



Programme prioritaire de recherche Antibiorésistance



LE GRAND PLAN
D'INVESTISSEMENT

AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
ANR



Inserm

La science pour la santé
From science to health

Paris, le 4 mars 2021

Bilan effectué par la direction du PPR Antibiorésistance

Ce document a été réalisé par la direction du PPR Antibiorésistance, en coordination avec le Département de l'Information Scientifique et de la Communication (DISC) de l'Inserm et la société prestataire MLcom.

Coordination :

Evelyne Jouvin-Marche, coordinatrice scientifique
du PPR Antibiorésistance
evelyne.jouvin-marche@inserm.fr

Comité rédactionnel :

Les résumés des projets ont été préparés par la direction du PPR et validés par les porteurs de projet

Erica Telford et Guia Carrara, secrétariat de la direction du PPR Antibiorésistance

Edition graphique et communication :

Myriem Melkacem, Département de l'Information Scientifique et de la Communication (DISC) – Inserm

Edition graphique des cartes :

MLcom, <https://www.mlcom.fr/>

Résultats de l'AAP « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir » : 11 projets retenus pour la 1^e action du PPR Antibiorésistance

Le 5 août 2021, était lancé l'appel à projets (AAP) « Antibiorésistance : comprendre, innover, agir » par l'Agence nationale de la recherche (ANR), auquel 25 M€ ont été dédiés, et qui constituait la première action du PPR Antibiorésistance. Onze projets viennent d'être retenus. En France, la multirésistance aux antibiotiques est un problème de santé publique majeur. Afin de le contrer, le Gouvernement par l'entremise du Secrétariat général à l'investissement (SGPI) a mis en place un Programme prioritaire de recherche (PPR) Antibiorésistance coordonné par l'Inserm, doté de 40 M€ sur 10 ans.

Ces projets de recherche, se devaient d'être très ambitieux, structurants, de longue durée (3 à 6 ans), de favoriser l'interdisciplinarité et faire émerger une synergie sur la base d'un continuum allant de la recherche fondamentale aux applications cliniques, vétérinaires et environnementales, en sciences humaines et sociales et en politique publique.

Chaque projet porte sur un ou plusieurs des **4 challenges définis ci-dessous**. L'objectif visant à stimuler et à accompagner l'émergence d'innovations diagnostiques, préventives et thérapeutiques est ainsi atteint (voir cartes) :

Challenge 1) Dynamiques et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la dissémination de l'antibiorésistance

Challenge 2) Optimisation de l'usage des antibiotiques en médecines humaine et vétérinaire

Challenge 3) Déterminants individuels, ethnologiques et sociologiques, économiques, politiques et culturels de l'antibiorésistance

Challenge 4) Innovation thérapeutique

Projets retenus

11 projets ont été retenus sur environ 70 projets soumis (soit près de 16 % de taux de succès) et ont reçu une dotation comprise entre 1 et 3 M€.

Acronyme et titre du projet	Contact coordinateur scientifique	Établissement coordinateur	Partenaires
ANORUTI <i>Analysis of NOOn-Response to antibiotics in vivo: application to Escherichia coli Urinary Tract Infection</i> Analyse de la non réponse aux antibiotiques <i>in vivo</i> : application à l'infection urinaire à <i>Escherichia coli</i>	Bruno Fantin	Inserm UMR 1137, Université de Paris IAME	Institut Pasteur
DREAM <i>Dynamics of REsistance to Antibiotics within the human gut, Microbiota: combining diet informed population cohort and quantitative in vitro gut studies</i> Dynamique de la résistance aux antibiotiques au niveau de l'intestin humain, microbiote : combinaison d'une cohorte de population dont les habitudes alimentaires sont renseignées et d'études quantitatives <i>in vitro</i> sur l'intestin	Olivier Tenaillon	Inserm UMR1137, IAME, Université Paris, Université Paris Nord	Inserm U1016 Université Sorbonne Paris Nord, CEA - Institut de biologie François-Jacob, Genoscope

