

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



CNR-MyRMA  
Centre National de  
Référence des  
Mycobactéries  
et de la Résistance  
des Mycobactéries  
aux Antituberculeux



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES  
PITIÉ-SALPÊTRIÈRE  
CHARLES FOIX



# GENOMIQUE et RESISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Dr Florence MOREL

Centre National de Référence des Mycobactéries

Session Antibiotiques anti-mycobactéries : quelles nouveautés en 2021?

© RICAI 2021

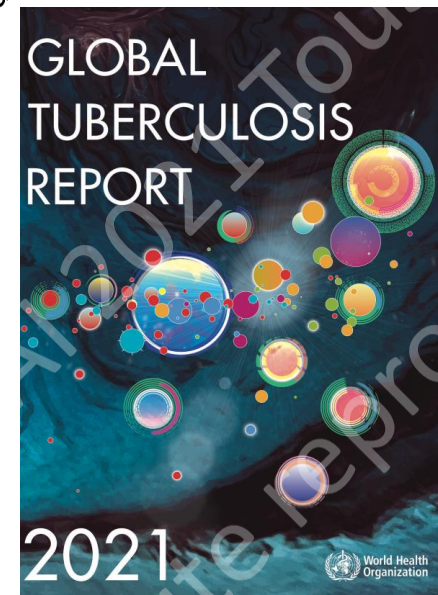
© RICAI 2021 Tous droits réservés

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



**Incidence mondiale de la tuberculose:**

**10 millions de cas**

**~ 500 000 TB MDR**

**~ 50 000 TB XDR**

© RICAI 2021 Tous droits réservés

© RICAI 2021 Tous droits réservés

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



Lutter contre la dissémination et l'émergence de la résistance aux anti-TB

Mettre le plus rapidement possible les patients sous traitement adapté

*M. tuberculosis complex* = croissance lente

Importance du diagnostic moléculaire de la résistance



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



## Groups and steps

## Medicine

GRÈS • PARIS

Group A:  
Include all three medicines

**New definition of XDR-TB**Levofloxacin or  
moxifloxacinBedaquiline<sup>b,c</sup>Linezolid<sup>d</sup>

Group B:  
Add one or both medicines

Clofazimine

Cycloserine or  
terizidone

Ethambutol

Delamanid<sup>d</sup>Pyrazinamide<sup>f</sup>

Group C:  
Add to complete the regimen and when  
medicines from Groups A and B cannot be used

Imipenem–cilastatin  
or meropenem<sup>g</sup>Amikacin  
(or streptomycin)<sup>h</sup>Ethionamide or  
prothionamide<sup>i</sup>*P*-aminosalicylic acid<sup>i</sup>**TB MDR/XDR :**

Diagnostic moléculaire de la résistance  
aux anti-TB de 2<sup>de</sup> ligne  
recommandés  
non réalisé par techniques classiques

Apport de la génomique  
(NGS)



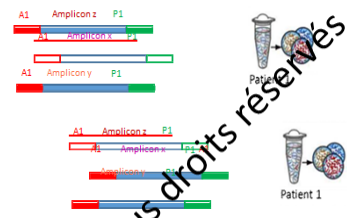
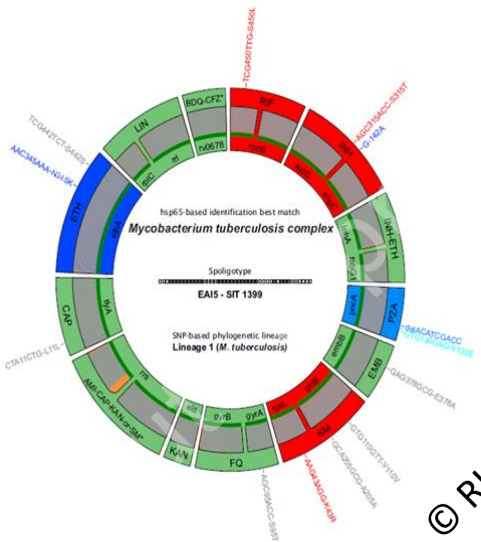
LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

# 41<sup>e</sup> GENOMIQUE et diagnostic de la résistance aux ANTITUBERCULEUX: 2 approches

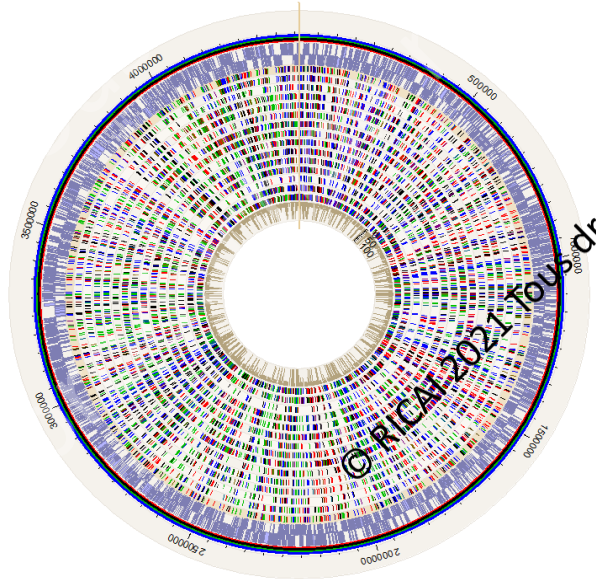
AMPLICONS  
Deeplex<sup>®</sup>-MycTB

Genome complet (WGS)

ADN  
génomique



Régions  
d'intérêt



© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction, même partielle est interdite.

