

Application de séquençage métagénomique de dernière génération pour détecter et identifier les pathogènes

Grand Challenges Explorations Session 22
Septembre 2018

REMARQUE : Bien que les dates d'ouverture (15 octobre) et de clôture (5 décembre) de ce sujet de défi soient différentes des autres subventions possibles dans le cadre de la Session 22 de GCE, les bénéficiaires feront tout de même partie de la cohorte de cette session.

NOTRE OPPORTUNITÉ

Pour pouvoir identifier et traiter efficacement les maladies infectieuses existantes et émergentes, les cliniciens et la communauté sanitaire mondiale doivent avoir accès en temps opportun à des estimations exactes de la charge de morbidité et de sa distribution. Traditionnellement, des résumés de ces données sont communiqués manuellement par les ministères nationaux de la santé publique à partir de données cliniques régionales cumulant celles de centres de santé locaux. Les institutions locales rencontrent toutefois de multiples difficultés à estimer correctement les besoins émergents de leurs communautés avec les outils actuels. Par exemple, la plupart des tests cliniques se basent sur des pathogènes courants ou aisément détectables identifiés auparavant, qui ne repèrent parfois pas les pathogènes occultes et/ou émergents. Par ailleurs, l'organisation des données sur les pathogènes à grande échelle et dans de multiples sites et plateformes est chronophage et coûteuse, ce qui entrave l'intégration facile des données de diagnostic au niveau des patients individuels dans le paysage plus large des pathogènes au niveau régional et national.

Les découvertes récentes dans le domaine de la technologie du séquençage des pathogènes, tant au niveau du matériel informatique que des logiciels, permettent de combiner le séquençage approfondi rapide des échantillons des patients avec la modélisation ultérieure des séquences dans une base de référence personnalisée constamment mise à jour afin de fournir une détection des pathogènes en temps quasi réel. Mais ces progrès n'ont pas été suffisants à eux seuls pour fournir le séquençage métagénomique pour les patients dans les milieux à revenu faible et moyen, qui pourraient en bénéficier le plus, étant donné les difficultés d'accès ou la moindre disponibilité des éléments essentiels suivants : a) matériel/réactifs coûteux, b) formation biochimique spécialisée, c) bases de données de référence exactes pour les séquences de pathogènes, et d) analytique informatique avancée.

LE DÉFI

Reconnaissant les obstacles à l'adoption de la nouvelle génération de séquençage dans la santé mondiale, la Fondation Bill et Melinda Gates s'est associée avec le Biohub Chan Zuckerberg et l'Initiative Chan Zuckerberg pour permettre aux patients dans les milieux à revenus faibles et moyens de bénéficier des découvertes et de la détection de pointe des pathogènes. Ce partenariat fournira au personnel technique des centres de santé lauréats dans le monde une formation hautement spécialisée dans le domaine de la préparation et du séquençage des échantillons biologiques. Les personnes en formation apprendront à utiliser le logiciel à source et accès libres [IDseq](#) développé par le Biohub Chan Zuckerberg où la communauté mondiale de la santé peut télécharger et analyser les données de séquençage des patients. Le partenariat Fondation Bill et Melinda Gates - Biohub Chan Zuckerberg visera donc à fournir aux candidats sélectionnés les avantages d'un séquençage de dernière génération et une détection rapide des

pathogènes sur place afin de mieux comprendre leur paysage local de pathogènes. Nous recherchons spécifiquement des projets qui poursuivent des efforts initiaux locaux pour contribuer à la prise de décision éclairée par les données dans l'avenir, au niveau de la population, grâce au partage de données et à la comparaison de données sur les pathogènes entre différents sites.

