

Introduction

Utilisations potentielles de la génomique des agents pathogènes

Nous assistons depuis quelques années à une avancée sans précédent des technologies du séquençage du génome. Il aura fallu treize années de travail, un budget de 2,7 milliards de dollars et un Consortium international réunissant 20 universités et centres de recherche pour mener à bien le « Human Genome Project », qui s'est achevé en 2003 ; aujourd'hui, quinze ans seulement après cette première réussite, le séquençage d'un génome humain individuel ne prend plus que quelques jours, et coûte environ 1 000 dollars. Cette accélération témoigne clairement du rythme et de la portée des progrès accomplis dans le domaine des technologies de séquençage. La mise au point du séquençage à haut débit (SHD) a eu un impact considérable dans tous les domaines de la biologie, y compris bien entendu en médecine vétérinaire. La liste des espèces animales dont les génomes ont été séquencés ne cesse de croître, en même temps que s'approfondit notre connaissance des principaux traits génétiques liés à la résistance et à la sensibilité aux maladies, ce qui se traduit par des retombées concrètes sur le bien-être animal. Les travaux de séquençage des génomes d'agents pathogènes (virus, bactéries, champignons et parasites) avancent également à grands pas et nous découvrons presque quotidiennement de nouveaux agents pathogènes.

Les applications du SHD dans les études sur le génome des agents pathogènes présentent un immense intérêt dont les répercussions ont considérablement transformé le travail des chercheurs, des diagnosticiens, des responsables de la santé animale, des vétérinaires et des décideurs politiques. Il en va de même bien évidemment pour l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), dont l'un des objectifs fondamentaux est de réunir, d'analyser et de diffuser l'information scientifique. Par exemple, le résultat obtenu suite à une recherche d'informations sur les génomes des virus de l'influenza de type A (IAV) chez des espèces animales domestiques telles que les porcs, les oiseaux, les chevaux et les chiens à partir de la base de données « Influenza Virus Resource » du Center for Biotechnology Information (www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/FLU.html) restitue plus de 12 500 génomes viraux entiers. Une telle abondance de données se traduit par une amélioration continue et importante de nos connaissances sur l'épidémiologie et l'évolution de virus qui représentent une menace constante pour la santé humaine et animale. Des perspectives passionnantes se présentent ainsi à l'OIE, qui entend doter son Système mondial d'information sanitaire (WAHIS) de données sur les génomes des agents pathogènes d'intérêt vétérinaire.

À partir des informations ainsi archivées sur les séquences d'un grand nombre de génomes d'agents pathogènes affectant différentes espèces domestiques et sauvages, nous pourrions commencer à explorer les bases génétiques de la diversité des hôtes et de leur tropisme ainsi que celles de la virulence, autant de facteurs essentiels pour concevoir des stratégies de diagnostic et de contrôle des maladies infectieuses véritablement appropriées. Les possibilités offertes par la génomique des agents pathogènes étant nombreuses et variées, il est impossible d'en donner un tableau complet en un seul volume. Néanmoins, les exemples rapportés dans ce numéro de la *Revue scientifique et technique* de l'OIE axé sur les contributions de la génomique en santé animale constitueront pour de très nombreux lecteurs une excellente introduction sur le sujet.

Pour tirer le meilleur profit des avantages offerts par ces technologies, trois aspects à considérer sont absolument essentiels : *l'exactitude des données*, la possibilité d'y *accéder librement* et la *rapidité* avec laquelle elles sont rendues disponibles. Comme n'importe quelle donnée obtenue au laboratoire, les données du SHD peuvent comporter des erreurs, qui peuvent apparaître à n'importe quel moment au cours des nombreuses étapes du processus allant de la collecte des échantillons à l'assemblage des séquences ; ce sujet est examiné par Granberg et collègues dans le premier article de cet ouvrage. Toute contamination a pour effet de compromettre les flux des données du SHD ; elle peut se produire sur le terrain, dans un environnement médical ou au laboratoire, dans les séquenceurs voire même lors de la manipulation des données de séquençage. L'application systématique de procédures opérationnelles standard devrait permettre d'éviter ou de minimiser ce type de problèmes, en respectant les bonnes pratiques au laboratoire et lors des analyses bio-informatiques (voir sur ce sujet les articles de Höper et coll. et d'Orton et coll., respectivement).