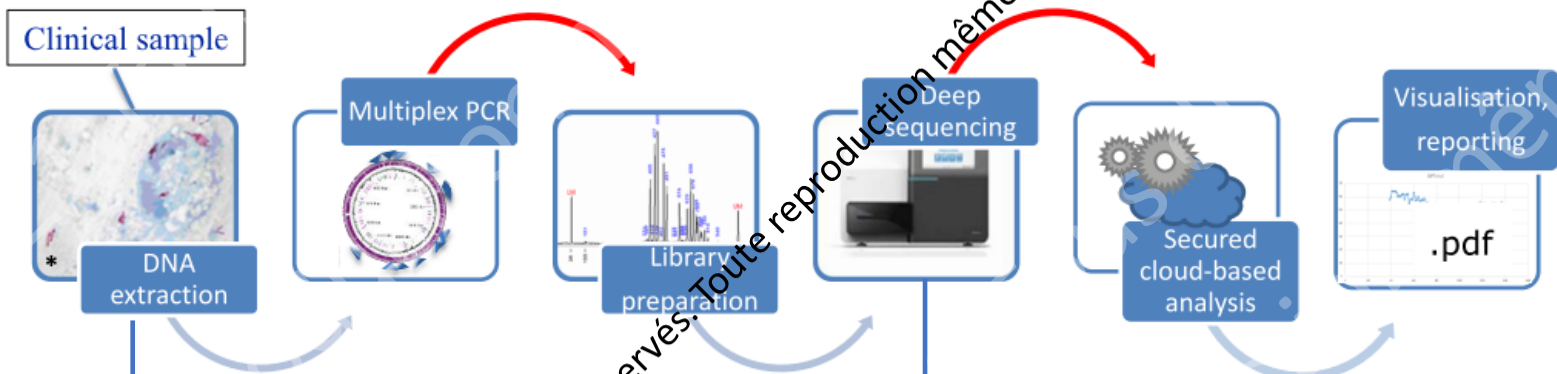
41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



## Deeplex<sup>®</sup>-MycTB



Réalisable directement sur  
prélèvement (BAAR+)

Profondeur 1000 X-10 000 X  
-> Détection de variants minoritaires  
Seuil = 3%

Délai résultat  
7-10j

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



## Deplex®-MycTB

Diagnostic de la résistance pour 13 anti-TB  
(1ère et 2nde ligne)

Prédiction de l'impact des mutations :

**Pas de mutation de résistance détectée**

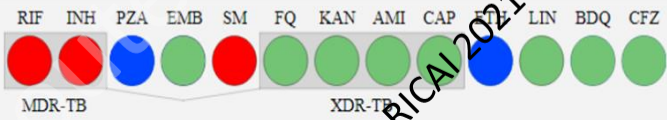
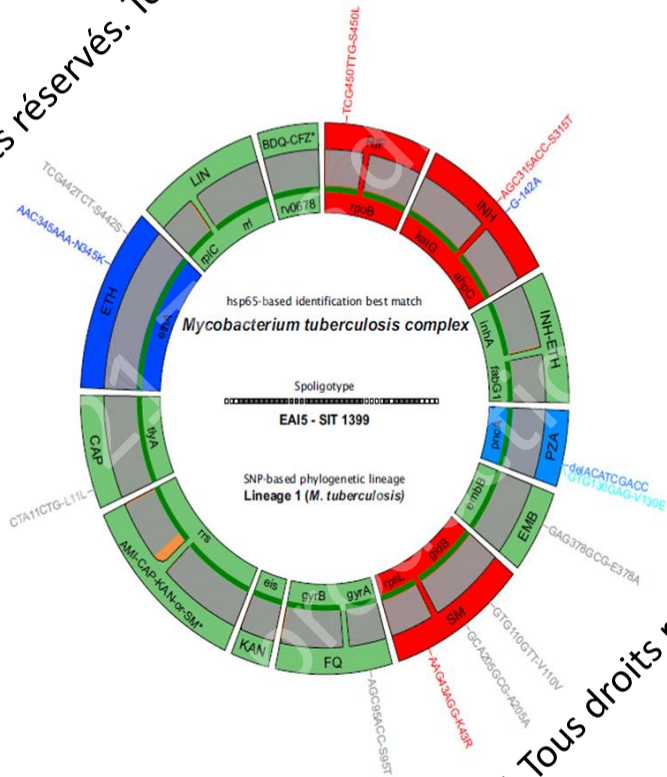
(mutations silencieuses et polymorphismes de ligne)

**Mutations connues associées à la résistance**

**Orange : mutation connue mais hétérogène**

**Mutation non connue**

**Bleu clair: mutation non connue hétérogène**



© RICAI 2021 Tous droits réservés

© RICAI 2021 Tous droits réservés

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



# Deeplex<sup>®</sup>-MycTB

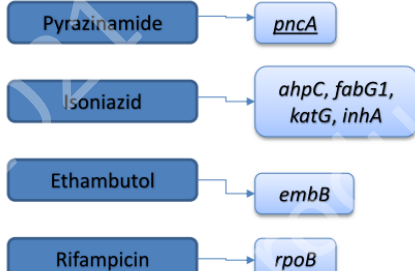
GenoScreen

PATH  
NGenTrace

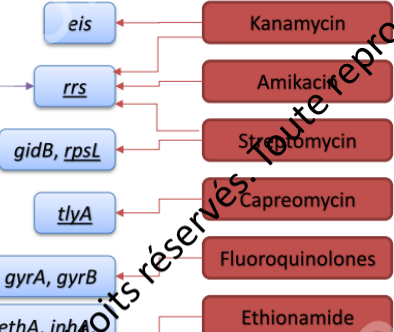
## Deeplex<sup>®</sup>-MycTB: targets

Total targets >13,000bp

### First-line drugs



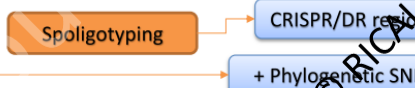
### Second-line drugs



### Species identification



### MTBC genotyping



### New 2<sup>nd</sup> line drugs for MTBC



+ Internal DNA control

Underlined: full genes

Diagnostic de la résistance pour 13  
anti-TB (1<sup>ère</sup> et 2<sup>nde</sup> ligne)

!! Non exhaustif (≠WGS)  
On ne trouve que ce que l'on cherche !

