



La révolution de la génomique pour l'étude des bactéries pathogènes entériques

Pr François-Xavier Weill
Unité des Bactéries pathogènes entériques
Département de Santé globale



Paris, 2 décembre 2022

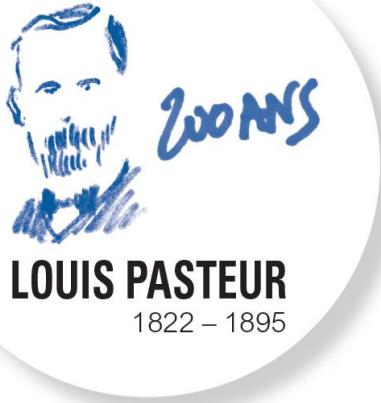
Je suis employé de l’Institut Pasteur

Sinon je n’ai aucun conflit d’intérêt lié
à cette présentation

L'année 2022 est celle du bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur, né le 27 décembre 1822 à Dole (Jura).

Chimiste de formation, il sera à l'origine des plus formidables révolutions scientifiques du XIXe siècle, dans les domaines de la biologie, l'agriculture, la médecine ou encore l'hygiène. En commençant ses recherches sur la cristallographie, Pasteur s'engagera sur un chemin jalonné de découvertes qui le conduiront à la mise au point du vaccin contre la rage.

Célébrations du bicentenaire



En savoir plus: www.pasteur2022.fr

RESTEZ INFORMÉS SUR LES
RÉSEAUX SOCIAUX :
#Pasteur2022

Le succès du vaccin contre la rage se confirme.
Des personnes viennent du monde entier à l'École normale supérieure pour se faire vacciner.

Le 1^{er} mars 1886, devant l'Académie des sciences, Louis Pasteur déclare : « *La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage.* »



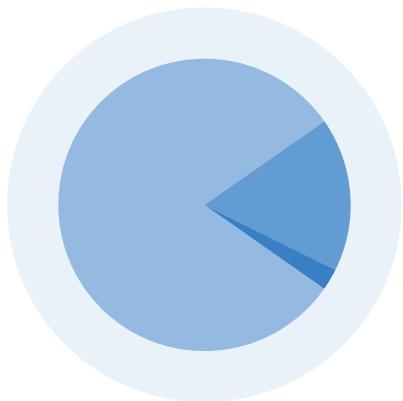
L'Institut Pasteur est inauguré le 14 novembre 1888

L'Institut Pasteur en quelques chiffres clés*

LE CAMPUS

2 876

Collaborateurs sur le campus (au 31 déc. 2021)



2 364

Salariés de l'Institut Pasteur
70,6% en CDI

471

Collaborateurs Orex
(organismes de recherche
extérieurs)

41

Stagiaires

143

Entités de recherches dont
94 unités de recherche,
24 groupes à cinq ans (G5),
10 unités à cinq ans (U5),
8 laboratoires, 7 équipes
de l'Institut de l'Audition
(au 1^{er} janv. 2022)



25

Services d'accompagnement
de la recherche et
plateformes technologiques



DIVERSITÉ DU CAMPUS

42,3 ans

Âge moyen des salariés

58,8 %

Femmes parmi les salariés

77

Nationalités

Unité de recherche et d'expertise des Bactéries pathogènes entériques

CNR des *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*

CNR des vibrions et du choléra

Centre collaborateur de l'OMS pour les *Salmonella*



Notre activité d'expertise

Surveillance microbiologique de quatre pathologies infectieuses:

salmonelloses, shigelloses, choléra, infections par *E. coli* producteurs de Shigatoxine (SHU)

