

# Métagénomique, transcriptomique et métatranscriptomique infectieuse

*Pr C Rodriguez*

*Microbiology Dpt & LBMR Métagénomique*

*Plateforme GenoBIOMICS,*

*INSERM U955*

*University hospital Henri Mondor, APHP, Créteil, France*

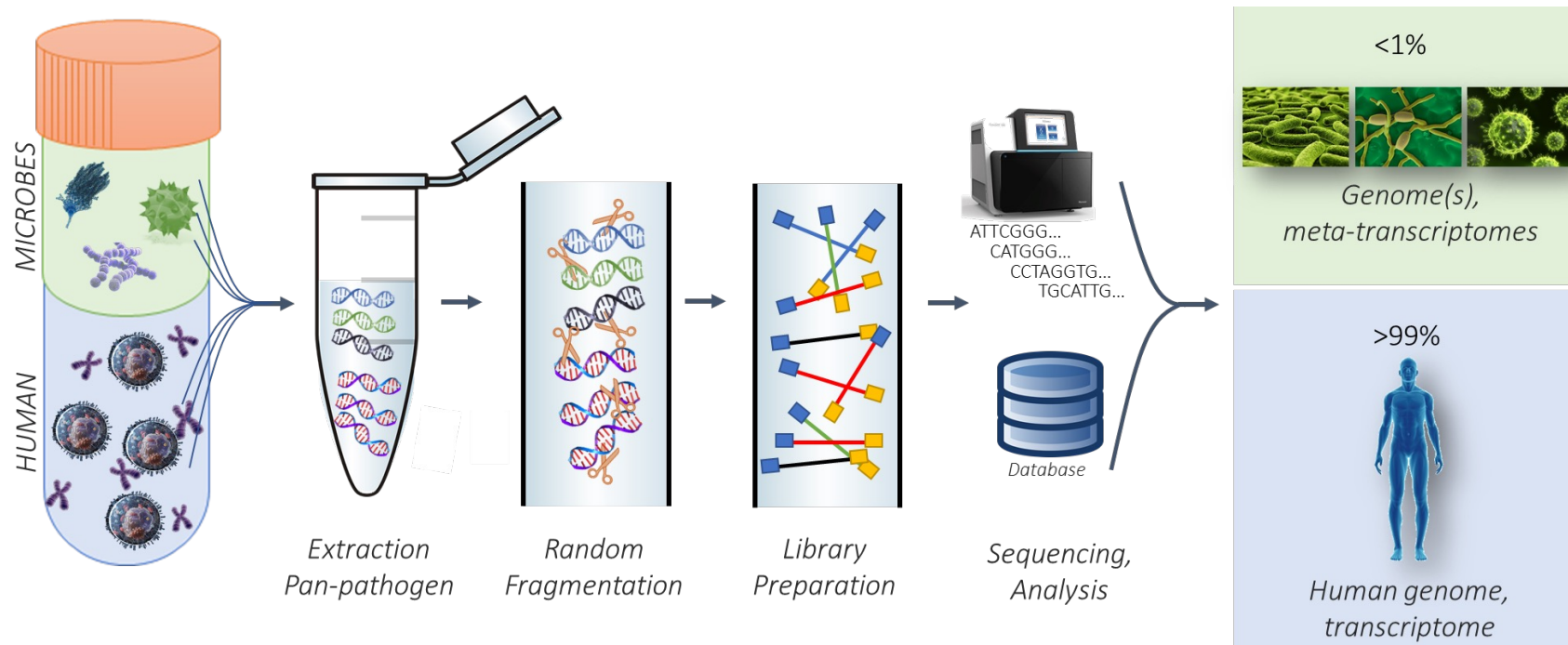
## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- Intérêts financiers : Non
- Liens durables ou permanents : Non
- Interventions ponctuelles : Illumina – Abbvie - Pfizer
- Intérêts indirects : Non

*I. Principes de la Métagénomique Shotgun et des autres omiques*

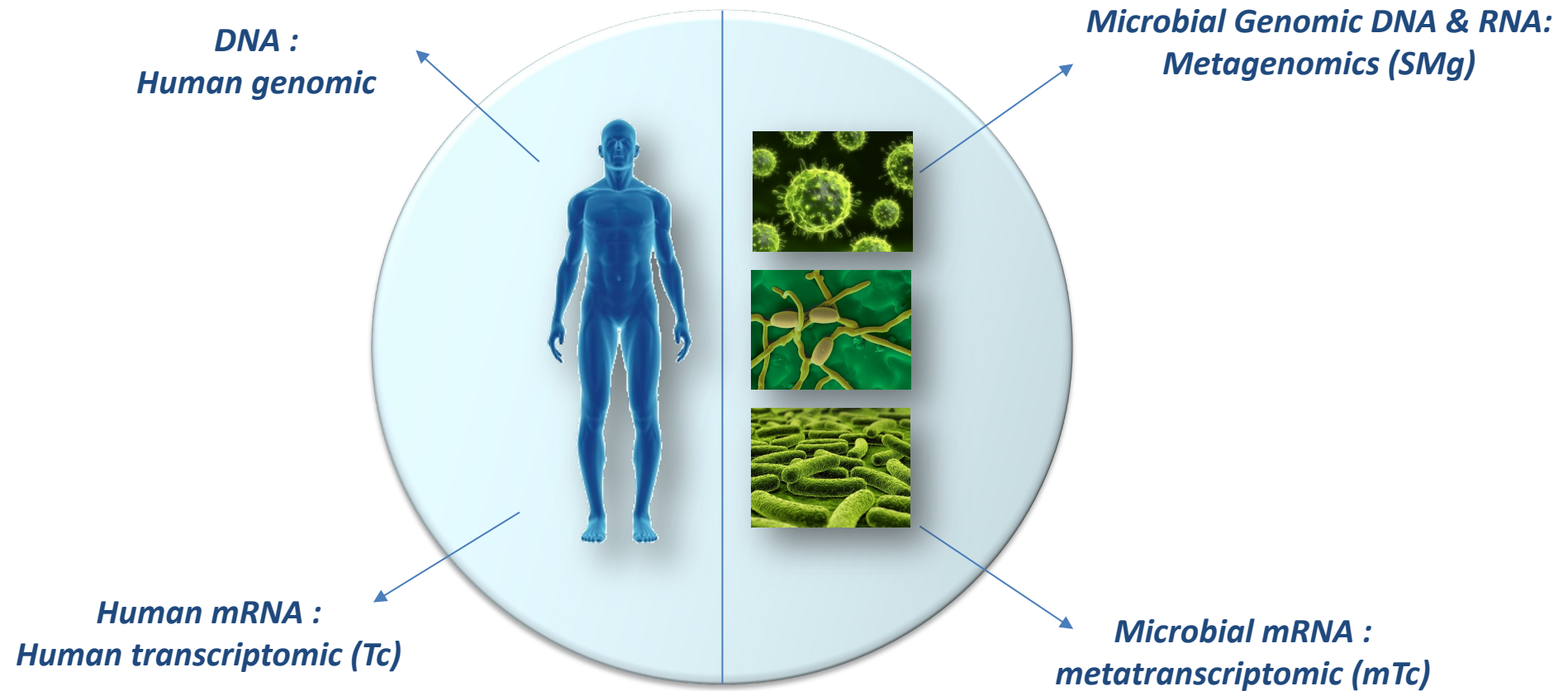
# La métagénomique Shotgun (SMg)

- Métagénomique : étude de la totalité du contenu génétique d'un échantillon par séquençage à haut débit
- Dans le cadre d'une infection chez l'homme :