Parfois uniquement portion du gène

BDQ : *atpE* pas dans le panel (*pepQ*)

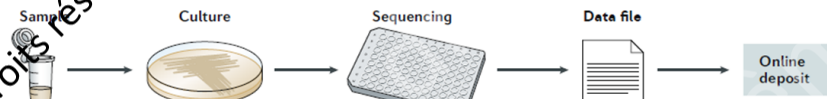
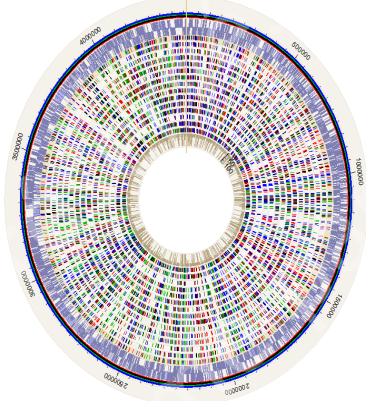
DLM: non évalué



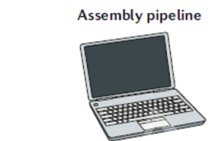
# 41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



## WGS



SNP table

Position	SNP
18253	C
23007	T
...	...

Drug resistance

Position	SNP	Gene	Mutation	Drug
761109	C	rpoB	Asp435Tyr	RIF
2155168	T	katG	Ser315Thr	INH
...	...	...	...	...



Strain typing

Position	SNP	Gene	Allele
5520	T	gyrB	4.3.2.1
1473079	A	hspR	M.microti
...	...	...	...

Reporting

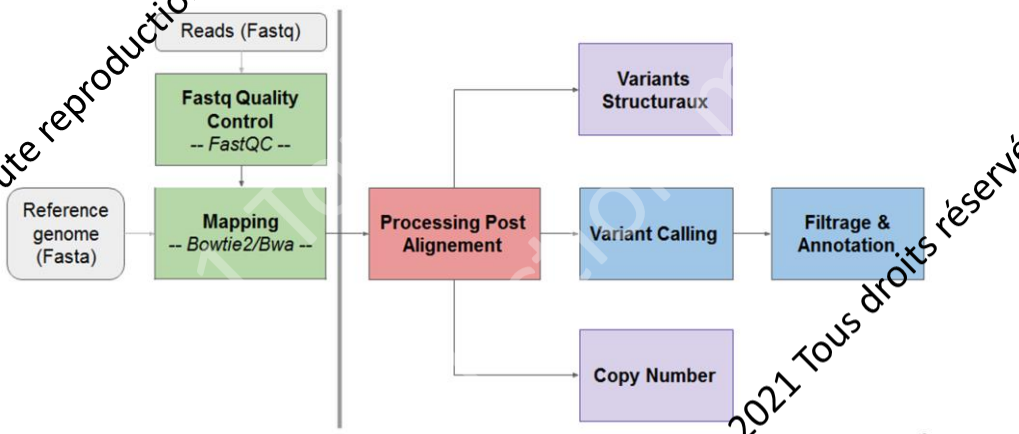
**M. tuberculosis sequencing report**

Patient: John Smith  
Birth date: 27 Feb 1959  
...

Drug susceptibility  
RIF Resistant  
INH Susceptible  
...

Cluster detection  
Cluster 48  
...

Strain information  
Lineage 4  
...



“pipeline” d’analyse des données brutes issues du séquençage

41<sup>e</sup>

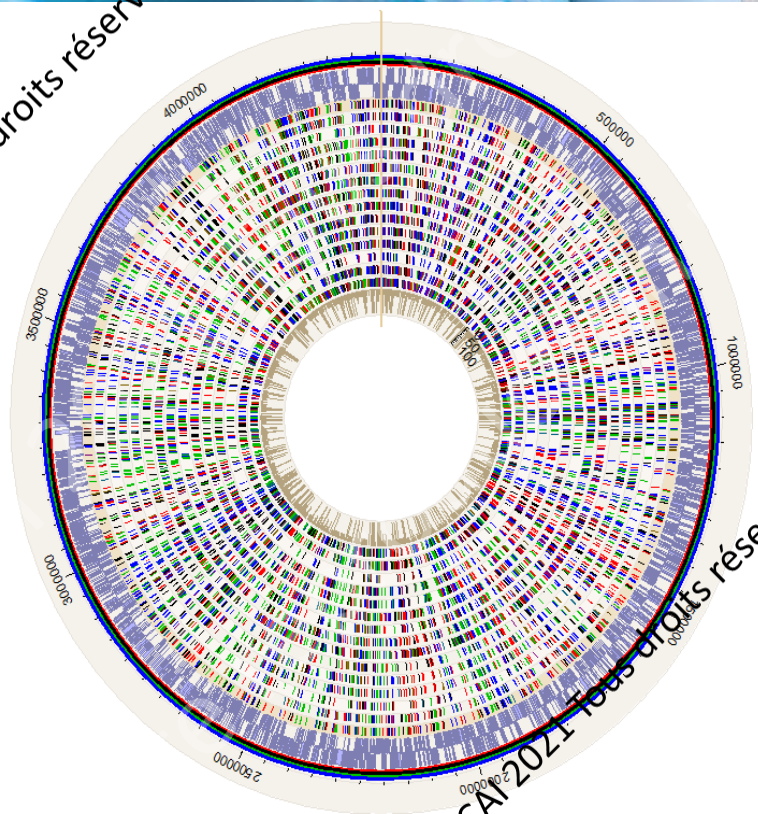
LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



WGS

Visualisation de l'ensemble du  
génom (caractère exhaustif)

MAIS...



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

# WGS : analyse

Etre systématique

QC+++

Couverture des gènes

Qualité des variants+++

Profondeur min 10X

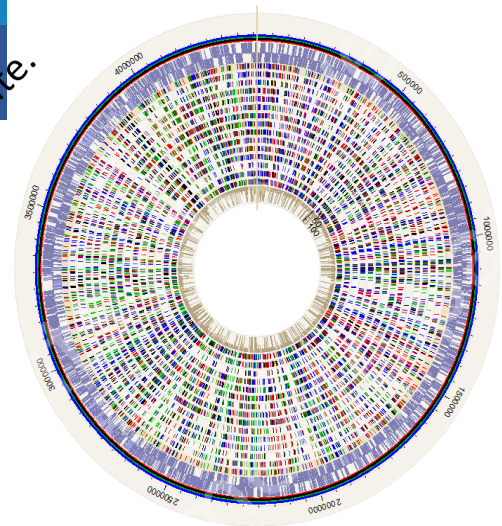
Écarter les SNP de phylogénie

Séquençage short-reads (Illumina): exclure régions répétées PE/PPE/PGRS

De nombreux variants **faux positifs** peuvent survenir des étapes précédentes :