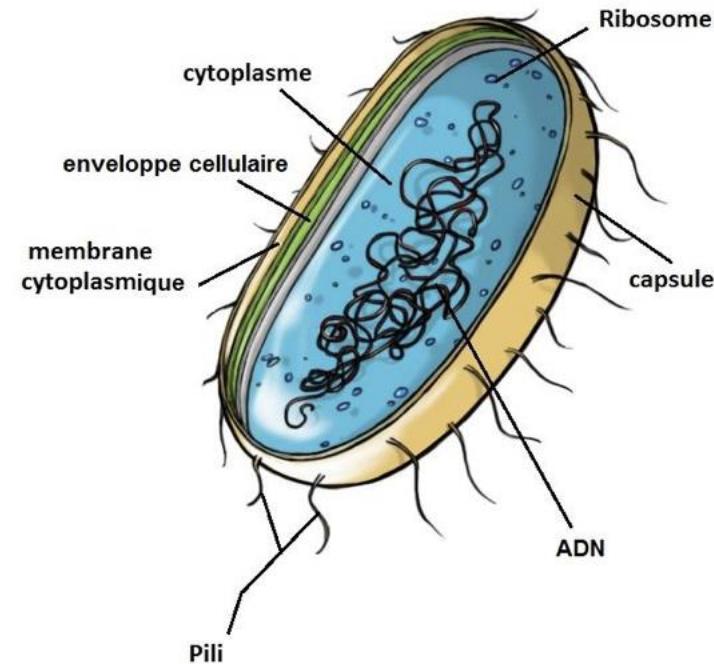
- Réseau de 1 000 laboratoires bénévoles (LABM et hospitaliers)
- Typage de 10 000 à 13 000 souches bactériennes par an
- Alerte en cas d'une augmentation inhabituelle d'un même type bactérien
- Investigation des clusters avec les épidémiologistes de Santé publique France à la recherche d'aliments contaminés, de chaines de transmission, de porteurs sains, d'eaux de baignade contaminées, ..

Expertise ancienne:
CNR depuis 1972
CCOMS depuis 1965

Nos travaux de recherche

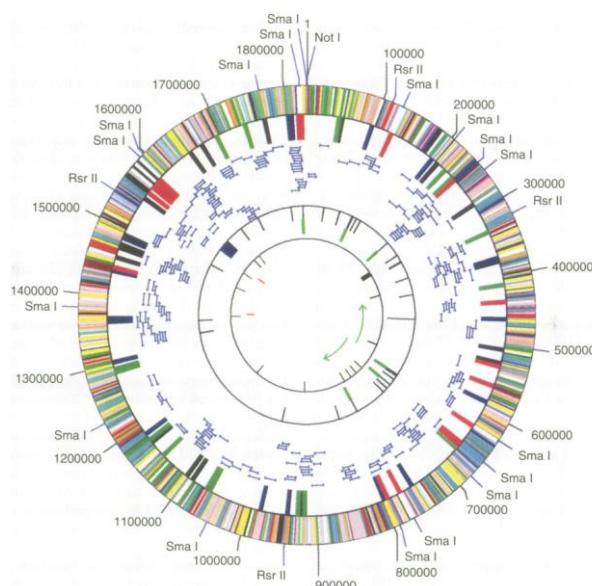
- Mieux définir les bactéries pathogènes entériques (lignées génétiques associées aux formes émergentes et/ou épidémiques, mise au point d'outils pour les traquer)
- Comment se propagent ces bactéries dans le temps et l'espace, chez quels hôtes et quels sont les réservoirs de ces agents infectieux ?
- Comment évoluent ces bactéries au cours du temps (acquisition de résistance aux antibiotiques, acquisition de facteurs de virulence, ...)
- Quels sont les facteurs autres que bactériens favorisant cette propagation et cette évolution ?

- Souches bactériennes isolées de patients, d'animaux, d'aliments ou d'environnement depuis la fin du 20ème siècle (**collection de plus de 300 000 souches bactériennes**)
- Séquencage complet de l'ADN bactérien et analyse bioinformatique



Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus influenzae* Rd

Robert D. Fleischmann, Mark D. Adams, Owen White, Rebecca A. Clayton, Ewen F. Kirkness, Anthony R. Kerlavage, Carol J. Bult, Jean-Francois Tomb, Brian A. Dougherty, Joseph M. Merrick, Keith McKenney, Granger Sutton, Will FitzHugh, Chris Fields,* Jeannine D. Gocayne, John Scott, Robert Shirley, Li-Ing Liu, Anna Glodek, Jenny M. Kelley, Janice F. Weidman, Cheryl A. Phillips, Tracy Spriggs, Eva Hedblom, Matthew D. Cotton, Teresa R. Utterback, Michael C. Hanna, David T. Nguyen, Deborah M. Saudek, Rhonda C. Brandon, Leah D. Fine, Janice L. Fritchman, Joyce L. Fuhrmann, N. S. M. Geoghegan, Cheryl L. Gnehm, Lisa A. McDonald, Keith V. Small, Claire M. Fraser, Hamilton O. Smith, J. Craig Venter†

