

Surveillance génomique des agents pathogènes et immunologie en Asie

Grands Défis - Appel mondial à l'action

Appel à propositions d'études

Les candidatures doivent être déposées au plus tard le 16 décembre 2022 à 11 h 30 (heure du Pacifique).

Contexte

La surveillance génomique des agents pathogènes (Pathogen Genomic Surveillance - PGS) peut fournir des informations sur l'évolution des agents pathogènes et fournir une analyse de la base génétique des modifications de la virulence ou de la résistance des agents aux interventions. Pendant la pandémie de COVID-19, la surveillance génomique du SARS-CoV-2 a été mise en place par de nombreux pays, y compris des pays d'Asie. Il pourrait être possible de tirer parti de cette capacité pour la mise en place d'une surveillance génomique des agents pathogènes endémiques ou épidémiques prioritaires. Des études scientifiques menées dans cette zone ont utilisé la génomique des agents pathogènes pour comprendre la transmission de certains agents pathogènes tels que la dengue, la *salmonelle* Typhi et le *V. cholerae*. Les laboratoires et instituts publics pourraient désormais être en mesure d'intégrer une surveillance génomique de routine des agents pathogènes prioritaires dans leurs systèmes de surveillance. Il pourrait également être utile de s'appuyer sur les systèmes de surveillance génomique du SARS-CoV-2 pour développer plus avant les capacités des pays en matière d'évaluation immunologique rapide des variants préoccupants du SARS-CoV-2.

Le défi

Le but de cet appel à propositions est de recevoir des projets de scientifiques d'Asie du Sud et du Sud-Est qui répondent à au moins l'un des objectifs suivants :

1. **Initiative de génomique des agents pathogènes en Asie (Asia Pathogen Genomics Initiative – Asia PGI)** : conception et conduite d'un programme de surveillance génomique visant un agent pathogène prioritaire (autre que le SARS-CoV-2).
2. **Immunologie mondiale et séquençage immunitaire pour la réponse aux épidémies (Global Immunology and Immune Sequencing for Epidemic Response – GIISER) - Asie** : développement de la capacité de caractérisation immunitaire des variants du SARS-CoV-2 afin de guider les interventions en cas d'épidémie.

Pour ces deux objectifs, la formation de scientifiques locaux par des partenaires souhaitant partager leurs connaissances et leurs outils et en mesure de le faire permettra de créer les capacités nécessaires. L'objectif à long terme est d'établir une infrastructure locale durable qui peut être mobilisée pour répondre à tout nouvel agent pathogène émergent au niveau local et renforcer les connexions et les collaborations entre les sites et avec les organes décisionnels internationaux.

Niveau de financement : jusqu'à 300 000 USD par an pour chaque projet, avec une durée de subvention pouvant s'étendre jusqu'à 2 ans selon la portée du projet. Un montant supplémentaire de 300 000 USD peut être ajouté au budget de la deuxième année si un projet proposé prévoit un programme de développement d'anticorps monoclonaux.

1. Initiative de génomique des agents pathogènes en Asie (Asia PGI)

Les institutions nationales de santé publique (INSP) des pays ou les laboratoires publics ayant des liens avec le système de santé publique sont invités à soumettre des propositions.¹ Le personnel des INSP ou des laboratoires peut proposer d'élaborer un plan de surveillance génomique des agents pathogènes ou des syndromes prioritaires et de mettre en place un programme de surveillance pilote. Les propositions peuvent identifier un agent pathogène ou une maladie/un syndrome prioritaire et entreprendre la surveillance. Elles peuvent proposer

¹ Les instituts et laboratoires financés par un gouvernement qui sont mandatés pour fournir des données de surveillance aux ministères de la santé en vue d'une action de santé publique sont invités à soumettre des propositions. Cela peut inclure les laboratoires de santé publique au niveau de l'état ou d'une province.

la formation du personnel aux méthodes épidémiologiques appropriées, aux technologies génomiques et aux outils bioinformatiques pour développer les capacités et l'expertise en génomique virale, bactérienne ou parasitaire, ou en métagénomique. Au bout de deux ans, le personnel devra avoir acquis la capacité de développer une planification et de mener une surveillance génomique pour l'agent pathogène prioritaire choisi et avoir mis en place un système pilote de surveillance génomique pour cet agent pathogène. Ce système pilote peut guider la progression de la surveillance ou la conception de diagnostics moléculaires pour les agents pathogènes découverts grâce à la métagénomique.

