



La nécessité d'une surveillance génomique liée du SRAS-CoV-2

Caroline Colijn^{1*}, David JD Earn², Jonathan Dushoff³, Nicholas H Ogden⁴, Michael Li⁵, Natalie Knox⁶, Gary Van Domselaar⁶, Kristyn Franklin⁷, Gordon Jolly⁸, Sarah P Otto⁹

Cette œuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



Résumé

La surveillance génomique au cours de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été essentielle pour repérer en temps utile les variants du virus ayant des conséquences importantes pour la santé publique, telles que les variants qui peuvent se transmettre et provoquer une maladie grave chez les personnes vaccinées ou guéries. L'émergence rapide du variant Omicron a mis en évidence la rapidité avec laquelle l'étendue d'une menace doit être évaluée. Le séquençage rapide et l'ouverture des institutions de santé publique au partage international des données de séquençage offrent une occasion sans précédent de le faire. Toutefois, l'évaluation des propriétés épidémiologiques et cliniques de tout nouveau variant reste un défi. Nous mettons ici en évidence un « groupe de quatre » sources de données clés qui peuvent aider à détecter les variants viraux qui menacent la gestion de la COVID-19 : 1) des données génétiques (séquence du virus), 2) des données épidémiologiques et géographiques, 3) des données cliniques et démographiques, et 4) des données sur la vaccination. Nous soulignons les avantages qui peuvent être obtenus en reliant les données de ces sources et en combinant les données de ces sources avec les données de séquences virales. Les défis considérables que représente la mise à disposition des données génomiques et les coupler avec les caractéristiques des virus et des patients doivent être comparés aux conséquences majeures de ne pas le faire, notamment si de nouveaux variants préoccupants apparaissent et se propagent sans être détectés et traités à temps.

Citation proposée : Colijn C, Earn DJD, Dushoff J, Ogden NH, Li M, Knox N, Van Domselaar G, Franklin K, Jolly GW, Otto SP. La nécessité d'une surveillance génomique liée du SRAS-CoV-2. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2022;48(4):147–55. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v48i04a03f>

Mots-clés : surveillance génomique, SRAS-CoV-2, variants viraux, COVID-19, épidémiologie, santé publique, partage des données

Introduction

Depuis le début de la pandémie, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) a connu de multiples évolutions qui font grandir la menace qu'il représente pour la santé publique, avec une transmissibilité plus élevée (variants Alpha, Delta, Omicron) (1–4), un échappement immunitaire partiel (variants Bêta, Omicron) (5,6) et une gravité plus importante (variants Alpha, Delta) (7–9). L'émergence et la propagation continue de nouveaux variants d'intérêt et de variants préoccupants sont susceptibles de compromettre notre capacité à gérer la pandémie de maladie à coronavirus 2019

(COVID-19), avec des conséquences coûteuses pour la santé, les systèmes de soins de santé et les économies. Le virus du SRAS-CoV-2 fait face à une sélection hétérogène : les communautés fortement vaccinées et celles qui bénéficient d'une immunité importante à la suite d'une infection antérieure

*Correspondance : ccolijn@sfu.ca



sont partiellement protégées, tandis que les communautés non vaccinées et celles dont la protection immunitaire diminue sont sensibles. Avec l'augmentation des niveaux d'immunité, la sélection devrait favoriser les variants qui échappent mieux à l'immunité induite par les vaccins ou les infections (10). Il est particulièrement crucial de savoir si un nouveau variant du virus émerge avec des mutations qui augmentent 1) la capacité à infecter des individus vaccinés ou guéris, 2) la transmissibilité du virus et 3) la gravité de la maladie. La propagation rapide du variant Omicron a entraîné la demande la plus élevée jamais enregistrée dans les hôpitaux de nombreuses régions, bien que la maladie soit moins grave en moyenne (11), ce qui souligne l'urgence de développer les méthodes et les processus de données permettant de répondre à ces questions à temps pour prendre les mesures préventives appropriées.

Il faut espérer que le SRAS-CoV-2 n'évoluera pas vers une transmissibilité plus élevée en même temps qu'une plus grande sévérité chez les personnes vaccinées ou guéries. La réponse immunitaire cellulaire est forte et complexe (12–14), et les échecs vaccinaux (*breakthrough*) ont une gravité réduite par rapport aux infections chez les personnes non vaccinées (15). Avant l'apparition d'Omicron, les réponses anticorps induites par le vaccin restaient fortes pour une variété de variants préoccupants (16,17), mais Omicron nous rappelle brutalement que des variants peuvent émerger et échapper de façon substantielle à nos réponses immunitaires (1–3,18), au moins en termes d'anticorps neutralisants (14,18–20), réduisant considérablement la protection induite par le vaccin contre l'infection (21). Il n'y a aucune garantie que les futurs variants suivront le chemin d'Omicron en termes de gravité.

Les initiatives de séquençage du virus et les systèmes de surveillance génomique connexes donnent une image à résolution élevée et en temps quasi réel de l'évolution et de la propagation du SRAS-CoV-2 ainsi que des mutations dont la fréquence augmente (22). La mise en place de systèmes de surveillance capables de détecter l'évolution des caractéristiques virales ayant un impact sur les résultats cliniques et l'efficacité des mesures de contrôle est un objectif clé des efforts de séquençage viral (23). Il est primordial d'évaluer rapidement le niveau de risque pour les efforts de contrôle en cas de nouveau variant émergent dont les répercussions sont incertaines, ce qui nécessite de multiples sources de données.

Données et liens nécessaires

Si les données génomiques seules permettent certaines déductions (e.g. cerner les cas qui sont liés et déterminer quelles mutations se produisent dans un nouveau variant), une valeur nettement supérieure peut être obtenue en combinant un «groupe de quatre» sources de données clés : données génétiques, données épidémiologiques et géographiques, données cliniques et démographiques, et données sur l'immunisation (ou le rétablissement).

Les données génétiques font référence aux attributs du virus. Nous nous sommes concentrés ici sur les données de la séquence du génome entier du SRAS-CoV-2, mais notons que les tests de réaction en chaîne par polymérase peuvent cerner des mutations ou des délétions précises sans séquençage complet du génome du virus et peuvent donc permettre une détection rapide des variants préoccupants.