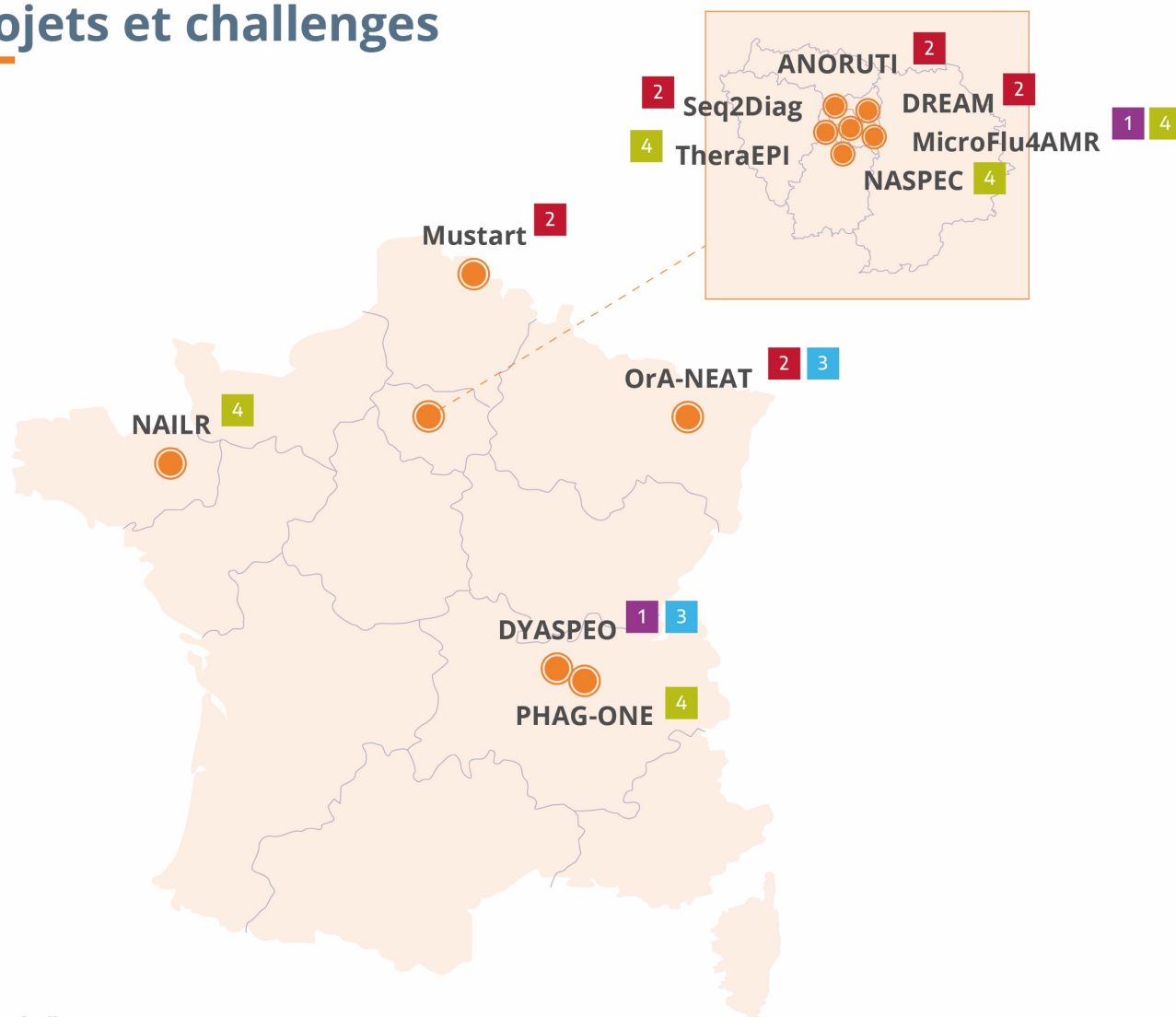
DYASPEO <i>Dynamics of AMR spread, persistence and evolution between humans, animals and their environment</i> Dynamique de la propagation, de la persistance et de l'évolution de l'AMR entre les humains, les animaux et leur environnement	Jean-Yves Madec	Anses EPA	École nationale vétérinaire d'Alfort ; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Inserm ; Institut Pasteur, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand ; CNRS
MicroFlu4AMR <i>Characterization and high-throughput screening of bacterial communities in the soil: mechanisms of antibiotic resistance and discovery of new antibiotics</i> Caractérisation et criblage par haut débit des communautés bactériennes dans le sol : mécanismes de la résistance aux antibiotiques et découverte de nouveaux antibiotique	Andrew Griffiths	École supérieure de physique et chimie industrielle de Paris (ESPCI Paris) EPA	Université Bourgogne Franche-Comté ; INRAE Jouy-en-Josas
Mustart <i>Multiparametric Strategies against Antibiotic Resistance in Tuberculosis</i> Stratégies multiparamétriques contre la résistance aux antibiotiques de la tuberculose	Alain Baulard	Institut Pasteur de Lille, IPL Autre Fondation de recherche reconnue d'utilité publique	CNRS _ Délégation Occitanie Ouest - Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Sorbonne Université, Institut Pasteur de Lille - U1177, Institut Pasteur, Institut national des sciences appliquées de Toulouse, CNRS_ Délégation Occitanie Ouest - LMGM, CEA, Hospices civils de Lyon
NAILR <i>Novel Anti-Infectives with Limited Resistance</i> Nouveaux anti-infectieux à résistance limitée	Vincent Cattoir	Université de Rennes 1 UR1 EPSCP	Inserm - Délégation régionale Paris 07, Institut Pasteur de Paris, Inserm - Délégation Auvergne Rhône Alpes, Sorbonne Université, Anses

