

Programme Prioritaire de Recherche (PPR) Antibiorésistance

Appel à projets structurants

« Action structurante Antibiorésistance : Plateforme de données microbiologiques et multi-omiques intégrées »

RESUME

En appui à l'appel à manifestation d'intérêt « Antibiorésistance : Comprendre, innover, agir » du programme prioritaire de recherche (PPR) Antibiorésistance financé à hauteur de 40 M€ sur 10 ans dans le cadre du troisième programme d'investissements d'avenir (PIA3), est envisagée la **mise en place d'une plateforme de bases de données microbiologiques multi-omiques intégrées et le développement d'outils numériques**.

Cette plateforme, financée par le Secrétariat Général pour l'Investissement, constitue l'une des quatre opérations structurantes du programme PPR national Antibiorésistance ayant pour ambition de permettre l'intégration de l'ensemble des disciplines et des données sur l'antibiorésistance dans une approche « Une seule santé ».

CONTEXTE

La problématique de la transmission et de la dissémination de la résistance est globale. Elle nécessite de tenir compte de l'ensemble des secteurs en médecine humaine (médecine de ville et hospitalière) et vétérinaire (élevages et aquaculture, animaux de compagnie, animaux sauvages), et de la contamination des êtres vivants et de l'environnement (sols, eaux, effluents), par des antibiotiques, des bactéries résistantes et des gènes de résistance. Par ailleurs, l'étude de la résistance aux antimicrobiens doit aller au-delà des bactéries, parasites, champignons et virus responsables d'infections pour inclure l'ensemble des réservoirs contribuant à l'émergence et la dissémination de la résistance, ainsi que leurs hôtes, dans le contexte de changements globaux (climatique, déclin de biodiversité, etc.).

Un large éventail de systèmes de recueil de données et d'outils d'analyses est développé et disponible en France, cependant ces systèmes sont segmentés par objectif et domaines d'exploitation (comme par exemple en recherche fondamentale, données cliniques, surveillance, ...), et surtout par secteur chez l'homme, l'animal en élevage (terrestre ou aquaculture), l'environnement (sol, écosystèmes aquatiques, effluents, traitement d'eau, agriculture, atmosphère) ou encore dans la faune sauvage. Les approches « omiques » (génomique, métagénomique, transcriptomique, protéomique, lipidomique et métabolomique) et d'imageries sont essentielles à la compréhension fine des processus et mécanismes de sélection, de transmission et de dissémination de la résistance.

L'interconnexion et l'interopérabilité des données et des outils d'analyses liées à la résistance antimicrobienne accessibles sous un portail commun en accès libre seraient un atout considérable



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*



**LE GRAND PLAN
D'INVESTISSEMENT**

pour accroître les ressources, les possibilités d'exploitation et dynamiser les recherches dans une approche holistique, intersectorielle. Les données devenues des méta-données, déclinées à l'échelle de la molécule, de la cellule, au niveau tissulaire/organe jusqu'à l'organisme et plus largement au niveau populationnel et communautaire, deviennent de plus en plus variées et complexes, nécessitant de nouvelles approches mathématiques et informatiques, notamment d'apprentissage pour permettre leur exploitation, du traitement des données à la modélisation du risque. Ces données incluent également celles issues de brevets ou de technologies de ruptures.

OBJECTIFS DE L'APPEL A PROJETS

Pour accompagner la mise à disposition d'outils indispensables aux enjeux de recherche sur la résistance antimicrobienne, il est primordial et urgent de disposer d'**une plateforme de bases de données microbiologiques multi-omiques intégrées et interopérables ainsi que le développement d'outils numériques** dédiés à la résistance antimicrobienne. Ainsi, cette ressource servira de soutien et de structuration aux 4 axes sur lequel est fondé le PPR Antibiorésistance. Ces outils devront s'intégrer dans la plateforme nationale qui devra dans ses deux dimensions (multi-omique et mathématique/bio-informatique) pouvoir répondre aux besoins des communautés scientifiques.

L'objectif de cet appel à projet est de répondre à un besoin urgent:

1. **d'assurer l'hébergement d'une plateforme multi-omiques nationale et animer le réseau qui en dépendra,**
2. **de créer et implémenter des banques d'échantillons, ainsi que des bases de données microbiologiques multi-omiques intégrées** pour les secteurs Homme-Animal-Environnement en s'assurant de l'interopérabilité de ces bases entre elles et avec les bases de données épidémiologiques. En particulier, sont concernés les entrepôts de données de Santé des CHU français, le système national des données de Santé et le Health Data Hub. Il sera également important de faciliter les échanges de matériels biologiques entre différents laboratoires possédant des compétences complémentaires (systèmes de traçabilité, intégration de données historiques, certification des données, etc.). Ces données seront coordonnées et hébergées par la plateforme nationale, et au besoin en lien avec les infrastructures du PIA3.
3. **de développer, en parallèle, des banques d'outils mathématiques et (bio)informatiques** pour modéliser l'évolution de la résistance aux antibiotiques, les phénomènes de transmission et de dissémination des clones et des gènes intra- et inter-sectoriels, ainsi que l'impact d'interventions et de changements globaux.

