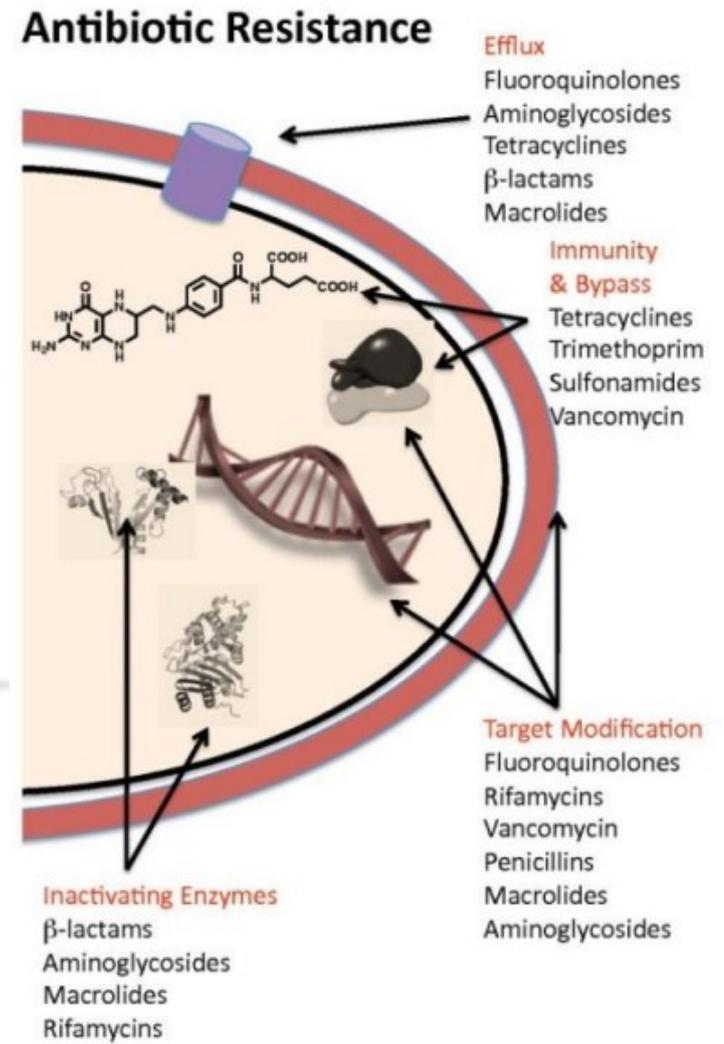
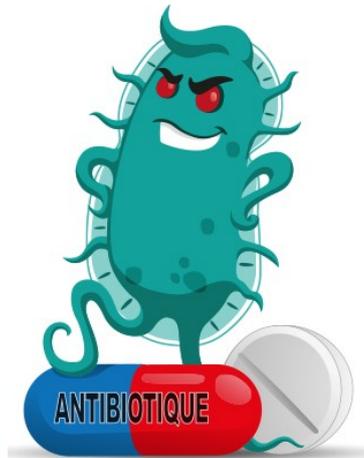
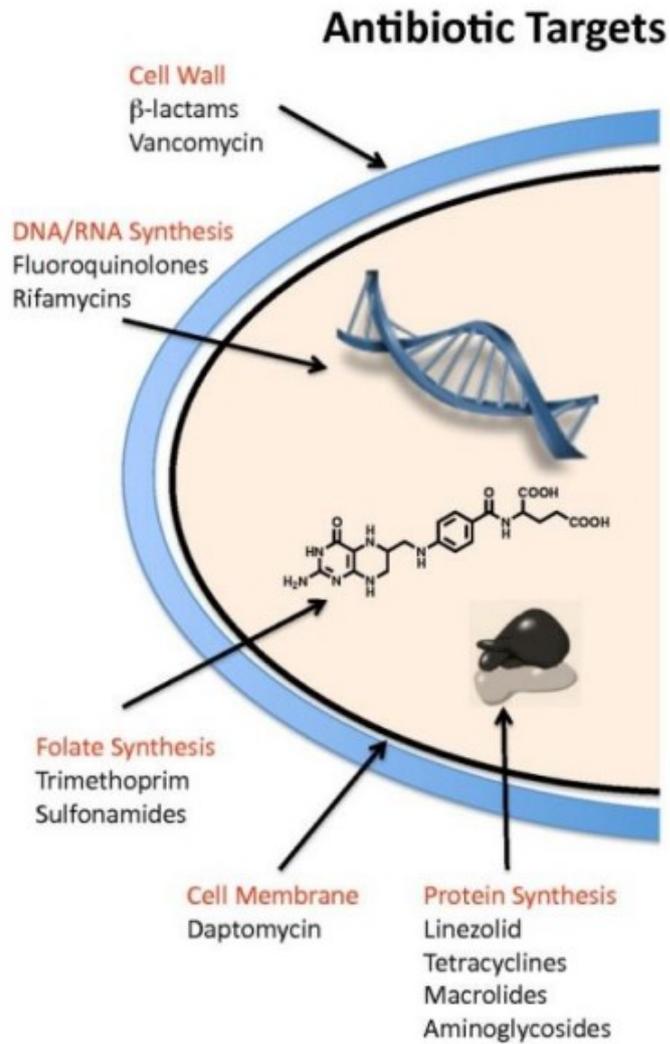




