

JNI 21^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Poitiers
et la région Nouvelle Aquitaine
Palais des Congrès du Futuroscope
du mercredi 9 septembre 2020
au vendredi 11 septembre 2020



Séquençage à haut débit (NGS) en routine, déjà une réalité !

Dr Christophe Rodriguez

*Microbiology Dpt, INSERM U955 Team 18,
Plateforme "Génomiques" IMRB/APHP,
University hospital Henri Mondor, APHP, Créteil, France*



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020



Déclaration d'intérêts de 2014 à 2019

- Intérêts financiers : /
- Liens durables ou permanents : Vela Diagnostics, Illumina
- Interventions ponctuelles : Abbvie, Gilead
- Intérêts indirects : /



21^{es} JNI, Poitiers du 9 au 11 septembre 2020

NGS et Microbiologie, applications

Hygiène
hospitalière



Microbiologie
clinique



Infectiologie

NGS et Microbiologie, applications

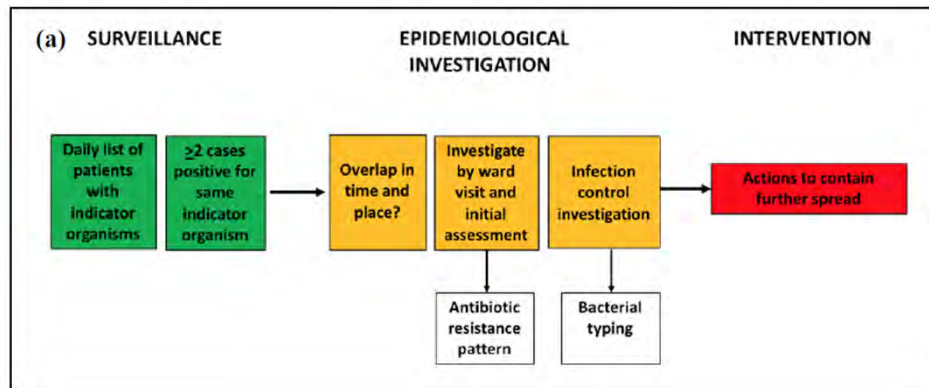
Hygiène
hospitalière



Microbiologie
clinique

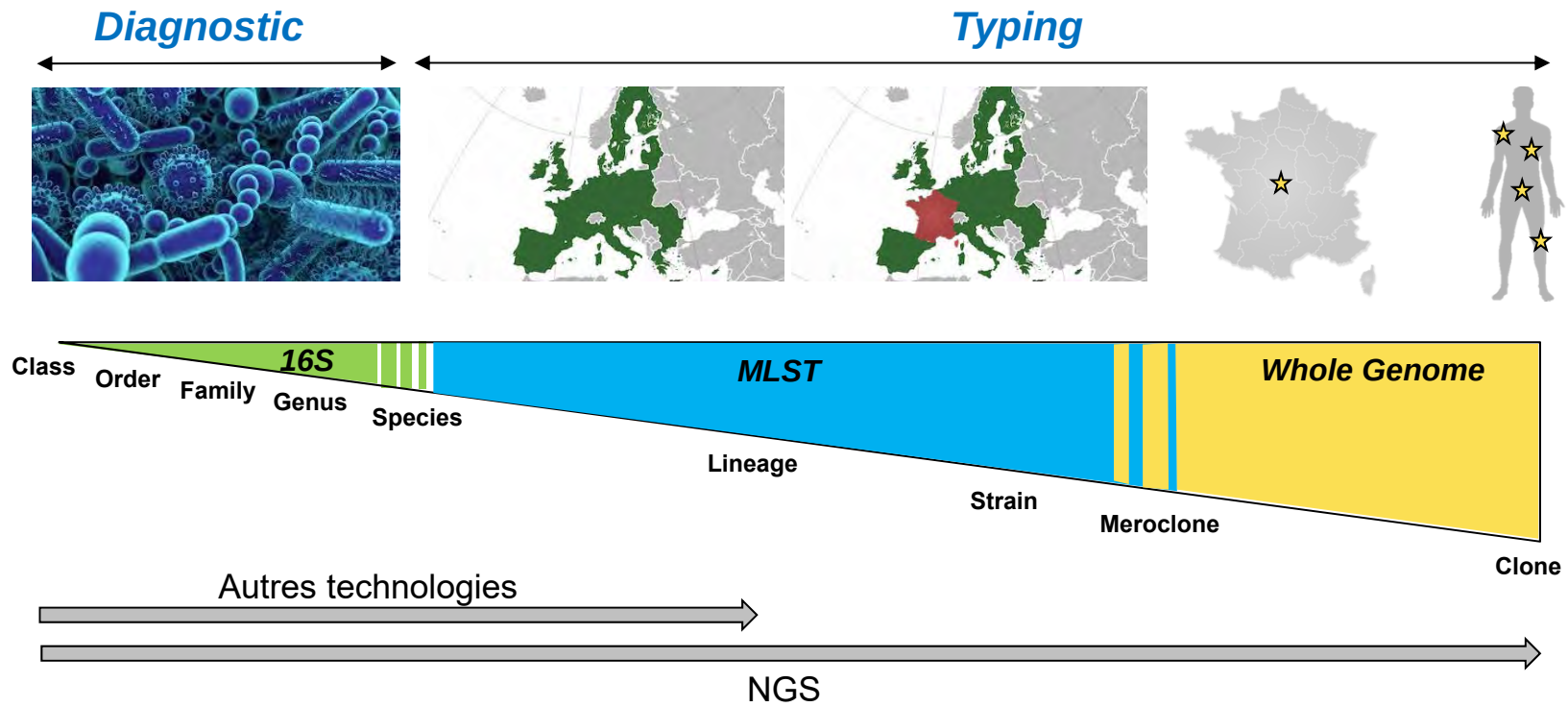
Infectiologie