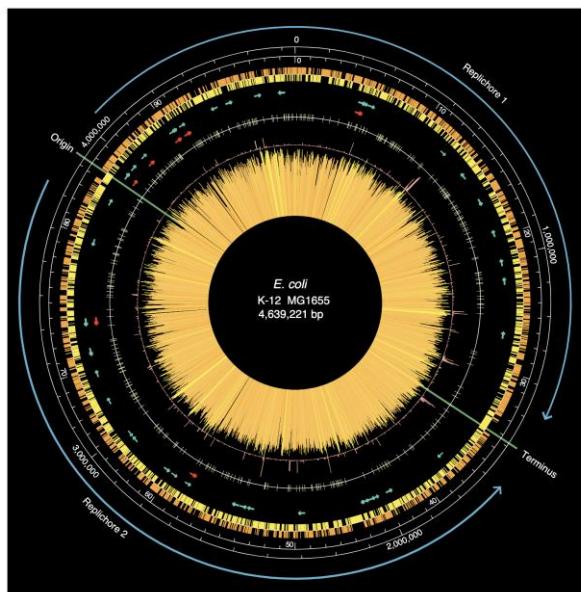


1 800 000 pb

ARTICLE

The Complete Genome Sequence of *Escherichia coli* K-12

4 640 000 pb



Next generation sequencing (NGS)



Short reads

- 1 @ERR000589.41 EAS139_45:5:1:2:111/1
CTTCCTCCCTGTTCTGGCCCCACCATTCCAGGAAACATCTTGTCA
+
3IIIIIIIIIIII>1IIIFF9BG08E00I%IG+&?(4)%00646.C1#&(
- 2 @ERR000589.42 EAS139_45:5:1:2:1293/1
AGTTGTTAAAATCCAAGCCAATTAAAGATAGTCTTATCTTTAAAAGAAAT
+
IIIIIGII.AIIII=?I9G-/II=+I=4?761BA2C9I+5A711+&>1\$/I

.... plusieurs centaines de milliers voire millions de short reads produites par souche séquencée

Nettoyage des short reads

Mapping des short reads sur un génome de référence:

Single nucleotide polymorphisms (SNP) pour analyse phylogénétique

Assemblage des short reads (contigs):

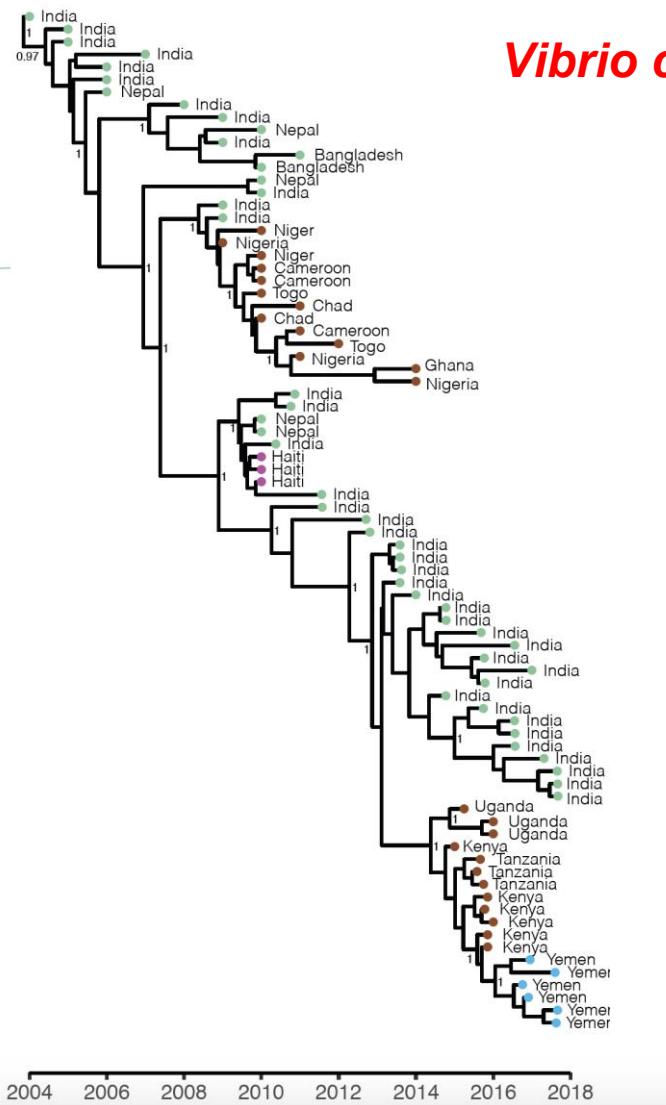
Analyse de gènes (virulence, résistance aux antibiotiques, ...)