# Développement d'un système informatique dans le cadre de la surveillance et de la recherche sur l'antibio-résistance en France

Journée AUDACES - 01/06/2023

# Antibio-résistance



# L'antibio-résistance, un problème médicale mondiale

“La résistance aux antibiotiques augmente et nous épuisons rapidement nos options thérapeutiques”

## 12 «superbactéries» résistantes aux antibiotiques

Les chercheurs jugent urgent de développer de nouveaux antibiotiques contre ces «superbactéries»

Dr Marie-Paule Kieny, sous-directrice générale à l'OMS (2017)

○ Menace particulière dans les hôpitaux

Priorité	Bactérie	Peut provoquer	Résistante aux
<b>Critique</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Infection de blessures ○	Carbapénèmes
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infections ○	
	<i>Enterobacteriaceae</i>	Infections stomacales ○	Carbapénèmes
<b>Élevée</b>	<i>Enterococcus faecium</i>	Méningite néonatale ○	Vancomycine
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Infections de la peau ○	Méthicilline, vancomycine
	<i>Helicobacter pylori</i>	Problèmes gastriques, ulcères	Clarithromycine
	<i>Campylobacter spp</i> <i>Salmonelles</i>	Gastroentérites Salmonelle	Fluoroquinolones
<b>Moyenne</b>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorrhée	Céphalosporines, fluoroquinolones
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonie, méningite, bactériémie fébrile	Pénicilline
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Méningite, épiglottites	Ampicilline
	<i>Shigella spp</i>	Dysenterie	Fluoroquinolones



Source : OMS

© AFP

# Des Centre Nationaux de Référence

Les Centres Nationaux de Référence (CNR) sont des laboratoires experts en microbiologie et des observatoires des maladies infectieuses, qui, en **centralisant les informations à l'échelle nationale**, participent à la lutte et au contrôle de ces maladies. Les CNR sont subventionnés principalement via Santé Publique France.



Les principales missions des CNR sont :

- l'**expertise** concernant la microbiologie, la pathologie des agents infectieux et leur sensibilité aux agents anti-infectieux
- la contribution à la **surveillance** épidémiologique
- l'**alerte** par l'information immédiate à Santé publique France
- le **conseil** des pouvoirs publics et des professionnels de santé
- la **formation** des personnels et décideurs en santé publique

# Présentation CNR "Résistance aux antibiotiques"

## Le Kremlin-Bicêtre

Expertise sur  
enterobactéries  
de type  
Carbapenemase

## Namur

CNR "Enterobactéries  
résistantes aux antibiotiques"

## Rennes

Expertise sur  
Enterocoques

## Besançon

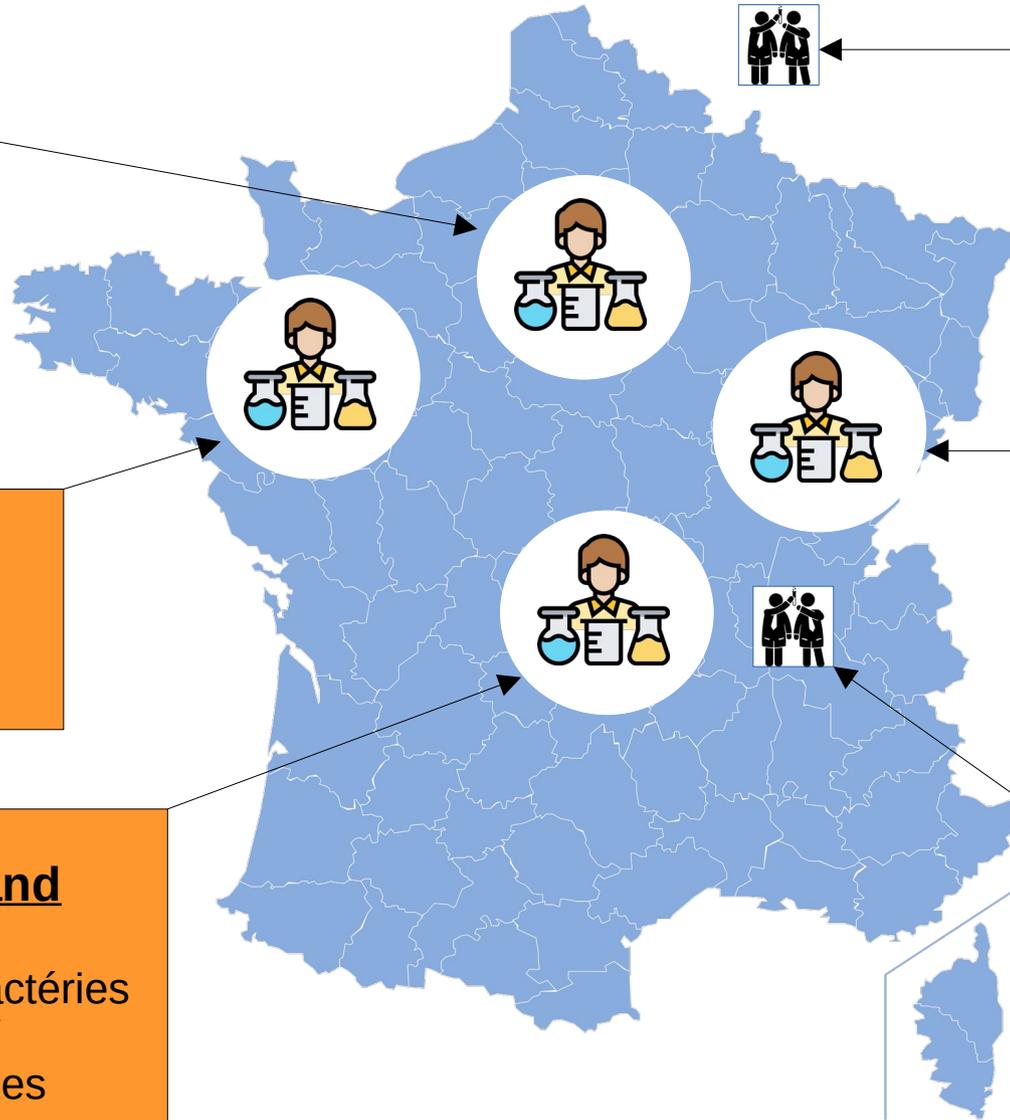
Expertise sur  
Pseudomonas et  
Acinetobacter