NASPEC <i>Narrow spectrum antibiotics to fight the emergence of bacterial resistance</i> Antibiotiques à spectre étroit pour lutter contre l'émergence de la résistance bactérienne	Michel Arthur	Université de Paris UP EPSCP	CNRS - Délégation régionale Île-de-France Gif-sur-Yvette, Institut Pasteur, CNRS - Délégation régionale Alpes, CNRS - Délégation Paris-Centre
OrA-NEAT <i>Development and evaluation of a tailored antibiotic stewardship program in nursing homes based on an in-depth qualitative assessment of organizations, health professionals' attitudes, and needs</i> Développement et évaluation d'un programme personnalisé de bon usage des antibiotiques adapté aux besoins des EHPAD français	Nelly Agrinier	Université de Lorraine -APEMAC EPSCP	CHRU Nancy, Inserm, Université de Lorraine, CIC, Épidémiologie clinique, Nancy Sciences Po, Centre de sociologie des organisations (CSO), CNRS, Paris Centre de recherche Inserm-Université de Bordeaux U1219 Bordeaux population health - Médicament et santé des populations CHU de Nantes, CPIAS Pays-de-Loire
PHAG-ONE <i>Development, production and clinical use of therapeutic phages to treat infections due to antibiotic resistant bacteria</i> Développement, production et utilisation en clinique de phages thérapeutiques pour traiter les infections dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques	Frédéric Laurent	Hospices civils de Lyon HCL Autre CHU	• Université Claude-Bernard Lyon 1 • Centre international de recherche en infectiologie, Inserm U1111, Délégation régionale Lyon, • UMR CNRS 5558 CNRS, Villeurbanne • CEA LETI Grenoble • Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, • Université de Bordeaux, Sciences Po

Seq2Diag <i>Whole genome sequencing and artificial intelligence to characterize and diagnose antibiotic resistance and capacity to escape treatment</i> Séquençage du génome entier et intelligence artificielle pour caractériser et diagnostiquer la résistance aux antibiotiques et la capacité d'échapper au traitement	Philippe Glaser	Institut Pasteur IP Autre Fondation de recherche	Laboratoire de recherche en informatique, Université Paris-Saclay, Inserm - Délégation régionale Nouvelle Aquitaine, CNRS - Délégation Ile-de-France Gif-sur-Yvette (DR4), Inserm - Délégation régionale Paris 11, Anses - Lyon Université de Franche-Comté
TheraEPI <i>Epigenetic-based Therapy to bypass resistance</i> Thérapies épigénétiques pour esquiver la résistance	Paola B. Arimondo	Institut Pasteur IP Autre Fondation de recherche	INRAE Jouy-en-Josas - labo Micalis. Équipe épigénétique et microbiologie cellulaire, Université de Paris - Épigénétique et destin cellulaire CNRS

Les projets retenus traduisent un maillage territorial des forces françaises mobilisées et reconnues sur la scène internationale de la lutte contre l'antibiorésistance.