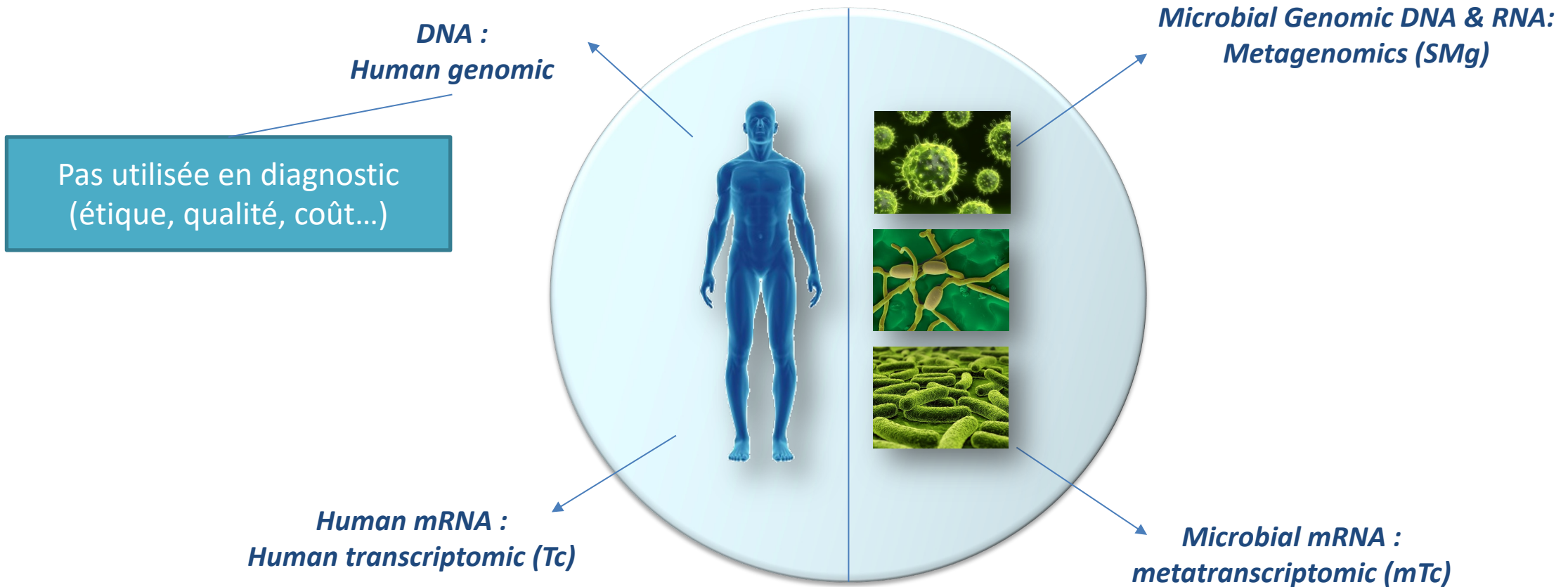




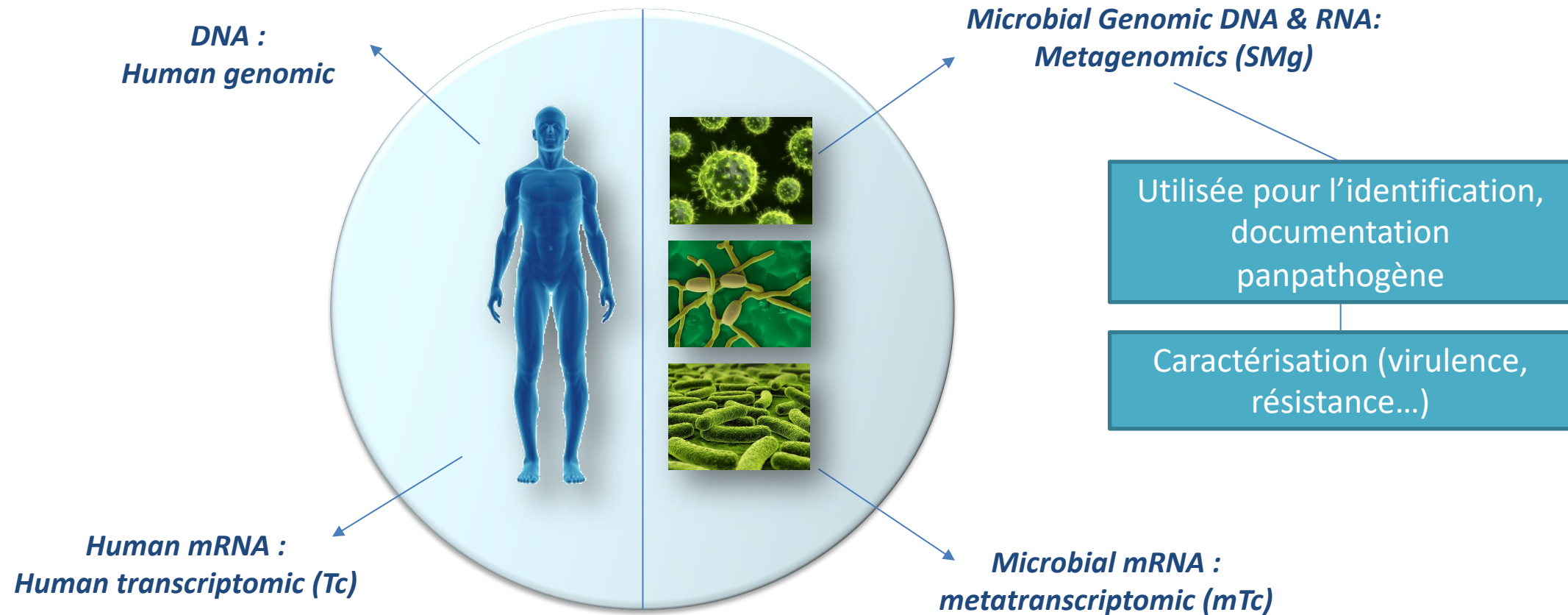
# C'est quoi toutes ces omics ?



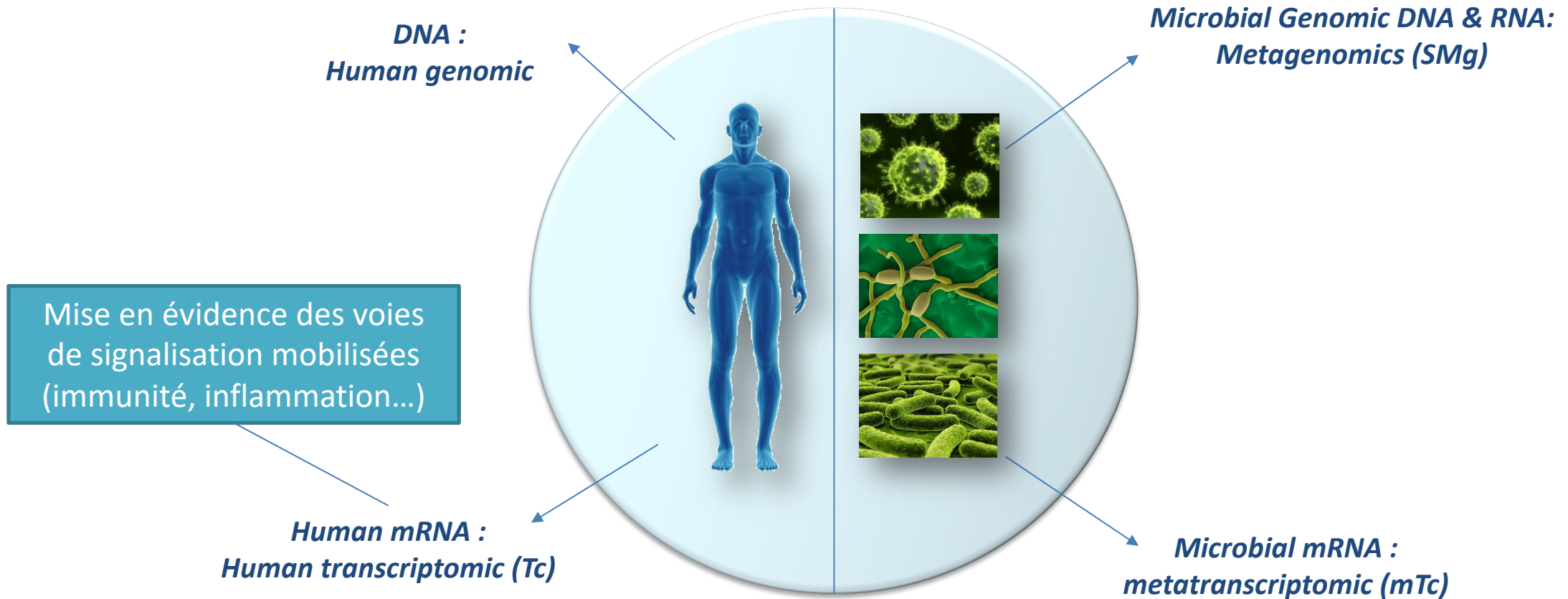
# C'est quoi toutes ces omics ?



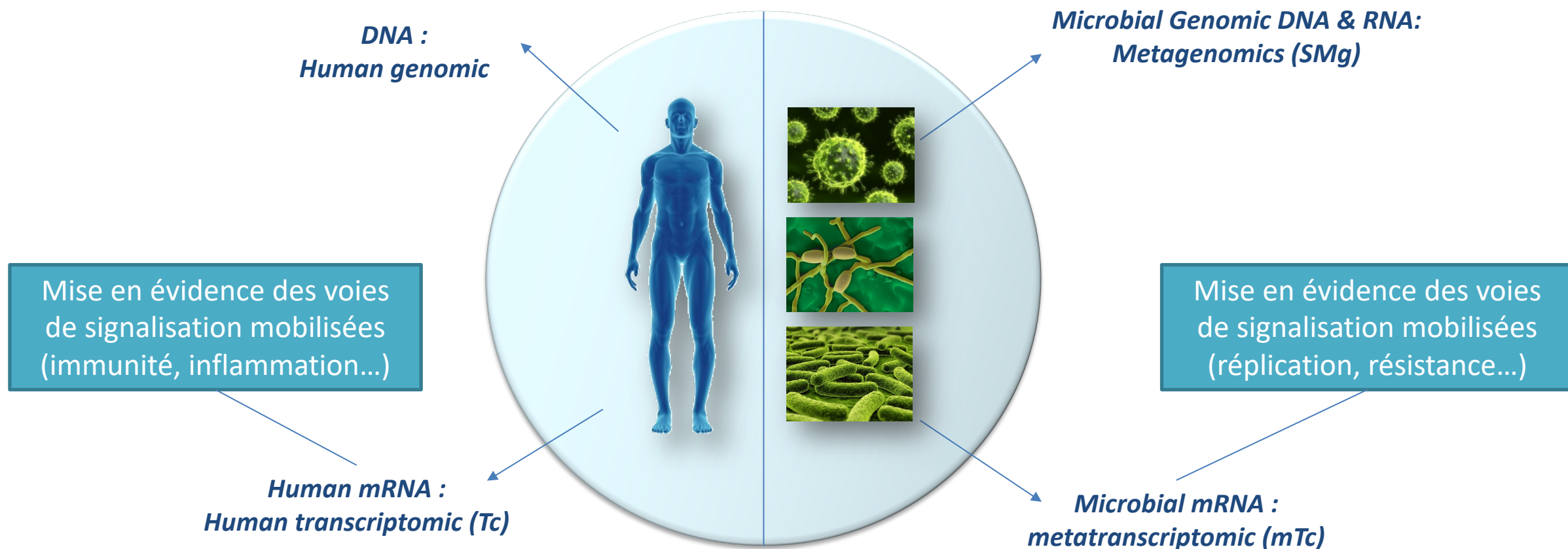
# C'est quoi toutes ces omics ?



