

## PRE-ANNONCE DE L'APPEL A PROJETS COHORTES-MICROBIOMES

### Programme de Recherche (PEPR) « Systèmes Alimentaires, Microbiomes et Santé (SAMS) »

#### CONTEXTE ET OBJECTIFS

Le programme de recherche « Systèmes, Alimentaires, Microbiomes et Santé » (SAMS), copiloté par l'INRAE et l'Inserm, est financé dans le cadre du plan d'investissement de l'Etat français, intitulé « France 2030 ». Son ambition consiste à apporter une meilleure compréhension du microbiome, des interactions microbiomes-santé-alimentation et de trouver des conditions de mise en place de systèmes alimentaires durables afin d'aider à la conception et l'évaluation des politiques publiques, ainsi que prévenir et traiter les maladies inflammatoires chroniques.

Les études sur le microbiome humain indiquent qu'une altération de la relation entre l'homme et ses microbiomes est un des facteurs déterminants dans l'apparition et la persistance des maladies chroniques, qui sont devenues un problème majeur de santé publique.

La France bénéficie d'une recherche clinique et épidémiologique dynamique permettant un phénotypage clinique, biologique et nutritionnel approfondi d'un large ensemble de sujets et de patients. Toutefois, des freins financiers et techniques limitent la caractérisation des écosystèmes microbiens associés, notamment en termes de compositions, de fonctions et de métabolites, produits de leurs activités et de celles de l'hôte.

Pour répondre à ces enjeux, le Projet Ciblé (PC) COHORTES-MICROBIOMES du PEPR SAMS vise à **soutenir les analyses qui permettront la caractérisation des microbiomes humains ou des interactions hôte-microbiome de sujets sains ou de patients très bien phénotypés participant à des études cliniques ou inclus dans des cohortes existantes**. Afin d'assurer la comparabilité des données générées lors de l'étude du microbiote humain, des procédures et méthodes appropriées de recueil d'échantillons devront être suivies. Dans ce cadre, un appel à projets sera organisé par l'Inserm pour le compte de la direction du PEPR SAMS dans le cadre du PC COHORTES-MICROBIOMES.

#### MODALITES DE PARTICIPATION :

Les projets retenus feront partie du projet ciblé COHORTES-MICROBIOMES et les porteurs de projets participeront aux animations scientifiques et au partage d'informations (résultats et bonnes pratiques). A terme, ce dispositif contribuera à la définition d'une référence sur les microbiomes de la population française et au rayonnement international du domaine.

Les projets sélectionnés recevront un soutien financier pour la caractérisation de microbiomes par des analyses méta-omiques, principalement métagénomique shotgun et métabolomique. Les autres demandes d'analyses omiques devront être justifiées au regard de l'intérêt scientifique et des données déjà réunies. Plus précisément, les objectifs sont de tirer profit des données disponibles et des échantillons biologiques déjà collectés ou dont la collecte pourra être rapidement organisée afin de compléter et de valoriser les études. Les projets devront être en adéquation avec les priorités du pilier « microbiomes et santé » et des axes du PEPR SAMS qui visent à identifier i) des associations entre facteurs environnementaux et l'état de la symbiose microbiome-hôte, ii) des mécanismes d'interactions hôte-microbiome ou iii) des biomarqueurs liés au dysfonctionnement du microbiome humain ou iv) des approches préventives ou thérapeutiques.

En fonction de la conception de l'étude, les responsables des projets pourront demander un financement pour les analyses métagénomiques et/ou métabolomiques voire pour d'autres analyses omiques si justifiées (sauf pour les études associées avec Le French Gut). Pour renforcer les analyses, une partie du financement pourra être dédiée : i) à compléter la collecte d'informations sur les modes d'alimentation des sujets et cela de façon concomitante aux prélèvements biologiques à étudier et/ou ii) à financer des moyens humains pour l'analyse et l'intégration de données multi-omiques et cliniques.

Pour cet appel deux modalités de participation seront possibles : i) Cas général, postuler en tant que cohorte indépendante pour des analyses métagénomiques et/ou métabolomiques (sélection de 8 à 10 projets), ii) Cas spécifique : postuler en s'associant au projet Le French Gut pour des analyses métagénomiques de microbiote de selles humaines (sélection de 3 à 4 projets).

