de la qualité, des logiciels d'analyse bio-informatique et des critères d'interprétation sont nécessaires pour la comparaison des résultats au niveau national et international (12). Aussi, des collaborations pour le partage en temps opportun d'information génomique de haute qualité provenant de différents contextes d'éclosions sont nécessaires pour avoir des génomes de références appropriés. À l'échelle internationale, le « [Global Microbial Identifier](#) » est une initiative qui vise à standardiser les flux de travail, les protocoles d'assurance qualité et les analyses du SGE. Par ailleurs, bien qu'en diminution, les coûts et l'expertise pour le SNG demeurent élevés comparativement à celui des approches traditionnelles de laboratoire. De plus, la capacité des équipes sur le terrain et des acteurs de santé publique à comprendre et à utiliser de façon optimale les informations de SNG pour soutenir les interventions est un défi qui requière un besoin accru de formation, de collaboration, d'échange de données et d'expertise (13, 21, 24, 30, 42, 48).

Dans certains contextes épidémiologiques complexes, même avec des séquences de génome entier, il peut encore y avoir des incertitudes pour confirmer les réseaux de transmission. Certaines études ont défini des seuils (ou critères) concernant le nombre de mutations qui doivent être partagées par des isolats indépendants afin d'inférer leur appartenance au même agrégat de cas. Plus ce nombre est faible, plus le lien de parenté génétique est étroit entre les isolats. Cependant, ces seuils doivent être utilisés avec prudence, car le taux de substitutions

nucléotidiques peut différer entre les sous-lignées d'une même espèce, et ce pour plusieurs raisons (p. ex., diversité génétique, forces évolutives, nature de l'éclosion). Aussi, plusieurs sous-lignées virales peuvent se retrouver au sein d'un même individu, notamment dans le cas d'un portage à long terme (colonisation asymptomatique ou maladie chronique), et être transmises par intermittence à divers moments. Ainsi, lors de l'investigation d'éclosions de maladies infectieuses, les informations génomiques demeurent complémentaires aux données épidémiologiques et contextuelles collectées sur le terrain lors de la recherche des cas et des contacts, de même que la détermination des sources ou véhicules de transmission (21, 27, 49).

3.1.3 Suivi de l'incidence et de la prévalence des maladies infectieuses

Description

Plusieurs maladies infectieuses représentent une menace à la population et nécessitent une surveillance continue de leur incidence, prévalence et dynamique de transmission géographique et temporelle. Inscrit dans la Loi sur la santé publique du Québec, la déclaration des MADO permet d'assurer une vigie et une surveillance en recueillant des données épidémiologiques et de laboratoire. Elle vise à mettre en œuvre des interventions efficaces afin de les contrôler et prévenir les risques pour la population. Les MADO d'étiologie infectieuse nécessitent souvent une confirmation des cas en laboratoire, notamment en l'absence de liens épidémiologiques, et, par conséquent, le SNG offre de multiples possibilités.

Exemple d'application

Le SNG est applicable dans le cadre de trois grands types de mécanismes de surveillance d'agents pathogènes : surveillance passive, active ou sentinelle.

Lors d'une **surveillance passive**, les notifications d'événements de santé (p. ex. : déclarations ou signalements de cas ou d'éclotions) sont transmises spontanément des sources (p. ex. : déclarants [médecins ou infirmiers/infirmières] et laboratoires) au récepteur (p. ex. : autorités de santé publique). Bien que non exhaustifs, les décomptes de cas permettent d'interpréter les tendances temporelles, si la proportion de ceux rapportés parmi l'ensemble est suffisamment stable. Les [MADO](#) sont habituellement captées par ce type de surveillance.

Lors d'une **surveillance active**, une sollicitation périodique directe est faite auprès des sources potentielles de notification des événements de santé (p. ex. : appels téléphoniques hebdomadaires aux urgences ou aux prestataires de services de santé, tournée quotidienne pour effectuer un relevé de cas sur les unités de soins, recherche systématique d'un agent pathogène ou d'un profil phénotypique ou génique particulier de microorganisme dans les échantillons cliniques acheminés aux laboratoires). Elle permet de documenter l'absence de détection d'événements de santé ou lieu de leur absence de notification.

Lors d'une **surveillance sentinelle**, un réseau de partenaires volontaires (ex. : médecins, laboratoires, vétérinaires, directions de santé publique régionales) notifie des événements de santé sélectionnés à un site central. La représentativité de cette surveillance dépend du mode de sélection des participants et des aires géographiques couvertes. Bien que la couverture de la surveillance sentinelle soit partielle, des estimations valables sur l'ensemble de la population peuvent être produites. Elle peut fonctionner entre autres en mode passif ou actif. Le réseau [HospiVir](#) mis sur pied au Québec en 2011 à la suite de la pandémie d'influenza A (H1N1) est un exemple de ce type de surveillance.

Avantages

Une analyse combinée des données génomiques aux données épidémiologiques et celles liées aux isolats permettraient de déterminer les facteurs génétiques qui influencent la dynamique des maladies et les groupes de population à risque. Dans le contexte de la pandémie de la COVID-19, ces informations ont été utiles pour estimer certaines caractéristiques épidémiologiques des variants du SRAS-CoV-2, notamment le taux de reproduction effectif des cas³. Des modèles complexes ont permis de prendre en considération les différences entre les lignées co-circulantes dans l'évaluation des risques pour la santé de la population. Ces modèles ont permis d'estimer les impacts potentiels de la mise en place de mesures populationnelles (pharmaceutiques ou non) pour prévenir la transmission, notamment chez les populations à risque. Ils ont également permis d'anticiper les demandes en lien avec les services de santé,

³ Le nombre moyen d'infections secondaires produites par un cas infecté dans une population où certains individus ne sont pas susceptibles à l'infection.

incluant l'allocation des ressources, les hospitalisations, les séjours en unité de soins intensifs, l'achat des médicaments et les communications (14, 18, 28, 39).

Défis

L'un des défis de la surveillance génomique est la collecte continue d'échantillons qui sont représentatifs du contexte épidémiologique, pour soutenir l'évaluation des risques pour la santé de la population. Par exemple, pour la surveillance du virus de l'influenza et du SRAS-CoV-2 en 2020-2021, l'ECDC et la Commission européenne ont publié des recommandations selon lesquelles les systèmes de surveillance nationaux devraient caractériser génétiquement ou antigéniquement un sous-ensemble représentatif de 5 à 10 % des échantillons positifs (50,51). De plus, ces directives rappellent l'importance de relier ces données de laboratoire aux systèmes d'information épidémiologique en santé publique pour la surveillance (14,50). Toutefois, les données génomiques et épidémiologiques peuvent être difficiles à intégrer, en particulier lorsqu'elles sont collectées par des organisations avec des systèmes d'information différents ou pour des objectifs distincts. Un autre défi lié à l'utilisation de la génomique en vigie et surveillance réside dans la vitesse à laquelle les données de SNG doivent être communiquées aux autorités de santé publique afin de soutenir l'évaluation des risques de propagation des maladies en temps opportun. En l'absence d'un système d'information dédié à cette fin, il peut être complexe de communiquer les résultats de façon efficiente aux différents acteurs (18,28).

3.1.4 Prédiction des caractéristiques phénotypiques des microorganismes

Description

Comparativement au génome humain, le petit nombre de gènes fonctionnels qui se retrouvent dans le génome des agents microbiens pathogènes rend les résultats du SNG beaucoup plus faciles à analyser. Il permet d'identifier rapidement des mutations d'intérêt grâce à la génomique comparative. De plus, il peut fournir les intrants pour réaliser des modélisations structurales des protéines et des prédictions informatiques concernant les caractéristiques phénotypiques des microorganismes (p. ex., la résistance aux antimicrobiens et la virulence), remplaçant potentiellement certaines approches traditionnelles de laboratoire (21).

Exemple d'application

Coronavirus. Durant la pandémie de la COVID-19, les données génomiques relatives au SRAS-CoV-2 ont permis de réaliser des analyses informatiques (*in silico*) permettant de modéliser la structure du spicule (protéine de surface qui permet au virus de s'accrocher aux cellules humaines). Ces analyses ont révélé des différences substantielles entre les variants qui pouvaient expliquer certains changements de caractéristiques du virus. En outre, ces analyses ont démontré que certaines mutations ponctuelles du spicule pouvaient augmenter : la stabilité de cette protéine en position ouverte, la force de la liaison de cette protéine au récepteur cellulaire (ACE-2), et la résistance du virus aux anticorps neutralisants. Ces analyses informatiques ont permis d'informer les chercheurs sur les types d'études fonctionnelles à réaliser en laboratoire pour valider ces résultats. Ces analyses informatiques peuvent fournir des indices préliminaires d'échappement aux traitements, mais également aux tests de dépistage en raison de mutations dans les gènes ciblés (31,52–54).