# C'est quoi toutes ces omics ?



# C'est quoi toutes ces omics ?

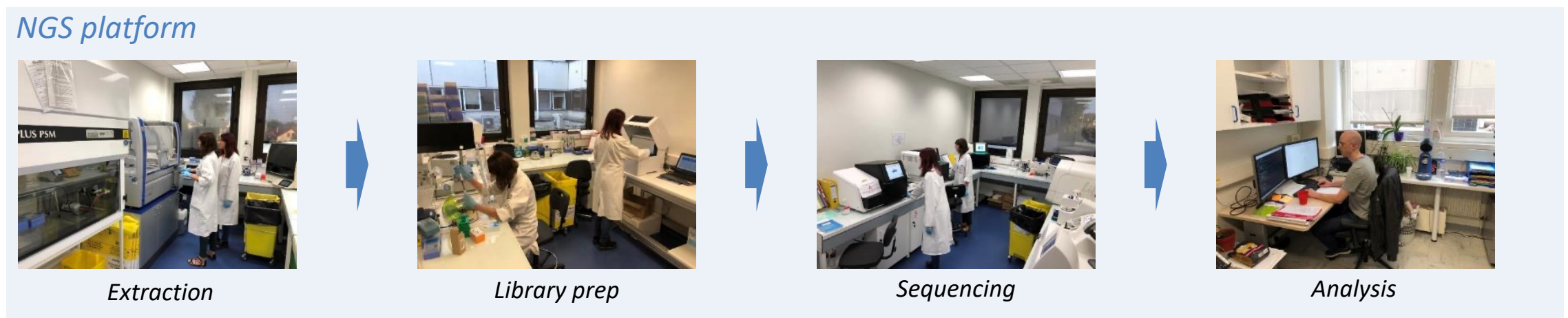




# SMg MetaMIC

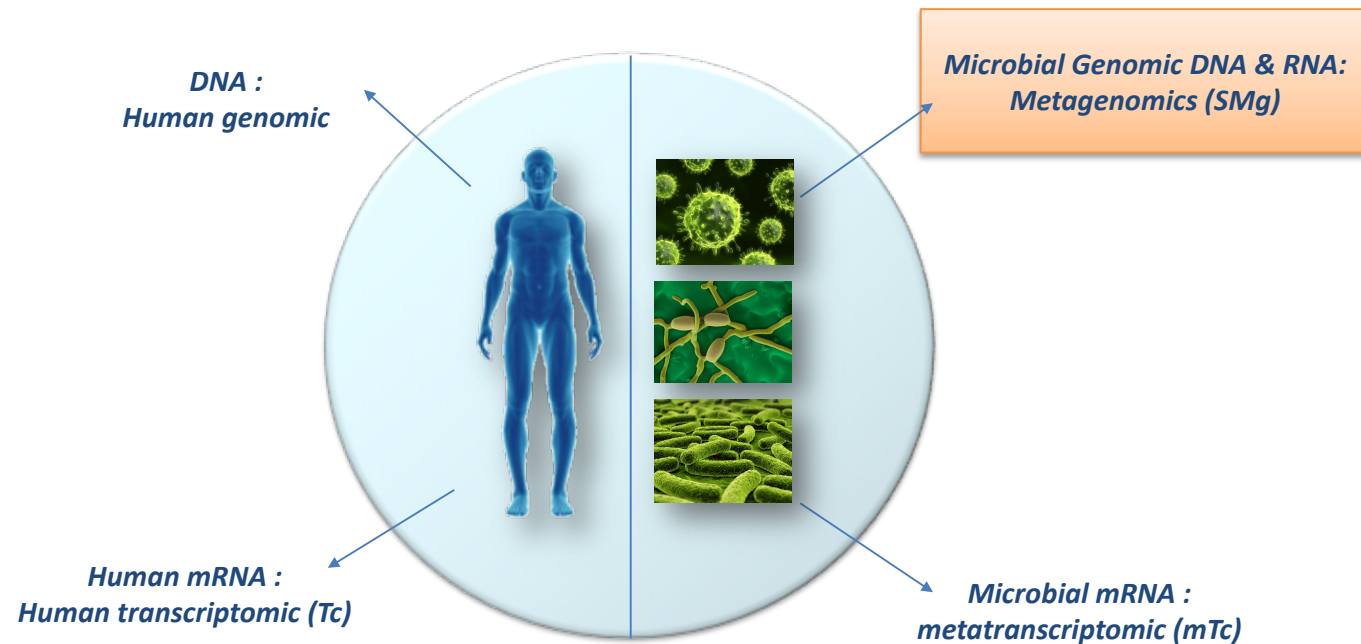


- Syndromic infectious disease in clinical routine since 2018





## II. Performances et études comparatives de la SMg



# Positionnement théorique de la SMg

Organisms	Culture+MALDI-TOF	PCR Panels	Ag/Antibody	Sanger Amplicon	NGS Amplicon	Shotgun Metagenomic
Bacteria	Partial	Targeted	Targeted	16S	16S	Yes
Fungi	Partial	Targeted	Targeted	ITS	ITS	Yes
Parasites	/	Targeted	Targeted	18S/28S	18S/28S	Yes
Virus	Not used	Targeted	Targeted	No	No	Yes
Plurimicrobial	partial	Targeted	Targeted	No	Partial	Yes
New pathogen	Limited	No	No	Limited	Limited	Yes
Characterization	Phenotypical Resistance	Mutation(s)	No	Target (VIH, VHC..)	Target (VIH, VHC..)	Whole genome

# Performances vs autres méthodes : bactéries

SMg



= Sensibilité =  
= Spécificité =  
> Spectre >  
<Hémoculture<  
<BK<  
>anaérobies<  
>matrices>  
<rapidité<  
<Coût<

Culture



*Rodriguez et al; BJD 2019*  
*Kimseng et al; submitted*  
*Teboul et al; submitted*

SMg



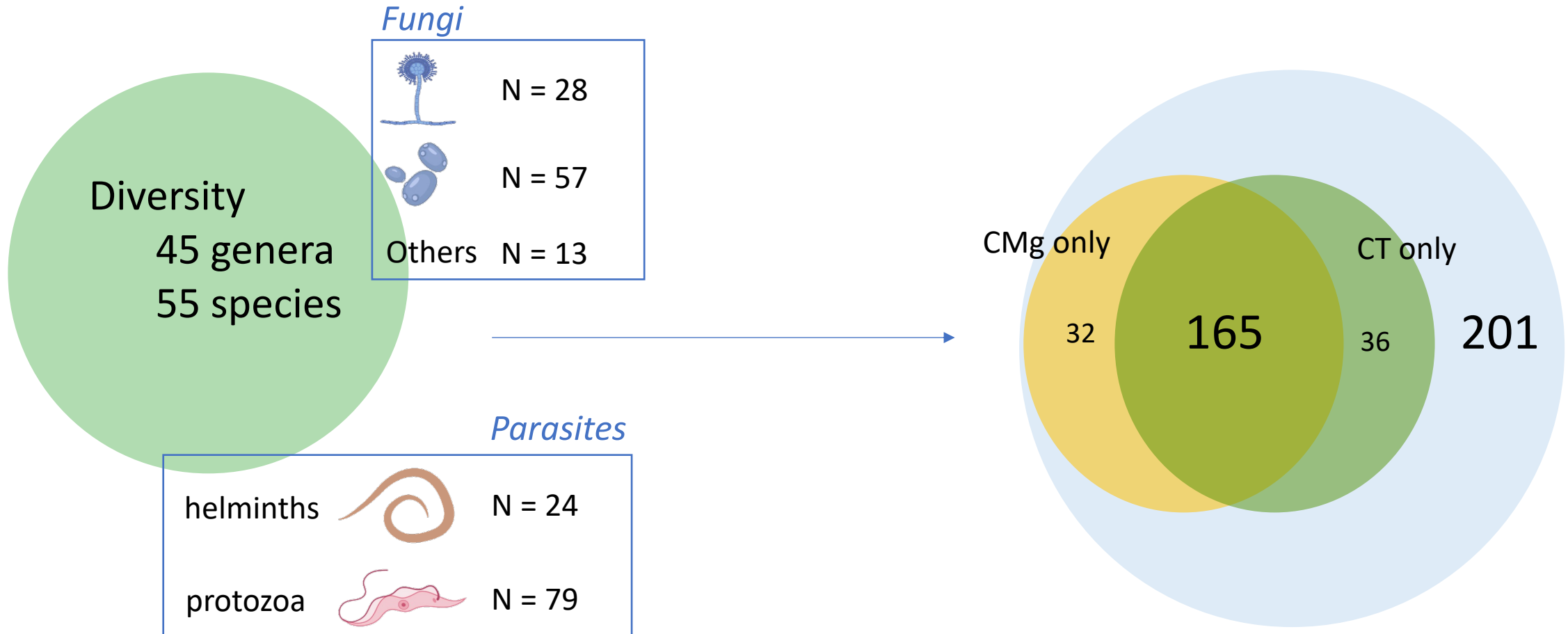
> Sensibilité >  
= Spécificité =  
> Spectre >  
<rapidité<  
<Coût<

16S



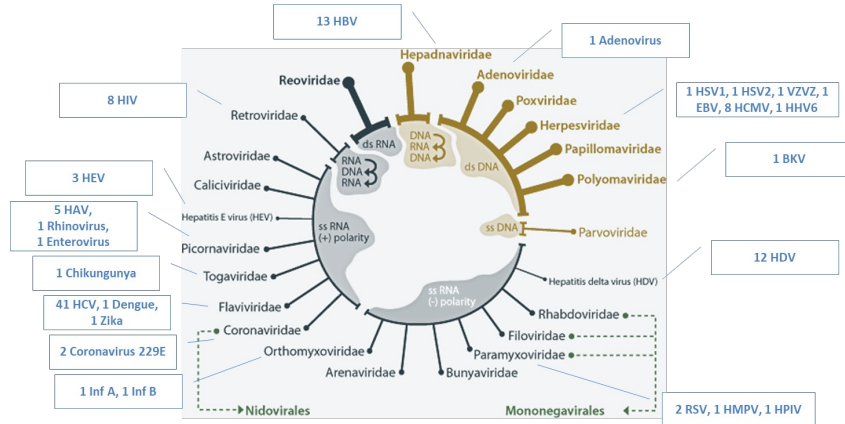
*Lamoureux et al; Front Microbiol 2022*

# Performances vs autres méthodes : fungi/para



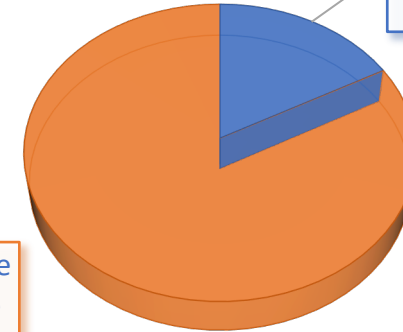
# Performances vs autres méthodes : virus