Si le consortium ne possède pas ou n'a pas accès à des ressources bio-informatiques, les projets pourraient bénéficier des infrastructures informatiques mises en place par des instituts nationaux de recherche (equipe@pepr-sams.fr) ou par le projet ciblé du PEPR SAMS Cloud4SAMS ([cloud4sams-contact@groupe.france-bioinformatique.fr](mailto:cloud4sams-contact@groupe.france-bioinformatique.fr)). Ce projet fournira des environnements d'analyse basés sur des bulles sécurisées spécifiques aux projets, permettant de respecter les conditions légales et réglementaires pour l'analyse des données de microbiome et de santé. Il proposera également des outils de traitement et d'analyse standardisés du domaine ainsi que des formations pour les utilisateurs de cette infrastructure. Les coûts pour les besoins en espace de stockage, et ressources de calcul devront être prévus dans les budgets des projets. Il en est de même pour les recrutements en ressources humaines nécessaires pour les analyses des données. Il est à noter que Cloud4SAMS ne fournit pas de service d'analyses pour les projets.

## DETAIL DU FINANCEMENT

**Montant** : maximum 250 000 € (frais de gestion compris).

**Durée** : Les projets éligibles auront une durée maximale de 3 ans, incluant les phases de collecte d'échantillons (le cas échéant), ainsi que les phases techniques de traitement et d'analyses des données.

## CRITERES D'ELIGIBILITE

Les **critères d'éligibilité ci-dessous devront être respectés** afin d'assurer que les projets intègrent l'utilisation des méthodes de référence et seront réalisables dans la période maximale de 3 ans.

- i) L'appel s'adresse uniquement aux essais cliniques ou études observationnelles avec une collection biologique existante et/ou des échantillons à collecter dans un délai compatible avec la durée totale du projet.
- ii) Les essais cliniques ou études observationnelles éligibles concernent les études :
  - a. en population générale ;
  - b. ou de patients souffrant de maladies chroniques (avec les cas contrôles le cas échéant).
- iii) La caractérisation des microbiomes devra se faire à partir d'échantillons de sujets ou patients d'essais cliniques ou d'études observationnelles existants (ayant obtenu ou dans l'attente des autorisations réglementaires). Il est possible de proposer un projet regroupant des échantillons provenant de plusieurs études.
- iv) Les analyses devront être effectuées dans une durée compatible avec la durée du financement, c'est-à-dire dans un délai de 3 ans maximum.

Dans le cas où des échantillons doivent être collectés et/ou un consentement doit être redemandé aux participants rétrospectivement, une justification de la faisabilité de ces opérations dans le temps imparti (3 ans) devra être fournie. Il devra être indiqué notamment le nombre de participants joignables, les ressources humaines et techniques à disposition pour recontacter les participants, la procédure de signature du nouveau consentement associé, et l'instruction du protocole décrivant les nouvelles analyses. **Les études anciennes, sans numéro de CPP, ne sont pas éligibles.**

Pour les études en cours de recrutement ou dans l'attente d'autorisations réglementaires, la justification de la faisabilité de recruter les participants nécessaires et de collecter les échantillons d'intérêt seront demandés. Dans le cas des études en attente d'autorisations réglementaires, le financement sera conditionné par leur obtention au jour de publication des résultats de l'appel.

v) Les projets proposés comporteront des données phénotypiques (biologiques, cliniques, nutritionnelles, de mode de vie...) détaillées qui auront été (ou seront) collectées en complément de la caractérisation du microbiome.

vi) Les analyses éligibles concernent préférentiellement les analyses en métagénomique shotgun (séquençage total) et/ou métabolomique appliquées à des échantillons humains de selles ou d'autres niches écologiques, ainsi que potentiellement à des fluides, tissus ou organes pour lesquels le séquençage sera à préciser. Ces analyses pourront concerner des échantillons cross-sectionnels et/ou longitudinaux. Dans le cas où des analyses seraient prévues pour caractériser la relation hôte-microbiote (transcriptomique, métabolomique, etc.), il conviendra d'indiquer l'existence de données de microbiomes associées ou de leur production dans le cadre de cet appel à projets.

Les échantillons auront été (ou seront) collectés, conservés et traités en utilisant des méthodes et procédures de référence.

- Pour la caractérisation du microbiome par métagénomique, les protocoles de collecte et d'extraction d'ADN devront respecter les Standard Operating Procedures du projet International Human Microbiome Standards (SOPs 002, 003, 004, 005 pour la collecte et les SOPs mis à jour par MetaGenoPolis 006, 007) ou méthodes analogues validées par la communauté (référéncées). Pour plus d'informations, veuillez consulter les sites IHMS (<https://human-microbiome.org/index.php#SOPS>) ou MGPS (<https://mgps.eu/standard-operating-procedure/>).
- Pour les autres caractérisations omiques et méthodes, il conviendra de fournir leur description ainsi que la justification de leur validité référençant, si possible, des publications ou en fournissant une justification spécifique. Si une collection de nouveaux échantillons est prévue sur une cohorte existante, une concertation sur les méthodes utilisées avec les responsables du PC PREANALYTICS du PEPR SAMS est attendue ([preanalytics@inserm.fr](mailto:preanalytics@inserm.fr)).