Les données épidémiologiques et géographiques renvoient aux informations sur le contexte de transmission, y compris la localisation géographique et la raison du test ou du séquençage (e.g. si l'individu faisait partie d'une éclosion connue, était un voyageur, a fait l'objet d'un échantillonnage aléatoire, d'un échec vaccinal (*breakthrough*), était précédemment infecté ou a été testé pour d'autres raisons). Les données épidémiologiques comprennent également des informations sur la source et le lieu d'exposition : foyer d'infection en milieu de travail, à domicile, voyage, transmission communautaire, zoonose, travailleur de la santé, ainsi que toute autre information relative à l'enquête sur le contact (e.g. intérieur par rapport à extérieur, ventilation, milieu communautaire).

Les données cliniques et démographiques font référence aux attributs des personnes infectées par le SRAS-CoV-2, y compris les traitements administrés, les résultats (e.g. les symptômes, la gravité) et les aspects démographiques (e.g. l'âge, les comorbidités, les risques d'exposition).

Les données relatives à la vaccination (ou au rétablissement) font référence aux attributs d'une infection ou d'une vaccination antérieure à la COVID-19, notamment le(s) type(s) de vaccin, le nombre de doses et les dates des doses.

Ces données sont généralement recueillies par différentes parties d'un système de santé à différents moments et sont utilisées à des fins diverses, ce qui crée des difficultés pour le couplage des données. Les établissements médicaux gèrent l'évolution clinique de la maladie, la recherche des contacts et d'autres données sur les cas sont recueillies par les équipes épidémiologiques de la santé publique, le statut vaccinal peut figurer dans les dossiers médicaux ou n'être connu que de l'individu, tandis que les informations sur les séquences sont souvent recueillies dans des centres de séquençage spécialisés. En cours de route, des informations peuvent se perdre ou rester déconnectées. Les juridictions diffèrent quant à la mesure dans laquelle il est possible d'établir des liens entre ces données. Toutefois, la mise en relation de ces quatre sources de données est le moyen le plus prometteur de détecter rapidement les variants susceptibles de passer outre les mesures de confinement de la pandémie.

Occasions relatives aux données partielles

Il est essentiel de comprendre l'efficacité du vaccin par rapport à une variété de résultats (infection, symptômes, hospitalisation, décès), ainsi que la transmissibilité intrinsèque et la gravité chez les personnes vaccinées et non vaccinées. Ces caractéristiques



peuvent évoluer rapidement à mesure que de nouveaux variants apparaissent et se propagent. Les liens avec les données génétiques permettent d'attribuer la transmissibilité, la gravité et l'efficacité des vaccins aux types de virus, et fournissent ainsi une meilleure base pour projeter les infections et la charge des soins de santé dans le contexte de la vaccination. L'évolution virale entraîne également un changement continu dans la classification d'un virus, car les noms ne sont donnés que lorsqu'un variant s'est répandu et est devenu suffisamment distinct (e.g. par *Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak Lineages*) (24). Par conséquent, les données sur les cas avec les informations de lignage y étant liées doivent être mises à jour lorsque notre système de classification change, et cela n'est possible que si les liens avec les données de séquence, par opposition aux noms de lignage, sont maintenus.

Avec seulement des séquences virales et des dates d'échantillonnage, il est possible de cerner de nouveaux variants inhabituels, des salves de mutations, des lignées de « mutateurs » qui évoluent plus rapidement que prévu (25,26) ou des changements génétiques qui se propagent plus rapidement que prévu. Toutefois, une croissance rapide est difficile à interpréter. La croissance rapide pourrait être due aux caractéristiques virales, aux fluctuations épidémiologiques, aux introductions associées aux voyages ou aux artefacts d'échantillonnage (26). Par exemple, le profil mutationnel du variant Omicron a suscité des inquiétudes, car il comprend à la fois de nouvelles mutations et un certain nombre de mutations déjà observées dans d'autres variants préoccupants, y compris des mutations connues pour permettre au virus d'échapper aux anticorps neutralisants (27). Grâce à son système de surveillance génétique, le ministère de la Santé d'Afrique du Sud a tiré la sonnette d'alarme au sujet d'Omicron (B.1.1.529; 25 novembre 2021) après avoir détecté le nouveau sous-variant et constaté sa propagation rapide en quelques semaines (première collecte le 11 novembre 2021). Les chercheurs ont remarqué des questions clés en suspens concernant l'effet de l'Omicron sur la transmissibilité, l'efficacité des vaccins et la gravité de la maladie, qui ne peuvent être déterminées à partir des seules données sur le nombre de séquences Omicron détectées (28).

Les domaines de la phylogéographie et de la phylodynamique ont permis d'utiliser les données sur les séquences virales pour déduire les mouvements géographiques des virus (24,25), identifier les facteurs de transmission dans les régions géographiques (29), estimer le nombre réel de reproductions dans le temps (30,31) et relier les séquences virales aux modèles épidémiologiques pour une série d'applications (32,33). Toutefois, il existe des limites. Les analyses phylogéographiques sont affectées par les différences géographiques tant au niveau des taux d'échantillonnage que des stratégies. Les estimations phylodynamiques des nombres de reproductions dans le temps ont tendance à être rétrospectives, s'appliquent à de grandes populations de virus à l'échelle nationale ou internationale, présentent des degrés élevés d'incertitude et ne sont souvent

pas immédiatement exploitables dans des lieux plus petits, là où les unités de santé publique doivent agir. La combinaison des données de séquence avec les trois autres groupes de données offre davantage de possibilités d'utiliser les séquences de virus pour comprendre la transmission, la gravité et l'immunité. Cette combinaison ne nécessite pas nécessairement des données liées à l'échelle individuelle. On pourrait faire beaucoup avec des données dépersonnalisées et même des données rapportées pour de petits groupes plutôt que des individus. Même la désagrégation des résultats par statut de variants préoccupants aurait une très grande valeur, comme cela a été noté récemment pour Omicron (34).

Si le contexte épidémiologique est connu, il est possible de distinguer l'émergence d'un variant à taux de croissance élevé d'une croissance due à des « effets fondateurs » fortuits (e.g. des événements de supercontamination, des rassemblements sociaux parmi des personnes non vaccinées, des introductions par rapport à la transmission dans des établissements de soins ou un échantillonnage accru en raison d'une éclosion particulière) (35,36). En faisant cette distinction, on augmente la fiabilité de l'inférence et sa valeur pour la recherche et la santé publique (36,37). Par exemple, Volz et al. ont combiné les données de séquençage et de test de réaction en chaîne par polymérase avec la raison du séquençage (échantillons communautaires) et la géographie pour estimer la transmissibilité du variant Alpha B.1.1.7 (1). Les séquences virales peuvent également être liées à l'historique des voyages afin de surveiller la propagation des variants émergents et documenter les mesures de santé publique visant à limiter les importations (24,38,39).