N=110



100% de détection

Detection only

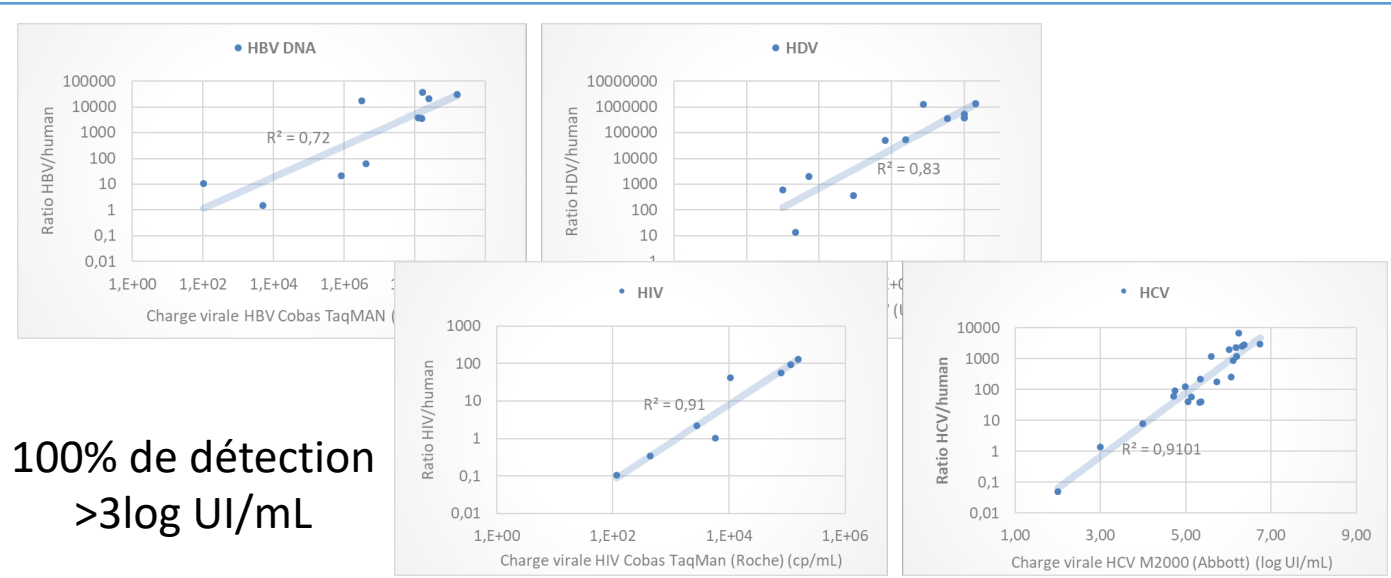


Complete genome  
83%

SMg



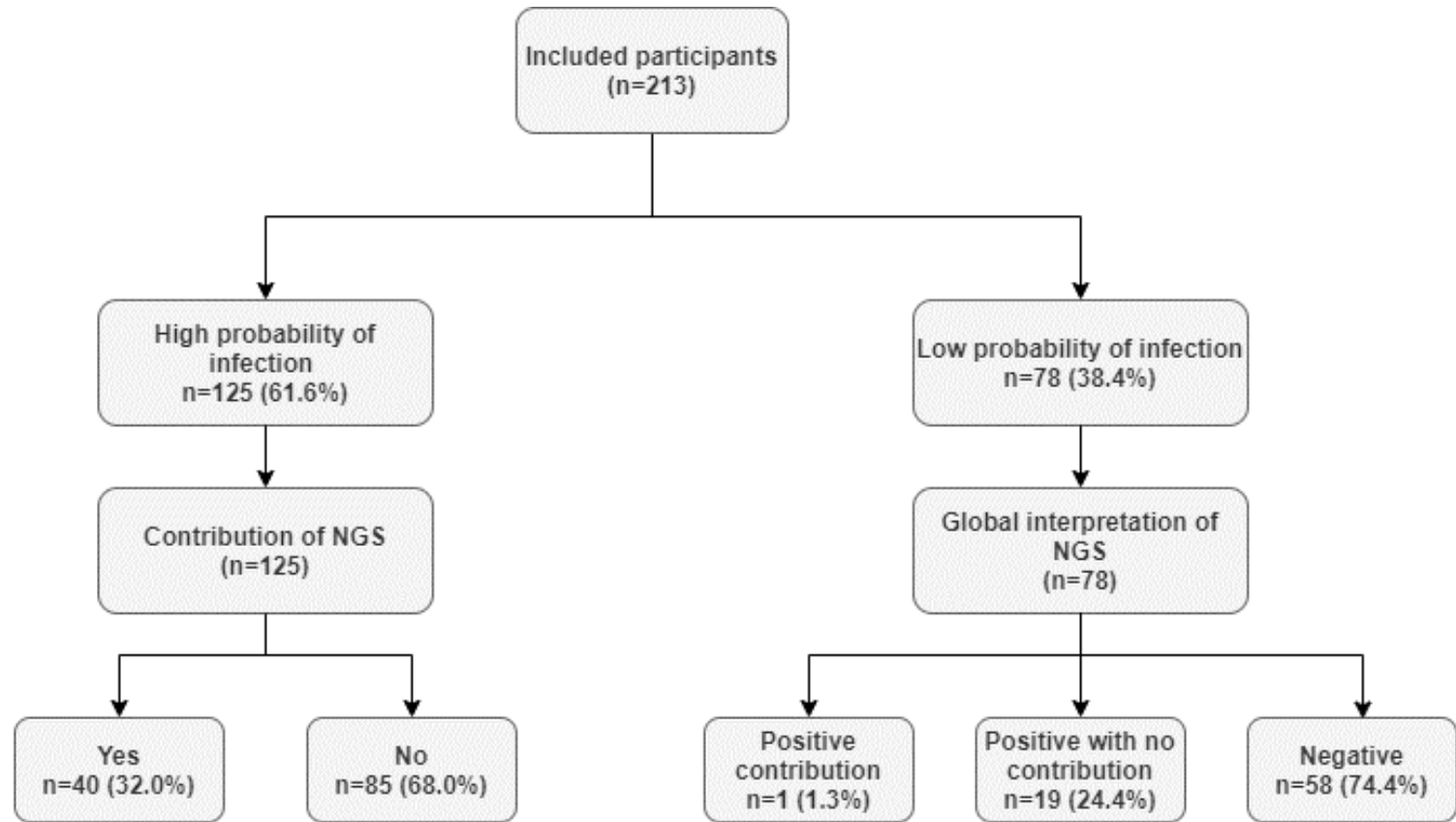
N=50



100% de détection  
>3log UI/mL

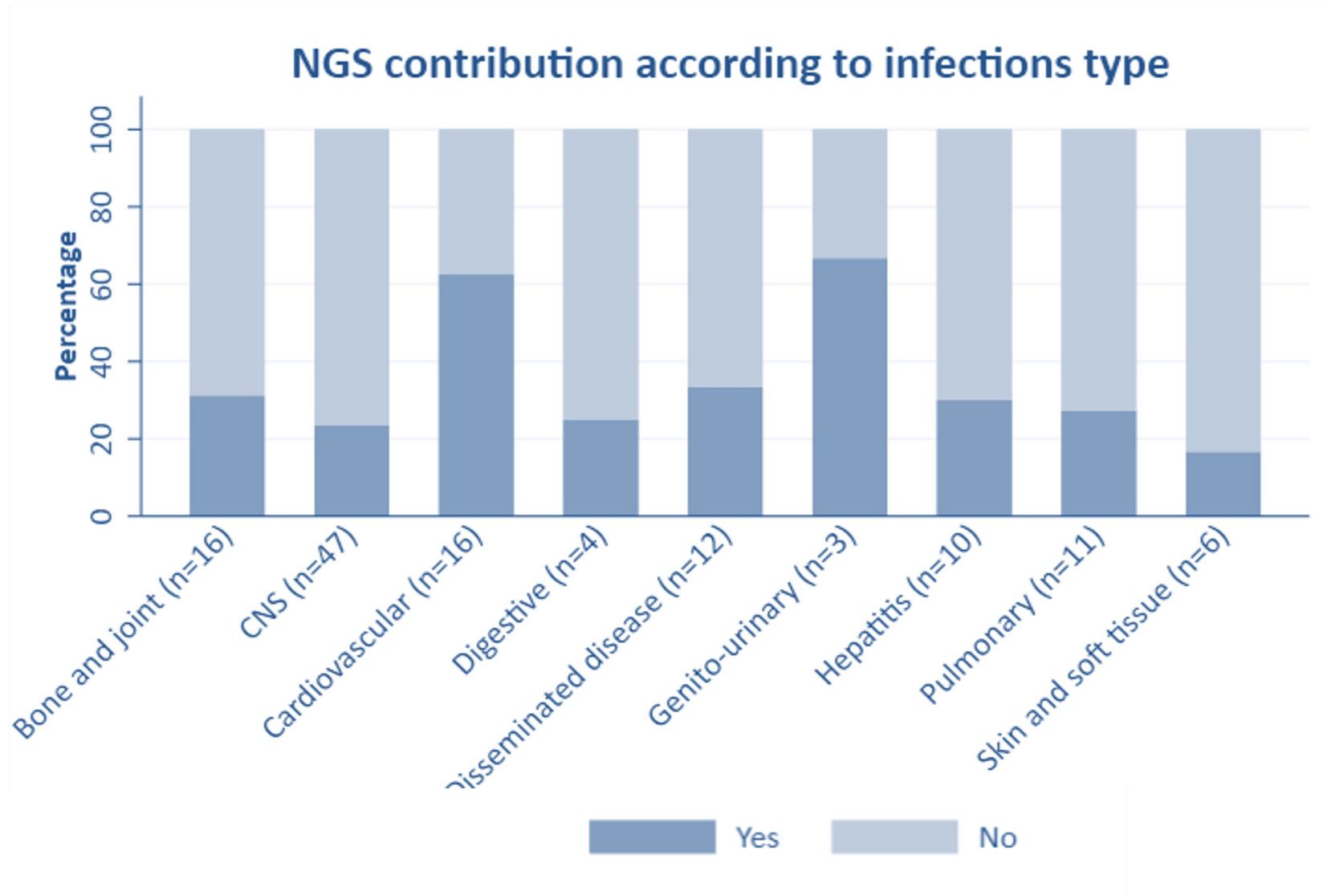
# Tous syndromes : Bilan exhaustif vs SMg