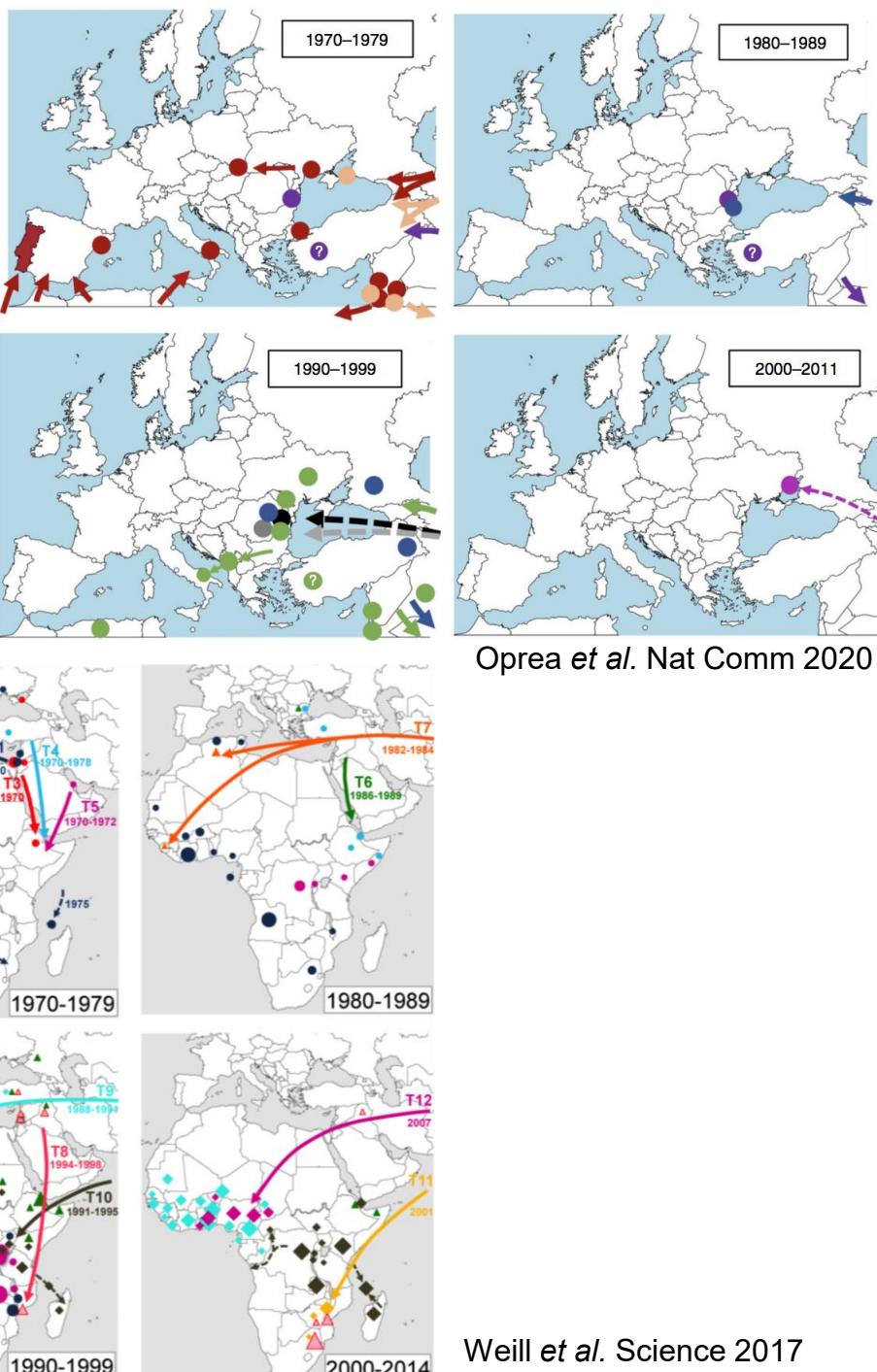
Une révolution pour l'analyse des bactéries génétiquement homogènes