Les banques, bases de données et outils mis à disposition au travers de cette plateforme interconnectée permettront :

- de documenter les phénotypes « sensibilité – résistance » en abritant, en particulier, les souches d'origine HAE documentées, les gènes et protéines impliqués dans la résistance (régulateur, répresseur, enzyme, transporteur, ...), et les données sur la problématique d'antibiotiques dose-effet (cible, structure-activité, ...).
- d'interroger les modalités de diffusion des bactéries pathogènes et les mécanismes d'émergence des maladies infectieuses bactériennes (humaines, végétales ou animales, y



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*



**LE GRAND PLAN
D'INVESTISSEMENT**

- compris zoonoses) en lien avec les facteurs environnementaux, anthropiques, et intégrant la notion de multi-pathologies qui pourraient favoriser l'émergence de résistance,
- de modéliser des paramètres d'émergence, de diffusion, d'exposition ou d'élimination de la résistance aux antibiotiques et contribuer à la définition d'indicateurs de l'évolution des épidémies pour une approche prédictive,
 - d'identifier des populations et des zones à risque, et contribuer à la préparation au risque épidémique voir pandémique,
 - d'analyser des données telles que celles sur les mécanismes d'interactions hôte-pathogène, d'immunologie, d'inflammation et d'immunopathologies, dans le cadre de l'acquisition de résistance et d'échappement au traitement, y compris la sensibilité aux antibiotiques.
 - de mesurer et évaluer l'activité de molécules antibactériennes (outils, méthodes et plateformes de criblage, études structure-activité et de cinétique d'action) et d'adjuvants connus ou étudiés, capable de potentialiser l'action d'antibiotique vis à vis des mécanismes de résistance.

Pour le développement de cette plateforme, les principales étapes sont :

- **s'appuyer sur des initiatives et outils existants, et des équipes qui possèdent des expertises informatiques, bioinformatiques et/ou mathématiques.** Un premier recensement a été réalisé identifiant outils (logiciels, annotation, machine learning et de modélisation), les compétences humaines et potentiels hébergements de la plateforme informatique. Cet inventaire inclut également une articulation en cours de discussion avec les infrastructures et EquipEx+ du PIA.
- **Définir et gérer les règles d'accès, de propriété et de confidentialité strictes** à la fois pour les bases de données et pour les outils au travers d'un portail unique accessible à toute la communauté.
- **Répondre au besoin d'unifier et/ou de déterminer les formats des données requis pour leur dépôt, leur consultation et exportation,** notamment quand il est nécessaire de fédérer plusieurs équipes ou laboratoires.
- **Définir un lieu d'hébergement sécurisé du stockage des données proposées,** soit par l'une des infrastructures existantes, soit par la création d'un dispositif dédié incluant les ressources humaines pour son développement et son fonctionnement.
- **Mettre en place une charte d'harmonisation des formats et des modes opératoires (SOP)** validées sur différents sites.

MODALITES DE FINANCEMENT

En accord avec la direction du PPR, un budget de 2 M€ a été mobilisé par le Secrétariat Général pour l'Investissement (SGPI), pour la mise en place d'une plateforme de données microbiologiques et multi-omiques intégrées. Ce financement est réservé à la mise en place des trois objectifs susmentionnés, au cours des 4 prochaines années.

Remarque : pour la plateforme, il conviendra de prévoir, dès sa mise en place et en accord avec les tutelles des organismes concernés, un projet de pérennisation de l'infrastructure nationale pour les années succédant aux 4 premières années de financement.

La répartition du budget par objectif est la suivante :

- Objectif 1 (hébergement, stockage des données, sécurité de leurs stockages et animation de la plateforme) sera doté d'un budget maximum de 400 000 Euros.
- objectif 2 (création, implémentation des banques et bases de données microbiologiques multi-omiques intégrées) sera doté d'un budget global de 1 M Euros répartis sur les projets sélectionnés entre les 3 secteurs incluant les frais d'équipements et de ressources humaines.
- objectif 3 (développement d'outils mathématiques et (bio)informatiques) sera doté d'un budget maximum de 600 000 Euros répartis sur les projets sélectionnés entre les 3 secteurs, incluant les frais d'équipements et de ressources humaines.

CRITERES DE SELECTION

Les candidats pourront répondre à l'appel à projet en proposant des solutions à un ou aux trois objectifs décrits dans la section « Objectifs de l'appel à projets ».

La sélection des candidats s'effectuera en considérant, entre autres, les éléments décrits ci-dessus.

Prérequis pour les trois objectifs :

- Appartenir à une équipe de recherche affiliée au secteur public,
- Être basé en France.

Critères spécifiques pour chaque objectif :

- Objectif 1 :
 - Disposer d'une proposition pour l'hébergement et la protection des données, des fonctionnalités informatiques et des outils proposés, en démontrant un soutien de l'institution d'hébergement envisagée,
- Objectifs 1, 2 et 3 :
 - Expérience démontrée dans la production et le traitement de données omiques, dans la mise en place, conceptualisation ou gestion de base de données omiques, ou le développement d'outils destinés à l'analyse et/ou la modélisation de données omiques,
 - La capacité de développer de projets multidisciplinaires ou impliquant plusieurs partenaires,

- Une vision multidisciplinaire et intersectorielle du projet proposé intégrant une approche « One Health ».



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*



**LE GRAND PLAN
D'INVESTISSEMENT**