## Clermont-Ferrand

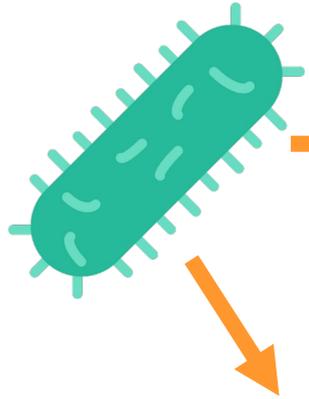
Expertise sur enterobactéries  
de type BLSE /  
Cephalosporinases

## Lyon

CNR "Staphylocoques"



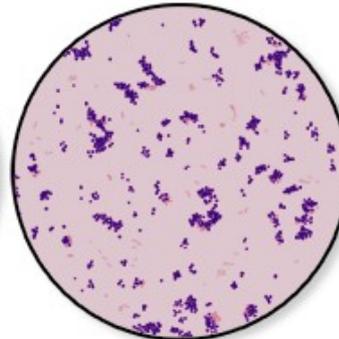
# L'étude de l'antibio-résistance



## Identification



Gram-negative



Gram-positive



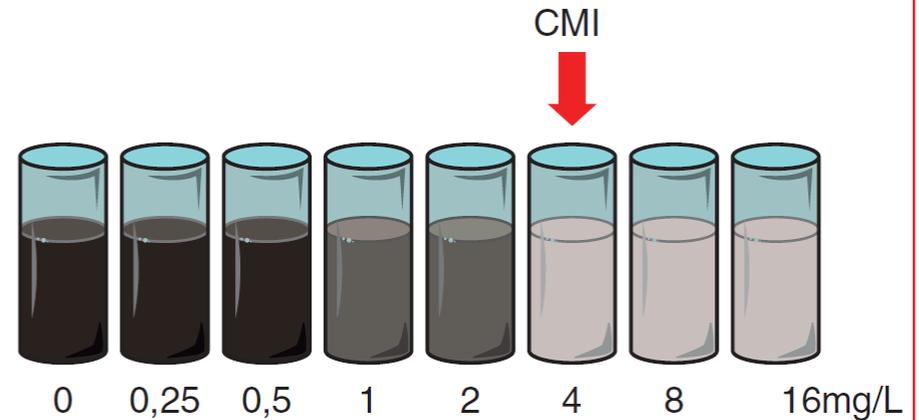
## Evaluation Antibio-résistance

Antibiogramme d'une souche de *Pseudomonas aeruginosa*



Sensible  
Intermédiaire  
Résistant

## Incubation



**CMI : Concentration Minimale Inhibitrice**  
C'est la plus petite concentration en antibiotique inhibant totalement (100 %) la croissance d'une bactérie.