Analyses phylogénétiques

Vibrio cholerae O1



Weill et al. Nature 2019

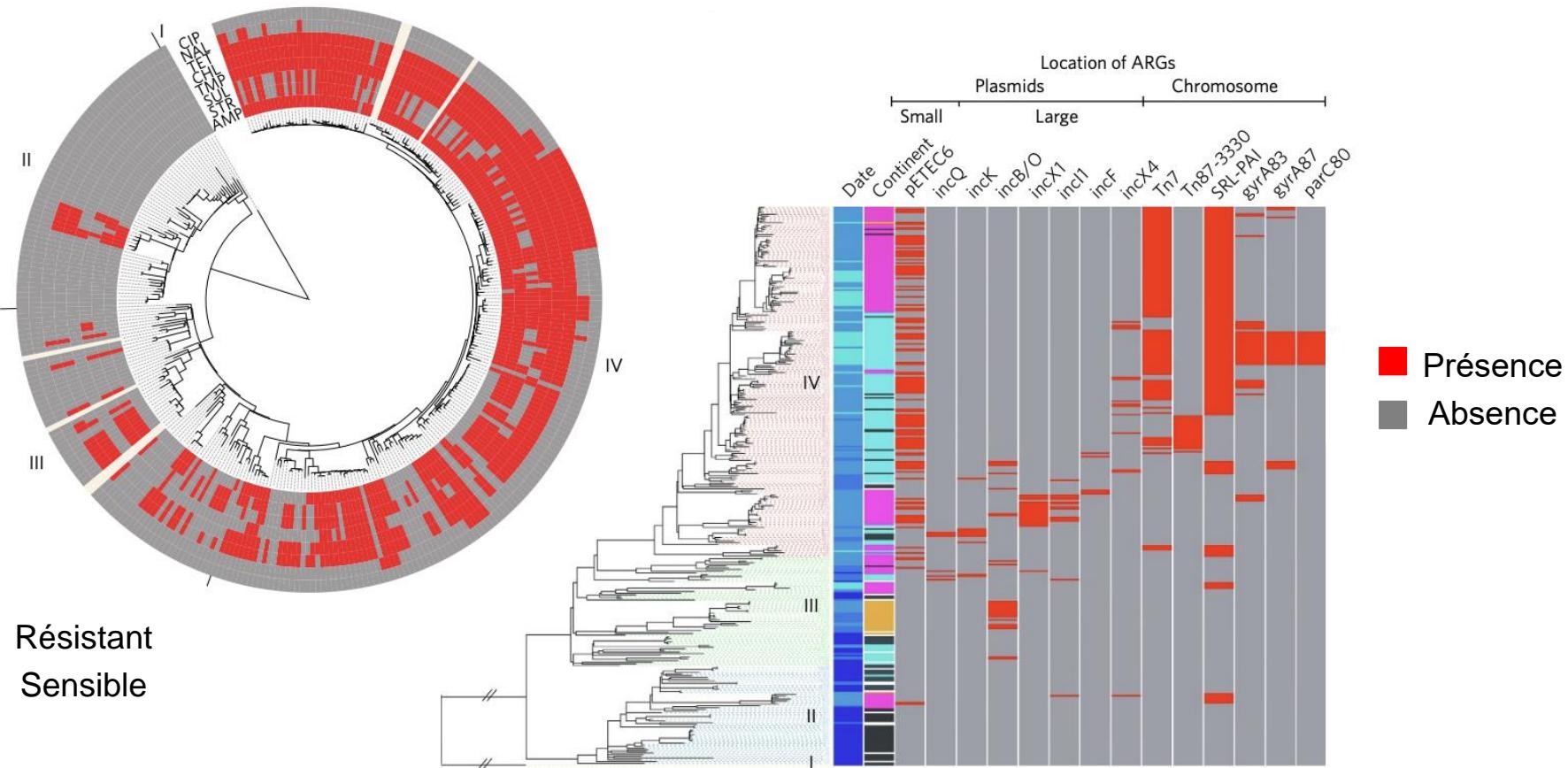


Oprea et al. Nat Comm 2020

Weill et al. Science 2017

Evolution de la résistance aux antibiotiques

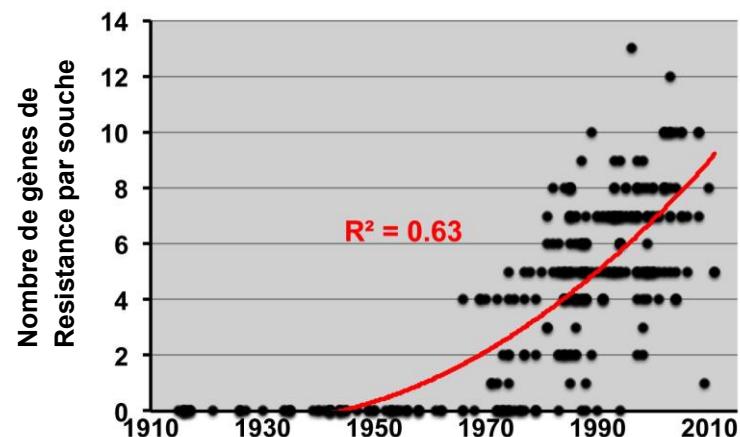
Shigella dysenteriae 1



Njamkepo et al. Nat Microbiol 2016

1915-1960: 100% isolats sensibles

1991-2011: <1%



La recherche alimente nos activités de Santé publique

High-throughput sequencing provides insights into genome variation and evolution in *Salmonella* Typhi

19 génomes analysés

Kathryn E Holt¹, Julian Parkhill¹, Camila J Mazzoni^{2,3}, Philippe Roumagnac^{3,4}, François-Xavier Weill⁵, Ian Goodhead^{1,8}, Richard Rance¹, Stephen Baker^{1,6}, Duncan J Maskell⁷, John Wain¹, Christiane Dolecek⁶, Mark Achtman^{2,3} & Gordon Dougan¹

NATURE GENETICS VOLUME 40 | NUMBER 8 | AUGUST 2008

Shigella sonnei genome sequencing and phylogenetic **132** analysis indicate recent global dissemination from Europe

Kathryn E Holt¹, Stephen Baker², François-Xavier Weill³, Edward C Holmes^{4,5}, Andrew Kitchen⁴, Jun Yu⁶, Vartul Sangal⁶, Derek J Brown⁷, John E Coia⁷, Dong Wook Kim^{8,9}, Seon Young Choi⁸, Su Hee Kim⁹, Wanderley D da Silveira¹⁰, Derek J Pickard¹¹, Jeremy J Farrar², Julian Parkhill¹¹, Gordon Dougan¹¹ & Nicholas R Thomson¹¹

NATURE GENETICS VOLUME 44 | NUMBER 9 | SEPTEMBER 2012

Global phylogeography and evolutionary history of *Shigella dysenteriae* type 1 **331**

François-Xavier Weill et al.*

NATURE MICROBIOLOGY | VOL 1 | APRIL 2016