Dans les éclosions à échantillonnage dense, l'établissement d'un lien entre les séquences virales et l'épidémiologie peut fournir des informations d'intérêt immédiat pour la prévention des infections, en particulier lorsque l'analyse peut être effectuée en temps réel. Lucey et al. ont utilisé les données de la séquence du génome entier pour déterminer les événements de transmission non détectés auparavant dans les infections nosocomiales. Ils ont trouvé des preuves que la transmission se faisait à partir de travailleurs de la santé symptomatiques et asymptomatiques, et qu'elle se produisait de manière disproportionnée chez les patients qui nécessitaient des niveaux élevés de soins infirmiers, ce qui permet d'améliorer les outils de prévention (40). Dans le cadre d'une étude d'épidémiologie génomique en temps réel menée en Australie, le séquençage lié aux données épidémiologiques a permis d'indiquer la source probable de l'infection et de déterminer des liens précédemment inconnus entre les institutions (37,41). L'établissement d'un lien entre les séquences virales et des données supplémentaires sur l'hôte et l'épidémiologie, comme le lieu d'exposition, permettrait également de détecter les mutations qui confèrent au virus un avantage précis au contexte, comme une transmission plus efficace à l'extérieur ou parmi des groupes d'âge précis.



La mise en relation des données de séquences virales avec les données de l'hôte sur l'âge, le sexe, la race, la profession, le type de logement, les comorbidités et d'autres données cliniques et démographiques permet de préciser les facteurs du virus et de l'hôte qui contribuent à la gravité de la maladie. Par exemple, Bager *et al.* ont utilisé des données liées pour les séquences virales, les résultats des hospitalisations et un grand nombre de covariables de l'hôte pour démontrer un rapport de risque rajusté d'hospitalisation plus élevé pour le variant Alpha (42). De même, Fisman et Tuite ont estimé l'augmentation du risque d'hospitalisation, d'admission dans une unité de soins intensifs et de décès que présentent les variants contenant N501Y et le variant Delta (43). Une résolution plus poussée pourrait être obtenue avec la séquence du génome entier à la place des données de dépistage des variants préoccupants.

Il est essentiel de relier les données sur la vaccination et les séquences pour déterminer si les nouveaux types et variants émergents réduisent l'efficacité du vaccin et dans quelle mesure. Par exemple, Skowronski *et al.* ont établi un lien entre le typage des variants préoccupants, le statut vaccinal et les informations sur les tests pour montrer qu'une dose de vaccin d'acide ribonucléique messager (ARNm) avait une efficacité similaire contre les variants Alpha et Gamma et le variant non préoccupant SRAS-CoV-2 (44). L'examen d'agrégats spatio-temporels ou d'ensembles de séquences virales étroitement liées, ainsi que du statut vaccinal, nous renseigne sur la transmission potentielle. Si un groupe se compose principalement de personnes vaccinées, cela suggère une transmission considérable parmi ces personnes. Cependant, si les échecs vaccinaux (*breakthrough*) sont séquencés de manière préférentielle, un groupe apparent de cas de ces échecs pourrait ne pas inclure de nombreuses personnes non vaccinées qui ont constitué la majeure partie de la transmission. Pour les distinguer, il faut relier les séquences, le statut vaccinal et la raison du séquençage, qui peut inclure la recherche de contacts ou des informations sur le ménage.

L'ensemble des quatre groupes est nécessaire pour déterminer si un variant du virus peut être transmis par des personnes vaccinées et provoquer une maladie grave parmi elles : les données de séquence peuvent nous dire s'il s'agit d'un nouveau variant, les données épidémiologiques et les données de vaccination peuvent nous dire s'il est transmis parmi les personnes vaccinées, et les données cliniques indiqueront s'il provoque une maladie grave. Sans ces quatre groupes liés entre eux, partagés suffisamment rapidement et sur une zone assez large pour avoir une forte puissance statistique, il y aura des lacunes qui affaibliront considérablement notre capacité à surveiller l'évolution du phénotype du virus. Des données à petite échelle, mais agrégées et dépersonnalisées, peuvent suffire pour des alertes précoces et contribuer à dissiper les inquiétudes concernant la confidentialité.

Communication des données et puissance statistique

De nombreuses juridictions peuvent recueillir des séquences de virus et des données cliniques, épidémiologiques et d'immunisation, mais ne permettent pas de les relier entre elles en raison d'obstacles structurels ou autres. Cependant, même lorsque l'analyse conjointe de ces données est possible en temps opportun, il existe le défi supplémentaire qu'un variant ou un type émergent est nécessairement rare lorsqu'il apparaît pour la première fois. La communication des données entre les juridictions permet d'améliorer considérablement la puissance statistique en augmentant la quantité totale de données disponibles. Les délais de transmission des données constituent un problème supplémentaire. Même pour les pays qui partagent les données génomiques du virus par le biais de la base de données de la *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (Initiative mondiale sur la communication de toutes les données relatives à l'influenza), les délais peuvent atteindre plusieurs mois (45). Ces délais importants entravent les efforts internationaux visant à suivre les variants et leurs mutations, à déterminer lesquels augmentent en fréquence et à quel endroit, à suivre les conséquences épidémiologiques et biologiques des variants et à élaborer une politique de santé publique efficace (45). En outre, même lorsque les séquences sont transmises en temps utile à la base de données de la *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*, elles ne sont généralement pas communiquées avec les données épidémiologiques, cliniques, démographiques et d'immunisation. En effet, les obstacles à la communication des données de santé publique sont nombreux : van Panhuis *et al.* ont décrit des obstacles techniques, motivationnels, économiques, politiques, juridiques et éthiques (46). Nombre d'entre eux sont d'une pertinence quotidienne dans la pandémie de COVID-19.