# La recherche à l'heure des NGS



NGS : Next-Generation Sequencing  
Ou  
Séquençage à haut débit

≈ 2 Milliards de séquences d'ADN par bactérie  
1 séquence = 150 à 300 bases nucléotidique (A|T|G|C)  
1 run de séquençage = 80 bactéries (24h)



# Besoin informatique → Archivage



## Besoins :

- **Trier** et **evaluer** les séquences
- **Organiser** et **adresser** les séquences dans une base de donnée
- **Compresser** les données



# Besoin informatique → Analyse

Détection de gènes lié à l'antibio-résistance:



Assemblage



Détection



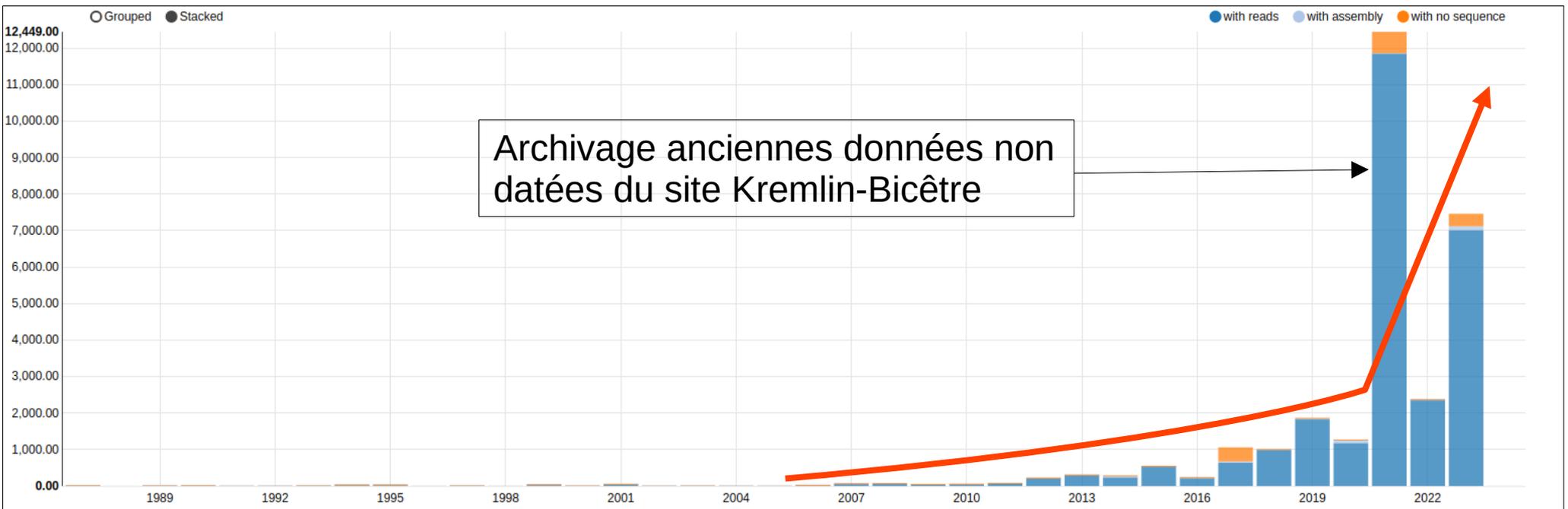
Sequences  
(1 Go)

Génome assemblé  
(5 Mo)