Avec cette subvention GCE, la Fondation Bill et Melinda Gates appuiera les déplacements et l'hébergement des lauréats pour l'analyse pilote d'échantillons provenant de leur région dans le cadre de séances pratiques et intensives de tutorat menées par Biohub Chan Zuckerberg à San Francisco. Cette session d'enseignement d'une durée de deux semaines comprendra la préparation des échantillons biochimiques pour le séquençage et l'analyse bioinformatique à l'aide de la plateforme du logiciel IDseq. Plus particulièrement, la formation pratique pour les scientifiques de laboratoire couvrira les meilleures pratiques et normes pour le traitement des échantillons, l'extraction d'ADN et d'ARN, la préparation de documentation et l'analyse des données sur la plateforme mondiale du logiciel IDseq. Après la formation à CZ-Biohub, les équipes de laboratoire devront principalement utiliser le reste de la subvention GCE pour les postes de dépenses suivants : 1) un séquenceur^{1,2} adapté au contexte de la santé mondiale, 2) un technicien travaillant exclusivement sur le séquençage, et 3) des réactifs de séquençage pour toute la durée de la subvention. L'association d'une formation intensive à des biens d'équipement moléculaire, des réactifs et un appui pour le personnel, a pour but de maximiser la possibilité d'assurer l'analyse prospective permanente sur place des échantillons des patients après le retour au site d'origine. Une liste des séquenceurs compatibles adaptés à un usage pour la santé mondiale peut se consulter [ici](#).

Les données moléculaires générées au niveau des sites individuels dans le monde doivent être transmises à IDseq et automatiquement cumulées afin que toutes les cliniques participantes et tous les sites associés puisse s'y référer. Cette méthode d'analyse locale des séquences associée à la comparaison entre les sites pourrait servir de modèle à un processus créant à terme un réseau de nœuds de détection des pathogènes. Ceci pourrait renforcer la transparence mondiale pour connaître exactement et rapidement la répartition régionale des pathogènes.

Voici quelques exemples des connaissances que cette méthode pourrait apporter :

- 1) L'élucidation de cas médicaux inconnus
- 2) L'identification de nouveaux pathogènes
- 3) La détection d'épidémies locales
- 4) La description du paysage local de pathogènes, y compris des maladies vectorielles
- 5) La détection et la classification des marqueurs de résistance aux antibiotiques, et éventuellement une meilleure connaissance des discordances de traitements antibiotiques
- 6) Une allocation des ressources et des soins de santé éclairée par les données

Nous recherchons tout particulièrement des sites qui croient en une approche collaborative et au partage des données. Les lauréats devront collaborer étroitement avec des scientifiques et des ingénieurs et

¹ Sachant que les coûts d'expédition et de droits de douane pour le séquenceur peuvent diminuer de manière significative l'impact recherché des projets, les lauréats pourront soumettre à la Fondation les factures pour ces coûts en vue de leur remboursement.

² Pour assurer que le séquenceur soit toujours utilisé à des fins compatibles avec les objectifs caritatifs de la Fondation, nous pourrions demander aux lauréats autres que les associations caritatives, les universités et organisations similaires, de faire don de tout séquenceur acheté avec les fonds de la subvention à une telle association caritative ou université après la fin des 18 mois du projet.

fournir leurs commentaires pour guider le développement du logiciel informatique en nuage. Les sites devront également partager les données et collaborer avec d'autres laboratoires dans le réseau.

Nous prendrons en considération les sites qui :

- Présentent un projet initial clairement défini démontrant pourquoi cette technologie fournira des connaissances qui ne peuvent actuellement pas être obtenues.
- Ont la place et la capacité de passer des échantillons dans un séquenceur élémentaire et globalement robuste, après avoir reçu la formation, les réactifs, le séquenceur et un ordinateur dédié à cette fin.
- Ont une alimentation électrique constante et la capacité de télécharger des données par internet sur un serveur en nuage au moins une fois par jour.
- Sont prêts à faire des commentaires sur les produits et à collaborer avec l'équipe d'ingénierie au moyen d'appels vidéo programmés, d'e-mails ou d'autres services de messagerie.
- S'engagent à la science ouverte, à la prépublication et au partage des données.
- Ont déjà, ou peuvent obtenir rapidement, le consentement éclairé des patients pour le partage des séquences ADN et ARN des pathogènes.
- Ont une proportion importante de patients nouveau-nés ou jeunes enfants dans leurs échantillons totaux.
- Sont représentatifs de grandes régions géographiques.

Nous n'envisagerons pas de financer les sites qui :

- N'expliquent pas comment ils tireront profit de la nouvelle génération de séquençage pour influencer les résultats de santé.
- S'intéressent exclusivement au séquençage du génome complet.
- Ne prévoient pas de partager leurs données et découvertes sur les pathogènes.
- Ont un accès extrêmement limité à l'internet.
- Se limitent à des échantillons déjà stockés, sans potentiel important de collecte de nouveaux échantillons.