Virus de l'influenza. Lors de la deuxième vague de la pandémie d'influenza A (H1N1) de 2009, les données génomiques ont permis de détecter une fréquence élevée d'une mutation dans des cas de maladies graves (mutation D222G dans l'hémagglutinine, l'une des protéines de surface). Les chercheurs ont pu étudier, à partir des analyses informatiques, les mécanismes moléculaires possiblement à l'origine de la gravité de la maladie des cas (17). De plus, les données génomiques ont révélé qu'une autre mutation entraîne une résistance à un traitement inhibiteur (H274Y dans la neuraminidase, une autre protéine de surface). Cette mutation a le même effet sur des positions équivalentes dans les virus H3N2 saisonnier, H1N1 saisonnier, H1N1 pandémique et H5N1 aviaire (17,28).

Avantages

Les résultats du SNG permettent d'obtenir, en une seule analyse, des informations sur les caractéristiques fonctionnelles qui peuvent avoir une incidence sur les décisions cliniques ou de santé publique. En effet, des logiciels bio-informatiques peuvent effectuer des annotations automatisées, notamment pour l'identification du microorganisme, le typage moléculaire, ainsi que pour la présence de facteurs de virulence ou de gènes de résistance aux antimicrobiens, remplaçant ainsi plusieurs analyses de laboratoire qui peuvent être coûteuses, laborieuses et parfois moins précises. Ainsi, la mise en relation des données génomiques et cliniques permet d'associer des gènes ou des mutations spécifiques aux caractéristiques de transmissibilité, de virulence ou de résistance aux traitements, ce qui fournit des informations utiles pour déterminer les meilleures pratiques cliniques ou les mesures de contrôle et préventives de santé publique (14, 19, 20, 27, 55).

Défis

La prédiction des caractéristiques phénotypiques à partir des données génomiques comporte des défis importants considérant l'évolution rapide de certains agents pathogènes, notamment les virus (23). La qualité de l'annotation automatique d'un génome dépend de celle de la base de données de référence utilisée qui, selon son niveau d'exhaustivité et d'exactitude, peut être

insuffisante pour soutenir des décisions cliniques ou de santé publique. De plus, une utilisation prudente de ces résultats prédictifs doit être faite en clinique en raison des possibles disparités entre le génotype et le phénotype. En effet, certains gènes ne pourraient être exprimés que sous certaines conditions environnementales. Ainsi, l'impact des nouvelles mutations dans les séquences régulatrices des gènes et celles codant des protéines devrait être continuellement validé par des études issues des observations cliniques, épidémiologiques ou de laboratoire avant de tirer des conclusions sur les caractéristiques de variants (transmission, virulence, résistance ou échappement aux traitements). Dans le cadre d'une surveillance, des centres de référence utilisant des approches communes doivent être mis en place pour faciliter la prédiction de ces caractéristiques. Par ailleurs, il est important de retenir que dans le contexte d'une éclosion, des facteurs non génétiques (c.-à-d., individuels ou environnementaux) peuvent aussi être à l'origine de changements dans les tendances épidémiologiques observées.

3.1.5 Développement et suivi des vaccins, des traitements et des tests de diagnostic

Description

Les données génomiques collectées dans le contexte d'une surveillance peuvent être utilisées durant le développement de tests de diagnostics moléculaires, de vaccins, et de traitements, mais aussi durant le suivi de leur performance ou de leur efficacité dans le temps une fois approuvées pour usage clinique. Dans le cadre de la pandémie de COVID-19, la vaccination a joué un rôle essentiel dans la réduction de l'incidence et de la gravité de la maladie. De plus, elle a diminué l'usage des traitements et les coûts des services de santé. Les tests de diagnostic moléculaires ont, quant à eux, joué un rôle clé dans le dépistage des cas, car ils sont moins chers et plus rapides en termes d'exécution que le SNG. Ces tests se sont également révélés utiles dans des contextes où le déploiement du SNG n'était pas possible ou optimal, tel qu'en région éloignée.

Durant le développement de vaccins, les connaissances sur les gènes et les mécanismes d'action peuvent être utilisées lors de la sélection des cibles visées par ces produits (les antigènes). En effet, en comparant les génomes entiers d'agents pathogènes, il est possible de prédire plus rapidement les protéines d'intérêt avant de faire des études de laboratoire visant à confirmer leur capacité à stimuler une réponse immunitaire protectrice. Cette approche informatique intitulée « vaccinologie inverse » permet d'éviter les premières étapes de l'approche conventionnelle de développement des vaccins candidats (c.-à-d., isolement, inactivation et injection de l'agent pathogène). Elle met à profit les modèles d'apprentissage automatique (intelligence artificielle) pour identifier des cibles qui pourraient être à la base de la mise au point de vaccins. Cette approche a été utilisée pour le développement d'un vaccin candidat contre le SRAS-CoV-2 et d'autres agents pathogènes, tel que *Neisseria meningitidis* du séro groupe B (56–58). Une fois que ces vaccins sont approuvés pour usage clinique, une surveillance continue des variations génomiques et des changements phénotypiques est faite pour évaluer le maintien de leur efficacité.

Exemples d'applications

SRAS-CoV-2. Les données génomiques combinées aux études d'efficacité des vaccins contre la COVID-19 ont permis de soutenir les recommandations de la santé publique pour l'administration d'une dose de rappel avec de nouveaux vaccins adaptés aux variants dominants qui se sont succédé (BA.1, BA.4-5 et XBB.1.5) (23,36). De plus, ces données ont guidé la mise à jour des guides cliniques pour l'usage optimal des anticorps monoclonaux, qui peuvent prévenir la forme grave de la COVID-19 (53).

***Streptococcus pneumoniae*.** Le projet mondial de séquençage du pneumocoque (« [Global Pneumococcal Sequencing](#) » ou GPS en anglais) utilise la surveillance génomique pour comprendre l'évolution du pneumocoque en réponse à l'introduction des vaccins, notamment dans les pays à revenu faible ou moyen. Initié en 2011, ce projet a démontré les avantages du SNG pour identifier les sérotypes émergents et les souches résistantes aux antimicrobiens qui échappent aux vaccins pour soutenir les futures stratégies vaccinales (59).

***Neisseria meningitidis*.** L'initiative mondiale contre le méningocoque (« [Global Meningococcal Initiative](#) » ou GMI en anglais) tire aussi avantage du SNG comme approche pour identifier les souches vaccinales qui offriront la meilleure protection contre les infections invasives à méningocoque (60).

Avantages

Les données de SNG permettent de mieux soutenir la prise de décision de santé publique relative aux vaccins et traitements en suivant l'accumulation de changements à la grandeur du génome, plutôt que seulement sur quelques sites antigéniques clés. En effet, ces produits peuvent induire une sélection naturelle additionnelle sur les souches en circulation, ce qui peut accélérer l'évolution à partir de la souche de référence et réduire leur efficacité. Les régions génomiques à l'extérieur des sites antigéniques clés peuvent aussi contribuer à améliorer la capacité (ou « fitness » en anglais) d'un agent pathogène à répondre aux conditions environnementales. Ainsi, les données de surveillance génomique permettent une meilleure compréhension quant aux effets des mutations et, ainsi, de meilleures modélisations. De plus, elles permettent de mieux soutenir les efforts de développement de vaccins ou traitement universels, ce qui éviterait le besoin de mise à jour périodique (53,61).

Défis

L'un des principaux défis liés au suivi de l'efficacité d'un vaccin ou traitement à partir des données de SNG est l'échantillonnage, afin qu'il représente le plus fidèlement possible les cas par leur caractéristique et leur taille. Un biais d'échantillonnage peut entraîner des incertitudes dans les estimations de l'efficacité vaccinale. En outre, dans le contexte d'une baisse des dépistages, les résultats peuvent ne pas représenter les cas dans leur ensemble, comporter une incertitude statistique et limiter la possibilité d'analyser des sous-groupes (par exemple différents groupes d'âge, sexe, etc.) et d'évaluer les performances du vaccin dans des configurations spécifiques (stratification basée sur le nombre de doses, l'immunité hybride, etc.)

(37). Un deuxième défi consiste à établir des liens entre les divers systèmes de surveillance. En effet, afin que l'utilisation des données de SNG soit optimisée, il est utile de les jumeler aux données cliniques, qui permettront d'analyser davantage d'informations liées aux caractéristiques des agents pathogènes émergents et leurs capacités à échapper aux traitements ou vaccins. Dans ce contexte, il est nécessaire d'améliorer les systèmes d'information et d'adopter des approches méthodologiques standardisées pour générer des données comparables (62).