Epidémiologie de précision en routine



Peacock *et al.*; Microbiology 2018

Outils épidémiologiques



D'après Meiden et al; JCM 2016

Epidémiologie de précision en routine

Microbiologie phase pré-ana



Hygiéniste



Recueil des souches à tester

Microbiologie phase post-ana

Techniciens,
ingénieurs,
biologistes,
rapports
technique et
biologique



Plateforme NGS : phase analytique



Pre-PCR extraction



Library prep

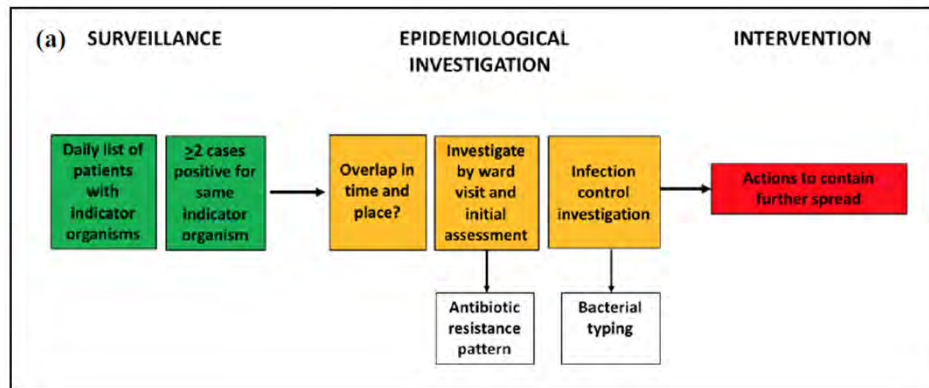


Sequencing



Analysis

Epidémiologie de précision en routine



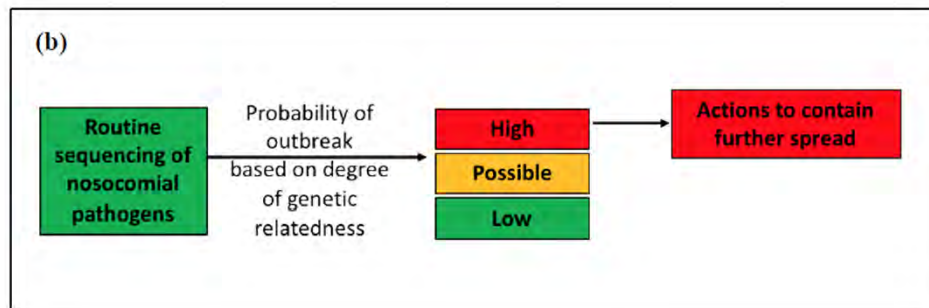
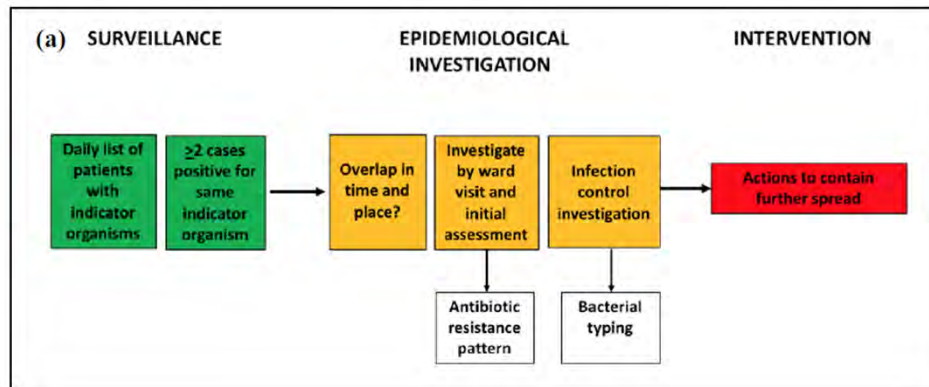
Peacock *et al.*; Microbiology 2018



Local outbreak of extended-spectrum β -lactamase SHV2a-producing *Pseudomonas aeruginosa* reveals the emergence of a new specific sub-lineage of the international ST235 high-risk clone

G. Royer^a, F. Fourreau^a, B. Boulanger^b, M. Mercier-Darty^{a,c}, D. Ducellier^a, F. Cizeau^a, A. Potron^d, I. Podglajen^e, N. Mongardon^{b,f}, J.-W. Decousser^{a,g,*}