Projets et challenges



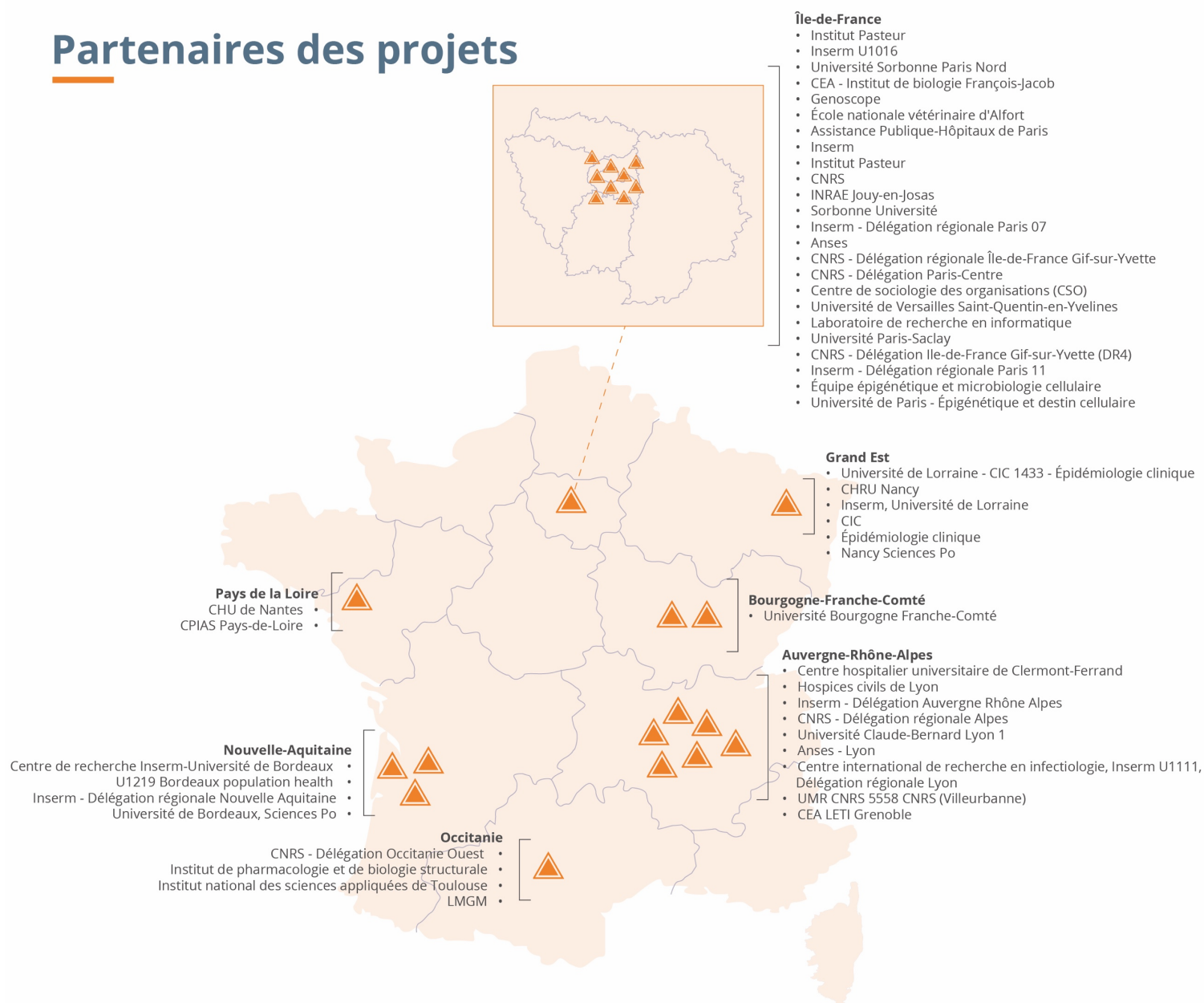
Challenges

- 1 Dynamiques et contrôle de l'émergence, de la transmission et de la dissémination de l'antibiorésistance
- 2 Optimisation de l'usage des antibiotiques en médecine humaine et vétérinaire
- 3 Déterminants individuels, ethnologiques et sociologiques, économiques, politiques et culturels de l'antibiorésistance
- 4 Innovation thérapeutique

De par leur **provenance d'horizons variés**, ces projets sont aptes à stimuler des collaborations entre équipes qui travaillent sur des milieux différents (Homme et différentes composantes de son environnement) et **d'impliquer celles qui ne travaillent pas encore dans le domaine**, afin d'amener de nouvelles compétences et approches.