3.1.6 Suivi de la résistance aux antimicrobiens

Description

La surveillance de la résistance aux antimicrobiens permet de suivre les tendances et les phénomènes émergents ou réurgents associés, mais aussi une comparaison entre les différents pays. De plus, elle informe les stratégies d'antibiogouvernance en santé humaine et animale afin de préserver l'efficacité des antimicrobiens (49). Traditionnellement, la surveillance de la résistance aux antimicrobiens est principalement axée sur le séquençage ciblé des gènes de résistance (détection génotypique) et les tests de sensibilité utilisant la culture. Ainsi, le SNG a plusieurs applications potentielles, que ce soit pour prédire le profil complet de sensibilité aux antimicrobiens ou pour suivre la dissémination des gènes et des éléments génétiques mobiles impliqués dans le transfert de la résistance entre les souches microbiennes (8,63). En raison de ces impacts cliniques et économiques, l'OMS a déployé le Système mondial de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (« [Global Antimicrobial Resistance Surveillance System](#) » ou GLASS en anglais). Cette organisation encourage les pays à utiliser le SNG en complément des tests de sensibilité aux antimicrobiens (2).

Exemple d'application

Bactéries multirésistantes. Le SNG est prometteur pour la prédiction informatique (*in silico*) de la résistance aux antimicrobiens et sa validité a été démontrée dans de nombreux rapports publiés sur des microorganismes d'intérêt pour les organisations de santé publique en raison de leur résistance à plusieurs antimicrobiens, tels que *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella* sp., et *Escherichia coli* (8,64–67). Ces rapports révèlent une bonne corrélation entre la prédiction de la résistance aux antimicrobiens par SNG et le profil de sensibilité observée par les méthodes de culture, ce qui est impératif pour envisager d'utiliser la génomique à la place des approches traditionnelles de laboratoire. Cependant, l'état actuel de la technologie de séquençage ne permet pas encore de remplacer complètement les méthodes de laboratoire actuelles, mais plutôt une validation du diagnostic pour certains microorganismes complexes. (8).

Avantages

Les analyses génomiques peuvent fournir un profil génotypique complet de la résistance antimicrobienne d'un microorganisme et une caractérisation plus fine des mécanismes sous-jacents (8). Le SNG permet ainsi de diminuer l'usage des techniques de laboratoire utilisant la culture pour déterminer la sensibilité aux antimicrobiens, tel que les méthodes de dilution et de

diffusion ou autres approches automatisées pour les bactéries. Cela serait avantageux considérant le temps technique et les coûts nécessaires pour maintenir ces approches au sein des laboratoires.

Le SNG est surtout utile dans le cas des microorganismes fastidieux (c.-à-d., avec des besoins nutritionnels complexes ou particuliers) ou lorsque les tests de sensibilité traditionnels sont laborieux, comme avec *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma* (8). En outre, les mycobactéries font partie du groupe de microorganismes avec une croissance lente pour lesquelles le SNG peut faire la différence en clinique en tant qu'alternative aux tests phénotypiques standards pour déterminer plus rapidement la sensibilité aux antibiotiques, notamment pour les cas où une infection à *M. tuberculosis* multirésistant est suspectée (8, 68, 69). Ainsi, le SNG réduit significativement le délai de confirmation du diagnostic de ces cas et peut prédire de manière fiable le profil de résistance aux antimicrobiens, ce qui améliore la prise en charge des patients

Les approches métagénomiques sont également avantageuses pour la surveillance de la résistance dans les populations microbiennes, incluant les animaux d'élevage ou l'usage des antimicrobiens est élevé (70). Elles permettent une meilleure compréhension de la dynamique de transmission des gènes de résistance aux antimicrobiens. En combinant les informations obtenues par ces approches aux données descriptives obtenues de différents contextes, il est possible d'identifier les usages à risque de développer la résistance et de modéliser l'évolution de la résistance. Les données de surveillance sur la résistance basées sur le SNG peuvent soutenir l'élaboration de meilleures stratégies d'antibiogouvernance multisectorielles, optimisant l'utilisation des antimicrobiens chez les humains et les animaux pour prévenir et traiter les infections, suivant le principe « Une seule santé » (« One Health » en anglais) (49, 63, 70).

Défis

Un des principaux défis liés à la génomique est la mise à jour continue d'une base de données de référence permettant, d'une part, d'annoter les gènes de résistance connus ainsi que leur fonction et, d'autre part, de prédire les profils de résistance des microorganismes. Une bonne concordance entre les profils génotypes et phénotypes a été établie que pour un nombre restreint de microorganismes et d'antimicrobiens. Dès lors, des tests phénotypiques seront toujours nécessaires pour les agents pathogènes dont un nouveau gène ou une mutation ne prédit pas avec précision la résistance. En outre, le SNG ne permet pas de déterminer la concentration minimale inhibitrice d'un antimicrobien pour un microorganisme donné. De plus, certains gènes (ou pseudogènes) peuvent être présents dans le génome, mais ne pas être exprimés. Ces situations peuvent générer des erreurs d'annotation sur le profil de résistance (faux positif), ce qui est un enjeu pour la prise de décisions cliniques (antibiothérapie).

La qualité des bases de données génomiques et des algorithmes de prédiction de la résistance devra évoluer dans le temps, alors que de nouveaux mécanismes de résistance seront découverts (63). Par ailleurs, comme dans le cas des tests phénotypiques utilisant la culture, les méthodes bio-informatiques doivent être standardisées et validées afin de permettre la comparaison des résultats obtenus de différents laboratoires (48). Au niveau international, des

procédures opérationnelles normalisées, des procédures d'assurance qualité et des directives réglementaires devront être convenues de façon concertée pour pérenniser le SNG dans le domaine de la surveillance de la résistance aux antimicrobiens (2).

3.2 Implantation de la génomique microbienne en santé publique au Canada et à l'international

À travers le monde, plusieurs organisations de santé publique ont déployé la génomique comme une approche novatrice pour soutenir la vigie et la surveillance des infections ainsi que l'investigation d'éclotions. Les sections qui suivent présentent des exemples de pays qui se sont démarqués favorablement au cours des dix dernières années.

3.2.1 Canada

Au Canada, avant la pandémie de la COVID-19, la génomique était déjà un domaine actif et appliqué avec succès pour certaines infections, par exemple, pour les éclotions de tuberculose, la caractérisation des infections à streptocoques du groupe A invasifs et les agents bactériens entériques alimentaires, hydriques, zoonotiques et transmis de personne à personne (71). Grâce au maintien des efforts gouvernementaux, les laboratoires de santé publique provinciaux et fédéraux ont développé certaines capacités pour la surveillance génomique, incluant une plateforme bio-informatique pour l'analyse intégrée et rapide des maladies infectieuses (« [Integrated Rapid Infectious Disease Analysis](#) » ou IRIDA en anglais).

Cette plateforme, gérée par le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), permet d'intégrer le SNG dans les activités de surveillance, de diagnostics, de typage de référence et les programmes de recherche (72). Elle est notamment utilisée pour la surveillance nationale des infections entériques bactériennes dans le cadre du réseau [PulseNet Canada](#). Tous les laboratoires de ce réseau utilisent les mêmes protocoles, logiciels et algorithmes d'analyse du génome, ce qui accélère et facilite la comparaison des résultats. En 2020, le [Programme intégré canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens](#) (PICRA) a commencé à utiliser le SNG pour les isolats humains de *Salmonella*. Ce programme permet de suivre les tendances de l'utilisation des antimicrobiens et de la résistance aux antimicrobiens pour bactéries isolées des humains, des animaux et de la viande vendue au détail à travers le Canada.

Parallèlement, en réponse à la pandémie de la COVID-19, Génome Canada a mis en œuvre le Réseau canadien de génomique COVID-19 (« [Canadian COVID Genomics Network](#) » ou CanCOGeN en anglais) pour coordonner le séquençage à grande échelle des génomes du SRAS-CoV-2 et celui de cas humains. En 2021, le Programme d'innovation en génomique intégrale (« [Integral Genomics Innovation Program](#) » en anglais) a été mis en œuvre afin de renforcer l'infrastructure de santé publique au Canada en aidant les laboratoires de santé publique à innover et à accroître la productivité du SNG dans les activités de surveillance (71).

Québec

Au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), le SNG a joué un rôle clé dans la [vigie des variants du SRAS-CoV-2](#) dans les échantillons cliniques afin d'informer en continu les autorités de santé publique sur leur évolution. De plus, cette approche est utilisée depuis 2017 pour la surveillance de routine des infections entériques bactériennes, incluant celles associées à *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia coli* producteurs de shigatoxine et *Listeria monocytogenes*. Elle est en développement pour le virus de l'influenza, le virus respiratoire syncytial (VRS), *Legionella*, les souches du complexe *M. tuberculosis* et le streptocoque du groupe A invasif. Les analyses génomiques des infections entériques s'effectuent selon des flux de travail validés et harmonisés par PulseNet Canada, et toutes les séquences sont partagées avec le LNM de l'ASPC. Le SNG a pu remplacer les techniques d'identification par sérotypage, le typage moléculaire par EGCP et permet une surveillance de l'antibiorésistance (40,73).