Epidémiologie demain : transmission cryptique



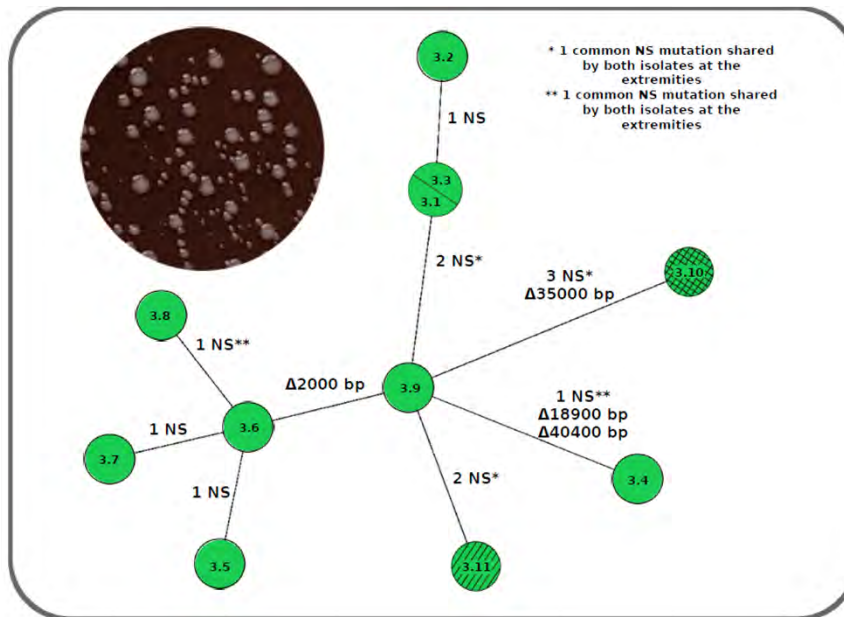
Peacock *et al.*; Microbiology 2018

439 ERV en 1 an: 10 (2,3%) reliés génétiquement :

- ⇒ 9/10 radio interventionnelle dans les 22j précédents
- ⇒ Étude Cas-témoins: bénéficié d'un acte de radiologie interventionnelle ou bénéficié d'un acte de radiologie interventionnelle avec injection d'un produit de contraste = facteur de risque
- ⇒ 1 technicien qui a pris en charge 8/9 patients et était présent pour 9/9 patient = porteur
- ⇒ Importance de l'approche prospective:
Beaucoup de cas
Pas de service en commun

Decousser *et al.*; (in redaction)

Epidémiologie demain : étude des clones



Etude d'*Enterococcus faecalis* dans des récives d'endocardites

=> Hétérogénéités de souches, identification de caractéristiques d'adaptation pouvant être en lien avec la récive.

Royer *et al.*; (submitted)