Le respect des échéanciers est important

Pour qu'il ait des actions pratiques immédiates, ces couplages de données et ces analyses doivent être réalisés dans les plus brefs délais. Plus tôt un nouveau variant préoccupant peut être caractérisé, plus tôt les décideurs sont avertis du risque. Pour comprendre la propagation d'un variant préoccupant, il faut une solide surveillance génomique en temps réel avec un échantillonnage qui reflète la transmission communautaire ainsi que des rapports réguliers sur la composition de la population virale.

La mise en place d'une surveillance en temps opportun des variants préoccupants émergents pose des défis importants, qui diffèrent selon que l'on s'inquiète d'une augmentation de la gravité, de l'échappement immunitaire, de la transmissibilité ou d'une combinaison de ces éléments. Il faut de nombreuses infections avant de pouvoir estimer une différence de sévérité, mais les changements de sévérité détermineront l'impact sur la charge des soins de santé. Cependant, seule une minorité d'individus est atteinte d'une maladie grave, et il existe des délais inhérents entre l'infection et les résultats éventuels.



Lorsque les risques liés aux besoins en matière d'hospitalisation et de soins aigus pourront être estimés, plusieurs centaines ou milliers d'infections auront eu lieu. Pour stratifier les estimations de la gravité en fonction des facteurs viraux, il faut encore plus de dossiers hospitaliers et donc plus d'infections (potentiellement des milliers). Ce problème peut être légèrement amélioré en se concentrant sur des mesures avec des décalages temporels minimes (e.g. les admissions à l'hôpital plutôt que l'occupation) et avec des rapports en temps opportun.

Les différences de transmissibilité sont susceptibles d'apparaître plus tôt que les différences de gravité, car la transmission se produit pour toutes les infections (alors que les conséquences graves se produisent pour une petite minorité). En effet, avec les variants Alpha et Delta, les augmentations de la transmissibilité ont été détectées bien avant les augmentations de la sévérité (1,7). Les différences dans l'échappement immunitaire peuvent être ou non apparentes peu de temps après l'apparition des variants pertinents, selon le système de surveillance génomique (e.g. la priorité accordée aux infections dues à un échec vaccinal, l'étendue de la surveillance) et selon que le nouveau type provoque ou non une maladie grave chez les personnes vaccinées.

Un système de surveillance efficace nécessite également d'associer une détection rapide à une action rapide. Les responsables de la santé publique et les décideurs doivent déterminer quand prendre des mesures face à l'incertitude inhérente aux évaluations précoce des variants susceptibles d'accroître la transmission, la gravité ou l'échappement immunitaire. Les actions localisées précoces qui empêchent un variant préoccupant de se propager à grande échelle, bien que coûteuses à court terme, réduisent le risque de défis prolongés et globaux pour un contrôle efficace de la COVID-19.

Discussion

Une surveillance précise et en temps opportun nécessite une série d'expertises couvrant l'épidémiologie des maladies infectieuses, les statistiques, l'évolution des virus, la génomique et la santé publique. Les avantages ne proviennent pas seulement de la combinaison des données, mais aussi de la réalisation d'analyses conjointes, réunissant un éventail suffisant d'expertise pour augmenter les chances de détection précoce d'une menace émergente. De nombreuses approches standard utilisées pour estimer la transmissibilité, l'efficacité des vaccins et la gravité (e.g. les taux d'attaque, les modèles d'étude à test négatif) ne sont possibles qu'une fois la transmission communautaire bien établie. La conception de systèmes permettant d'avertir d'une éventuelle augmentation de la transmission, de l'échappement immunitaire et de la gravité alors que les cas sont encore peu nombreux nécessite l'intégration de nombreuses sources d'information et d'expertise ainsi que la conception et l'utilisation de méthodes analytiques conçues pour combiner ces flux de données. En outre, les progrès

accomplis dans la mise en place d'une surveillance conjointe du SRAS-CoV-2 devraient profiter à la surveillance d'autres agents pathogènes respiratoires, notamment les nouveaux virus zoonotiques émergents et les agents pathogènes à forte charge de morbidité tels que la grippe et le virus respiratoire syncytial. Les progrès de la technologie de séquençage permettent également de séquencer de multiples agents pathogènes viraux prélevés sur des patients ou dans l'environnement, ce qui améliore la capacité à réagir rapidement à tout nouveau virus émergent (47).

Il existe des précédents de systèmes de surveillance solides basés sur la génomique et reliés aux données cliniques et épidémiologiques. PulseNet Canada (48) est un réseau électronique virtuel qui assure une surveillance systémique des maladies entériques et veille à ce que les génomes des bactéries responsables soient rapidement séquencés. La présence de groupes de cas déclenche des enquêtes coordonnées sur les agrégats spatio-temporels, dans le cadre desquelles des données sont collectées et reliées à des séquences afin d'évaluer l'étendue totale de l'élosion et d'en déterminer la source. Pour la surveillance du SRAS-CoV-2, le Réseau canadien de génomique COVID-19 (16) vise à établir un séquençage à grande échelle du virus et de l'hôte à l'échelle nationale pour éclairer la prise de décision et suivre l'évolution et la propagation du virus. Ces plateformes nationales peuvent permettre la mise en relation des données, soit avec un accès public, soit avec un accès privilégié accordé aux chercheurs agréés. Bien que, jusqu'à présent, au Canada, ces objectifs aient été entravés en partie en raison de l'accès limité ou retardé aux séquences de virus et de l'établissement limité de liens.

Tout au long de la pandémie de SRAS-CoV-2, le Royaume-Uni a été le chef de file mondial en matière de couplage de données, d'analyses et de communication publique dans ses efforts pour comprendre l'évolution du SRAS-CoV-2 et son impact sur la santé publique. Le *COVID-19 UK Genomics Consortium* (49) effectue et coordonne le séquençage, avec plus de 1,5 million de génomes viraux accessibles au public depuis le 17 février 2022 (50). Les séquences sont liées à des informations cliniques et épidémiologiques et sont stockées en toute sécurité. Les agences de santé publique utilisent des données génomiques liées à des données cliniques, démographiques et épidémiologiques dans le cadre de la réponse de santé publique et peuvent fournir des informations sur la COVID-19 anonymisées sur les patients dans l'infrastructure nuagique dans la base de données *Microbial Bioinformatics* (CLIMB-COVID-19) (51). Des systèmes sont en place pour permettre aux chercheurs d'accéder aux données.