Genomic history of the seventh **1070** pandemic of cholera in Africa

Weill et al., Science 358, 785–789 (2017) 10 November 2017

Population structure analysis and laboratory **4187** monitoring of *Shigella* by core-genome multilocus sequence typing

Iman Yassine^{1,2}, Sophie Lefèvre¹, Elisabeth E. Hansen^{1,6}, Corinne Ruckly¹, Isabelle Carle¹, Monique Lejay-Collin¹, Laëtitia Fabre¹, Rayane Rafei², Dominique Clermont^{1,3}, Maria Pardos de la Gandara^{1,6}, Fouad Dabboussi², Nicholas R. Thomson^{1,4,5} & François-Xavier Weill^{1,6}

NATURE COMMUNICATIONS | (2022)13:551 |



- ✓ Surveillance et investigation des bactéries par séquençage en temps réel depuis 2017 au CNR (10 à 13 000 génomes par an)
- ✓ Détermination de plusieurs centaines de milliers de types bactériens (par rapport à 2700 pour les *Salmonella* et 50 pour les *Shigella* avant)

Typage par NGS un élément clé pour les investigations

- ✓ *S. enterica* sérotype Agona, poudres de lait infantile, 2017

✓ Réanalyse de souches de l'épidémie de 2004-2005
(marque de lait différente mais même usine de Mayenne)

Même souche



- ✓ Réanalyse de souches sporadiques entre 2006 et 2016

Même souche chez 25 nourrissons

La société reconnaît son implication le soir du rapport d'analyse

- ✓ *E. coli* O26:H11 et O103:H2, pizzas congelées, 2022

- ✓ *S. enterica* sérotype Typhimurium, œufs en chocolat, 2022

Merci pour votre attention, votre participation à la surveillance des maladies infectieuses et pour votre soutien à l’Institut Pasteur