NGS et Microbiologie, applications

Hygiène
hospitalière



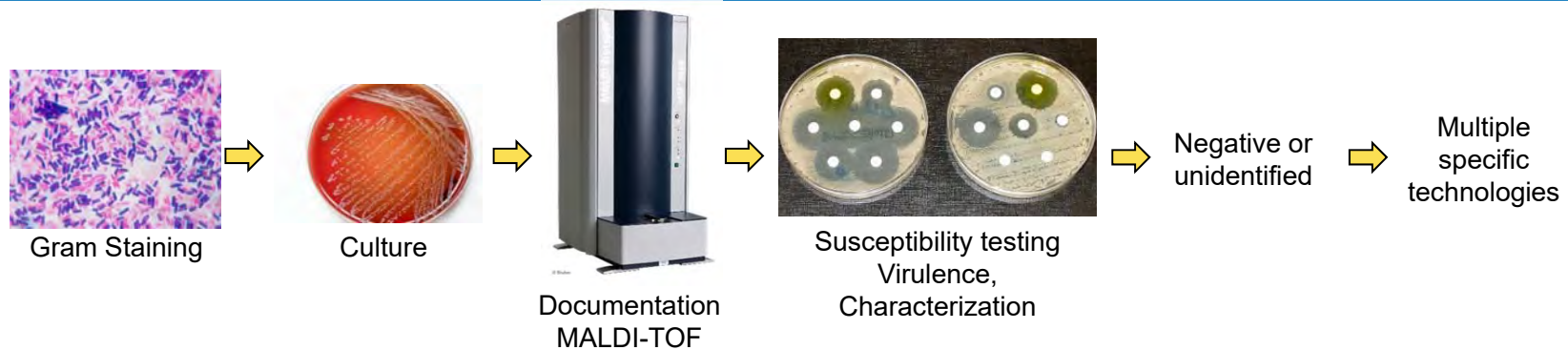
Infectiologie



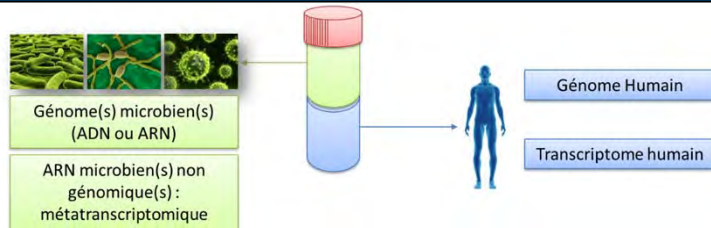
Microbiologie
clinique

Microbiologie clinique

SAMPLE



Métagénomique diagnostique



Génomique microbienne



Métagénomique diagnostique MetaMIC

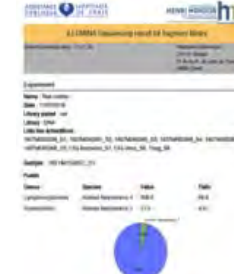
Prescription



Infectiologues



Microbiologie interprétation



Plateforme NGS : phase Analytique



Pre-PCR extraction



Library prep

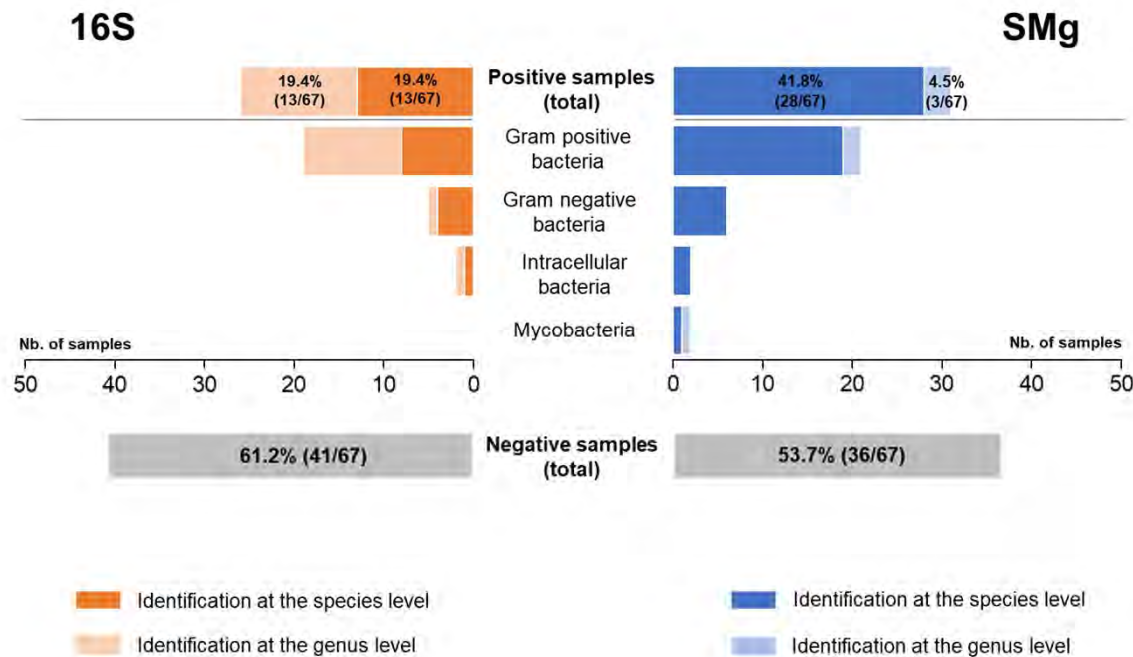


Sequencing



Analysis

Métagénomique diagnostique : aujourd'hui



Etude prospective (N=67) de documentation microbiologique en routine d'échantillons prélevés chez des patients suspects d'infection (culture négative) par 16S et Mg.

=> Différence significative de supériorité de la Mg

Lamoureux *et al.*; (submitted)

Métagénomique diagnostique : aujourd'hui

PADS1-09

JNI 21^{es} Journées Nationales d'Infectiologie

HENRI MONDOR  HÔPITAL UNIVERSITAIRE ALBERT CHENEVIER - JOURNÉE DES PNEUMOLOGUES - SAUZEBOIS - HECROUX - LAMOURÉUX

anRS France REcherche Nord & sud Sida-biv Hépatites Agence autonome de l'Inserm

 Inserm

 IMRB INSTITUT MONDOR DE RECHERCHE BIOMÉDICALE

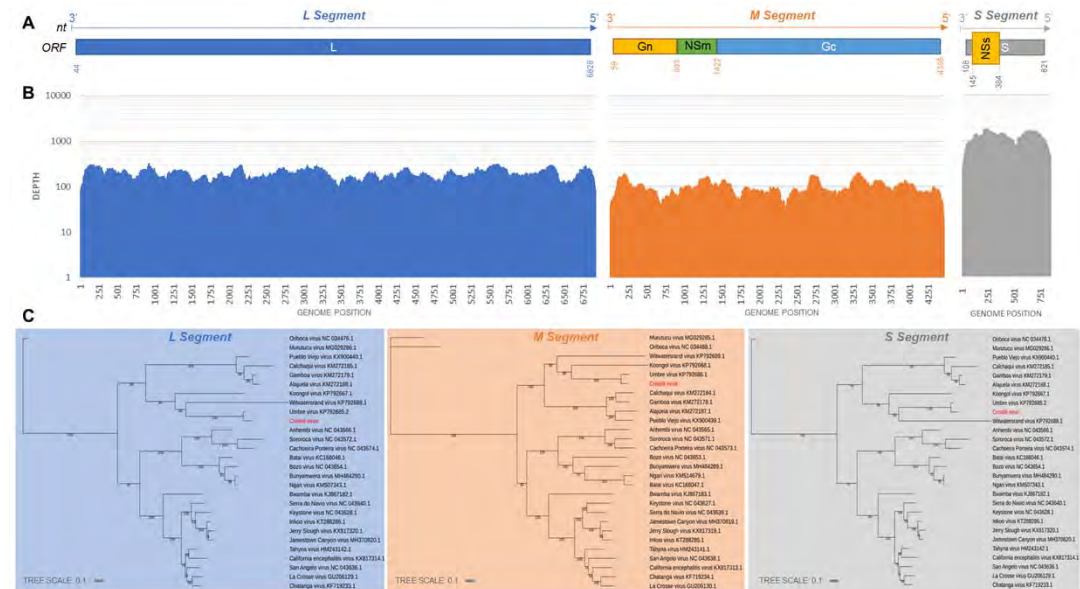
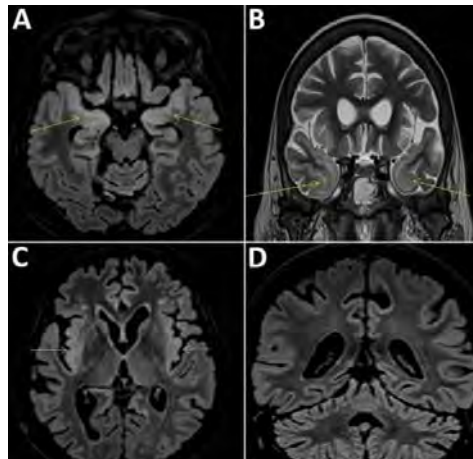
Diagnostic microbiologique pan-pathogène par métagénomique clinique, retour d'expérience en routine