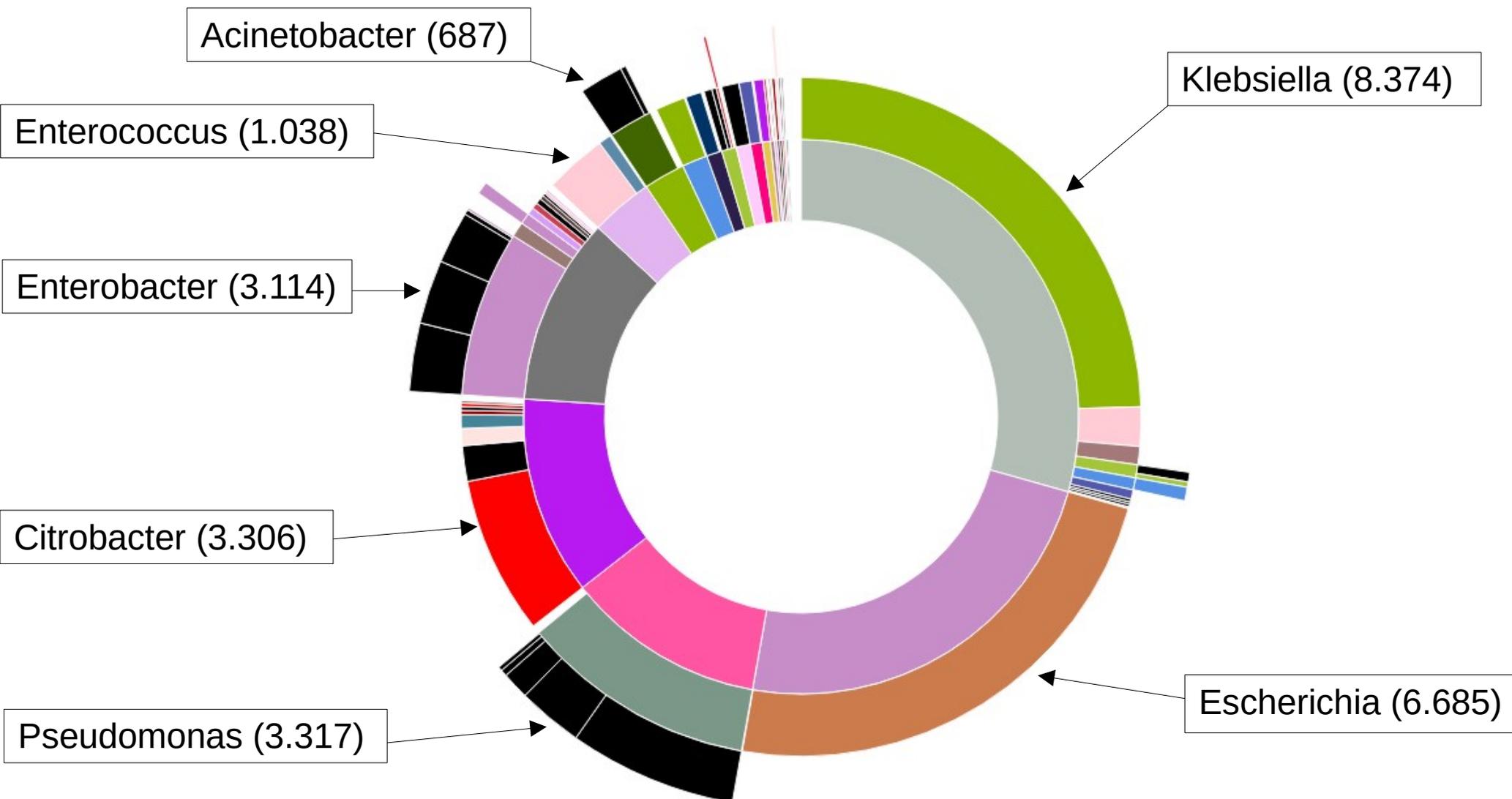
Liste de nom de gènes  
(200 octets)

# Statistiques du CNR - Souchier

## Nombre de bactéries séquencées par année d'échantillonnage



# Statistiques du CNR – Répartitions des bactéries



Répartition des 27.746 souches par espèce bactérienne

2018 : Acquisition, hébergement, évolution et gestion d'un serveur - **Web** et **Calcul**



2022 : Utilisation du cluster hpc2



## Statistiques 2023 :

- Plus de 30.000 jobs par mois
- Plus de 3.200 heures réels de calcul
- 8 To de fichiers de séquences compressées

# Serveur Web CNR

Utilisateur



Serveur Web CNR



Cluster HPC2



Base de donnée relationnelle CNR

Bases de connaissances:



Gène/mutation de résistance



Taxonomique



Génome de référence

# Serveur Web CNR - Tableau principale



- DataBase
- Comparative-Genomic
- Import Data
- My CNR
- My account
- Monitor

Login at  
tech\_CL  
[Log out](#)

Number Ref :  Study Name 1 :  Species :  [Filter](#) [+ Options](#)

- Action on Read: [Main](#) [Serotype](#)
- Action on Assembly: [Main](#) [Serotype](#) [Plasmid](#)
- Annotation: [PhyloTree](#) [Other](#)
- Download: [Results](#) [Files](#)
- [Resistance Table](#) [Remove sequence](#)
- [Last 100 Strains](#) [Mis-Taxonomy](#)

Selected = 0

Visible columns

<input type="checkbox"/>	Study name	Number Ref	Scientific Name	FastQ	Assembly	ARM Detection	Mapping	SNP Detection	ST	Clonal Group
<input type="checkbox"/>	BACT_Run185	CNR5469	Proteus mirabilis	✓	✓	✓	✓			—
<input type="checkbox"/>	BACT_Run185	CNR5470	Citrobacter koseri	✓	✓	✓	✓		0	—
<input type="checkbox"/>	BACT_Run185	CNR5471	Klebsiella pneumoniae	✓	✓	✓	✓	cgMLST_ref_2018_v1_kpneumoniae	4439	2023-05-03_63009
<input type="checkbox"/>	BACT_Run185	CNR5472	Klebsiella pneumoniae	✓	✓	✓	✓		rd-0 sq-13	—
<input type="checkbox"/>	BACT_Run185	CNR5473	Enterobacter roggkampii	✓	✓	✓	✓		1593	—
<input type="checkbox"/>	BACT_Run185	CNR5474	Klebsiella pneumoniae	✓	✓	✓	✓		rd-0 sq-44	—
<input type="checkbox"/>	BACT_Run185	CNR5475	Klebsiella pneumoniae	✓	✓	✓	✓		784	—