Prospectif  
Multicentrique  
Tout prélèvement 2018-2020  
213 patients



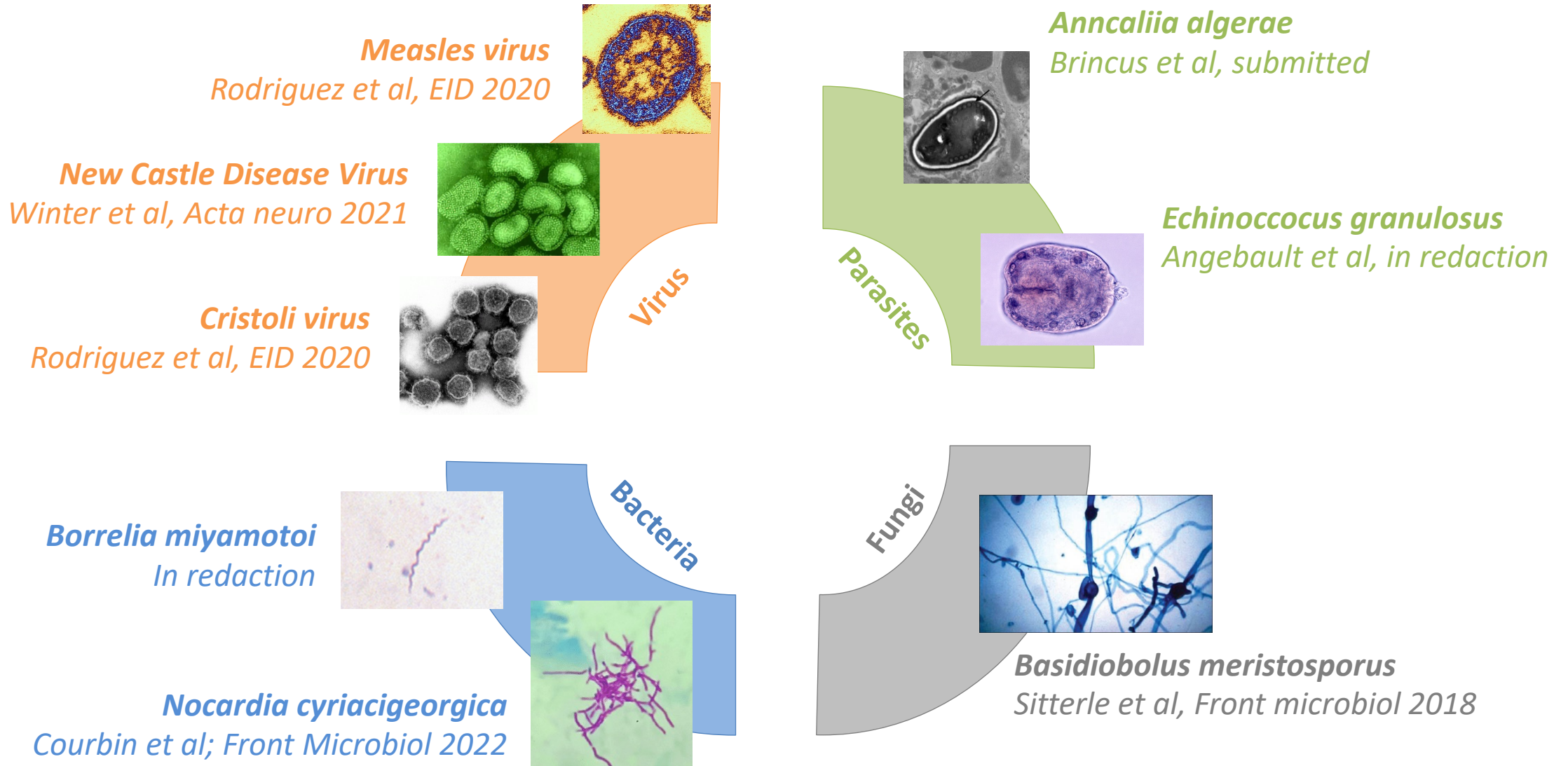


# Tous syndromes : Bilan exhaustif vs SMg

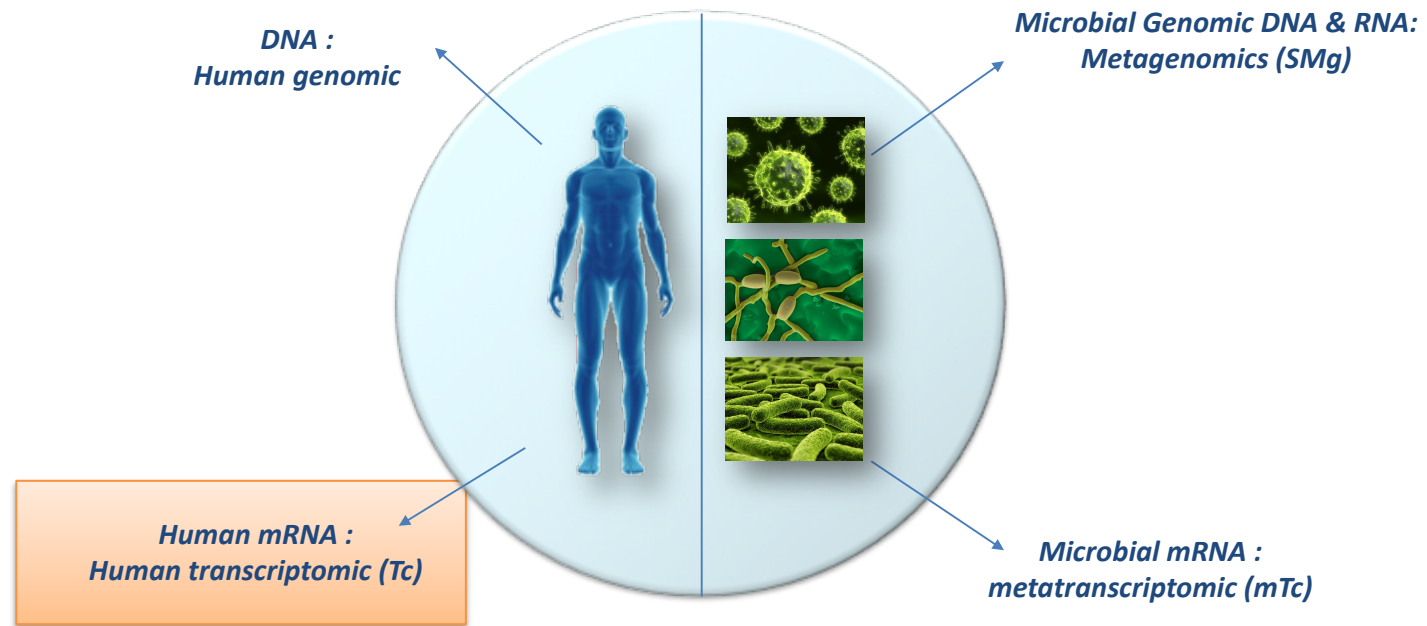


- Contribution in 32% of cases in patients with high suspicion
- Contribution whatever the type of infection

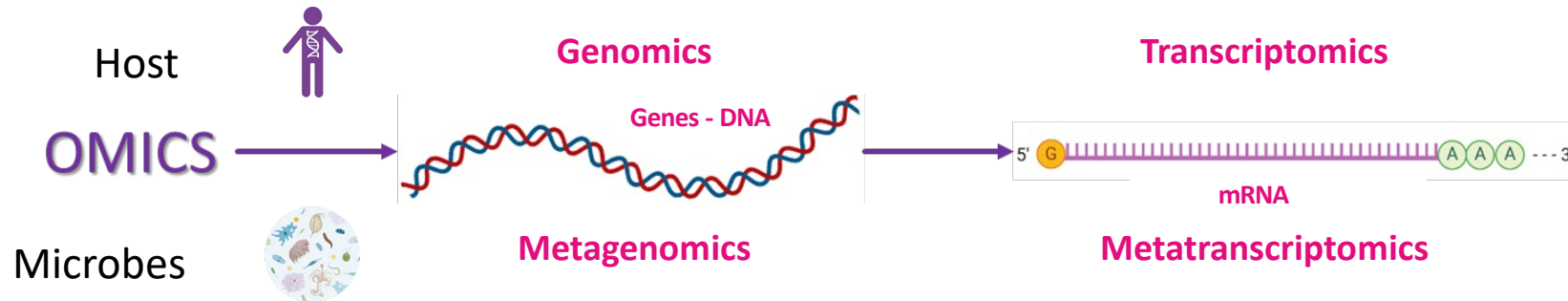
# Complex infections : panpathogen documentation



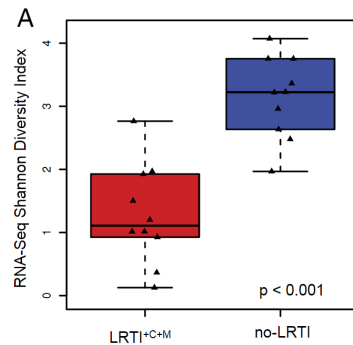
# III. Performances de la Tc humaine



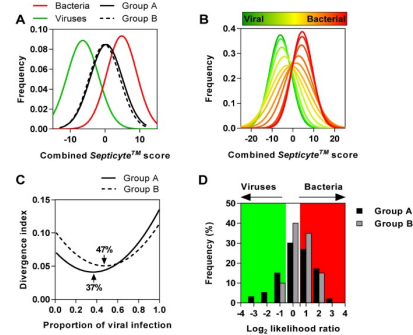
# Transcriptomique (Tc) humaine et infections



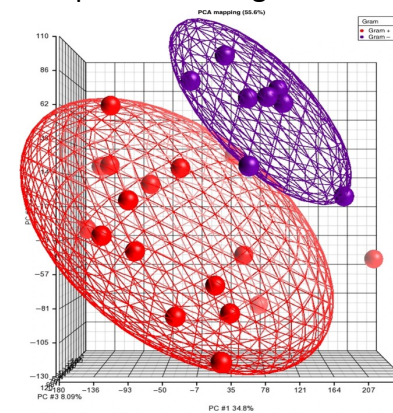
Distinction of a respiratory infection from no infection<sup>1</sup>



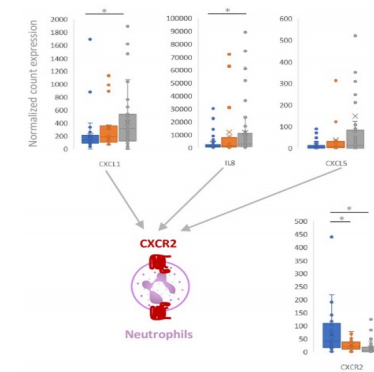
Discrimination between bacterial or viral<sup>2</sup>



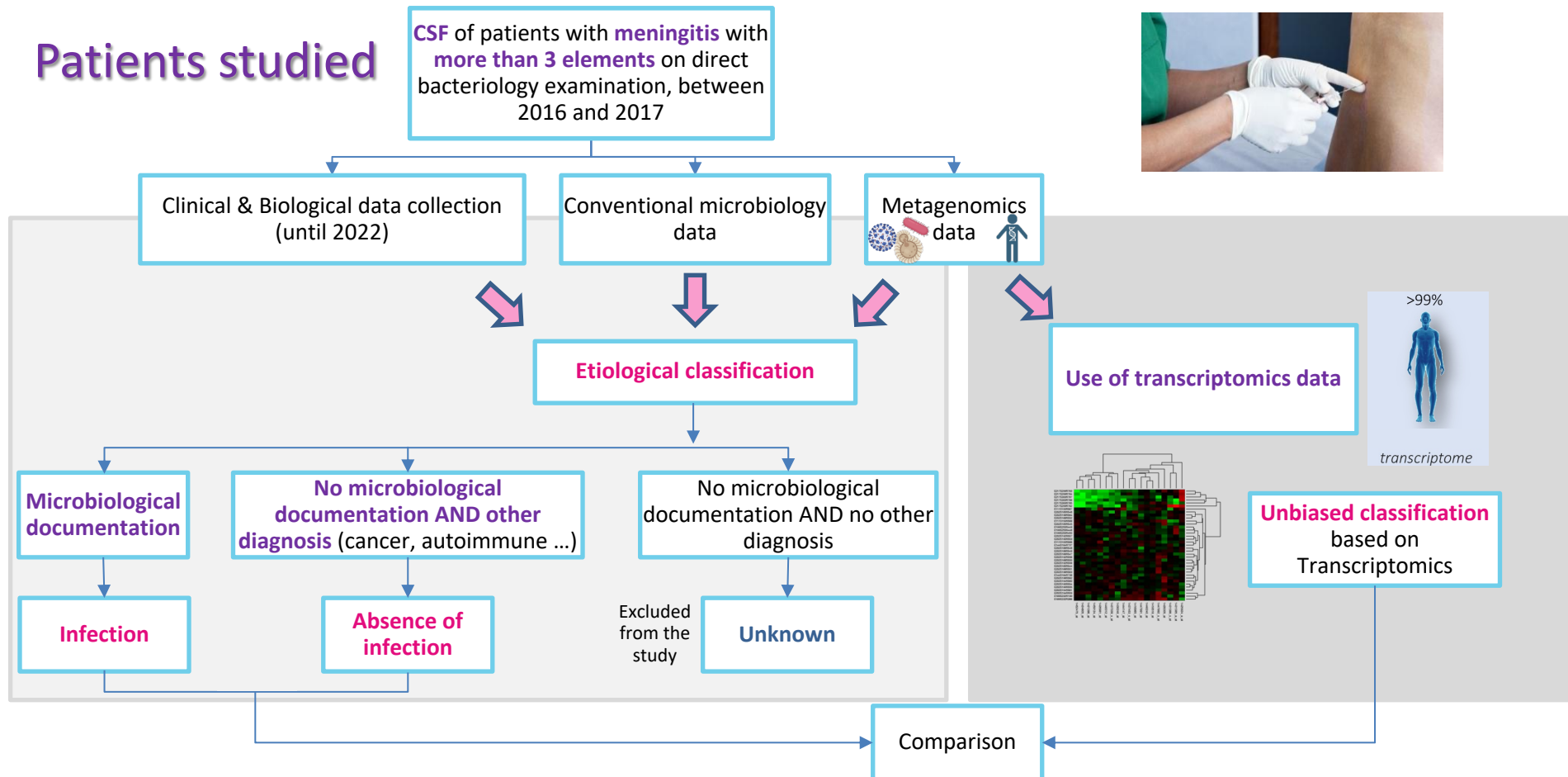
Discrimination between Gram positive or negative<sup>3</sup>