PL Woerther, L. Surgers, C. Lamoureux, R. Lepeule, V. Demontant, G. Gricourt, JM Pawlotsky, C. Rodriguez
Laboratoire de microbiologie Hôpital Henri Mondor AP-HP - INSERM U955 Université Paris Est Créteil

=> Poster commenté Laure **Surgers** à 19h34 Amphi 150

Métagénomique diagnostique : aujourd'hui

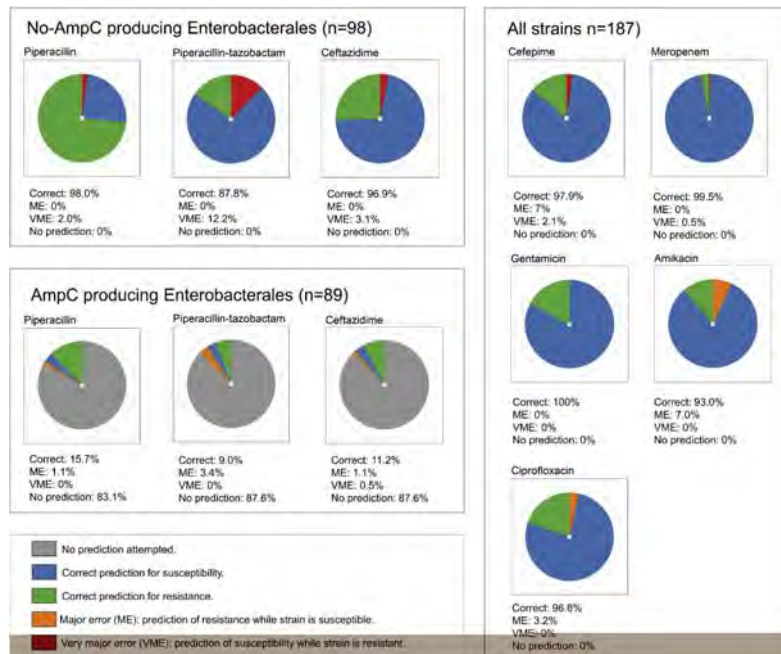
- Cristoli virus



Rodriguez et al.; EID 2020

Métagénomique diagnostique : demain

- Antibiogramme génotypique



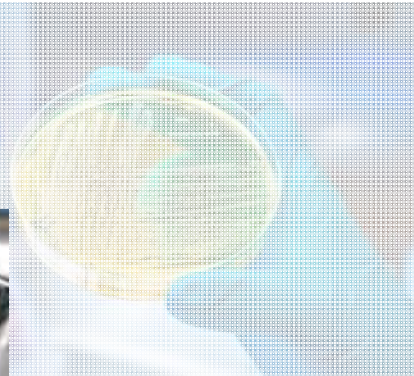
- ⇒ 1496 isolate/antibiotic combinations (187 isolates × 8 antibiotics)
- ⇒ 96.4% were correctly predicted, 1.9% were major errors (MEs) and 1.7% were very major errors (VMEs)
- ⇒ The majority of VMEs were putatively due to the overexpression of chromosomal genes.

Conclusions

In conclusion, the inference of antibiotic susceptibility from genomic data showed good performances for non-AmpC and AmpC-producing Enterobacteriales species. However, more knowledge about the mechanisms underlying the derepression of AmpC are needed.

NGS et Microbiologie, applications

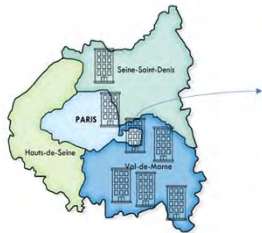
Hygiène
hospitalière



Microbiologie
clinique

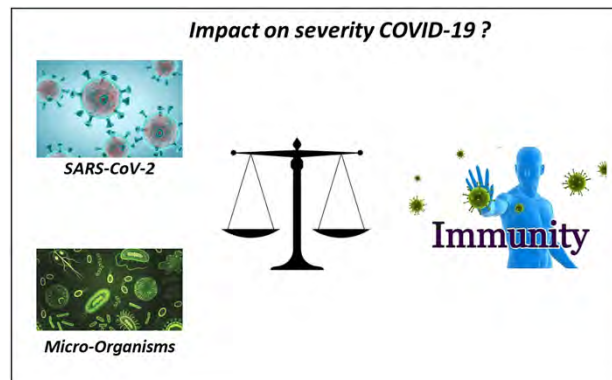
Infectiologie

Intégration des données de l'hôte : COMETS



7 Hospitals in the east of Paris
Intensive Care, Hospitalized and Out Patients

Lead : Henri Mondor Hospital (Créteil, France)
Principal Investigator : Dr C. Rodriguez