3.2.2 États-Unis

Depuis 2013, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont adopté progressivement le SNG pour faire face aux maladies infectieuses (6). De nos jours, la génomique des agents pathogènes fait partie de presque tous les programmes de surveillance des maladies infectieuses des CDC, comme les infections entériques bactériennes ([PulseNet](#)), la tuberculose ([National TB Molecular Surveillance Center](#)), l'influenza et les maladies parasitaires.

L'initiative désignée Détection moléculaire avancée (« [Advanced Molecular Detection](#) » ou AMD en anglais) a permis aux CDC d'assurer l'intégration des technologies de SNG à l'expertise épidémiologique et bio-informatique dans les processus de surveillance des laboratoires de santé publique des États américains (74). Cette initiative favorise une collaboration entre les agences américaines de la santé, de l'agriculture, des aliments et des médicaments (« National Institutes of Health » ou NIH, « U.S. Department of Agriculture » ou USDA, et « U.S. Food and Drug Administration » ou FDA en anglais) pour détecter les éclosions. Les CDC se sont appuyés sur les efforts passés de PulseNet et du réseau de laboratoires [GenomeTrakr](#) de la FDA.

Une comparaison entre les approches traditionnelles de laboratoire et les technologies de SNG, dans un projet de démonstration impliquant les services de santé publique des États, a révélé que ces dernières détectent les éclosions plus rapidement et accélère les investigations dans le cadre d'infections d'origine alimentaire, comme la listériose et la salmonellose. Cependant, la transition vers ces technologies présente des défis organisationnels importants. Ces technologies sont maintenant utilisées de manière routinière afin de soutenir les enquêtes sur les éclosions, mais aussi d'approfondir les connaissances des mécanismes de résistance (75,76).

Au cours des 20 dernières années, les agences de santé publique ont collaboré activement au Système national de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (« [National Antimicrobial Resistance Monitoring System](#) » ou NARMS en anglais) (75,76). À partir de 2015, le programme NARMS a commencé à séquencer toutes les souches des cas de salmonellose et de

campylobactériose (77). Le SNG a soutenu la mise en place de mesures sanitaires pour prévenir l'exposition des consommateurs à des produits alimentaires contaminés et la propagation potentielle de la résistance antimicrobienne.

L'application du SNG au programme NARMS a permis de détecter l'introduction et la propagation de nouveaux gènes de résistance aux États-Unis à partir de diverses sources surveillées. La capacité d'effectuer une surveillance génomique et le partage libre d'accès des données de séquençage sont les principales raisons pour lesquelles le programme NARMS a pu détecter de nouveaux gènes de résistance aux États-Unis en temps opportun (78). En effet, [Resistome Tracker](#) est un outil qui peut être utilisé pour explorer les gènes de résistance, de réponse aux stress ou de virulence qui sont présents dans le génome de différents microorganismes soumis au site [Pathogen Detection](#) du Centre national d'information sur la biotechnologie (« National Center for Biotechnology Information » ou NCBI en anglais). Ce site intègre les séquences génomiques d'agents pathogènes bactériens collectés de différentes sources (humaine, animale, environnementale) à travers le monde pour différentes raisons. Les données des États-Unis sont obtenues dans le cadre de plusieurs programmes de surveillance (notamment NARMS, PulseNet, Vet-LIRN) et fournissent des analyses en temps opportun utiles pour identifier les chaînes potentielles de transmission dans le cadre d'éclousions, mais également pour suivre la propagation des gènes de résistance aux antimicrobiens.

En 2020, le programme AMD a créé le consortium [SPHERES](#) (« SARS-CoV-2 Sequencing for Public Health Emergency Response, Epidemiology and Surveillance » en anglais) pour coordonner le séquençage du SRAS-CoV-2 et accélérer l'utilisation de l'épidémiologie génomique dans la surveillance des variants. De nos jours, le consortium continue de surveiller ce virus, mais s'intéresse également à d'autres agents pathogènes d'intérêt, comme le virus de la variole simienne. En 2022, les CDC ont annoncé un financement de cinq ans pour établir le réseau [PGCoE](#) (« Pathogen Genomics Centers of Excellence » en anglais). Ce réseau vise à améliorer les collaborations entre les agences de santé publique et universités pour faire progresser la surveillance génomique des agents pathogènes. Il servira, entre autres, à piloter et mettre en œuvre des applications génomiques en santé publique afin mieux répondre aux maladies infectieuses.

Californie

La Californie est un des États américains qui s'est démarqué pour la vigilance des variants du SRAS-CoV-2 en raison, d'une part, des investissements importants en génomique du département de la santé publique de Californie et du gouvernement fédéral et, d'autre part, des multiples collaborations avec les universités et les compagnies privées. Par exemple, la plateforme [CalCAT](#) (California Communicable diseases Assessment Tool) a été codéveloppée pour soutenir les politiques et les mesures de santé publique. Elle diffuse en temps opportun des données génomiques (proportion des variants du SRAS-CoV-2) et épidémiologiques (taux de reproduction effectif, hospitalisations journalières), mais également des projections à long terme pour la COVID-19 et la grippe saisonnière selon différents scénarios (ex. couverture vaccinale, type dominant, échappement vaccinal).

3.2.3 Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, la UK Health Security Agency (UKHSA) travaille depuis 2012 à la mise en œuvre du SNG pour améliorer le contrôle des maladies transmissibles à l'échelle régionale et nationale, notamment lors d'éclotions d'infections d'origine alimentaire (55). Depuis, cet outil est couramment utilisé par les laboratoires nationaux de référence pour le typage de plusieurs bactéries causant des maladies entériques, dont *Salmonella*, *Shigella*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter* et *E. coli* producteur de shigatoxine. Une étude révèle le vaste processus de développement qui a été entrepris pour transformer un laboratoire de référence en bactériologie en un service guidé principalement par une approche génomique pour le typage, la surveillance et l'investigation d'éclotions de maladies infectieuses (55). Selon cette étude, en contexte d'éclotion, le SNG a l'avantage de fournir un ensemble d'information microbiologique plus complet que plusieurs approches traditionnelles de laboratoire. Il en résultait, entre autres, des interventions préventives plus rapides et des processus de laboratoire améliorés. En 2017, ce pays a été le premier au monde à utiliser le séquençage de nouvelle génération à l'échelle nationale pour caractérisation des souches du complexe *M. tuberculosis*. Il a aussi été un leader mondial dans l'utilisation de cet outil pour la surveillance des maladies bactériennes d'origine alimentaire.

Dès le début de la pandémie de la COVID-19, ce pays s'est démarqué mondialement en mettant en place rapidement un vaste réseau décentralisé d'installations de pointe pour réaliser le SGE du virus à grande échelle (« [COVID-19 Genomics UK Consortium](#) » ou COG-UK en anglais) (79). Au total, environ trois millions de génomes du SRAS-CoV-2 ont été séquencés au Royaume-Uni durant la pandémie. Une évaluation de l'impact du consortium révèle les nombreux facilitateurs et défis perçus, notamment pour maintenir l'engagement des membres et la disponibilité des ressources afin de répondre aux urgences découlant de la pandémie. Pour 2020-2025, la stratégie de l'agence en matière de maladies infectieuses comprend dix priorités, dont l'intégration du génome entier dans les laboratoires de santé publique et l'optimisation de l'usage des informations qui en découlent (80).

Europe

En Europe, le SNG est généralement utilisé de façon complémentaire avec les approches traditionnelles de laboratoire dans plusieurs pays. Des pays comme le Danemark et la France ont adopté le SNG comme méthode principale pour certains agents pathogènes dans les éclotions d'origine alimentaire. Selon les sondages réalisés par le European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), plus des deux tiers (c.-à-d., 29) des pays membres de l'Union européenne utilisaient déjà le SNG de façon routinière pour surveiller au moins un agent pathogène en 2019 (81–83).

Durant la période 2019-2021, l'ECDC proposait aux pays de prioriser la préparation ou la mise en œuvre du SNG dans diverses activités de surveillance (c.-à-d., le soutien aux enquêtes épidémiologiques; la surveillance continue; des enquêtes périodiques) visant une liste exhaustive d'agents pathogènes et de maladies.

D'ici 2027, l'ECDC vise l'usage systématique du SNG dans l'Union européenne pour soutenir la détection, l'investigation et la surveillance des éclosions en temps opportun (84). Pour mettre en œuvre les opérations proposées, l'ECDC développe un ensemble d'applications numériques qui seront utilisées pour partager, archiver et analyser des données de typage basées sur le SNG. Les données seront analysées avec un haut niveau d'automatisation pour identifier et visualiser les signaux et modèles de transmission. Par exemple, le portail [ERVISS](#) (European Respiratory Virus Surveillance Summary) fournit un résumé épidémiologique intégré, incluant des données génomiques, pour l'influenza et le SRAS-CoV-2.