Une récente séance d'information (*SARS-CoV-2 VOC and variants under investigation in England: technical briefing 36*) de la *UK Health Security Agency* (21) fournit un excellent exemple de l'impact de la recherche rendue possible par le couplage des données au Royaume-Uni. Ce rapport résume la recherche reliant *Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak* aux



données de recherche des contacts, permettant de découvrir que la sous-lignée BA.2 d'Omicron a des intervalles de série plus courts que la sous-lignée BA.1, ce qui a un impact sur l'interprétation de la sélection (le taux de propagation plus élevé est en partie dû à une transmission plus rapide plutôt qu'à une transmission globale plus importante). L'établissement d'un lien avec les données sur la vaccination, les profils d'âge et la gravité de la maladie a permis d'estimer la protection contre les maladies graves et la charge probable des soins de santé liée au BA.2. La caractérisation de la montée en puissance de BA.2 par séquençage et criblage a permis d'estimer son taux de propagation, ce qui est nécessaire pour projeter la charge future de l'infection et de la maladie. Le rapport est le fruit de la collaboration d'équipes qui combinent leur expertise en génomique, en surveillance des éclosions, en recherche des contacts, en épidémiologie et en analyse des données, en reliant et en analysant les données émergentes dans des délais très rapides, au bénéfice de la communauté mondiale.

Au-delà des analyses à l'échelle nationale, la mise en relation des données à l'échelle locale peut fournir des informations importantes sur les voies de transmission et les risques d'éclosion. Par exemple, les outils liés à l'épidémiologie génomique ont été utilisés pour examiner la transmission à l'échelle des éclosions (52–56). En mettant en relation les séquences, les résultats cliniques, les données épidémiologiques et le statut vaccinal, ces analyses locales peuvent alerter la santé publique de l'émergence d'un agrégat spatio-temporel préoccupant. S'il y avait un agrégat croissant avec une transmission parmi les individus vaccinés et une sévérité élevée, cela pourrait être détecté rapidement. Les analyses à l'échelle nationale et locale nécessitent la mise en relation de systèmes de données disparates par le biais d'identifiants uniques, une collaboration entre plusieurs disciplines et un processus permettant aux chercheurs d'accéder aux données liées pour élaborer et valider des méthodes.

Conclusion

Le virus du SRAS-CoV-2 va continuer à évoluer. Nous ne pouvons pas prédire où les nouveaux variants préoccupants apparaîtront ni compter sur leur détection précoce dans les endroits où la surveillance génomique est forte. Plus nous mettrons en place des systèmes de surveillance solides dans le monde entier, avec des données et des liens de qualité élevée, plus nous serons en mesure de détecter rapidement les nouveaux variants et d'agir en conséquence. De nombreux pays riches ont des taux de vaccination élevés, ce qui entraîne la sélection de variants ayant la capacité de se transmettre parmi les individus vaccinés. Avec les nombreux voyages internationaux, les variants émergents pourront migrer rapidement dans le monde entier, et ceux qui échappent à l'immunité ne seront pas aussi touchés par les exigences en matière de vaccination. Dans le pire des cas, l'évolution virale pourrait compromettre la capacité de la vaccination d'atténuer la pandémie, même dans les pays qui

n'ont pas encore atteint des taux de vaccination élevés. Les pays qui disposent des ressources nécessaires pour réaliser des volumes importants de séquençage et mettre en place des programmes de surveillance étroitement liés sont également ceux qui ont le plus bénéficié de programmes de vaccination précoces et étendus. Il est important de développer et de soutenir une surveillance génomique solide permettant de suivre les phénotypes du virus afin de garantir que les vaccins restent efficaces pour le reste du monde.

Déclaration des auteurs

C. C. — A conçu le projet, a dirigé les discussions avec tous les auteurs, a rédigé la première ébauche
S. O. — Revue de la littérature
N. O. — Revue de la littérature
G. J. — Revue de la littérature
G. v. D. — Revue de la littérature

Tous les auteurs ont procédé à la révision et à l'édition des textes. Tous les auteurs ont contribué au texte et approuvé le manuscrit final.

Intérêts concurrents

Aucun.

Remerciements

Aucun.

Financement

Nous tenons à remercier le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie pour son soutien financier (CANMOD; RGPIN/06624-2019). D. J. D. E. et J. D. remerkient l'Institut M. G. DeGroote pour la recherche sur les maladies infectieuses (IIDR) de l'Université McMaster pour son soutien. S. O. est soutenu par le CRSNG RGPIN-2016-03711. Les commanditaires des sources de financement n'ont pas été impliqués dans ce travail.

Références

- Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera G, O'Toole Á, Amato R, Ragonnet-Cronin M, Harrison I, Jackson B, Ariani CV, Boyd O, Loman NJ, McCrone JT, Gonçalves S, Jorgensen D, Myers R, Hill V, Jackson DK, Gaythorpe K, Groves N, Sillitoe J, Kwiatkowski DP, Flaxman S, Ratmann O, Bhatt S, Hopkins S, Gandy A, Rambaut A, Ferguson NM; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* 2021;593(7858):266–9. DOI [PubMed](#)



2. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 23. London (UK): Public Health England; 2021. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1018547/Technical_Briefing_23_21_09_16.pdf
3. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, Pearson CA, Russell TW, Tully DC, Washburne AD, Wenseleers T, Gimma A, Waites W, Wong KL, van Zandvoort K, Silverman JD, Diaz-Ordaz K, Keogh R, Eggo RM, Funk S, Jit M, Atkins KE, Edmunds WJ; CMMID COVID-19 Working Group; COVID-19 Genomics United Kingdom (COG-UK) Consortium. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021;372(6538):eabg3055. [DOI](#) [PubMed](#)
4. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med* 2021;28(7):taab124. [DOI](#)
5. Lefèvre B, Tondeur L, Madec Y, Grant R, Lina B, van der Werf S, Rabaud C, Fontanet A. Beta SARS-CoV-2 variant and BNT162b2 vaccine effectiveness in long-term care facilities in France. *Lancet Healthy Longev* 2021;2(11):e685–7. [DOI](#) [PubMed](#)
6. Centre de collaboration nationale des maladies infectieuses. Les variants préoccupants de la COVID 19 au Canada. Winnipeg (MB) : CCNMI; 2022 (accédé 2022-02-18). <https://ccnmi.ca/variants-preoccupants-de-la-covid-19-au-canada/>
7. Scientific Advisory Group for Emergencies. NERVTAG: Note on B.1.1.7 severity, 20 January 2021. Government of the United Kingdom; (modifié 2021-02-12; accédé 2021-10-12). <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-note-on-b117-severity-20-january-2021>
8. Frampton D, Rampling T, Cross A, Bailey H, Heaney J, Byott M, Scott R, Sconza R, Price J, Margaritis M, Bergstrom M, Spyer MJ, Miralhes PB, Grant P, Kirk S, Valerio C, Mangera Z, Prabhahar T, Moreno-Cuesta J, Arulkumaran N, Singer M, Shin GY, Sanchez E, Paraskevopoulou SM, Pillay D, McKendry RA, Mifenderesky M, Houlihan CF, Nastouli E. Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(9):1246–56. [DOI](#) [PubMed](#)
9. Fisman DN, Tuite AR. Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *CMAJ* 2021;193(42):E1619–25. [DOI](#) [PubMed](#)
10. Otto SP, Day T, Arino J, Colijn C, Dushoff J, Li M, Mechai S, Van Domselaar G, Wu J, Earn DJ, Ogden NH. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Curr Biol* 2021;31(14):R918–29. [DOI](#) [PubMed](#)
11. Ulloa AC, Buchan SA, Daneman N, Brown KA. Early estimates of SARS-CoV-2 Omicron variant severity based on a matched cohort study, Ontario, Canada. *medRxiv* 2021.12.24.21268382. [DOI](#)
12. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CY, Hafezi M, Chia A, Chng MH, Lin M, Tan N, Linster M, Chia WN, Chen MI, Wang LF, Ooi EE, Kalimuddin S, Tambayah PA, Low JG, Tan YJ, Bertoletti A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020;584(7821):457–62. [DOI](#) [PubMed](#)
13. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, Rawlings SA, Sutherland A, Premkumar L, Jadi RS, Marrama D, de Silva AM, Frazier A, Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020;181(7):1489–1501.e15. [DOI](#) [PubMed](#)
14. Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GB, Colpitts T, Bennett H, Boyoglu-Barnum S, Shi W, Moliva JI, Sullivan NJ, Graham BS, Carfi A, Corbett KS, Seder RA, Edwards DK. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;384(15):1468–70. [DOI](#) [PubMed](#)
15. Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte JM, Mak TM, Cui L, Kalimuddin S, Chia WN, Tan CW, Chai LY, Tan SY, Zheng S, Lin RTP, Wang L, Leo YS, Lee VJ, Lye DC, Young BE. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2021;S1198-743X(21)00638-8. [DOI](#)
16. Skelly DT, Harding AC, Gilbert-Jaramillo J, Knight ML, Longet S, Brown A, Adele S, Adland E, Brown H; Medawar laboratory Team, Tipton T, Stafford L, Johnson SA, Amini A; OPTIC Clinical Group, Tan TK, Schimanski L, Huang K-YA, Rijal P; PITCH Study Group, CMORE/PHOSP-C Group, Frater J, Goulder P, Conion CP, Jeffery K, Dold C, Pollard AJ, Sigal A, de Oliveira T, Townsend AR, Klenerman P, Dunachie SJ, Barnes E, Carroll MW, James WS. Two doses of SARS-CoV-2 vaccination induce more robust immune responses to emerging SARS-CoV2 variants of concern than does natural infection. *Research Square*. 2021. <https://www.researchsquare.com/article/rs-226857/latest>
17. Tarke A, Sidney J, Methot N, Zhang Y, Dan JM, Goodwin B, Rubiro P, Sutherland A, da Silva Antunes R, Frazier A, Rawlings SA, Smith DM, Peters B, Scheuermann RH, Weiskopf D, Crotty S, Grifoni A, Sette A. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. *bioRxiv* 2021.02.27.433180. [DOI](#)
18. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DD, Mishra S, Crispim MA, Sales FC, Hawryluk I, McCrone JT, Hulswit RJ, Franco LA, Ramundo MS, de Jesus JG, Andrade PS, Coletti TM, Ferreira GM, Silva CA, Manuli ER, Pereira RH, Peixoto PS, Kraemer MU, Gaburo N Jr, Camilo CD, Hoeltgebaum H, Souza WM, Rocha EC, de Souza LM, de Pinho MC, Araujo LJ, Malta FS, de Lima AB, Silva JD, Zauli DA, Ferreira AC, Schnekenberg RP, Laydon DJ, Walker PG, Schlüter HM, Dos Santos AL, Vidal MS, Del Caro VS, Filho RM, Dos Santos HM, Aguiar RS, Proença-Modena JL, Nelson B, Hay JA, Monod M, Miscuridou X, Coupland H, Sonabend R, Vollmer M, Gandy A, Prete CA Jr, Nascimento VH, Suchard MA, Bowden TA, Pond SL, Wu CH, Ratmann O, Ferguson NM, Dye C, Loman NJ, Lemey P, Rambaut A, Fraiji NA, Carvalho MD, Pybus OG, Flaxman S, Bhatt S, Sabino EC. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* 2021;372(6544):815–21. [DOI](#) [PubMed](#)
19. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med* 2021;385(2):187–9. [DOI](#) [PubMed](#)
20. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, Stowe J, Tessier E, Groves N, Dabrerla G, Myers R, Campbell CN, Amirthalingam G, Edmunds M, Zambon M, Brown KE, Hopkins S, Chand M, Ramsay M. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* 2021;385(7):585–94. [DOI](#) [PubMed](#)