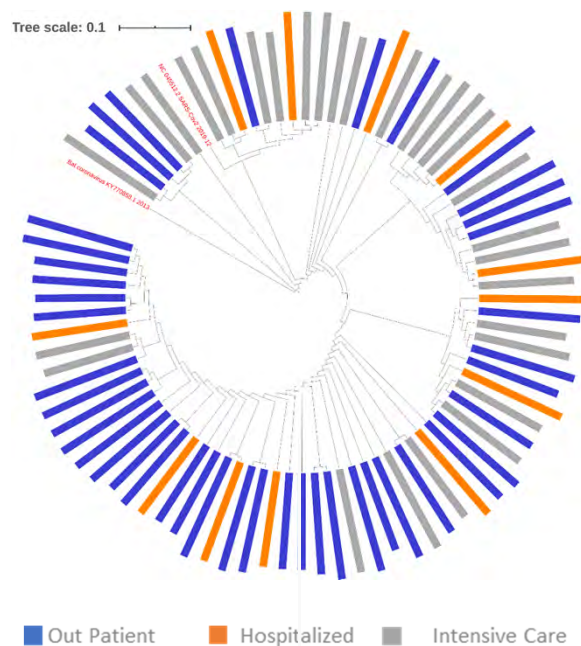


Patient characteristics	Outpatients (N=42)	Hospitalized patients (N=17)	ICU patients (N=45)
Demographic parameters			
Age, median [range], year (N=104)	50 [19-86]	50 [42-86]	65 [33-90]
Female- n/N (%) (N=104)	30/42 (71.4)	7/17 (41.2)	9/45 (20.0)
Risk factors			
Current smokers- n/N (%) (N=88)	4/34 (11.8)	0/10 (0)	3/44 (6.8)
BMI, median [range] (N = 84)	25.6 [16.9-34.0]	26.5 [19.8-39.0]	28.0 [20.9-43.3]
Obese patients: BMI ≥30- n/N (%) *	7/34 (20.6)	3/10 (30.0)	12/40 (30.0)
Chronic underlying conditions, n/N no (%)			
Chronic obstructive pulmonary disease (N= 88)	2/34 (5.8)	1/10 (10.0)	2/44 (4.5)
Asthma (N=88)	7/34 (20.6)	2/10 (20.0)	1/44 (2.3)
Diabetes (N=88)	1/34 (2.9)	2/10 (20.0)	14/44 (31.8)
Hypertension (N=88)	7/34 (20.6)	6/10 (60.0)	24/44 (54.6)
Cardiac disease (N=88)	2/34 (5.9)	2/10 (20.0)	10/44 (22.7)
Chronic renal disease (N=88)	1/34 (2.9)	0/10 (0)	3/44 (6.8)
Cancer (N=88)	2/34 (5.9)	0/10 (0)	1/44 (2.3)
Immunodeficiency (n = 88)	0/34 (0)	2/10 (20.0)	4/44 (9.1)
Treatments n/N (%)			
Antibiotics (N=89)	11/34 (32.4)	6/11 (54.6)	38/44 (86.4)
Corticosteroids (N=89)	1/34 (2.9)	2/11 (18.2)	1/44 (2.3)
NSAIDs (N=89)	9/34 (26.5)	1/11 (9.1)	5/44 (11.4)
Others immunosuppressive drugs (N=89)	0/34 (0)	2/11 (18.2)	4/44 (9.1)
COVID-19 Disease			
Median interval from symptoms to NSP, days (N=86)	4	7	6
Neutrophil count, median [range], G/L	/	4.9 [2.4-11.0]	5.6 [2.3-16.4]
Lymphocyte count, median [range], G/L	/	1.1 [0.6-3.2]	0.7 [0.2-1.6]
Ventilation, n/N (%)			
Oxygen (N=104)	0/42 (0)	8/12 (66.7)	45/45 (100)
Non-invasive ventilation (N=104)	/	/	21/45 (46.7)
Mechanical ventilation (N=104)	/	/	19/45 (42.3)
SOFA score, n/N (%)			
<6 (n = 43)	/	/	20/43 (46.5)
≥6 (n = 43)	/	/	23/43 (53.5)
Death - n/N (%) (N=104)	0/42 (0)	1/17 (5.9)	17/45 (37.8)