4 CONCLUSION

Cette revue exploratoire de la littérature présente un aperçu des champs d'application connus de la génomique microbienne en santé publique, ainsi que des pays qui se sont démarqués favorablement lors du déploiement de programmes de surveillance basés sur le SNG au cours des 10 dernières années.

Selon la littérature, la génomique est applicable à six activités de santé publique en lien avec les maladies infectieuses :

1. La détection précoce des maladies infectieuses émergentes et réurgentes;
2. L'investigation d'éclosions de maladies infectieuses;
3. Le suivi de l'incidence et de la prévalence des maladies infectieuses;
4. Prédiction des caractéristiques phénotypiques des microorganismes;
5. Le développement et le suivi de l'efficacité des vaccins et des traitements, mais aussi de la performance des tests de diagnostic;
6. Le suivi de la résistance aux antimicrobiens.

En raison du haut niveau d'information génomique qu'il génère, le SGE peut améliorer la capacité des organisations de santé publique à évaluer les risques et à intervenir, de façon ciblée et en temps opportun, pour protéger la population des menaces infectieuses. Comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire, le SNG permet une meilleure détection, identification et caractérisation des agents pathogènes d'origines diverses (isolats cliniques, alimentaires ou environnementaux), et ce en une seule approche. L'harmonisation et la normalisation des processus du SNG peuvent accélérer les délais d'analyse d'un grand nombre d'échantillons, mais aussi faciliter le partage et la comparaison des données génomiques à l'aide de systèmes d'information dédiés à la surveillance. Le SNG peut aussi diminuer les coûts pour les laboratoires, notamment si des analyses informatiques (*in silico*) peuvent remplacer les approches traditionnelles de laboratoire en prédisant les caractéristiques phénotypiques des isolats. En contrepartie, le SNG comporte plusieurs défis d'ordre organisationnel, technique et scientifique qui peuvent retarder son développement dans les laboratoires, mais aussi être une barrière à la pleine utilisation de son potentiel pour soutenir les activités de santé publique et clinique.

Les données de SNG sont complémentaires aux informations obtenues par enquêtes épidémiologiques. Ces dernières permettent de mieux contextualiser les données génomiques et d'améliorer la gestion des maladies infectieuses par les organisations de santé publique. Une collaboration interdisciplinaire entre les laboratoires, les acteurs de santé publique et cliniques ainsi que les chercheurs sont essentiels afin d'établir une approche concertée. Celle-ci permettrait, d'une part, d'assurer que les financements accordés soient utilisés de manière

optimale et, d'autre part, que les données génomiques soient intégrées à différents programmes de vigilance et de surveillance. La pandémie de la COVID-19 a amplifié l'intérêt des gouvernements à renforcer les capacités génomiques et les partenariats, notamment entre les laboratoires de santé publique, hospitaliers et académiques. Elle a également révélé que les barrières au partage des données sont multiples et comprennent, entre autres, les sensibilités politiques (raisons économiques), la protection des données personnelles (exigences légales), les enjeux éthiques (discrimination, justice et équité), et les intérêts académiques (publications scientifiques) (25,85–88).

Les études disponibles concernant les bénéfices économiques du SNG pour la surveillance des agents pathogènes suggèrent que la génomique est économiquement viable du point de vue de la santé publique (16). Cela dit, la littérature semble encore peu abondante et principalement basée sur des estimations dans le contexte d'éclotions d'infection d'origine nosocomiale ou alimentaire. Les futures études devraient en principe permettre de mieux évaluer les coûts des programmes de surveillance génomique à l'échelle nationale, notamment dans une perspective « Une seule santé », où la santé des humains, des animaux et des écosystèmes est intimement liée (89).

Dans l'avenir, les coûts liés à la génomique sont susceptibles de diminuer en raison de la concurrence commerciale, de l'automatisation accrue des processus et des économies d'échelle. Avec l'augmentation des capacités et de l'expertise génomique, le SNG sera probablement appelé à compléter voire à remplacer plusieurs méthodes d'analyse traditionnellement utilisées dans les laboratoires. L'intelligence artificielle, notamment les modèles d'apprentissage automatique, aura certainement un impact significatif pour analyser les mégadonnées génomiques et épidémiologiques, entre autres lors d'investigation d'éclotions (90). Ces techniques pourraient aussi permettre d'anticiper l'évolution des agents pathogènes d'intérêt, afin de mieux prévoir les pics de demandes en soins de santé ou encore de prédire la résistance aux vaccins et aux antimicrobiens (56).

5 RÉFÉRENCES

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Modalités québécoises d'intervention lors de toxi-infections d'origine alimentaires et de zoonoses: guide d'intervention en cas d'éclosion d'ampleur suprarégionale [Internet]. Québec: Direction des communications du Ministère de la Santé et des Services sociaux; 2015. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001068/>
2. World Health Organization. GLASS whole-genome sequencing for surveillance of antimicrobial resistance [Internet]. 2020 [cité 7 juill 2023]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/334354>
3. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology*. 13 juill 2023;12(7):997.
4. Ministère de la Santé et des Services sociaux. La surveillance et la vigie sanitaire reliées aux agents chimiques, physiques et biologiques en santé au travail, en santé environnementale et en toxicologie humaine: similitudes et différences - Maladies d'origine chimique ou physique [Internet]. 2014 [cité 2 juill 2024]. Disponible sur: <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000133/>
5. Lipkin WI. The changing face of pathogen discovery and surveillance. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(2):133-41.
6. Armstrong GL, MacCannell DR, Taylor J, Carleton HA, Neuhaus EB, Bradbury RS, et al. Pathogen Genomics in Public Health. *N Engl J Med*. 26 déc 2019;381(26):2569-80.
7. Miller RR, Montoya V, Gardy JL, Patrick DM, Tang P. Metagenomics for pathogen detection in public health. *Genome Med*. 2013;5(9):81.
8. Hilt EE, Ferrieri P. Next Generation and Other Sequencing Technologies in Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. *Genes*. sept 2022;13(9):1566.
9. World Health Organization. Whole genome sequencing for foodborne disease surveillance: landscape paper [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272430>
10. World Health Organization. Global genomic surveillance strategy for pathogens with pandemic and epidemic potential, 2022–2032 [Internet]. 2022 [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046979>
11. World Health Organization. Considerations for developing a national genomic surveillance strategy or action plan for pathogens with pandemic and epidemic potential [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240076563>
12. Nadon C, Van Walle I, Gerner-Smidt P, Campos J, Chinen I, Concepcion-Acevedo J, et al. Pulsenet international: Vision for the implementation of whole genome sequencing (WGS) for global foodborne disease surveillance. *Eurosurveillance* [Internet]. 2017;22(23). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30544>
13. Timme RE, Strain E, Baugher JD, Davis S, Gonzalez-Escalona N, Leon MS, et al. Phylogenomic pipeline validation for foodborne pathogen disease surveillance. *J Clin Microbiol*. 2019;57 (5):e01816.
14. Killough N, Patterson L, The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium†, Peacock SJ, Bradley DT. How public health authorities can use pathogen genomics in health protection practice: a consensus-building Delphi study conducted in the United Kingdom. *Microb Genomics*. 2023;9(2):000912.

15. Black A, MacCannell DR, Sibley TR, Bedford T. Ten recommendations for supporting open pathogen genomic analysis in public health. *Nat Med.* juin 2020;26 (6):832-41.
16. Price V, Ngwira LG, Lewis JM, Baker KS, Peacock SJ, Jauneikaite E, et al. A systematic review of economic evaluations of whole-genome sequencing for the surveillance of bacterial pathogens. *Microb Genomics.* 2023;9(2):000947.
17. Kuznetsov V, Lee HK, Maurer-Stroh S, Molnar MJ, Pongor S, Eisenhaber B, et al. How bioinformatics influences health informatics: Usage of biomolecular sequences, expression profiles and automated microscopic image analyses for clinical needs and public health. *Health Inf Sci Syst.* 2013;1(1):2.
18. Hill V, Ruis C, Bajaj S, Pybus OG, Kraemer MUG. Progress and challenges in virus genomic epidemiology. *Trends Parasitol* [Internet]. 2021; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471492221002051?via%3Dihub>
19. Khoury MJ, Armstrong GL, Bunnell RE, Cyril J, Iademarco MF. The intersection of genomics and big data with public health: Opportunities for precision public health. *PLOS Med.* 29 oct 2020;17(10):e1003373.
20. Neher RA, Bedford T. Real-time analysis and visualization of pathogen sequence data. *J Clin Microbiol.* 2018;56(11):e00480.
21. Van Goethem N, Descamps T, Devleeschauwer B, Roosens NHC, Boon NAM, Van Oyen H, et al. Status and potential of bacterial genomics for public health practice: a scoping review. *Implement Sci IS.* 2019;14(1):79.
22. Muthurilandi Sethuvel D, Devanga Ragupathi N, Bakthavatchalam Y, Vijayakumar S, Varghese R, Shankar C, et al. Current strategy for local- to global-level molecular epidemiological characterisation of global antimicrobial resistance surveillance system pathogens. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(2):147-62.
23. Oude Munnink BB, Worp N, Nieuwenhuijse DF, Sikkema RS, Haagmans B, Fouchier RAM, et al. The next phase of SARS-CoV-2 surveillance: real-time molecular epidemiology. *Nat Med.* 2021;27(9):1518-24.
24. Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, Sa-Leao R, van Dijk J m, Laurent F, et al. Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(4):20 380.
25. Hill V, Githinji G, Vogels CBF, Bento AI, Chaguza C, Carrington CVF, et al. Toward a global virus genomic surveillance network. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2023; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9986120/>
26. Saravanan KA, Panigrahi M, Kumar H, Rajawat D, Nayak SS, Bhushan B, et al. Role of genomics in combating COVID-19 pandemic. *Gene.* 2022;823:146387.
27. Sintchenko V, Holmes EC. The role of pathogen genomics in assessing disease transmission. *BMJ.* 2015;350:h1314.
28. Stockdale JE, Liu P, Colijn C. The potential of genomics for infectious disease forecasting. *Nat Microbiol.* nov 2022;7(11):1736-43.
29. Ko H, Salem Gielenny M, Chang GJJ, Chao D. Application of next-generation sequencing to reveal how evolutionary dynamics of viral population shape dengue epidemiology. *Front Microbiol* [Internet]. 2020;11(June). Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2020.01371/full>