Prediction of the severity of an infection<sup>4</sup>

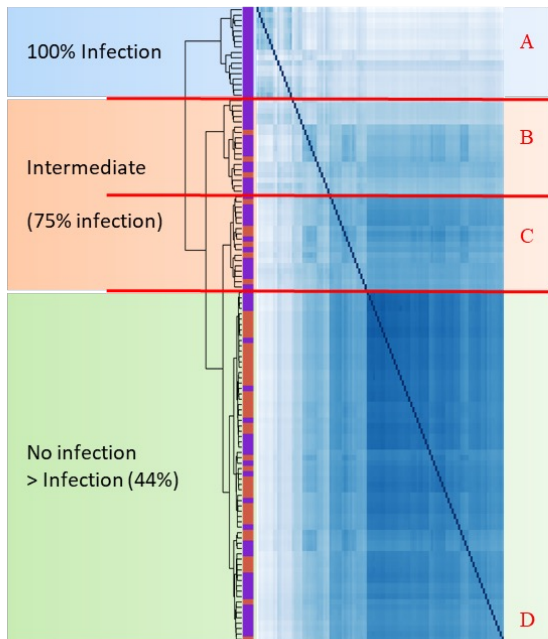


# Exemple des méningites : Etude LCRxNGS

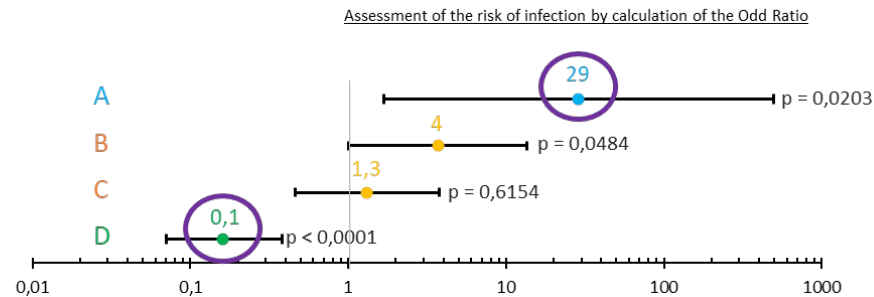


# Exemple des méningites : Etude LCRxNGS

Infection vs pas d'infection ?



Heatmap of transcriptomic data from infected and uninfected patients



Legend:

■ Infection  
■ No infection

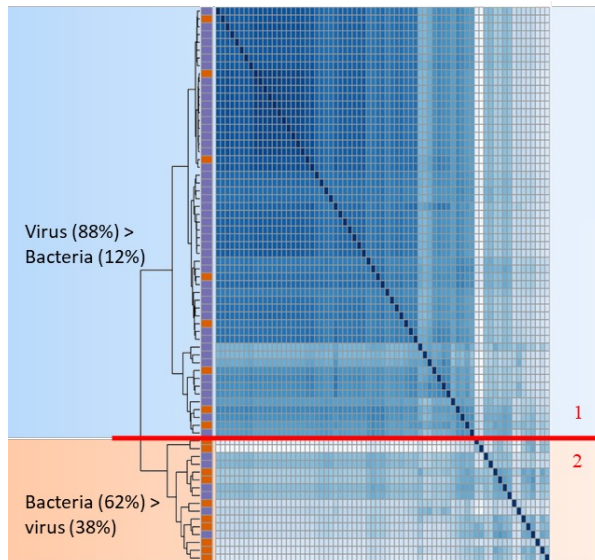


Capacité de distinguer les patients avec un fort risque d'infection et ceux à fort risque de ne pas être infectés

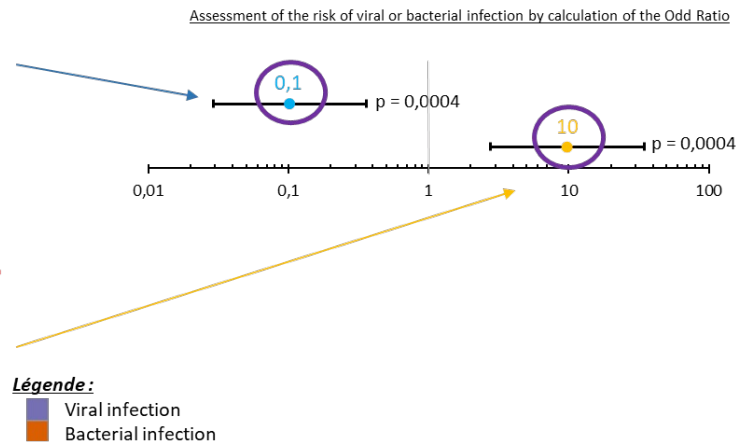


# Exemple des méningites : Etude LCRxNGS

Bactéries vs virus ?

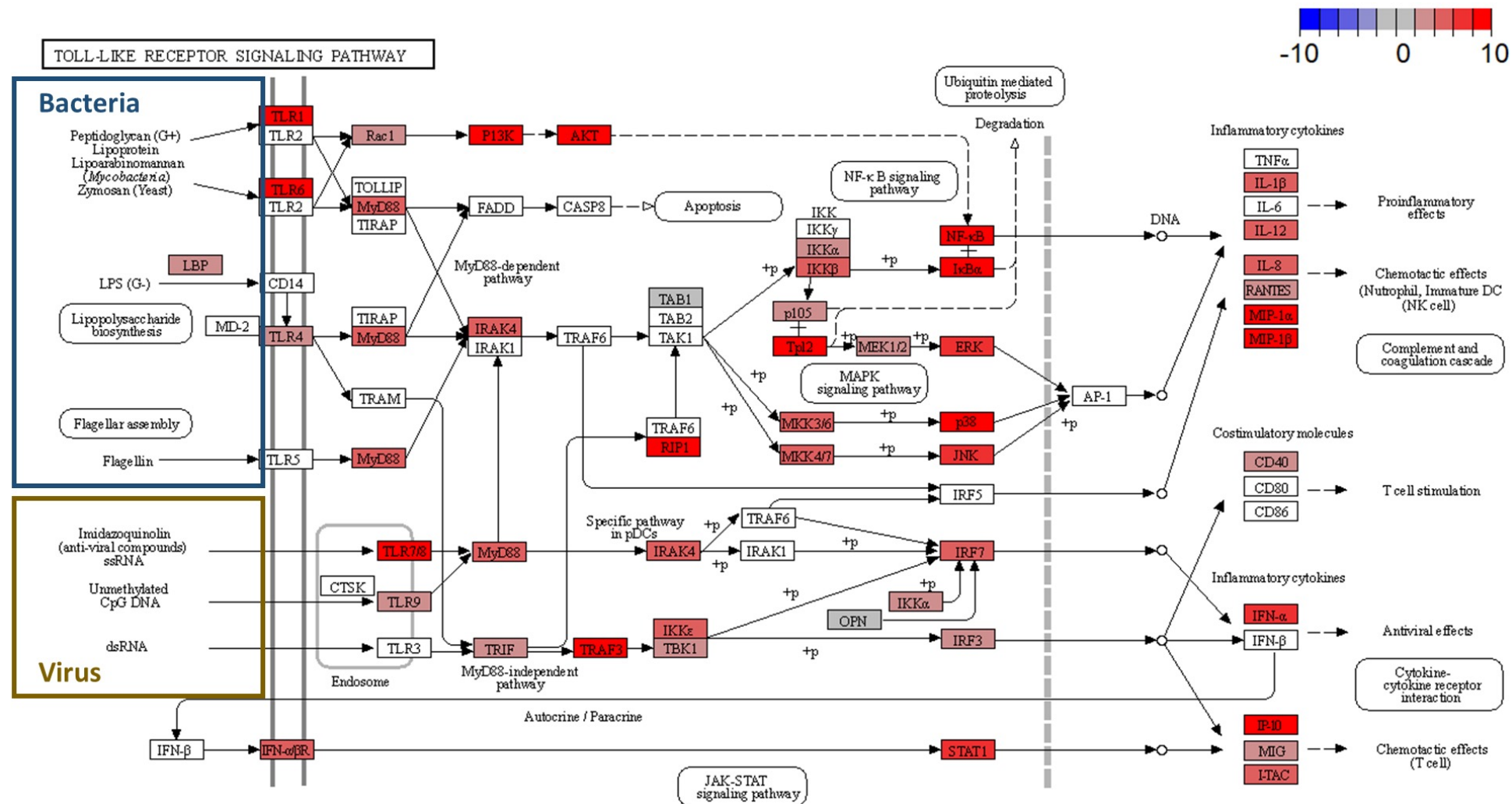


Heatmap of transcriptomic data from infected and uninfected patients

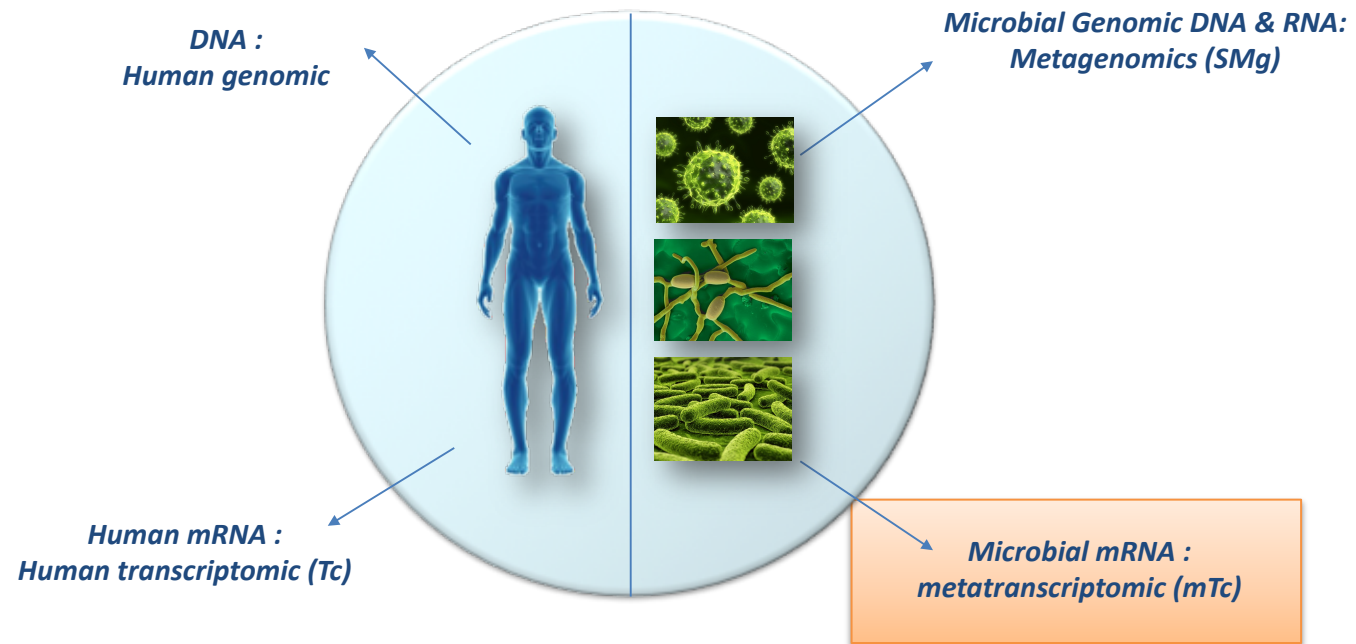


Capacité de distinguer les patients avec une infection virale des infections bactériennes