# Serveur Web CNR – Moniteur Jobs

## Django - Celery

### fastqc\_hpc2

Number Ref	Date Begin	User	Args	ID
378H3	2023-05-24 09:35:40	laurentD	{'num_ref': '378H3', 'user_id': 8, 'type_assembly': 'fastq_uploaded', 'hpc2': True, 'automatic_sub': False, 'sequence_source': 'fastq_uploaded', 'id_jobs_history': 70602}	6c92f7ce-1262-4880-97f0-8033c62d85cf

### seq-detector\_hpc2

Number Ref	Date Begin	User	Args	ID
378K4	2023-05-24 09:32:11	laurentD	{'num_ref': '378K4', 'type_ana': 'seqdetector', 'user_id': 8, 'subset_arm_list': [], 'subset_vir_list': [], 'work_dir': '/storage/cnrweb01/SiteCNR/Site_CNR/media/work_directory/WorkDirAnalyze_seqdetector_fastq_uploaded_378K4', 'archive_result_path': '/storage/cnrweb01/SiteCNR/Site_CNR/media/archive_result/', 'type_assembly': 'fastq_uploaded', 'id_jobs_history': 71618}	645d7c65-e7e0-4a9b-a9c2-2428ef606be4
378C3	2023-05-24 09:35:11	laurentD	{'num_ref': '378C3', 'type_ana': 'seqdetector', 'user_id': 8, 'subset_arm_list': [], 'subset_vir_list': [], 'work_dir': '/storage/cnrweb01/SiteCNR/Site_CNR/media/work_directory/WorkDirAnalyze_seqdetector_fastq_uploaded_378C3', 'archive_result_path': '/storage/cnrweb01/SiteCNR/Site_CNR/media/archive_result/', 'type_assembly': 'fastq_uploaded', 'id_jobs_history': 71113}	1ae15932-75ef-4363-b6a5-6d99e583d7cf

# Serveur Web CNR – Wiki Bactérie

Strain: CNR5521 - Curator: tech\_CL

No report available.

Strain Rights under : CNR-personnel-CI group

## Meta-Data Information:

### Location Data

Country	Zip	Institution	Name
France	97300	hop	Guyanne – Cayenne – CH

Taxonomy Species  
[Enterobacter cloacae](#)

### Sample Data

Sampling Date	Type	Site CNR	Comment	Origin date
17 avril 2023	BMR	cnr-cl	—	User provided date sampling

### Source Data

Type	Comment
Human	—

### Information Data

Study	Labo Ref	Category Strain	Glims Id
BACT_Run187bis	17/04-447	expertise	2300202983

Classe Strain:

**NO Tag to this Strain**

[Edit Class](#)

## Sequence Information:

### Sequence Data

Fastq	DateTime Entry in DB	Type sequencing	FastQC report	FastQC HTML
CNR5521_S16_L001_R1_001.dsrc	23 mai 2023 14:32	illumina_pe	<a href="#">Report</a>	<a href="#">HTML</a>
CNR5521_S16_L001_R2_001.dsrc	23 mai 2023 14:33	illumina_pe	<a href="#">Report</a>	<a href="#">HTML</a>

### FastP Data

[Info Color](#)

Sequence Source	Count raw bases	Count filtered bases	Ratio Filtered/Raw	Report Fastp	HTML FastP
Illumina	302,355,096	8,147,564	2.69%	<a href="#">report_fastp</a>	<a href="#">html_fastp</a>