30. Taboada EN, Graham MR, Carrico JA, Van Domselaar G. Food Safety in the Age of Next Generation Sequencing, Bioinformatics, and Open Data Access. *Front Microbiol.* 2017;8:909.
31. Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* juin 2023;21(6):361-79.
32. Murall CL, Fournier E, Galvez JH, N'Guessan A, Reiling SJ, Quirion PO, et al. A small number of early introductions seeded widespread transmission of SARS-CoV-2 in Québec, Canada. *Genome Med.* 28 oct 2021;13(1):169.
33. Hareem M, Azka A, Minhaj F, Yasir R. Potential role of viral metagenomics as a surveillance tool for the early detection of emerging novel pathogens. *Arch Microbiol.* 2021;203(3):865-72.
34. Carbo EC, Sidorov IA, Zevenhoven-Dobbe JC, Snijder EJ, Claas EC, Laros JFJ, et al. Coronavirus discovery by metagenomic sequencing: a tool for pandemic preparedness. *J Clin Virol.* oct 2020;131:104594.
35. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* mars 2020;579(7798):265-9.
36. Tamura T, Ito J, Uriu K, Zahradnik J, Kida I, Anraku Y, et al. Virological characteristics of the SARS-CoV-2 XBB variant derived from recombination of two Omicron subvariants. *Nat Commun.* 16 mai 2023;14(1):2800.
37. Ling-Hu T, Rios-Guzman E, Lorenzo-Redondo R, Ozer EA, Hultquist JF. Challenges and Opportunities for Global Genomic Surveillance Strategies in the COVID-19 Era. *Viruses.* 16 nov 2022;14(11):2532.
38. Knyazev S, Hughes L, Skums P, Zelikovsky A. Epidemiological data analysis of viral quasispecies in the next-generation sequencing era. *Brief Bioinform.* 2021;22(1):96-108.
39. Diplock Ken. Soutien aux enquêtes sur les flambées d'origine alimentaire : revue de la valeur du séquençage complet du génome et des technologies émergentes. [Internet]. Vancouver (Colombie-Britannique): Centre de collaboration nationale en santé environnementale; 2022. Disponible sur: <https://ccnse.ca/resources/evidence-reviews/soutien-aux-enquetes-sur-les-flambees-dorigine-alimentaire-revue-de-la>
40. Vincent C, Usongo V, Berry C, Tremblay DM, Moineau S, Yousfi K, et al. Comparison of advanced whole genome sequence-based methods to distinguish strains of *Salmonella enterica* serovar Heidelberg involved in foodborne outbreaks in Québec. *Food Microbiol.* août 2018;73:99-110.
41. Halpin AL, McDonald LC, Elkins CA. Framing bacterial genomics for public health (care). *J Clin Microbiol* [Internet]. 2021;59(12). Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.00135-21>
42. Llarena AK, Taboada E, Rossi M. Whole-genome sequencing in epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections. *J Clin Microbiol.* 2017;55(5):1269-75.
43. Uelze L, Grütze J, Borowiak M, Hammerl JA, Juraschek K, Deneke C, et al. Typing methods based on whole genome sequencing data. *One Health Outlook.* 18 févr 2020;2(1):3.
44. Morton VK, Kearney A, Coleman S, Viswanathan M, Chau K, Orr A, et al. Outbreaks of *Salmonella* illness associated with frozen raw breaded chicken products in Canada, 2015–2019. *Epidemiol Infect.* 22 août 2019;147:e254.

45. Wlodarska M, Johnston JC, Gardy JL, Tang P. A microbiological revolution meets an ancient disease: improving the management of tuberculosis with genomics. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):523-39.
46. Benoit P, Jolicoeur G, Point F, Soucy C, Normand K, Morency-Potvin P, et al. On-demand, hospital-based, severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) genomic epidemiology to support nosocomial outbreak investigations: A prospective molecular epidemiology study. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol ASHE.* 2023;3(1):e45.
47. Eyre DW. Infection prevention and control insights from a decade of pathogen whole-genome sequencing. *J Hosp Infect.* 2022;122:180-6.
48. Lau KA, Gonçalves da Silva A, Theis T, Gray J, Ballard SA, Rawlinson WD. Proficiency testing for bacterial whole genome sequencing in assuring the quality of microbiology diagnostics in clinical and public health laboratories. *Pathology (Phila).* déc 2021;53(7):902-11.
49. Waddington C, Carey ME, Boinett CJ, Higginson E, Veeraraghavan B, Baker S. Exploiting genomics to mitigate the public health impact of antimicrobial resistance. *Genome Med.* 16 févr 2022;14(1):15.
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational considerations for influenza surveillance in the WHO European Region during COVID-19: interim guidance [Internet]. 2020 [cité 2 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-considerations-influenza-surveillance-european-region-during-covid-19>
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Detection and characterisation capability and capacity for SARS-CoV-2 variants within the EU/EEA [Internet]. 2021 [cité 11 déc 2024]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/detection-and-characterisation-capability-and-capacity-sars-cov-2-variants>
52. Haseeb M, Amir A, Ikram A. In Silico Analysis of SARS-CoV-2 Spike Proteins of Different Field Variants. *Vaccines.* avr 2023;11(4):736.
53. Hu YF, Hu JC, Chu H, Yau T, Zhang BZ, Huang JD. In-Silico Analysis of Monoclonal Antibodies against SARS-CoV-2 Omicron. *Viruses.* févr 2022;14(2):390.
54. Piplani S, Singh PK, Winkler DA, Petrovsky N. In silico comparison of SARS-CoV-2 spike protein-ACE2 binding affinities across species and implications for virus origin. *Sci Rep.* 24 juin 2021;11(1):13 063.
55. UK Health Security Agency. GOV.UK. 2018 [cité 12 mai 2023]. Implementing pathogen genomics: a case study. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/implementing-pathogen-genomics-a-case-study>
56. Albalawi U, Mustafa M. Current Artificial Intelligence (AI) Techniques, Challenges, and Approaches in Controlling and Fighting COVID-19: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(10):5901.
57. Goodswen SJ, Kennedy PJ, Ellis JT. A guide to current methodology and usage of reverse vaccinology towards in silico vaccine discovery. *FEMS Microbiol Rev.* 1 mars 2023;47(2):fuad004.
58. Prachi P, Donati C, Masciopinto F, Rappuoli R, Bagnoli F. Deep sequencing in pre- and clinical vaccine research. *Public Health Genomics.* 2013;16(1-2):62-8.
59. Bentley SD, Lo SW. Global genomic pathogen surveillance to inform vaccine strategies: a decade-long expedition in pneumococcal genomics. *Genome Med.* 2021;13(1):84.
60. Asturias EJ, Bai X, Bettinger JA, Borrow R, Castillo DN, Caugant DA, et al. Meningococcal disease in North America: Updates from the Global Meningococcal Initiative. *J Infect.* déc 2022;85(6):611-22.