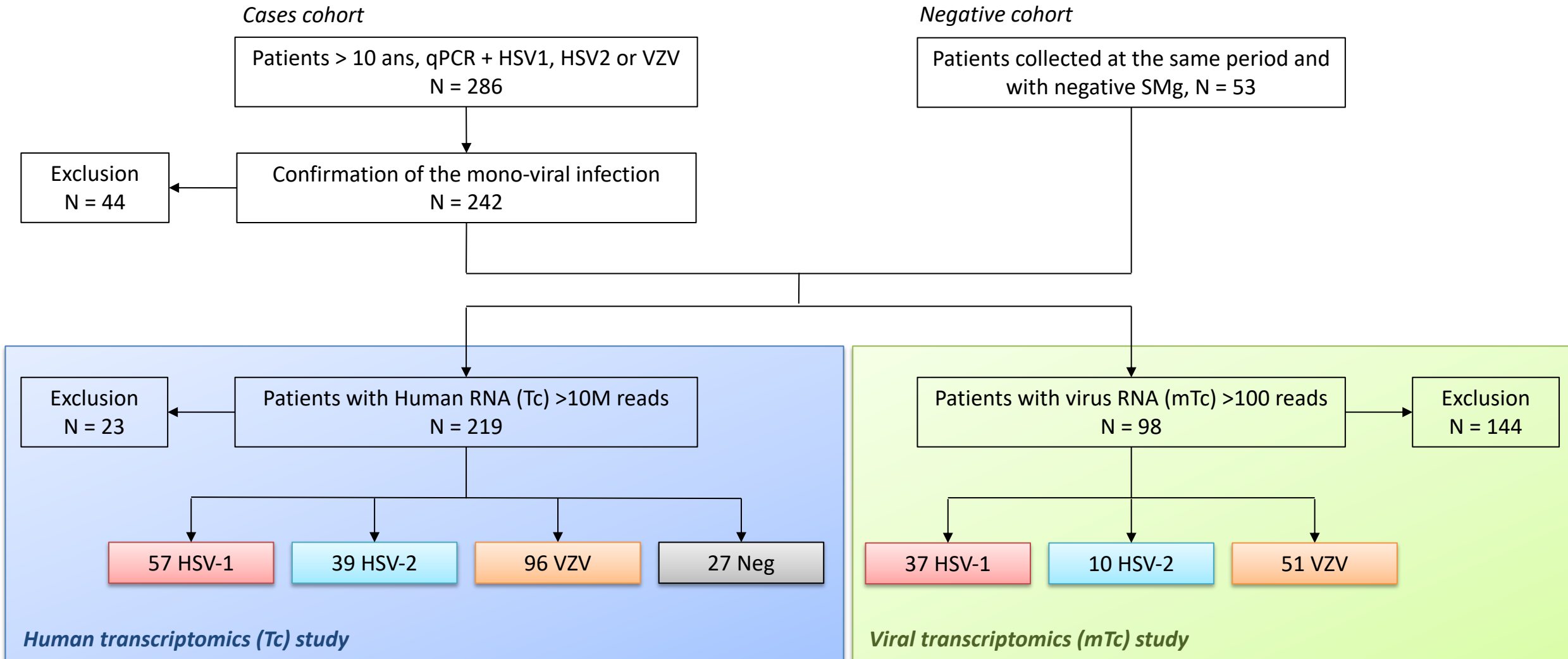
# Exemple des méningites : Etude LCRxNGS



# III. Performances de la mTc

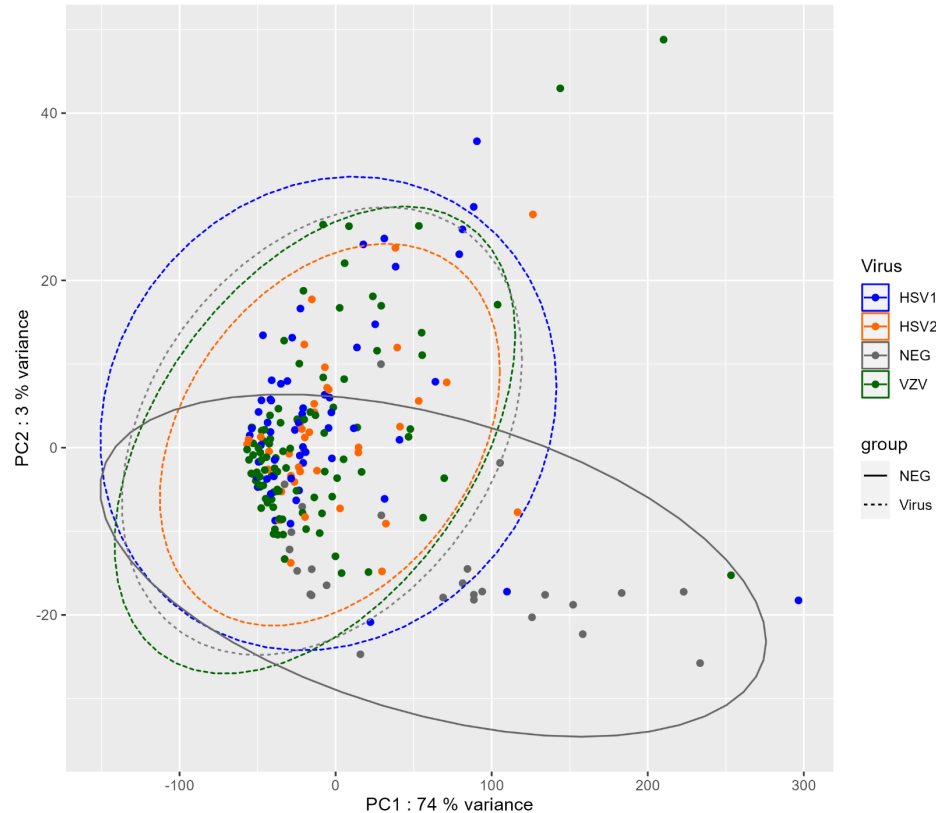


# Exemple des méningites herpétiques (N=339)



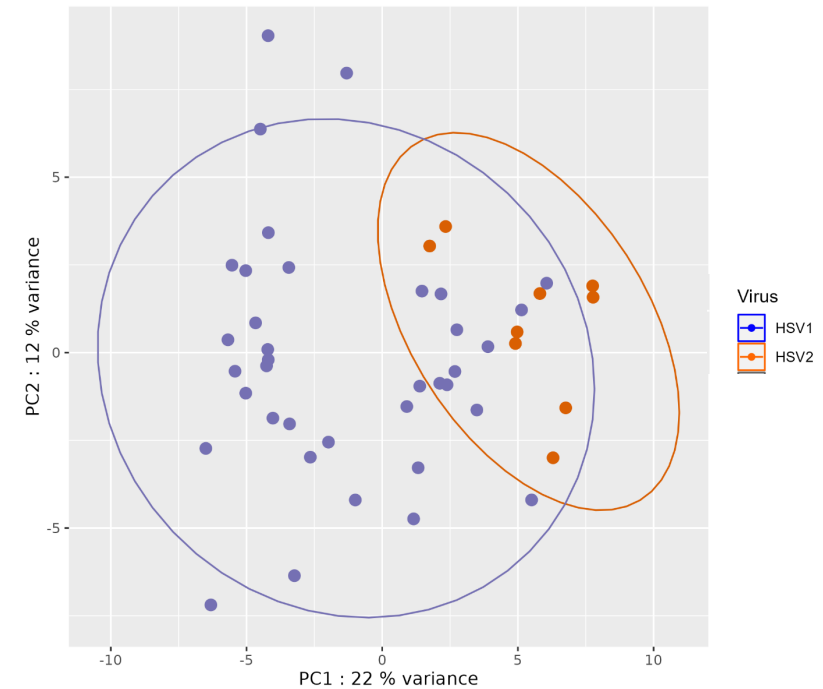
# Exemple des méningites herpétiques (N=339)

Human transcriptomics (Tc) study



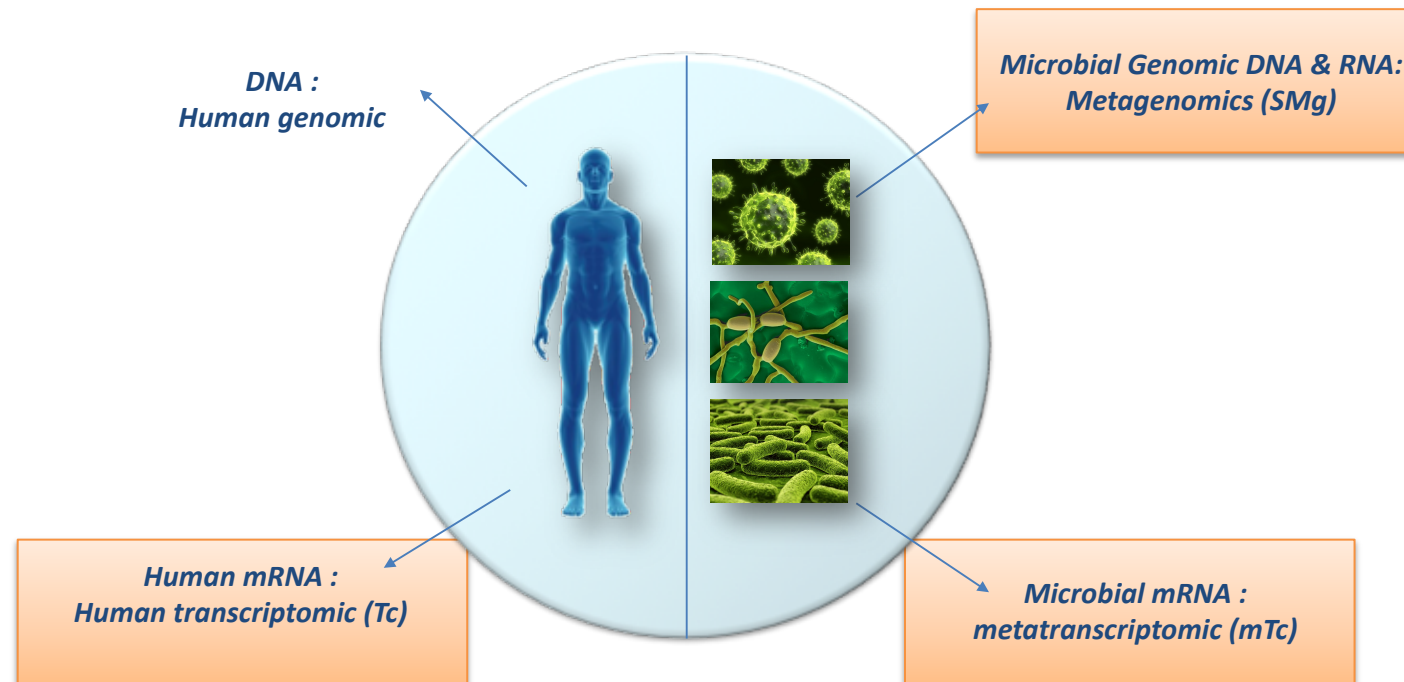
L'hôte répond de manière identique vis-à-vis des alphaherpèsvirus *mais la signature est différente vis-à-vis des patients négatifs*