21. UK Health Security Agency. Investigation of SARS-CoV-2 variants: technical briefings. London (UK): Government of the United Kingdom; 2021 (accédé 2022-02-17). <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-sars-cov-2-variants-technical-briefings>
22. Robshaw JD, Alter SM, Solano JJ, Shih RD, DeMets DL, Maki DG, Hennekens CH. Genomic surveillance to combat COVID-19: challenges and opportunities. *Lancet Microbe* 2021;2(9):e481–4. [DOI](#) [PubMed](#)
23. Genome Canada. CanCOGeN VirusSeq. Ottawa (ON): Genome Canada; 2022 (accédé 2021-07-28). <https://www.genomecanada.ca/en/cancogen/cancogen-virusseq>
24. Lemey P, Rambaut A, Bedford T, Faria N, Bielejec F, Baele G, Russell CA, Smith DJ, Pybus OG, Brockmann D, Suchard MA. Unifying viral genetics and human transportation data to predict the global transmission dynamics of human influenza H3N2. *PLoS Pathog* 2014;10(2):e1003932. [DOI](#) [PubMed](#)
25. McLaughlin A, Montoya V, Miller RL, Mordecai GJ, Worobey M, Poon AFY, Joy JB. Early and ongoing importations of SARS-CoV-2 in Canada. *medRxiv* 2021.04.09.21255131. [DOI](#)
26. Campbell F, Archer B, Laurenson-Schafer H, Jinnai Y, Konings F, Batra N, Pavlin B, Vandemaele K, Van Kerkhove MD, Jombart T, Morgan O, le Polain de Waroux O. Increased transmissibility and global spread of SARS-CoV-2 variants of concern as at June 2021. *Euro Surveill* 2021;26(24):2100509. [DOI](#) [PubMed](#)
27. Cao Y, Wang J, Jian F, Xiao T, Song W, Yisimayi A, Huang W, Li Q, Wang P, An R, Wang J, Wang Y, Niu X, Yang S, Liang H, Sun H, Li T, Yu Y, Cui Q, Liu S, Yang X, Du S, Zhang Z, Hao X, Shao F, Jin R, Wang X, Xiao J, Wang Y, Xie XS. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature* 2022;602(7898):657–63. [DOI](#) [PubMed](#)
28. News24Video. Urgent briefing on latest developments around the Covid-19 vaccination programme. YouTube; 25 Nov 2021. <https://www.youtube.com/watch?v=Vh4XMueP1zQ>
29. Dudas G, Carvalho LM, Bedford T, Tatem AJ, Baele G, Faria NR, Park DJ, Ladner JT, Arias A, Asogun D, Bielejec F, Caddy SL, Cotten M, D'Ambroio J, Dellicour S, Di Caro A, Diclaro JW, Duraffour S, Elmore MJ, Fakoli LS, Faye O, Gilbert ML, Gevao SM, Gire S, Gladden-Young A, Gnirke A, Goba A, Grant DS, Haagmans BL, Hiscox JA, Jah U, Kugelman JR, Liu D, Lu J, Malboeuf CM, Mate S, Matthews DA, Matranga CB, Meredith LW, Qu J, Quick J, Pas SD, Phan MV, Pollakis G, Reusken CB, Sanchez-Lockhart M, Schaffner SF, Schieffelin JS, Sealton RS, Simon-Loriere E, Smits SL, Stoecker K, Thorne L, Tobin EA, Vandi MA, Watson SJ, West K, Whitmer S, Wiley MR, Winnicki SM, Wohl S, Wölfel R, Yozwiak NL, Andersen KG, Blyden SO, Bolay F, Carroll MW, Dahn B, Diallo B, Formenty P, Fraser C, Gao GF, Garry RF, Goodfellow I, Günther S, Happi CT, Holmes EC, Kargbo B, Keïta S, Kellam P, Koopmans MP, Kuhn JH, Loman NJ, Magassouba N, Naidoo D, Nichol ST, Nyenswah T, Palacios G, Pybus OG, Sabeti PC, Sall A, Ströher U, Wurie I, Suchard MA, Lemey P, Rambaut A. Virus genomes reveal factors that spread and sustained the Ebola epidemic. *Nature* 2017;544(7650):309–15. [DOI](#) [PubMed](#)
30. Stadler T, Kühnert D, Bonhoeffer S, Drummond AJ. Birth-death skyline plot reveals temporal changes of epidemic spread in HIV and hepatitis C virus (HCV). *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(1):228–33. [DOI](#) [PubMed](#)
31. Stadler T, Bonhoeffer S. Uncovering epidemiological dynamics in heterogeneous host populations using phylogenetic methods. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2013;368(1614):20120198. [DOI](#) [PubMed](#)
32. Volz EM, Siveroni I. Bayesian phylodynamic inference with complex models. *PLOS Comput Biol* 2018;14(11):e1006546. [DOI](#) [PubMed](#)
33. Ratmann O, Hodcroft EB, Pickles M, Cori A, Hall M, Lycett S, Colijn C, Dearlove B, Didelot X, Frost S, Hossain AS, Joy JB, Kendall M, Kühnert D, Leventhal GE, Liang R, Pizzatella G, Poon AF, Rasmussen DA, Stadler T, Volz E, Weis C, Leigh Brown AJ, Fraser C; PANGEA-HIV Consortium. Phylogenetic Tools for Generalized HIV-1 Epidemics: Findings from the PANGEA-HIV Methods Comparison. *Mol Biol Evol* 2017;34(1):185–203. [DOI](#) [PubMed](#)
34. Scott L, Hsiao NY, Moyo S, Singh L, Tegally H, Dor G, Maes P, Pybus OG, Kraemer MU, Semenova E, Bhatt S, Flaxman S, Faria NR, de Oliveira T. Track Omicron's spread with molecular data. *Science* 2021;374(6574):1454–5. [DOI](#) [PubMed](#)
35. Hamilton WL, Tonkin-Hill G, Smith ER, Aggarwal D, Houldcroft CJ, Warne B, Meredith LW, Hosmillo M, Jahun AS, Curran MD, Parmar S, Caller LG, Caddy SL, Khokhar FA, Yakovleva A, Hall G, Feltwell T, Pinckert ML, Georgana I, Chaudhry Y, Brown CS, Gonçalves S, Amato R, Harrison EM, Brown NM, Beale MA, Spencer Chapman M, Jackson DK, Johnston I, Alderton A, Sillitoe J, Langford C, Dougan G, Peacock SJ, Kwiatski DP, Goodfellow IG, Tork ME; COVID-19 Genomics Consortium UK. Genomic epidemiology of COVID-19 in care homes in the east of England. *eLife* 2021;10:e64618. [DOI](#) [PubMed](#)
36. Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, Houldcroft CJ, Hosmillo M, Jahun AS, Curran MD, Parmar S, Caller LG, Caddy SL, Khokhar FA, Yakovleva A, Hall G, Feltwell T, Forrest S, Sridhar S, Weekes MP, Baker S, Brown N, Moore E, Popay A, Roddick I, Reacher M, Gouliouris T, Peacock SJ, Dougan G, Török ME, Goodfellow I. Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(11):1263–72. [DOI](#) [PubMed](#)
37. Seemann T, Lane CR, Sherry NL, Duchene S, Gonçalves da Silva A, Caly L, Sait M, Ballard SA, Horan K, Schultz MB, Hoang T, Easton M, Dougall S, Stinear TP, Druce J, Catton M, Sutton B, van Diemen A, Alpren C, Williamson DA, Howden BP. Tracking the COVID-19 pandemic in Australia using genomics. *Nat Commun* 2020;11(1):4376. [DOI](#) [PubMed](#)
38. Santé Canada. Stratégies prioritaires pour optimiser les tests et la quarantaine aux frontières du Canada. Ottawa (ON) : SC; 2021 (accédé 2021-10-21). <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/instruments-medicaux/comite-consultatif-tests-depeistage/rapports-sommaries/strategies-prioritaires-quarantaine-frontieres.html>
39. UK Health Security Agency. Data informing international travel traffic-light risk assessments: 7 October 2021. London (UK): Government of the United Kingdom; 2021 (accédé 2021-10-21). <https://www.gov.uk/government/publications/data-informing-international-travel-traffic-light-risk-assessments-7-october-2021>