# Serveur Web CNR – Wiki Bactérie

Lien entre le phénotype antibiotique et la génomique

## Quinolone

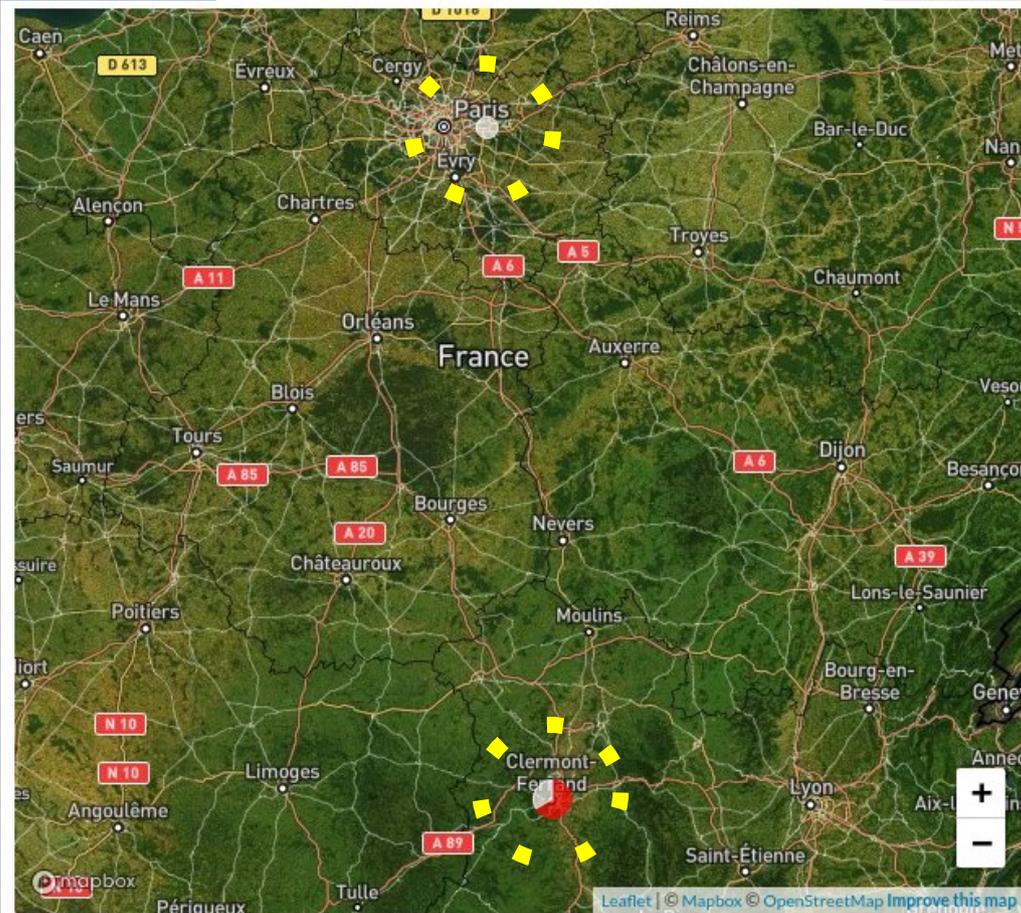
Antibio	Sub-class	Family	SIR
<a href="#">norfloxacin</a>	Quinolones/Fluoroquinolones	Quinolone	R
<a href="#">ofloxacin</a>	Quinolones/Fluoroquinolones	Quinolone	R
<a href="#">ciprofloxacin</a>	Quinolones/Fluoroquinolones	Quinolone	R
<a href="#">nalidixic_acid</a>	Quinolones/Fluoroquinolones	Quinolone	R

Gene	Subset	Name pipeline	Id(%)	Cov(%)	Mean depth contig	Contig	Alignment
<a href="#">oqxA</a>	QIn GN GP	d_ill_1	92.07	100.0	-	<a href="#">ctg_4:16589...17764</a>	<a href="#">Alignment</a>
<a href="#">oqxB9</a>	QIn GN	d_ill_1	96.38	100.0	-	<a href="#">ctg_4:13409...16564</a>	<a href="#">Alignment</a>
<a href="#">qnrB1</a>	QIn GN	d_ill_1	100.0	100.0	-	<a href="#">ctg_56:946...1590</a>	<a href="#">Alignment</a>

# Serveur Web CNR- Epidémiologie

Analyse phylogénétique sur 4 souches d'*Escherichia coli* d'un même phylogroupe (ST-88)

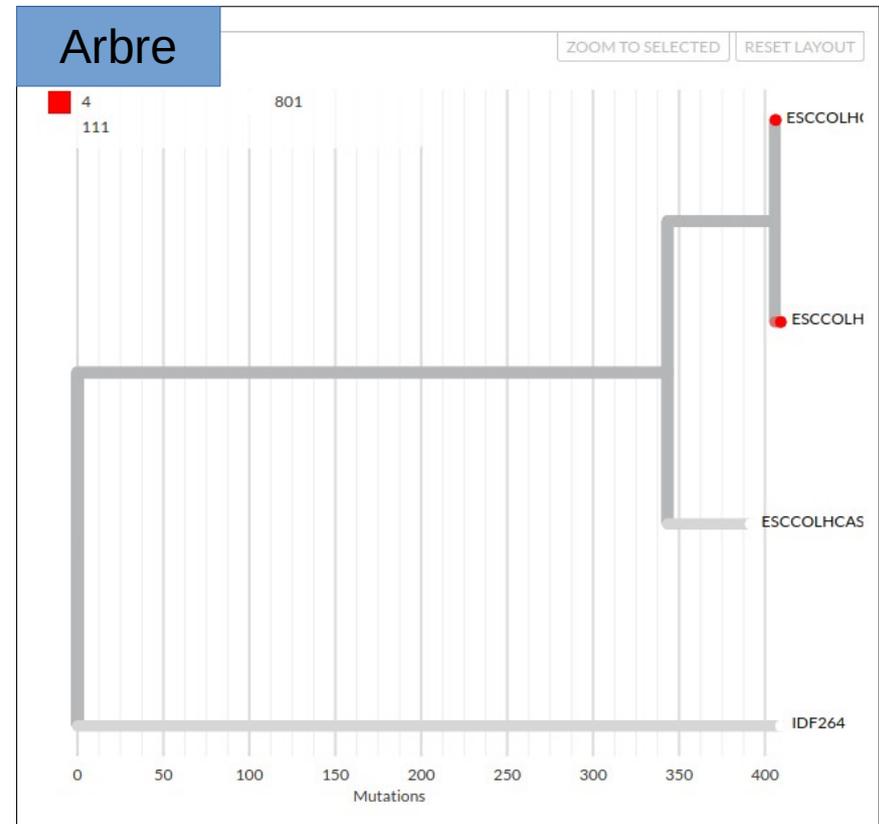
## Carte



## Matrice

	IDF264	ESCCOLHCASE021	ESCCOLHCASE102	ESCCOLHCASE025
IDF264		801	818	816
ESCCOLHCASE021	801		115	111
ESCCOLHCASE102	818	115		4
ESCCOLHCASE025	816	111	4	