Viral transcriptomics (mTc) study



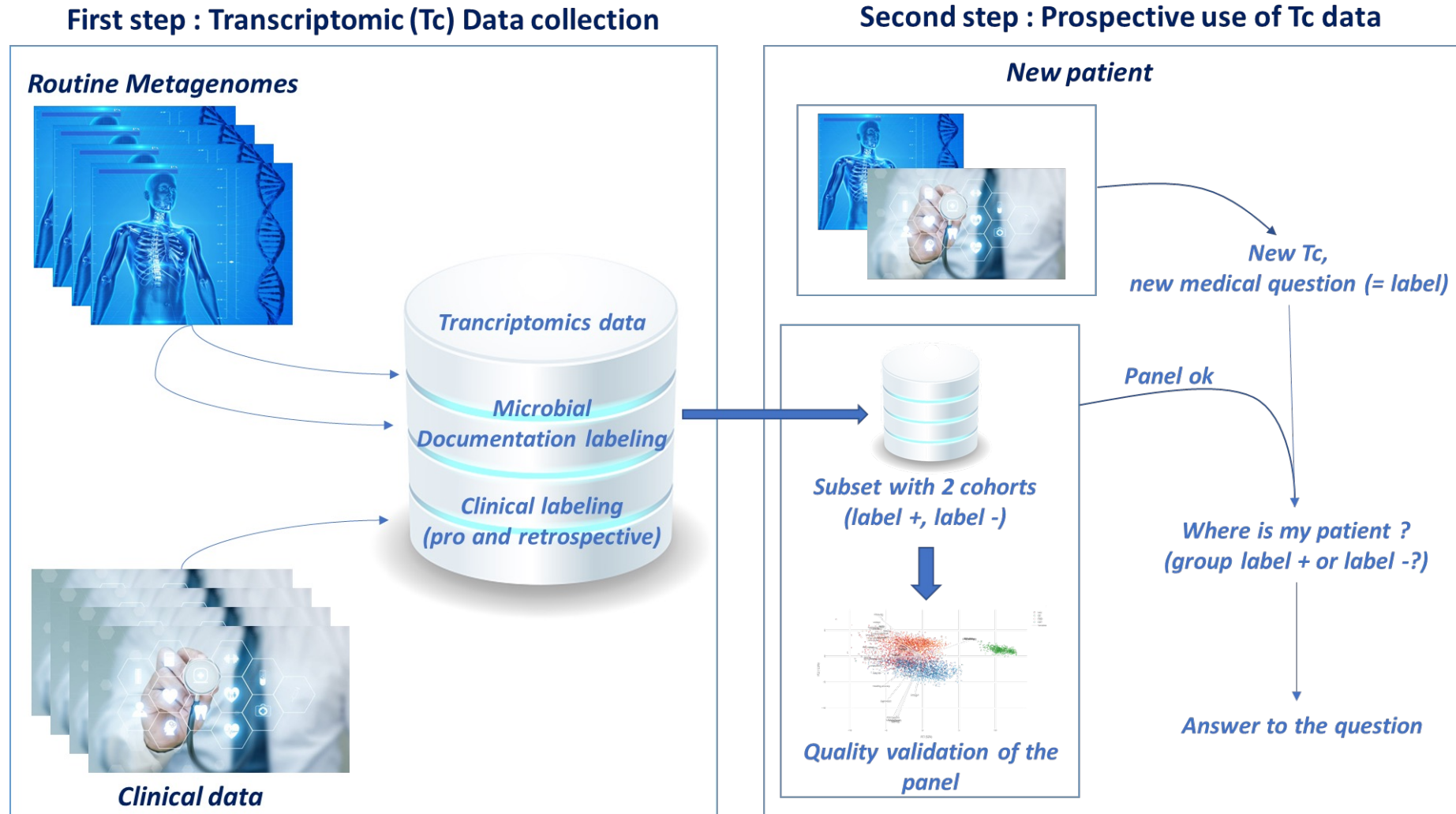
Les virus se comportent de manière différentes entre eux dans une même maladie

## *IV. Utilisation simultanée de toutes les omics en routine*

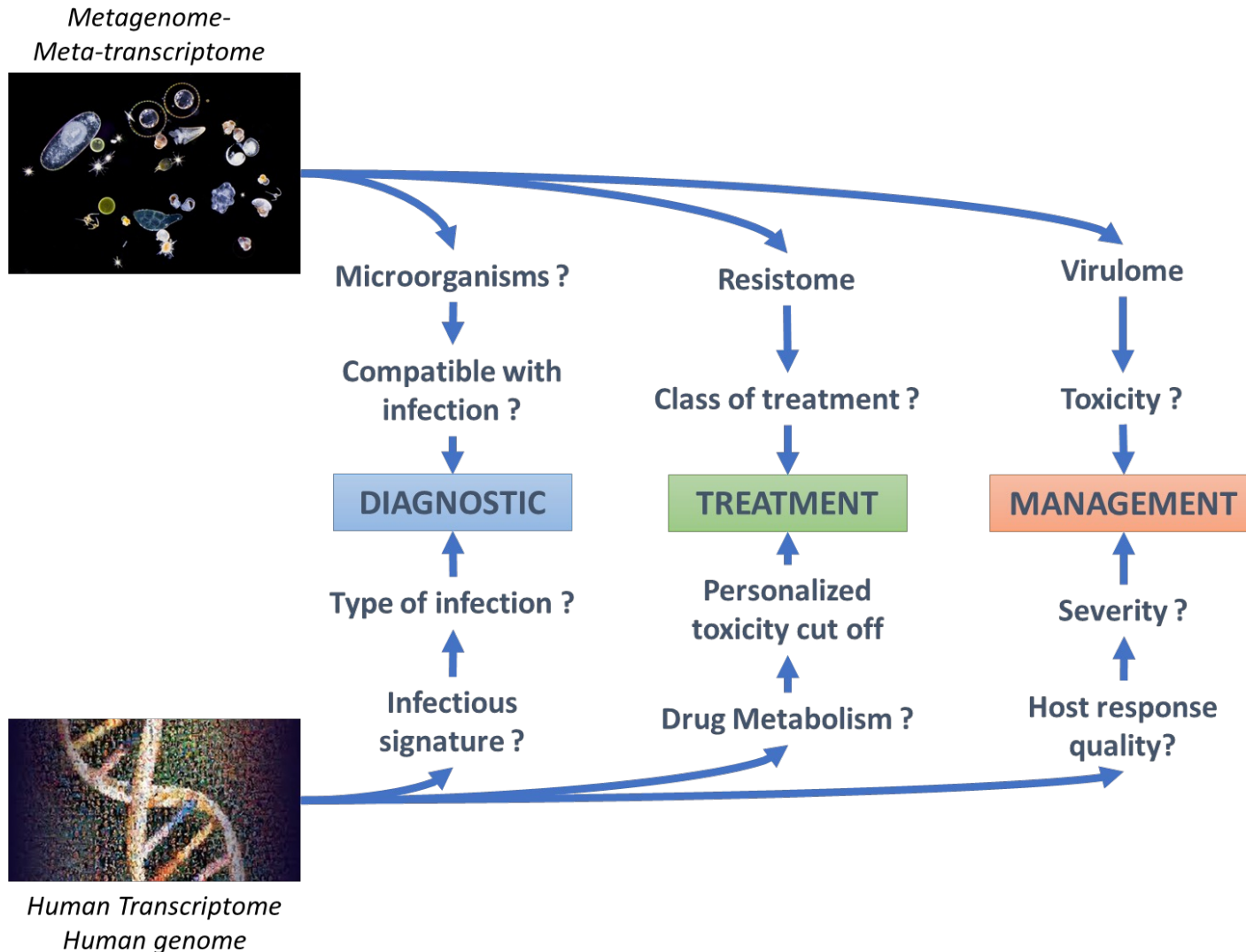




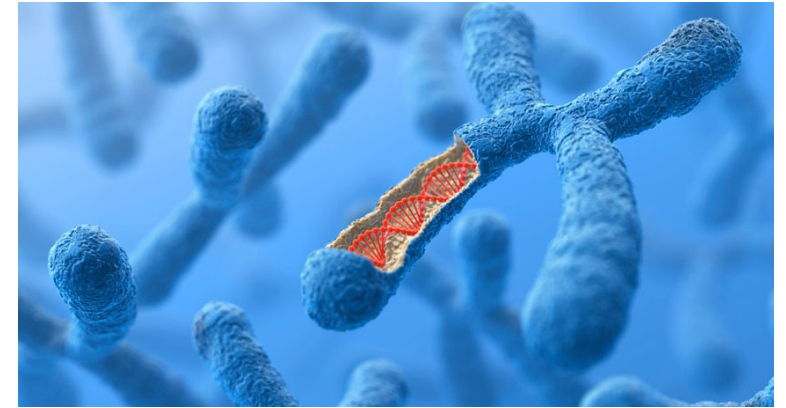
# La Tc et mTC en routine par DM puis IA



# Combinaison de toutes les données



# Conclusion (I)



- La SMg est une technique de biologie moléculaire :
  - Sensible
  - Spécifique
  - Sans a priori adaptée à la recherche simultanée de plusieurs microorganismes
  - Adaptée à la recherche de microorganismes rares, émergents, inconnus
- La SMg génère aussi les données de Tc et de mTc de qualité suffisante pour être exploitées en recherche (pour le moment)

# Conclusion (II)

- Le couplage des données de mTC et Tc devraient permettre d'approcher la possibilité de classer les patients dans des maladies infectieuses ou non, d'évaluer la qualité de la réponse immune... sans surcoût puisque ces données sont déjà générées dans le cadre de la routine.
- Les techniques de Data Mining et d'IA sont suffisamment avancées pour intégrer l'ensemble de données pour réaliser une interprétation globale et personnalisée du patient mais les bases de données correctement étiquetées sont encore trop insuffisantes pour une fiabilité d'utilisation en diagnostic, l'effort doit donc être poursuivi !
- Il est fort probable que l'infectiologie à travers les techniques de microbiologie voit sa pratique complètement modifiée dans les années à venir en raison de la révolution qui se prépare.



# Many thanks to...

## MetaMIC Project

### Experimental

Vanessa Demontant, Elisabeth Trawinski,  
Sarah Seng, Axel Sitambe, Michel Lau

### Bioinformatic - IA

Melissa N'debi, Laure Boizeau,  
Justine Boizeau, Taylor Thompson

### Microbiology Experts

Slim Fourati, Stéphane Chevaliez, Pierre  
Cappy Françoise Botterel, Cécile  
Angebault, Paul-Louis Woerther, Vincent  
Fihman

### Infectious diseases

Laure Surgers, Raphaël Lepeule

### Coordination

Christophe Rodriguez  
Jean-Michel Pawlotsky



## Sponsors



INSTITUT MONDOR  
DE RECHERCHE  
BIOMÉDICALE