#### **Cas spécifique des projets associés au French Gut :**

- Pour les projets associés au French Gut, la collecte, l'extraction d'ADN et le séquençage métagénomique d'échantillons fécaux seront réalisés via la plateforme LFG-SAMS. Ces méthodes suivent les SOPs IHMS citées ci-dessus. Le coût du séquençage métagénomique est à intégrer au projet déposé.
- Un nombre minimal d'échantillons transversaux (cross sectionnels) de 500 sera requis afin d'être compatible avec l'approche haut débit de la plateforme LFG-SAMS. Les projets proposant moins de 500 échantillons pourront être considérés s'ils justifient de leur nombre réduit (par exemple, participants rares ou conditions freinant le recrutement ou la collecte). Le nombre maximal d'échantillons à séquencer par projet est de 2000. À ces échantillons transversaux, un nombre maximum d'échantillons longitudinaux (< 20% des échantillons totaux) pourra également être inclus.
- Les projets bénéficieront d'un support mutualisé pour l'analyse bioinformatique des données métagénomiques et nutritionnelles, coordonné par l'unité INRAE

MetaGenoPolis. Une justification des ressources internes permettant la réalisation d'analyses statistiques visant à croiser les données de microbiomes et les méta-données sera demandée. Pour compléter ces ressources, une aide financière pour le recrutement de personnel dédié à l'analyse (stagiaire, post-doc, ingénieur), pour une durée maximale de six mois par projet pourra être budgétée.

- Les porteurs de projet sont invités à se rapprocher de l'équipe Le French Gut ([Cellexe-FG@inrae.fr](mailto:Cellexe-FG@inrae.fr)) afin de s'assurer de la faisabilité de la collaboration. Une lettre attestant cette faisabilité, émise par le promoteur de l'étude Le French Gut est obligatoire pour candidater.
- Les porteurs de projets s'assureront que le promoteur de l'étude est en accord avec le projet et la collaboration avec le French Gut.

## DEROULEMENT DE L'APPEL

### Première étape :

**Indispensable et sélective**, cette étape permettra d'établir l'éligibilité technique du projet et sa pertinence scientifique, évalués respectivement par un questionnaire et une lettre d'intention.

Les lettres d'intention devront brièvement décrire les objectifs du projet, la (ou les) étude(s) clinique(s) ou cohorte(s) sur lesquelles ils s'appuient. Le questionnaire obligatoire permettra au comité d'évaluer l'éligibilité de l'étude proposée sur la base des critères de qualité et de faisabilité demandés.

Un jury sera mis en place par la direction du PEPR SAMS et pourra le cas échéant proposer le rapprochement de projets qui auront été retenus.

### Deuxième étape :

**L'étape consistera en une phase de consolidation des projets retenus pour une sélection finale.**

L'équipe pilote du projet « COHORTES-MICROBIOMES » se tiendra à la disposition des porteurs de projet pour répondre à leurs questions dans la phase de montage du projet complet.

Un jury international indépendant sera mis en place par la direction du PEPR SAMS pour sélectionner les projets lauréats.

## CALENDRIER PREVISIONNEL :

### Première étape

- 4<sup>ème</sup> trimestre 2024 : ouverture de l'appel.
- 1<sup>er</sup> trimestre 2025 : date limite de soumission en ligne des lettres d'intention.
- 1<sup>er</sup> trimestre 2025 : publication des dossiers éligibles pour la seconde étape.

### Deuxième étape

- 2<sup>ème</sup> trimestre 2025 : ouverture de la seconde phase.
- 3<sup>ème</sup> trimestre 2025 : date limite de soumission en ligne des projets.
- 4<sup>ème</sup> trimestre 2025 : Annonce des projets lauréats.

## DOCUMENTS REQUIS POUR LE DEPOT

Formulaires en ligne (adresse du site web de soumission : <https://www.eva3.inserm.fr/login>)

## CONTACTS

Direction du PEPR SAMS : [equipe@pepr-sams.fr](mailto:equipe@pepr-sams.fr)

Assistance technique relative à la plateforme de soumission des dossiers: [eva.dsi@inserm.fr](mailto:eva.dsi@inserm.fr)