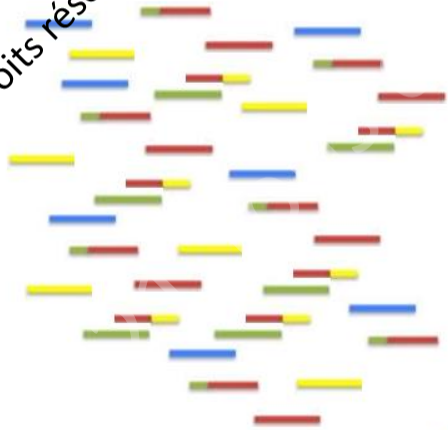
- Artéfacts issus des **cycle PCR** pendant la préparation des échantillons
- Artéfacts issus de l'**amplification en pont** du séquençage (Illumina)
- **Erreurs de lecture** lors du "BaseCalling"
- Difficultés d'**alignement** (régions répétées)

**!! Aucun outil n'est parfait** : la qualité du calling dépend de l'ensemble du pipeline, des données analysées, et des paramètres utilisés pour filtrer



© RICAI 2021 Tous droits réservés

# Problème des régions répétées avec techniques « short reads »



**!! *M. tuberculosis***: génome avec beaucoup de régions répétées (PPE-PGRS)

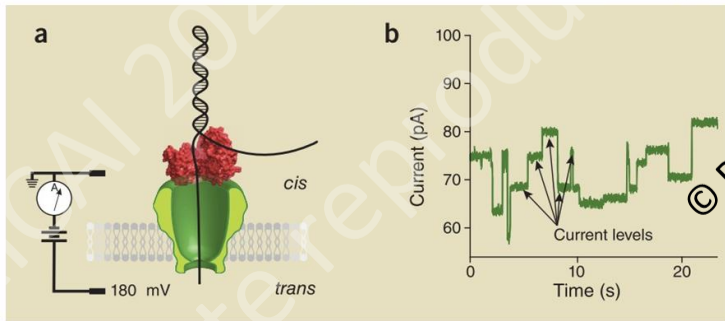
## Nanopore (Minlon)



La solution



Kate Rubins sequencing DNA on the ISS



- Nanopore protéique couplé à une exonucléase
- Application d'un champ électrique
- Exonucléase détache successivement les bases
- Variation de la résistance électrique selon A, C, G ou T

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.





[Microb. Genom.](#) 2018 Jul; 4(7): e000188.

PMCID: PMC6113869

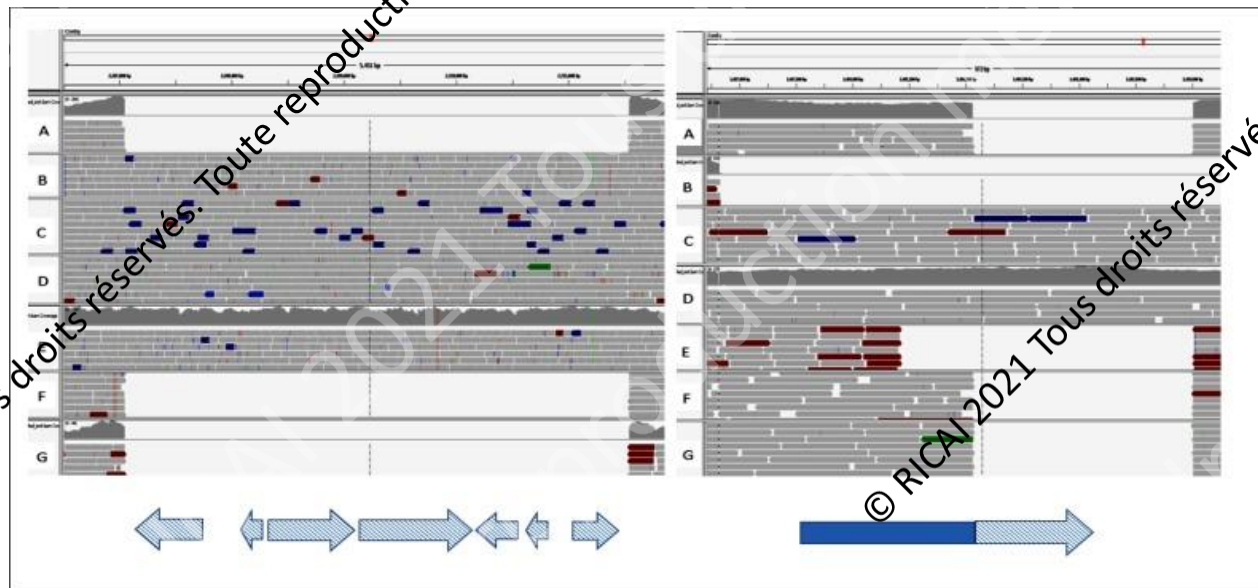
Published online 2018 Jun 15. doi: [10.1099/mgen.0.000188](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000188)

PMID: [29906261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906261/)

## A complete high-quality MinION nanopore assembly of an extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage strain identifies novel variation in repetitive PE/PPE gene regions

[Arnold Bainomugisa](#),<sup>1,2,\*</sup> [Tania Duarte](#),<sup>1</sup> [Evelyn Lavu](#),<sup>3</sup> [Sushil Pandey](#),<sup>4</sup> [Chris Coulter](#),<sup>4</sup> [Ben J. Marais](#),<sup>5</sup> and [Lachlan M. Coin](#)<sup>1</sup>

Détection de 2 insertions contenant notamment PE/PPE  
Dont l'un des gènes code une nouvelle protéine de la famille des PPE absente chez H37Rv



# WGS : limites

## Mise en place dans workflow de routine:

- Automatisation des extractions mais nécessité de personnel qualifié
- Analyse des données -> bio-informatique
- Ne peut pas être implémenté dans tous les laboratoires (raisons techniques et de moyens mais aussi pb de l'interprétation +++)