Plus précisément, nous recherchons des propositions émanant d'INSP ou de laboratoires publics qui souhaitent affecter du personnel à l'élaboration d'un programme de surveillance génomique des agents pathogènes en consacrant deux ans à la réalisation des objectifs identifiés. Cela peut inclure une collaboration ou un placement auprès d'un expert pendant 1 à 3 mois pour acquérir une formation et une expertise. Il incombe à l'organisme demandeur d'identifier les collaborateurs ou les instituts de formation nécessaires. Les budgets proposés peuvent inclure le salaire du personnel de l'INSP, le coût des réactifs et des fournitures (qui peuvent éventuellement être fournis gracieusement par les fabricants), et les coûts de formation dans l'institution où le membre du personnel peut acquérir ses compétences.

Les **objectifs** de l'initiative Asia PGI sont les suivants :

- a. Mise en place d'une surveillance génomique systématique des agents pathogènes pour comprendre l'épidémiologie et la transmission d'un agent pathogène prioritaire (autre que le SARS-CoV-2).
- b. Utilisation de la génomique des agents pathogènes dans le cadre des interventions de santé publique - y compris les interventions épidémiologiques sur le terrain - pour étudier l'évolution potentielle d'un agent pathogène prioritaire et son impact sur l'épidémiologie de la maladie.
- c. Utilisation de la génomique des agents pathogènes pour la surveillance des effets de l'introduction d'un vaccin sur la dynamique de transmission ou les caractéristiques de la résistance aux antimicrobiens des souches d'agents pathogènes responsables de la maladie.
- d. Utilisation de la génomique des agents pathogènes pour guider le développement de diagnostics et/ou de thérapies.

Les propositions portant sur des maladies touchant des populations mal desservies ou défavorisées sur le plan socio-économique seront favorablement accueillies. Une surveillance axée sur les régions soupçonnées d'être la source de pathogènes épidémiques sera favorablement accueillie.

Des colloques et des réunions organisés régulièrement permettront de constituer un réseau d'information entre les sites sélectionnés afin de garantir le partage des connaissances et des enseignements dans la région.

2. Immunologie mondiale et séquençage immunitaire pour la réponse aux épidémies (GIISER) - Asie

Nous vous invitons à soumettre des propositions visant à accroître la capacité nationale d'évaluation immunologique rapide des variants du SARS-CoV-2 en Asie du Sud et du Sud-Est. Nous examinerons également les propositions qui incluent d'autres agents pathogènes présentant une importance pour la santé au niveau mondial, en plus du SARS-CoV-2. Les sites sélectionnés seront en relation avec le programme GIISER existant, qui a été lancé en octobre 2021 avec 8 sites, situés en Ouganda, en Afrique du Sud, au Sénégal, au Nigeria, au Kenya, au Ghana, en Inde et au Brésil. Les points de connexion peuvent inclure des protocoles standard, des filières bioinformatiques, des réunions de partage de données et des activités de formation. L'objectif du programme GIISER est de renforcer l'évaluation immunologique locale des agents pathogènes à caractère épidémique afin de guider et d'influencer la prise de décision de manière équitable au niveau local et mondial en ce qui concerne les vaccins, l'immunité collective, les tests de diagnostic et les thérapies.

Le succès d'un site GIISER dépendra de sa capacité à produire systématiquement des données quantifiant la résistance immunitaire et la protection croisée pour les variants d'intérêt local. À cette fin, les sites devront être en mesure d'exploiter les infrastructures existantes de surveillance par séquençage des agents pathogènes afin d'identifier rapidement les variants émergents du SARS-CoV-2. Ils devront pouvoir utiliser les collectifs cliniques existants pour collecter du sérum et des cellules sanguines de personnes infectées, avec leur consentement éclairé sur ce sujet, et effectuer une caractérisation immunologique détaillée du sérum et plasma (essais de liaison et de neutralisation), ainsi que l'analyse de cellules uniques pour la découverte d'anticorps monoclonaux. Ces informations seront générées et communiquées assez rapidement pour guider les décisions de santé

publique et les décideurs politiques au sein des communautés locales et internationales. La proposition doit décrire en détail comment ces activités, souvent cloisonnées, seront intégrées.