61. Morris DH, Gostic KM, Pompei S, Bedford T, Łuksza M, Neher RA, et al. Predictive Modeling of Influenza Shows the Promise of Applied Evolutionary Biology. *Trends Microbiol.* 1 févr 2018;26(2):102-18.
62. Colijn C, Earn DJ, Dushoff J, Ogden NH, Li M, Knox N, et al. The need for linked genomic surveillance of SARS-CoV-2. *Can Commun Dis Rep.* 6 avr 2022;48(4):131-9.
63. Oniciuc EA, Likotrafiti E, Alvarez-Molina A, Prieto M, Santos JA, Alvarez-Ordóñez A. The present and future of whole genome sequencing (WGS) and whole metagenome sequencing (WMS) for surveillance of antimicrobial resistant microorganisms and antimicrobial resistance genes across the food chain. *Genes.* 2018;9(5):268.
64. Cohen KA, Manson AL, Desjardins CA, Abeel T, Earl AM. Deciphering drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using whole-genome sequencing: progress, promise, and challenges. *Genome Med.* 2019;11(1):45.
65. Riviere E, Heupink TH, Ismail N, Dippenaar A, Clarke C, Abebe G, et al. Capacity building for whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* and bioinformatics in high TB burden countries. *Brief Bioinform* [Internet]. 2021;22(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8293823/>
66. Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, Canton R, Doumith M, Giske C, et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. *Clin Microbiol Infect.* 1 janv 2017;23(1):2-22.
67. Bharat A, Petkau A, Avery BP, Chen JC, Folster JP, Carson CA, et al. Correlation between Phenotypic and In Silico Detection of Antimicrobial Resistance in *Salmonella enterica* in Canada Using Staramr. *Microorganisms.* 26 janv 2022;10(2):292.
68. Abrams AJ, Trees DL. Genomic sequencing of *Neisseria gonorrhoeae* to respond to the urgent threat of antimicrobial-resistant gonorrhea. *Pathog Dis* [Internet]. 2017;75(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6956991/>
69. Kersh EN, Pham CD, Papp JR, Myers R, Steece R, Kubin G, et al. Expanding U.S. Laboratory Capacity for *Neisseria gonorrhoeae* Antimicrobial Susceptibility Testing and Whole-Genome Sequencing through the CDC's Antibiotic Resistance Laboratory Network. *J Clin Microbiol.* 25 mars 2020;58(4):e01461-19.
70. Pillay S, Calderón-Franco D, Urhan A, Abeel T. Metagenomic-based surveillance systems for antibiotic resistance in non-clinical settings. *Front Microbiol* [Internet]. 2 déc 2022 [cité 21 févr 2023];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.1066995/full>
71. Nadon C, Croxen M, Knox N, Tanner J, Zetner A, Yoshida C, et al. Public health genomics capacity assessment: readiness for large-scale pathogen genomic surveillance in Canada's public health laboratories. *BMC Public Health.* 24 sept 2022;22(1):1817.
72. Matthews TC, Bristow FR, Griffiths EJ, Petkau A, Adam J, Dooley D, et al. The Integrated Rapid Infectious Disease Analysis (IRIDA) Platform [Internet]. *bioRxiv*; 2018 [cité 13 mars 2024]. p. 381 830. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/381830v1>
73. Gaudreau C, Bernaquez I, Pilon PA, Goyette A, Yared N, Bekal S. Clinical and Genomic Investigation of an International Ceftriaxone- and Azithromycin-Resistant *Shigella sonnei* Cluster among Men Who Have Sex with Men, Montréal, Canada 2017–2019. *Microbiol Spectr.* juin 2022;10(3):e02337-21.

74. Gwinn M, MacCannell DR, Khabbaz RF. Integrating Advanced Molecular Technologies into Public Health. *J Clin Microbiol.* mars 2017;55(3):703-14.
75. Tate H, Folster JP, Hsu CH, Chen J, Hoffmann M, Li C, et al. Comparative Analysis of Extended-Spectrum- β -Lactamase CTX-M-65-Producing *Salmonella enterica* Serovar Infantis Isolates from Humans, Food Animals, and Retail Chickens in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 27 juin 2017;61(7):10.1128/aac.00488-17.
76. Karp BE, Tate H, Plumblee JR, Dessai U, Whichard JM, Thacker EL, et al. National Antimicrobial Resistance Monitoring System: Two Decades of Advancing Public Health Through Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. *Foodborne Pathog Dis.* oct 2017;14(10):545-57.
77. McDermott PF, Tyson GH, Kabera C, Chen Y, Li C, Folster JP, et al. Whole-Genome Sequencing for Detecting Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal *Salmonella*. *Antimicrob Agents Chemother.* 22 août 2016;60(9):5515-20.
78. Brown E, Dessai U, McGarry S, Gerner-Smidt P. Use of whole-genome sequencing for food safety and public health in the United States. *Spec Issue Natl Int Pulsenet Netw.* 2019;16(7):441-50.
79. Marjanovic S, Romanelli RJ, Ali GC, Leach B, Bonsu M, Rodriguez-Rincon D, et al. COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium: Final Report. *Rand Health Q.* août 2022;9(4):24.
80. UK Health Security Agency. PHE infectious diseases strategy 2020 to 2025 [Internet]. 2019 [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/phe-infectious-diseases-strategy>
81. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness version 2.1, 2016–2019 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-roadmap-integration-molecular-typing-and-genomic-typing-european-level>
82. European Centre for Disease Prevention and Control. Monitoring the use of whole-genome sequencing in infectious disease surveillance in Europe 2015–2017 [Internet]. 2018 [cité 20 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monitoring-use-whole-genome-sequencing-infectious-disease-surveillance-europe>
83. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC strategic framework for the integration of molecular and genomic typing into European surveillance and multi-country outbreak investigations [Internet]. 2019 [cité 3 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/ecdc-strategic-framework-integration-molecular-and-genomic-typing-european>
84. European Centre for Disease Prevention and Control. Long-term surveillance framework 2021–2027 [Internet]. ECDC: Stockholm; 2023; 2023. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/long-term-surveillance-framework-2021-2027>
85. Johnson S, Parker M. Ethical challenges in pathogen sequencing: a systematic scoping review. *Wellcome Open Res* [Internet]. 2020;5. Disponible sur: <https://wellcomeopenresearch.org/articles/5-119>
86. Moodley K, Cengiz N, Domingo A, Nair G, Obasa AE, Lessells RJ, et al. Ethics and governance challenges related to genomic data sharing in southern Africa: the case of SARS-CoV-2. *Lancet Glob Health.* 2022;10(12):e1855-9.
87. Milne R, Patch C. Ethical Challenges Associated with Pathogen and Host Genetics in Infectious Disease. *New Bioeth Multidiscip J Biotechnol Body.* 2023;29(1):24-36.

88. Song L, Liu H, Brinkman FSL, Gill E, Griffiths EJ, Hsiao WWL, et al. Addressing Privacy Concerns in Sharing Viral Sequences and Minimum Contextual Data in a Public Repository During the COVID-19 Pandemic. *Front Genet.* 2022;12:716541.
89. Ferdinand AS, Kelaher M, Lane CR, da Silva AG, Sherry NL, Ballard SA, et al. An implementation science approach to evaluating pathogen whole genome sequencing in public health. *Genome Med.* 28 juill 2021;13(1):121.
90. Vilne B, Meistere I, Grantiņa-Ieviņa L, Ķibilds J. Machine Learning Approaches for Epidemiological Investigations of Food-Borne Disease Outbreaks. *Front Microbiol [Internet].* 6 août 2019 [cité 13 mars 2024];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.01722/full>

ANNEXE 1 Approche méthodologique

Questions de recherche

Trois questions de recherche ont guidé la réalisation de cette revue :

1. Comment la génomique microbienne est-elle appliquée en santé publique?
2. Quels sont les avantages et les défis du séquençage de nouvelle génération comparativement aux approches traditionnelles de laboratoire? (par exemple : culture, microscopie, biochimie, sérotypage, test d'amplification des acides nucléiques, réaction en chaîne de la polymérase, séquençage de type Sanger, typage moléculaire par électrophorèse en champ pulsé)
3. Quels sont les pays qui se sont démarqués du Canada en termes d'utilisation de la génomique microbienne en santé publique?