40. Lucey M, Macori G, Mullane N, Sutton-Fitzpatrick U, Gonzalez G, Coughlan S, Purcell A, Fenlon L, Fanning S, Schaffer K. Whole-genome Sequencing to Track Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission in Nosocomial Outbreaks. *Clin Infect Dis* 2021;72(11):e727–35. [DOI](#) [PubMed](#)
41. Rockett RJ, Arnott A, Lam C, Sadsad R, Timms V, Gray KA, Eden JS, Chang S, Gall M, Draper J, Sim EM, Bachmann NL, Carter I, Basile K, Byun R, O'Sullivan MV, Chen SC, Maddocks S, Sorrell TC, Dwyer DE, Holmes EC, Kok J, Prokopenko M, Sintchenko V. Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling. *Nat Med* 2020;26(9):1398–404. [DOI](#) [PubMed](#)
42. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Rasmussen M, Albertsen M, Michaelsen TY, Møller CH, Ethelberg S, Legarth R, Button MS, Gubbels S, Voldstedlund M, Mølbak K, Skov RL, Fomsgaard A, Krause TG; Danish Covid-19 Genome Consortium. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(11):1507–17. [DOI](#) [PubMed](#)
43. Fisman DN, Tuite AR. Progressive increase in virulence of novel SARS-CoV-2 variants in Ontario, Canada. *medRxiv* 2021.07.05.21260050. [DOI](#)
44. Skowronski DM, Setayeshgar S, Zou M, Prystajecky N, Tyson JR, Galanis E, Naus M, Patrick DM, Sbihi H, El Adam S, Henry B, Hoang LMN, Sadarangani M, Jassem AN, Krajden M. Single-dose mRNA vaccine effectiveness against SARS-CoV-2, including Alpha and Gamma variants: a test-negative design in adults 70 years and older in British Columbia, Canada. *Clin Infect Dis* 2021;ciab616. [DOI](#)
45. Kalia K, Saberwal G, Sharma G. The lag in SARS-CoV-2 genome submissions to GISAID. *Nat Biotechnol* 2021;39(9):1058–60. [DOI](#) [PubMed](#)
46. van Panhuis WG, Paul P, Emerson C, Grefenstette J, Wilder R, Herbst AJ, Heymann D, Burke DS. A systematic review of barriers to data sharing in public health. *BMC Public Health* 2014;14:1144. [DOI](#) [PubMed](#)
47. Briese T, Kapoor A, Mishra N, Jain K, Kumar A, Jabado OJ, Lipkin WI. Virome Capture Sequencing Enables Sensitive Viral Diagnosis and Comprehensive Virome Analysis. *MBio* 2015;6(5):e01491–15. [DOI](#) [PubMed](#)
48. Agence de la santé publique du Canada. PulseNet Canada. Ottawa (ON) : ASPC; (modifié 2019; accédé 2021-09-14). <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/programmes/pulsenet-canada.html>
49. COVID-19 Genomics UK Consortium (COG-UK); 2021 (accédé 2021-09-14). <https://www.cogconsortium.uk/>
50. COVID-19 Genomics UK Consortium. Impact. COVID-19 Genomics UK Consortium; 2022 (accédé 2022-02-17). <https://www.cogconsortium.uk/priority-areas/research/impact/>
51. Nicholls SM, Poplawski R, Bull MJ, Underwood A, Chapman M, Abu-Dahab K, Taylor B, Colquhoun RM, Rowe WP, Jackson B, Hill V, O'Toole Á, Rey S, Southgate J, Amato R, Livett R, Gonçalves S, Harrison EM, Peacock SJ, Aanensen DM, Rambaut A, Connor TR, Loman NJ; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. CLIMB-COVID: continuous integration supporting decentralised sequencing for SARS-CoV-2 genomic surveillance. *Genome Biol* 2021;22(1):196. [DOI](#) [PubMed](#)
52. Jombart T, Cori A, Didelot X, Cauchemez S, Fraser C, Ferguson N. Bayesian reconstruction of disease outbreaks by combining epidemiologic and genomic data. *PLOS Comput Biol* 2014;10(1):e1003457. [DOI](#) [PubMed](#)
53. Didelot X, Fraser C, Gardy J, Colijn C. Genomic Infectious Disease Epidemiology in Partially Sampled and Ongoing Outbreaks. *Mol Biol Evol* 2017;34(4):997–1007. [DOI](#) [PubMed](#)
54. Klinkenberg D, Backer JA, Didelot X, Colijn C, Wallinga J. Simultaneous inference of phylogenetic and transmission trees in infectious disease outbreaks. *PLOS Comput Biol* 2017;13(5):e1005495. [DOI](#) [PubMed](#)
55. Hall M, Woolhouse M, Rambaut A. Epidemic Reconstruction in a Phylogenetics Framework: Transmission Trees as Partitions of the Node Set. *PLOS Comput Biol* 2015;11(12):e1004613. [DOI](#) [PubMed](#)
56. Hall MD, Colijn C. Transmission Trees on a Known Pathogen Phylogeny: enumeration and Sampling. *Mol Biol Evol* 2019;36(6):1333–43. [DOI](#) [PubMed](#)