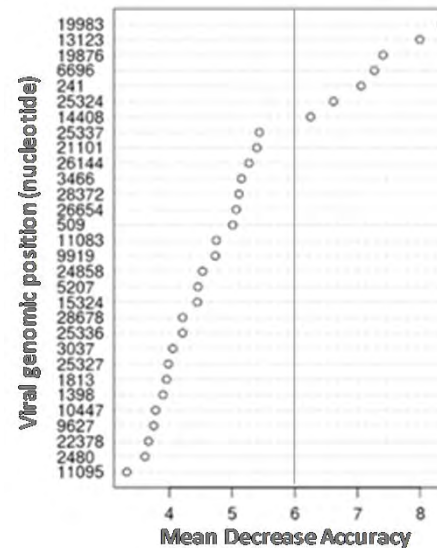
Rodriguez et al.; submitted

Intégration des données de l'hôte : COMETS

Phylogeny génome complet



Data Mining mutation



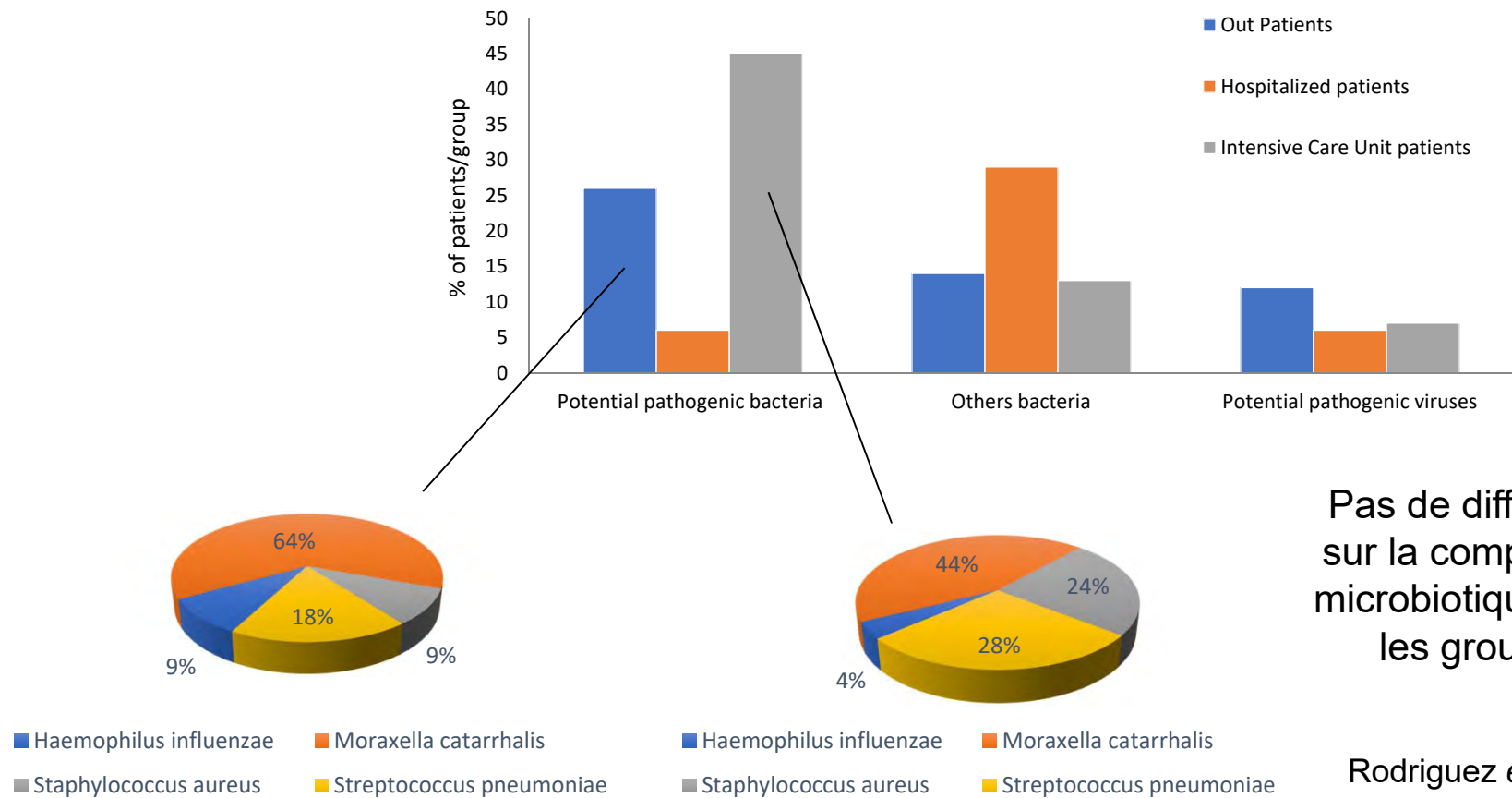
⇒ Pas de cluster viral associé à la sévérité clinique