Plus précisément, nous recherchons des propositions des INSP ou de leurs partenaires universitaires visant à : (1) identifier les variants de l'agent pathogène du SARS-CoV-2 et les sujets appropriés ; (2) effectuer la collecte d'échantillons, l'isolement du virus et le tri des cellules B ; (3) évaluer l'immunité par anticorps polyclonaux aux nouveaux variants obtenue par infection naturelle et par vaccination ; et (4) découvrir des anticorps monoclonaux chez les sujets appropriés. Au terme de la première année du programme de deux ans, les sites devront être en mesure de réaliser tous les essais de liaison et de neutralisation nécessaires dans leur laboratoire et d'en partager les résultats. À la fin de la deuxième année, les sites devront être en mesure de communiquer les résultats de liaison et de neutralisation dans un délai de 1 à 2 mois après l'identification d'un variant d'intérêt local ou préoccupant. À la fin de la deuxième année, les sites impliqués dans la découverte d'anticorps monoclonaux devront être en mesure d'effectuer le séquençage de cellules B, l'analyse du répertoire pour la sélection de paires de chaînes lourdes et légères en vue d'une expression ultérieure et d'essais de criblage in vitro, la production à petite échelle d'anticorps monoclonaux sélectionnés de haute qualité à partir de séquences d'ADNc, et le criblage d'anticorps monoclonaux pour la liaison à une variété de protéines de pointe, y compris la cartographie des épitopes.

Les objectifs du programme GISER-Asia sont les suivants :

- a. Identification des variants de l'agent pathogène du SARS-CoV-2 et des sujets appropriés.
- b. Prélèvement d'échantillons et isolement du virus.
- c. Évaluation de l'immunité par anticorps polyclonaux induite par l'infection naturelle et par le vaccin contre les nouveaux variants.
- d. Découverte d'anticorps monoclonaux locaux.
- e. Dépistage des anticorps monoclonaux locaux.
- f. Développement de la capacité d'évaluation immunologique des variants préoccupants du SARS-CoV-2 (et éventuellement d'autres agents pathogènes supplémentaires d'importance mondiale pour la santé) via une immersion dans le projet et une formation ciblée avec des partenaires.
- g. Maintien et développement de l'expertise en virologie et en immunologie, et communication avec les décideurs politiques.

Ce que nous recherchons

1. **Critères pour l'initiative Asia PGI** : un site Asia PGI performant formalisera un plan directeur d'identification d'un agent pathogène ou d'un syndrome prioritaire pour la surveillance génomique, s'appuiera sur l'expérience de l'approvisionnement en échantillons pour la surveillance génomique du SARS-CoV-2 et sur les compétences en matière de séquençage génomique acquises pendant la pandémie, et aura accès à l'expertise d'épidémiologistes et de cliniciens ayant une connaissance approfondie de l'épidémiologie de l'agent pathogène ou du syndrome choisi. Nous donnerons la priorité au financement des laboratoires ou instituts publics qui fournissent des données de surveillance aux institutions gouvernementales afin de guider les interventions de santé publique. Les propositions doivent mentionner toute autre source de financement disponible pour les travaux proposés. Les études sur des agents pathogènes qui ne sont pas couvertes par d'autres mécanismes de financement, y compris les grands programmes internationaux, seront prioritaires. Nous encourageons également les candidats à décrire l'impact des travaux connexes en cours dans leur organisation ou sur leur site.

Toutes les propositions pour l'initiative Asia PGI doivent :

- Décrire le plan-cadre utilisé pour établir la priorité accordée à l'agent pathogène ou au syndrome choisi.
- Décrire brièvement le système de surveillance génomique du SARS-CoV-2 en place.