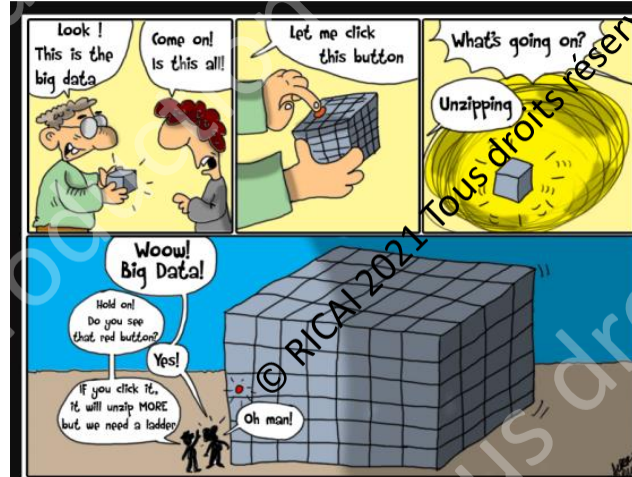
## Problème de STANDARDISATION+++

- Méthodes de séquençage
- Différents pipelines d'analyses (outils de *mapping*, *variant caller*)
- Variabilité sur le filtrage des variants
- Interprétation des mutations non répétées : veille bibliographique+++ (nouveaux anticorps +++)

**LE PHENOTYPE RESTE LA REFERENCE**

Cibles moléculaires pas toutes connues -> **LE PHENOTYPE RESTE LA REFERENCE**

Problématique du stockage des données



# Genetic diversity of candidate loci linked to *Mycobacterium tuberculosis* resistance to bedaquiline, delamanid and pretomanid

Paula J. Gómez-González<sup>1</sup>, Joao Perdigão<sup>2</sup>, Pedro Gomes<sup>2</sup>, Zully M. Puyen<sup>3</sup>, David Santos-Lazaró<sup>3</sup>, Gary Napier<sup>2</sup>, Martin L. Hibberd<sup>4</sup>, Miguel Viveiros<sup>5</sup>, Isabel Portugal<sup>1</sup>, Susana Campino<sup>1</sup>, Jody E. Phelan<sup>1,4,5,6</sup> & Taane G. Clark<sup>1,4,5,6</sup>

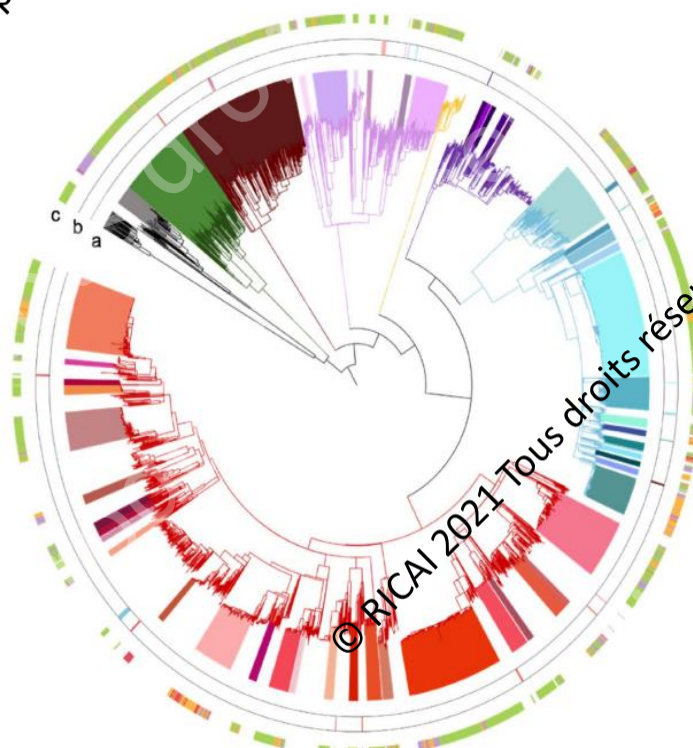
Publicly available Illumina WGS data for 33,675 *Mtb* isolates

PAS DE PHENOTYPE

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

LUNDI 13 & MARDI 14 DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



© RICAI 2021 Tous droits réservés.



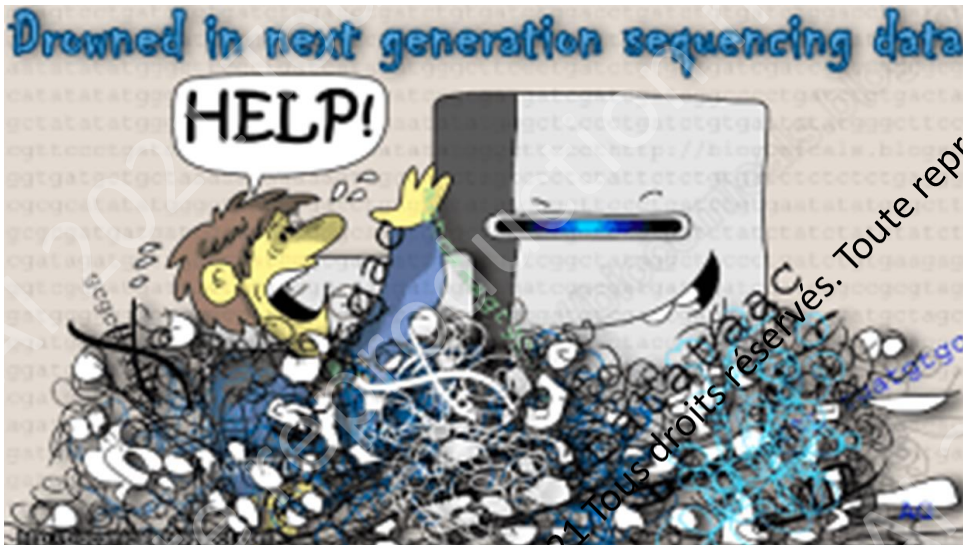
41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



## WGS : interprétation des mutations



**Interprétation des résultats complexe :**  
**mutations impact inconnu ?**

**Mutation pas toujours synonyme de  
résistance ...**

**Mutation à bas niveau de résistance ?  
compensatoire ?**

**Impact du fond génétique (lignée)**

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



## WGS : interprétation des mutations



Août 2021

Catalogue of mutations in  
*Mycobacterium tuberculosis*  
complex and their association  
with drug resistance



Mutation catalogue.....	11
Reading the tables.....	11
An illustrative example.....	13
Rifampicin.....	15

# Un pas vers un début de standardisation...

Clarithromycin.....	42
Amikacin.....	43
Streptomycin.....	45
Ethionamide.....	48

© RICA 2021 Tous droits réservés.