Stratégie de recherche documentaire

MEDLINE(R) ALL (Ovid)

Interrogée le 2023-04-03 <1946 to March 31, 2023>

#	Requête	Résultats
1	((public* or population* or communit* or local or regional or provincial or national or international or global) adj (health or healthy)).ti,ab,kf. or exp "public health"/	9 356 998
2	Biosurveillance/ or Sentinel Surveillance/ or Forecasting/ or (surveillan* or monitoring or forecasting).ti,ab,kf.	931 694
3	Public Health Surveillance/	5 214
4	Whole Genome Sequencing/ or Genomics/ or ((microb* or pathogen* or virus* or viral or bacter* or organism* or disease*) adj5 (genomic? or ((genom* or genetic*) adj3 sequenc*))).ti,ab,kf.	100 507
5	((1 and 2) or 3) and 4	2 162
6	5 not cancer.ti.	2 083
7	6 and (english or french).lg.	2 051
8	((systematic or state-of-the-art or scoping or literature or umbrella) adj (review* or overview* or assessment*)) or "review* of reviews" or meta-analy* or metaanaly* or ((systematic or evidence) adj1 assess*) or "research evidence" or metasynthe* or meta-synthe*).ti,ab. or exp Review Literature as Topic/ or exp Review/ or Meta-Analysis as Topic/ or Meta-Analysis/ or "systematic review"/	3 450 270
9	7 and	307

Embase (Ovid)

Interrogée le 2023-04-03 <1974 to 2023 March 31>

#	Requête	Résultats
1	((public* or population* or communit* or local or regional or provincial or national or international or global) adj (health or healthy)).ti,ab,kf. or exp "public health"/	689 714
2	Biosurveillance/ or Sentinel Surveillance/ or exp "prediction and forecasting"/ or (surveillan* or monitoring or forecasting).ti,ab,kf.	2 782 869
3	Public Health Surveillance/	671
4	Whole Genome Sequencing/ or Genomics/ or ((microb* or pathogen* or virus* or viral or bacter* or organism* or disease*) adj5 (genomic? or ((genom* or genetic*) adj3 sequenc*))).ti,ab,kf.	155 959
5	((1 and 2) or 3) and 4	1 594
6	5 not cancer.ti.	1 559
7	6 and (english or french).lg.	1 548
8	((((systematic or state-of-the-art or scoping or literature or umbrella) adj (review* or overview* or assessment*)) or "review* of reviews" or meta-analy* or metaanaly* or ((systematic or evidence) adj1 assess*) or "research evidence" or metasynthe* or meta-synthe*).ti,ab. or review/ or systematic review/ or "systematic review (topic)"/ or meta analysis/ or "meta analysis (topic)"/	3 466 256
9	7 and 8	204

Global Health (Ovid)

Interrogée le 2023-04-03 <1973 to 2023 Week 13>

#	Requête	Résultats
1	((public* or population* or communit* or local or regional or provincial or national or international or global) adj (health or healthy)).ti,ab,id. or public health/	324 694
2	monitoring/ or sentinel surveillance/ or prediction/ or (surveillan* or monitoring or forecasting).ti,ab,id.	226 423
3	genomics/ or ((microb* or pathogen* or virus* or viral or bacter* or organism* or disease*) adj5 (genomic? or ((genom* or genetic*) adj3 sequenc*))).ti,ab,id.	24 209
4	1 and 2 and 3	531
5	4 not cancer.ti.	530
6	5 and (english or french).lg.	521
7	((systematic or state-of-the-art or scoping or literature or umbrella) adj (review* or overview* or assessment*)) or "review* of reviews" or meta-analy* or metaanaly* or ((systematic or evidence) adj1 assess*) or "research evidence" or metasynthe* or meta-synthe*).ti,ab. or reviews/ or literature reviews/ or scoping reviews/ or systematic reviews/	322 912
8	6 and 7	63

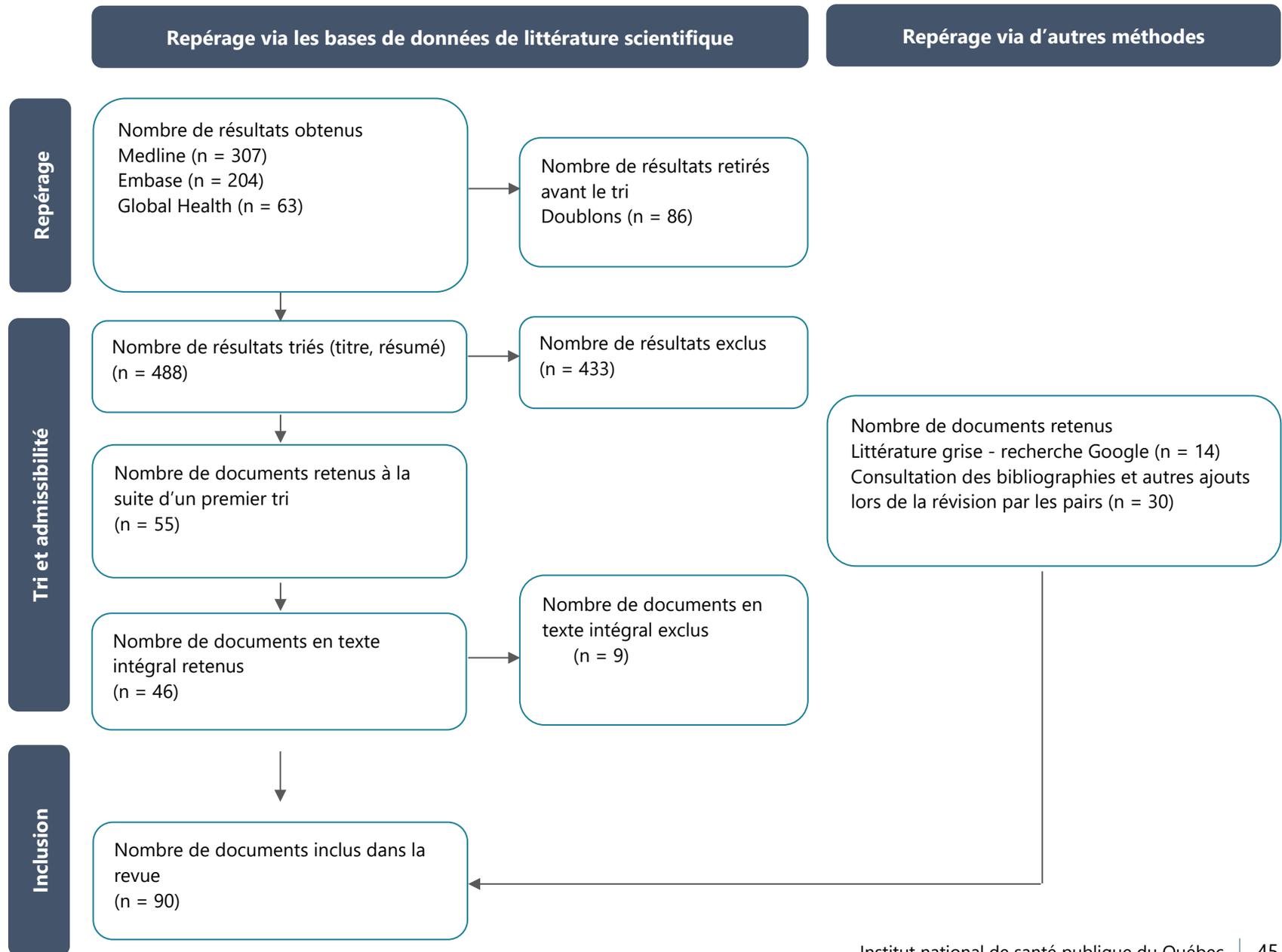
Stratégie de recherche de la littérature grise

Site Web	Stratégie de recherche (Google)
Organisation mondiale de la santé (OMS)	site:https://www.who.int/publications "public health" "genomic surveillance"
Gouvernement du Canada	site:https://www.canada.ca /en/public-health/services/reports-publications/ "public health" "genomic surveillance"
Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC)	site:https://https://www.cdc.gov/ "public health" "genomic surveillance"(filtre : 2021-2023)
Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC)	site:https://www.ecdc.europa.eu/en "public health" "genomic surveillance"
Gouvernement du Royaume-Uni	site:https://www.gov.uk/government/publications "public health" "genomic surveillance"

Critères d'inclusion et d'exclusion

Critère	Inclus	Exclus
Date	Publié après le 1 ^{er} janvier 2013	Publié avant 2013
Pays	Tous les pays	s.o.
Langue	Anglais et français	Toutes les autres langues
Type	Revue de la littérature	Tous les autres types
Objet	<p>Application du SNG sur les isolats microbiens dans une perspective de santé publique :</p> <p>1) la vigie (c.-à-d., détection précoce des maladies émergentes);</p> <p>2) l'investigation d'éclosions de maladies infectieuses;</p> <p>3) la surveillance (c.-à-d., prévalence des maladies, résistance aux antimicrobiens, efficacité des programmes ou mesures de prévention et des traitements, caractérisation des microorganismes).</p>	<p>Application du SNG sur les isolats microbiens dans une perspective clinique ou de recherche fondamentale</p> <p>Application du SNG sur les génomes humains, dans un contexte de santé publique, clinique ou de recherche</p>

Processus de sélection des articles



Domaines d'application du séquençage de nouvelle génération dans la littérature incluse

Domaine d'application aux fins de santé publique	Nombre de documents*
1. Détection précoce des maladies infectieuses émergentes ou réurgentes	19
2. Investigation d'éclosions de maladies infectieuses	24
3. Suivi de l'incidence et de la prévalence des maladies infectieuses	8
4. Prédiction des caractéristiques phénotypiques des microorganismes	13
5. Développement et suivi des vaccins, des traitements et des tests de diagnostic	11
6. Suivi de la résistance aux antimicrobiens	12

* Un document peut aborder plusieurs domaines d'application

Centre d'expertise et
de référence en santé publique

www.inspq.qc.ca