- Décrire comment le personnel peut immédiatement mettre à profit la technologie de séquençage génomique des agents pathogènes sur son site pour répondre à au moins un des objectifs de l'initiative Asia PGI énumérés ci-dessus.
- Décrire comment les compétences seront développées dans le séquençage de l'agent pathogène prioritaire choisi.
- Décrire la méthode de prélèvement utilisée pour obtenir les échantillons pour le séquençage génomique et comment cette méthode sera optimisée pour répondre à au moins un des objectifs énumérés ci-dessus. En outre, il convient de décrire comment les métadonnées et les données cliniques, épidémiologiques ou autres seront collectées et combinées avec les données de séquençage.
- Décrire comment les données générées par le projet seront utilisées pour guider la prise de décision en matière de santé publique dans la zone, le pays et/ou la région cible dans les meilleurs délais. Comment seront communiquées les conclusions ? Comment seront mobilisées les parties prenantes pour assurer que les conclusions seront bien prises en compte et utilisées à ces fins de santé publique ? Les données de séquençage génomique des agents pathogènes devront être partagées immédiatement avec les responsables de la santé du gouvernement local et devront être téléchargées dans un registre standard de données génétiques tel que GISAID, NCBI ou ENA.
- Expliquer comment la structure créée par le projet proposé renforcera l'approche de l'institut en matière d'utilisation de la génomique des pathogènes pour la surveillance.

2. **Critères pour le programme GIISER-Asia** : Un site GIISER performant disposera d'un accès aux capacités existantes de séquençage des agents pathogènes et à la bioinformatique, d'un accès aux collectifs ou à l'infrastructure clinique existants, et d'un accès aux laboratoires BLS3 existants et à des spécialistes en virologie et immunologie ayant une certaine expertise dans la génération de réactifs protéiques. Tous les sites ne disposeront pas de tous les éléments nécessaires, mais les groupes enthousiastes, créatifs et collaboratifs qui veulent progresser sont invités à inclure des demandes spécifiques concernant l'aide dont ils ont besoin pour y parvenir (formation, contacts, technologie, etc.).

Toutes les propositions concernant le programme GIISER-Asia doivent :

- Décrire la capacité du site à établir un lien entre le séquençage de l'agent pathogène, l'épidémiologie clinique et l'immunologie afin de générer rapidement des données de haute qualité, interprétables et riches en informations sur l'étendue de la neutralisation et sur la protection croisée concernant les variants préoccupants du SARS-CoV-2 identifiés localement.
 - Cela comprend, sans s'y limiter, la croissance des variants du virus SARS-CoV-2 dans les laboratoires de confinement BLS3 appropriés pour les essais de neutralisation de virus vivants. Exemples de résultats attendus : [Cele et al Nature 2021](#), [Moyo-Gwete et al NEJM 2021](#), [Shen et al NEJM 2021](#) et [Wibmer et al Nature Medicine 2021](#).
- Décrire comment, au cours de la première année du programme, le site GIISER va intégrer tous les tests de liaison et de neutralisation requis dans son laboratoire et va communiquer les résultats.
- Décrire comment, au cours de la deuxième année du programme, le site GIISER va communiquer ses résultats dans un délai de 1 à 2 mois suivant l'identification d'un variant d'intérêt local.
- Décrire comment, au cours de la deuxième année du programme, le site GIISER se sera doté de toutes les capacités requises pour la découverte et le dépistage des anticorps monoclonaux. (Les propositions sans visée de recherche sur les anticorps seront toujours admissibles à un financement dans le cadre de cet appel à propositions).
- Décrire comment le site va mettre à profit les compétences locales existantes, collaborer, et partager efficacement les données avec les autres sites GIISER et les réseaux internationaux.

Pour les deux objectifs, nous n'envisagerons pas de financement pour les éléments suivants :

- Le séquençage d'échantillons ou d'isolats existants ne sera pas considéré comme une réponse valable à cet appel à propositions. La proposition doit inclure un plan de surveillance génomique prospective plutôt que le simple séquençage génomique d'échantillons existants.
- La surveillance génomique dans un environnement sans expérience de la surveillance du SARS-CoV-2. Les études proposées doivent tirer parti de l'équipement et/ou des ressources humaines qui ont été mis en place pendant la pandémie de la COVID-19.
- Les sites GISER-Asia qui ne disposent pas d'une structure de surveillance génomique des agents pathogènes financée et de collectifs cliniques existants sur lesquels s'appuyer pour les études de caractérisation immunitaire.
- Les études axées sur l'immunité des cellules T et la caractérisation de la réponse immunitaire globale au SARS-CoV-2 ne relèvent pas du champ d'application de cet appel.