41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



## WGS : interprétation des mutations



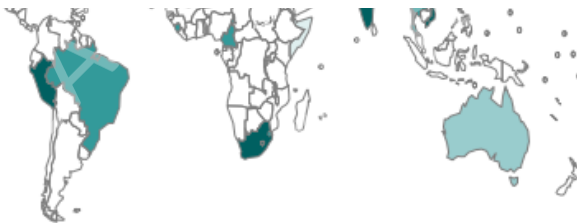
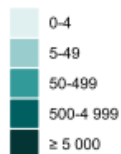
Août 2021

Catalogue of mutations in  
*Mycobacterium tuberculosis*  
complex and their association  
with drug resistance



A total of 50 396 MTBC isolates with phenotypic DST results were collated. Matching WGS data were available for 41 137 isolates. After additional quality control steps, 2922 were dropped from further consideration, leaving a total of 38 215 isolates for downstream analyses.

**38 000 isolats**  
**40 pays**  
**13 anti-TB**



© RICA 2021 Tous droits réservés

41<sup>e</sup>RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSELUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

# WGS : interprétation des mutations

NEW!

Août 2021

Catalogue of mutations in  
*Mycobacterium tuberculosis*  
complex and their association  
with drug resistance



**Table 6.** Candidate genes determined to be associated with phenotypic resistance to the listed TB drugs

Drug	Tier 1	Tier 2	References
INH	<i>ahpC, inhA, katG</i>	<i>mshA, ndh, Rv1258c, Rv2752c</i>	6, 21, 92–96
RIF	<i>rpoB</i>	<i>rpoA, rpoC, Rv2752c</i>	6, 95
EMB	<i>embA, embB, embC</i>	<i>embR, ubiA</i>	24, 97, 99
PZA	<i>pncA, clpA, pncD</i>	<i>Rv1258c, PPE35, Rv3236c</i>	95, 96, 99, 100
FQ	<i>gyrA, gyrB</i>	None	6
BDQ	<i>psd, Rv0678, mmpL5, mmpS5, atpE</i>	<i>Rv1979c</i>	7
LZD	<i>rplC, rrl</i>	None	7
CFZ	<i>pepQ, Rv0678, mmpL5, mmpS5</i>	<i>Rv1979c</i>	7
DLM	<i>fgd1, ddn, fbiA, fbiB, fbiC, Rv2983</i>	None	5
AM	<i>rrs, eis, whiB7</i>	<i>whiB6, ccsA, fprA, aftB</i>	6, 95, 101
BM	<i>rrs, rpsL, gid, whiB7, Rv1258c</i>	<i>whiB6</i>	6, 95, 96, 101
ETO	<i>inhA, ethA</i>	<i>ethR, mshA, Rv3083, ndh</i>	6, 21, 68, 93, 94, 102
KAN	<i>rrs, eis, whiB7</i>	None	6, 95, 101
CAP	<i>rrs, tlyA</i>	<i>whiB6, ccsA, fprA, aftB</i>	6, 95



41<sup>e</sup>RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSELUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

# WGS : interprétation des mutations



Août 2021

Catalogue of mutations in  
*Mycobacterium tuberculosis*  
complex and their association  
with drug resistance

Mutation named as described in the chapter: Detailed methods

Final confidence grading of a mutation

Drug	Variant (common name)	Present_S	Absent_S	Present_LR	Absent_LR	SENSITIVITY	SPECIFICITY	PPV	PPV / SOLO	PPV / SOLO_ib	PPV / SOLO_ib	OR SOLO	INITIAL CONFIDENCE GRADING	DATASET(S)	ADDITIONAL GRADING CRITERIA	FINAL CONFIDENCE GRADING
RIF	rpoB_S450R	74	24473	6536	3333	66.2%	99.7%	98.9%	98.6%	98.3%	98.9%	584.342	Assoc w R	ALL+WHO		1) Assoc w R
RIF	rpoB_L485R	103	24330	106	9743	1.1%	99.6%	50.7%	23.1%	16.3%	31.2%	0.806	Uncert. Sig.	ALL+WHO	Borderline	1) Assoc w R
RIF	rpoB_G651L	55	20207	52	6678	0.8%	99.7%	48.6%	1.8%	0.0%	9.6%	0.058	Not assoc w R	WHO		5) Not assoc w R

Drug in focus

Additional grading criteria applied when relevant to reach the Final confidence grading



41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



**Mais tout n'est pas si simple...**

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

41<sup>e</sup>RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSELUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



POS	REF	ALT [N*]	DP [N*]	RO [N*]	AO [N*]	GENEID [N*]	GENE [N*]	HGVS_P [N*]	HGVS_C	EVENT	SOURCE	ABREV	M_NE	ML_PROP_S	ROP_RES_S	P_INTER	W_INTER	PHENO_NRC
6765	T	C	62	0	62	Rv0005	gyrB	p.L509P	c.T1526C	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7585	G	C	49	0	49	Rv0006	gyrA	p.S95T	c.G284C	gyrA_Ser95T	P	NA	.	NA	NA	phylo_(notH3)	NA	NA
245051	C	G	2	0	2	Rv0206c	mmpL3	p.K756N	c.G2268C	.	.	.	.	.	.	.	.	.
761198	GG	GCCAG	46	0	45	Rv0667	rpoB	p.L464_E465	c.1392_1393	.	.	.	.	.	.	.	.	.
800990	A	C	45	0	45	Rv0701	rolC	p.K61T	c.A182C	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1416222	A	G	90	58														
1416232	ACA	GCC	89	56														
1917972	A	G	57	0														
1931179	C	A	66	0														
2155167	G	C	46	0														
2860120	TGG	TGGG	50	0														
3087185	CG	GC	55	0														
3336825	T	C	58	0														
3986989	T	C	52	0														
4040673	C	T	63	0														
4242643	C	T	53	0														
4242803	G	C	52	0														
4249408	G	A	52	0														