## Arbre

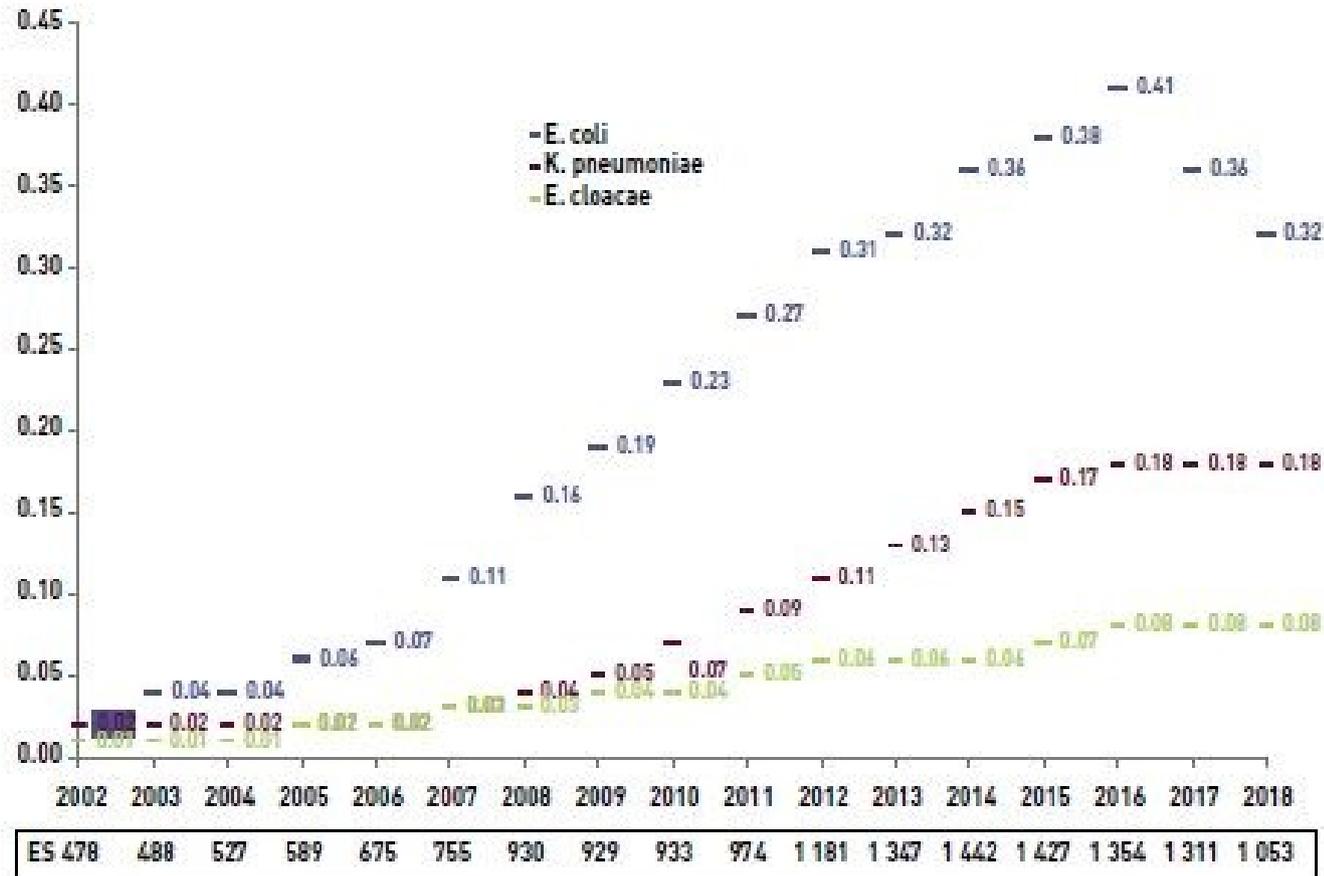


Merci à tous pour votre attention !



# Evolution de l'antibio-résistance en France

| Densités d'incidence globale pour 1 000 JH des EBLSE par espèce.  
Données 2002 à 2018 (478 ES participant en 2002 et 1053 en 2018), (source BMR-Raisin  
2018, analyse Spares)



**JH:**

Journée  
d'Hospitalisation

**EBLSE:**

Enterobacteries à  
Betalactamases à  
Large  
Spectre  
Etendu

**ES:**

Etablissement de  
Santé