⇒ Pas de mutation virale associée à la sévérité clinique

⇒ Pas d'association génomique virale/sévérité

Rodriguez *et al.*; submitted

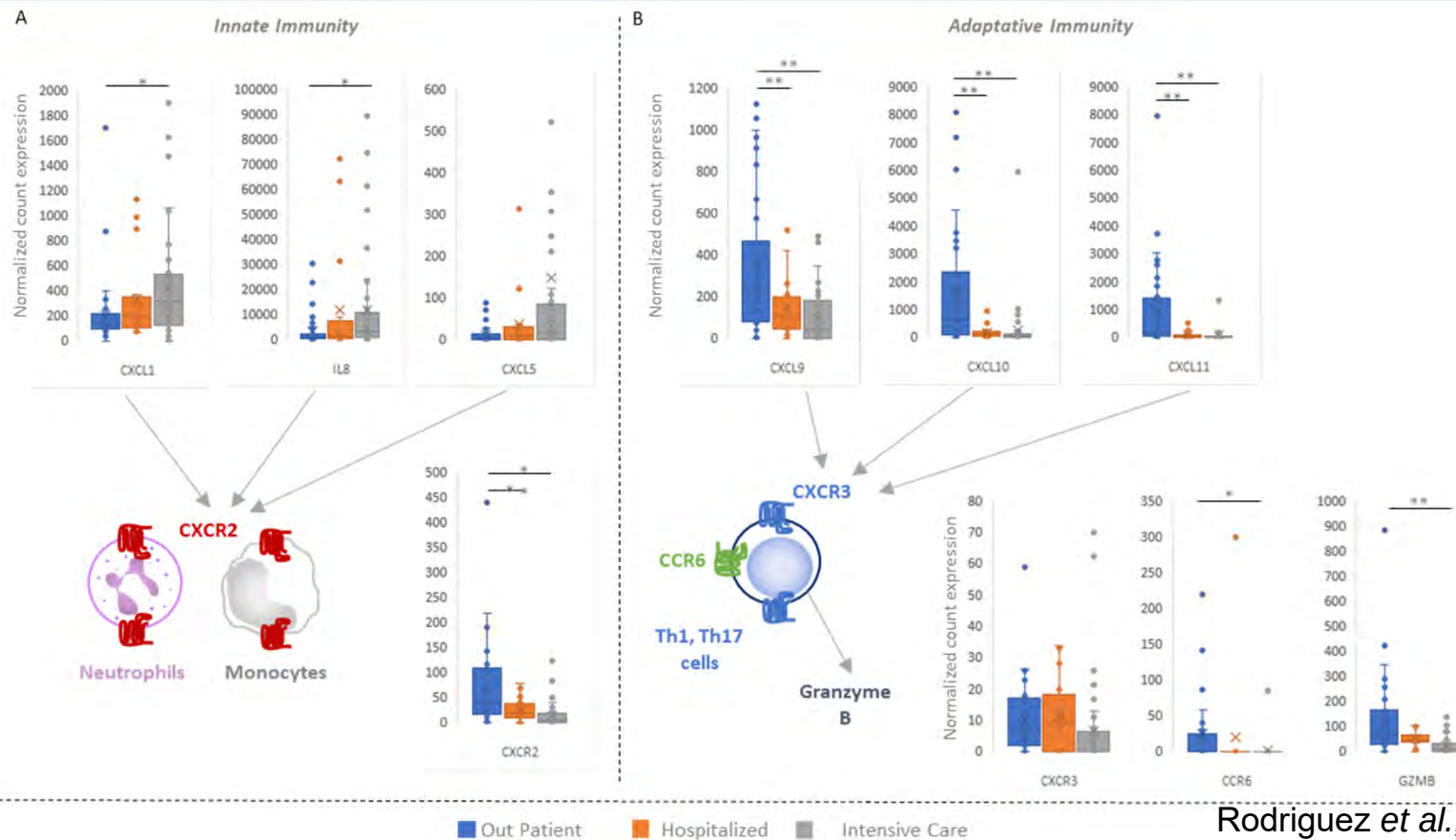
Intégration des données de l'hôte : COMETS



Pas de différence
sur la composition
microbienne entre
les groupes

Rodriguez *et al.*; submitted

Intégration des données de l'hôte : COMETS



Conclusion

- Le NGS est aujourd'hui une technique utilisable et utilisée en routine diagnostique en remplacement de techniques et applications anciennes de microbiologie pour un apport sur :
 - Le temps gagné
 - Les couts
 - La précision de l'information
 - Les approches sans a priori
 - Lorsque les techniques actuelles sont en défaut

Conclusion

- Mais le NGS c'est avant tout une révolution dans notre façon de penser la maladie infectieuse :
 - A l'échelon populationnel : ANTICIPER les épidémies par un screening exhaustif
 - Screening de la TRANSMISSION CRYPTIQUE de pathogènes, facteur de résistance/virulence connus
 - Surveillance de l'émergence, DECOUVRIR de nouveaux pathogènes
 - ACCELERER la prise en charge d'une infection, dans les cas où le doute est important (maladies auto-immunes...), SIMPLIFIER le parcours patient et l'accès au laboratoire du clinicien
 - A l'échelon individuel : PREDIRE les risques pour le patient, individualiser la prise en charge non plus seulement en fonction des caractéristiques du microorganisme
 - Prendre en considération les facteurs d'hôte pour PERSONALISER la prise en charge du malade

Remerciements

MetaMIC Project

Technique

Vanessa Demontant,
Anais Nguyen

Bioinformatique

Guillaume Gricourt,
Melissa Ndebi

Experts microbio

Emilie Sitterle, Cécile Angebault,
Françoise Botterel,
Paul-Louis Woerther

Responsables projets

Christophe Rodriguez,
Jean-Michel Pawlotsky



Contributors

Inserm U955 Team 18

French National Reference Center for
hepatitis

Microbiology Dpt of Henri Mondor
Hospital, Créteil, France

U2TI (infectious diseases unit), Henri
Mondor, Créteil, France



Sponsors



INSTITUT MONDOR
DE RECHERCHE
BIOMÉDICALE



Département
Hospitalo-Universitaire



VIRUS-IMMUNITÉ-CANCERS