## Delamanid

With one exception, mutations associated with phenotypic resistance to DLM were found to be of uncertain significance (group 3). *ddn* L49P, however, was found to be a group-2 mutation, as it was detected in the ALL dataset only. This mutation is known to be transmitted between patients and was selected for pretomanid monotherapy in mice (48). As for BDQ and CFZ, these findings do not contradict the strong experimental evidence that other *ddn* mutations or mutations in *fbtA*, *fbtB*, *fbtC*, *fgd1* and *Rv2983* confer DLM resistance (13, 49). In fact, DLM resistance mutations typically result in large increases in MIC (7, 13); however, because the aforementioned genes are non-essential and span approximately 7600 base pairs (bp), including promoters, a large spectrum of rare resistance mutations is possible (2, 50). This also means that the sensitivity of 91% (95% CI, 2.1–13.7%) for *ddn* L49P is probably not representative.

Drug	Variant (conformation)	MUT present_pheno S	MUT absent_pheno S	MUT present_pheno R	MUT absent_pheno R	SENSITIVITY	SPECIFICITY	PPV	PPV   SOLO	PPV   SOLO_ib	PPV   SOLO_ub	OR SOLO	INITIAL CONFIDENCE GRADING	SUPPORTING DATASET	ADDITIONAL GRADING CRITERIA	FINAL CONFIDENCE GRADING
DLM	<i>ddn</i> _L49P	1	7695	5	77	6.1%	100.0%	83.3%	83.3%	35.9%	99.6%	499.675	Assoc w R	ALL	ALL only	2) Assoc w RI

41<sup>e</sup>RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSELUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



POS	REF	ALT [N°]	DP [N°]	RO [N°]	AO [N°]	GENE_ID	NN [N°]	GENE [N°]	HGVS_P [N°]	HGVS_C	EVENT	SOURCE	ABREV	M_N°	M_PROP_S	ROP_RES_S	P_INTER	W_INTER	PHENO_NRC	
6765	T	C	62	0	62	Rv0005	gyrB	p.L509P	c.T1526C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7585	G	C	49	0	49	Rv0006	gyrA	p.S95T	c.G284C	gyrA_Ser95T	P	NA	.	NA	NA	phylo_(notH3)	NA	NA	NA	
245051	C	G	2	0	2	Rv0206c	mmpL3	p.K756N	c.G2268C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
761198	GG	GCCAG	46	0	45	Rv0667	tpoB	p.L464_F465_c.1392_1393	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
800990	A	C	45	0	45	Rv0701	ralC	p.K61T	c.A182C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1416222	A	G	90	58	32	Rv1267c	embR	p.F376L	c.T1126C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1416232	ACA	GCC	89	56	33	Rv1267c	embR	p.C372G	c.TGT1114_	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1917972	A	G	57	0	57	Rv1694	tyxA	p.L11L	c.A33G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1931179	C	A	66	0	66	Rv1704c	cycA	p.R93L	c.G278T	cycA_S93L	AAC	NA	NA	.	.	.	.	.	.	
2155167	G	C	46	0	46	Rv1908c	katG	p.S315R	c.C945G	katG_Ser315	MP	INH	.	.	.	.	.	.	.	
2860120	TGG	TGGG	50	0	50	Rv2535c	pepQ	p.H100fs	c.296_297ins	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3087185	CG	GC	55	0	55	Rv2780	ald	p.A123P	c.CG326_36	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3336825	T	C	58	0	58	Rv2981c	ddlA	p.T365A	c.A408G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
3986989	T	C	52	0	52	Rv3547	ddn	p.L49P	c.T146C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4040673	C	T	63	0	63	Rv3596c	clpC1	p.R11K	c.G32A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
4242643	C	T	53	0	53	Rv3793	embC	p.F58R	c.C2781T	embC_Arg92	P	NA	NA	.	.	.	.	.	.	
4242803	G	C	52	0	52	Rv3793	embC	p.S981L	c.G2941C	embC_Val98	P	NA	NA	.	.	.	.	.	.	
4249408	G	A	52	0	52	Rv3795	embB	p.P965P	c.G2895A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.



© RICA I 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Problème des mutations hétérogènes:

Nécessité de déterminer des seuils (CC) ++++

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



## Resistance-Confering Mutations on Whole-Genome Sequencing of Fluoroquinolone-resistant and -Susceptible *Mycobacterium tuberculosis* Isolates: A Proposed Threshold for Identifying Resistance

Fernanda Maruri,<sup>1,2</sup> Yan Guo,<sup>3</sup> Amondea Blackman,<sup>1,2</sup> Yuri F. van der Heijden,<sup>1,2,4</sup> Peter F. Rebeiro,<sup>1,2</sup> and Timothy R. Sterling<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA, <sup>2</sup>Vanderbilt Tuberculosis Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico, USA, and <sup>4</sup>The Aurum Institute, Johannesburg, South Africa