Il est également primordial de pouvoir accéder librement et directement aux données organisées de séquençage. Les bases de données de séquençage, GenBank par exemple, jouent un rôle crucial pour archiver des données organisées. En outre, d'autres bases de données dédiées à des agents pathogènes, par exemple la base « Influenza Virus Resource » évoquée précédemment ou « Virus Pathogen Resource » (www.viprbrc.org) fournissent non seulement des données de séquençage, mais aussi d'autres types d'informations (en particulier sérologiques) ainsi que des outils analytiques. Afin de faciliter la diffusion des données du SHD, nombre de journaux scientifiques à fort impact et de bailleurs de fonds imposent désormais que les données de séquençage soient libres d'accès avant d'accepter un manuscrit pour publication ou de s'engager dans un projet de financement. Un autre aspect important d'un accès ouvert aux données de SHD est celui du délai de leur disponibilité, les données de séquençage devant être accessibles au public le plus rapidement possible. L'importance d'accéder aux données de séquençage au fur et à mesure qu'elles sont générées apparaît clairement en cas de foyer ou d'épidémie, comme on a pu le constater lors des récents foyers causés par les virus influenza H7N9 et Ebola. La production et la diffusion rapide d'informations sur les agents pathogènes contribuent significativement à la mise en œuvre de mesures d'intervention appropriées. Dans un futur immédiat, grâce notamment à la généralisation de séquenceurs portables, les données de SHD seront produites et rendues disponibles là où sont prodigués les soins, ce qui fournira des ressources inestimables au moment même où se déclarent les foyers.

Les vaccins et les agents antimicrobiens restent les meilleures armes dont nous disposons pour combattre les maladies infectieuses. Dans son article, Fabio Luciani résume les apports du SHD dans le domaine du développement de vaccins, tandis que Kim et collègues soulignent le rôle de la génomique dans la mise au point d'agents antimicrobiens innovants, domaine où il est particulièrement urgent de parvenir à des résultats afin de faire face à la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques. Parmi les autres thématiques abordées dans ce numéro de la *Revue*, citons les perspectives de recherche ouvertes par le SHD visant à mettre la génétique de l'hôte au service de nouvelles stratégies de lutte contre les maladies infectieuses : ainsi, Smith et collègues montrent comment la génomique animale peut servir à identifier des facteurs spécifiques de l'hôte induisant

une résistance aux infections tandis que Laurence Tiley fait le point sur les possibilités actuelles de création d'animaux transgéniques résistants aux agents pathogènes. Cowled et Wang décrivent pour leur part les apports de la génomique comparative en soulignant l'importance d'intégrer les espèces de la faune sauvage, car celles-ci constituent très souvent des réservoirs naturels pour les agents pathogènes affectant les humains et les animaux domestiques et peuvent donc apporter d'importantes informations sur les interactions entre virus et hôtes qui régissent la survenue d'une maladie.

La surveillance est nettement l'un des domaines où les contributions du SHD sont les plus fructueuses. Ainsi, Mathijs et collègues font le point sur les améliorations apportées par le SHD à la surveillance axée sur des dangers spécifiques, mais aussi à la surveillance précoce et à l'identification des agents pathogènes. Toujours dans le domaine de la surveillance, une autre application importante du SHD est la reconstitution des foyers, très utile pour comprendre la propagation des maladies infectieuses et pour concevoir des interventions adaptées. Hall et collègues expliquent comment les outils phylogénétiques appliqués aux données de séquençage permettent de déterminer qui a infecté qui tout au long des chaînes naturelles de transmission qui se déploient notamment lors d'un foyer ou d'une épidémie.

Certains articles de ce numéro de la *Revue* sont consacrés à des agents pathogènes importants au plan vétérinaire, par exemple le virus de la fièvre aphteuse, *Mycobacterium bovis* (bactérie responsable de la tuberculose chez les bovins et d'autres espèces ainsi que chez l'homme) et le coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (Cov-MERS) chez les camélidés et d'infections respiratoires zoonotiques chez l'homme, dont certaines sont mortelles.

En résumé, ce numéro de la *Revue* a pour objectif de faire brièvement le point sur les utilisations potentielles du SHD dans la recherche sur les agents pathogènes affectant les animaux. Son but est d'expliquer comment ces technologies nous ont permis de mieux comprendre certaines problématiques fondamentales liées aux maladies infectieuses et d'améliorer la conception de nos interventions afin de protéger la santé et le bien-être des animaux tout en garantissant la production d'aliments d'origine animale plus sûrs, de meilleure qualité et en quantité suffisante pour couvrir une demande toujours croissante.

Nous voudrions remercier et féliciter tous les auteurs qui ont contribué à ce numéro de la *Revue* ; sans leur disponibilité et leurs compétences, cet ouvrage n'aurait jamais vu le jour.

Pablo R. Murcia
MRC–University of Glasgow
Centre for Virus Research, 464
Bearsden Road, Glasgow G61 1QH,
Royaume-Uni

Massimo Palmarini
MRC–University of Glasgow
Centre for Virus Research, 464
Bearsden Road, Glasgow G61 1QH,
Royaume-Uni

Sándor Belák
Centre collaborateur de
l'OIE pour le Diagnostic des
maladies infectieuses en
médecine vétérinaire basé sur la
biotechnologie, Swedish University
of Agricultural Sciences (SLU-BVF),
Box 7036, 750 07, Uppsala, Suède
& National Veterinary Institute, Ulls
väg 2B, 751 89, Uppsala, Suède