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

LINIAIRE DE  
INFECTIEUSE

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS

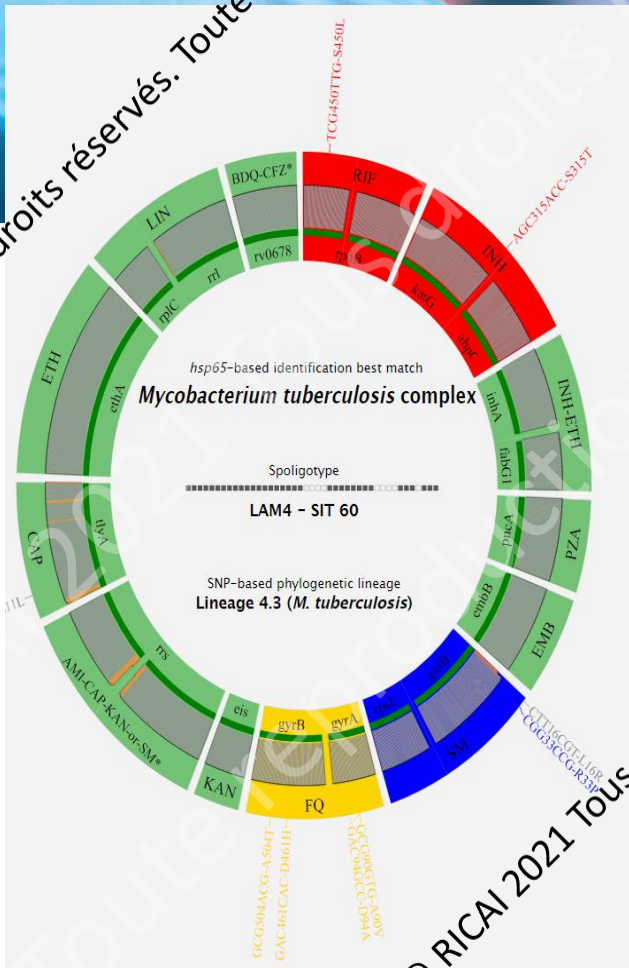


Gene	Genomic position	Codon change	% Variant	Dx-score	AA change	Drug*	Confidence	PMID
<i>gyrA</i>	7570	GCG90GTC	10.1	87.50	A90V	FQ	High // High	<a href="#">ReSeqTb</a>
<i>gyrA</i>	7582	GAC94ATC	14.9	160.75	D94A	FQ	High // High	<a href="#">ReSeqTb</a>
<i>gyrB</i>	6620	GAC91CAC	9.7	566.75	D461H	FQ	High	
<i>gyrB</i>	6749	CG504ACG	3.7	152.25	A504T	FQ	n/a	
<i>katG</i>	215510	AGC315ACC	99.9	341.75	S315T	INH	High	<a href="#">ReSeqTb</a>
<i>rpoB</i>	762155	TCG450TTG	99.9	4832.75	S450L	RIF	High	<a href="#">ReSeqTb</a>

POS	REF	ALT	GEN[*].DP	AB	GEN[*].AO	ANN[*].GE	ANN[*].HG	ANN[*].HG	EV	SP	S
7583	CAG	CAC	18431	0	18327	<i>gyrA</i>	p.S95T	c.G284C	0.0	A_Ser95P	
761155	C	T	45740	0	45318	<i>rpoB</i>	p.S450L	c.C1349G	0.0	rpoB_Ser450L	
1917972	A	G	1107	0	1107	<i>tlyA</i>	p.L11L	c.A11G	0.0		
2155168	C	G	3664	0	3657	<i>katG</i>	p.S315T	c.G144C	0.0	katG_Ser315T	
4408105	C	G	2456	0	2449	<i>gid</i>	p.R33P	c.G98C	0.0		
4408156	A	C	1245	0	1241	<i>gid</i>	p.L16P	c.T47G	0.0	gidB_Leu16P	

Dsrc on dat 77777607760731

Dsrc on dat 77777607760731



Variants minoritaires non détectés par WGS

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

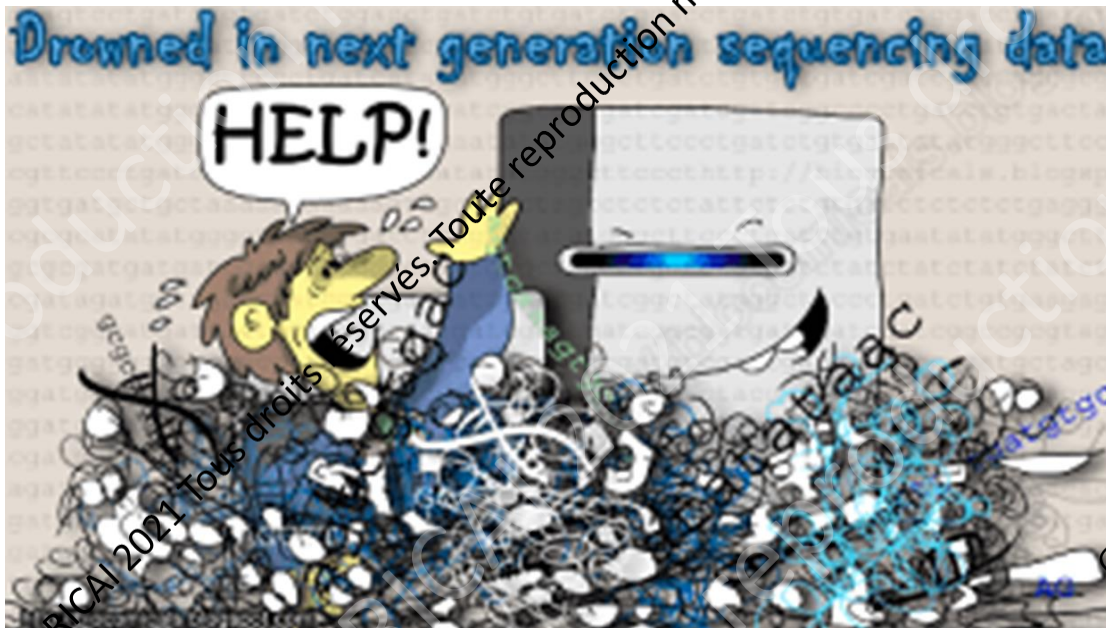
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

41<sup>e</sup>

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021



EN PRATIQUE  
PENSER AUX IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES et être  
PRAGMATIQUE



© RICAI 2021

Tous droits réservés



41<sup>e</sup>

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE  
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



QUEL IMPACT SUR LE SCHEMA THERAPEUTIQUE?

Remplacement de molécules, renforcement par autre anti-TB??

**Discussion étroite biologiste-clinicien  
pour guider la décision+++**



LUNDI 13 & MARDI 14  
DÉCEMBRE 2021

11<sup>e</sup>

REUNIC  
CHIMIO

**GENOMIQUE et diagnostic de la  
résistance aux ANTITUBERCULEUX:  
2 approches**

ADN



**Problème de l'interprétation des mutations non  
connues et des variants minoritaires**

- Rapi
- Possi
- Techr
- 13 an
- Varia

**-> centre expert+++ et RCP pour décision  
thérapeutique**

- Non e
- Coût

**-> phénotype reste la référence (*attention aux  
mutations de BN de résistance*)**

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.