Ces projets **mobilisent des partenariats de recherche**, des sciences du vivant aux sciences humaines et sociales en passant par les sciences de l'ingénieur.

Partenaires des projets



Résumés des 11 projets

ANORUTI

Analysis of NOOn-Response to antibiotics in vivo: application to Escherichia coli Urinary Tract Infection

Analyse de la non réponse aux antibiotiques *in vivo* : application à l'infection urinaire à *Escherichia coli*

Coordinateur scientifique : [Bruno Fantin](#)

Institut porteur : Inserm

Institut partenaire : Institut Pasteur

Challenge 2)

Durée : 48 mois

Les échecs aux traitements des infections urinaires étant encore trop fréquents, le projet ANORUTI se propose d'améliorer la compréhension de ces échecs *in vivo* et de fournir des solutions de diagnostic avec une meilleure précision de prédiction. L'objectif est de développer *in vitro* des plateformes expérimentales de bioréacteurs et un modèle pharmacocinétique à deux compartiments pour évaluer la croissance et les capacités de survie des bactéries dans différentes conditions afin d'identifier des souches ayant des comportements différents lorsqu'elles sont analysées dans des conditions standard de mesure de la CMI et dans des conditions expérimentales imitant des environnements plus réalistes de l'infection urinaire. Seront examinés l'impact du pH, de la disponibilité du fer et de la réponse immunitaire de l'hôte sur la sensibilité aux antibiotiques, la tolérance aux antibiotiques, la persistance et la formation d'un biofilm ainsi que les conditions qui pourraient conduire à la non réponse au traitement. Ces expériences seront conduites avec des antibiotiques utilisés seuls ou en association pour soigner les infections urinaires et une collection importante et diversifiée de souches cliniques et génétiquement déterminées. Des expériences *in vivo* seront réalisées chez la souris pour identifier l'ensemble des environnements *in vitro* à prendre en compte, et pour valider les prédictions et observations faites *in vitro*.

DREAM

Dynamics of REsistance to Antibiotics within the human gut, Microbiota: combining diet informed population cohort and quantitative in vitro gut studies

Dynamique de la résistance aux antibiotiques au niveau de l'intestin humain, microbiote : combinaison d'une cohorte de population dont les habitudes alimentaires sont renseignées et d'études quantitatives *in vitro* sur l'intestin

Coordinateur scientifique : [Olivier Tenaillon](#)

Institut porteur : Inserm

Instituts partenaires : Université Sorbonne Paris Nord, CEA/Institut de biologie François-Jacob/Genoscope

Challenge 2)

Durée : 72 mois

Ce projet se propose de répondre à une question clé : élucider si le microbiote lui-même peut moduler l'impact de traitements à base d'antibiotiques et contribuer à l'émergence de la résistance aux antibiotiques. Pour étayer cette hypothèse, le consortium se propose d'analyser la résistance aux antibiotiques *via* un modèle expérimental de tube digestif (minigut) combiné à une cohorte finement caractérisée en termes d'alimentation, la cohorte NutriNet-Santé, et ceci avec la souche bactérienne modèle : *Escherichia coli* comme sentinelle d'évolution de l'antibiorésistance. Brièvement les fèces de 100 personnes, sélectionnées en fonction de leurs habitudes alimentaires, seront caractérisées par des approches de métagénomique et introduites dans les miniguts en présence d'antibiotiques, de souches bactériennes sensibles et résistances aux antibiotiques y compris de souches reportrices du stress ou de l'état métabolique des bactéries. Les données

obtenues seront validées par des observations sur 2 400 personnes avec des régimes alimentaires variés et des expériences *in vivo* et instruiront des modèles mécanistiques ou phénoménologiques de l'évolution de l'antibiorésistance intra hôte. A terme, ces travaux conduiront à identifier des espèces, des microbiotes et/ou les régimes alimentaires permettant un contrôle simple de la résistance aux antibiotiques au niveau populationnel.

DYASPEO

Dynamics of AMR spread, persistence and evolution between humans, animals and their environment

Dynamique de la propagation, de la persistance et de l'évolution de l'AMR entre les humains, les animaux et leur environnement

Coordinateur scientifique : [Jean-Yves Madec](#)

Institut porteur : Anses

Instituts partenaires : Ecole nationale vétérinaire d'Alfort, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Inserm, Institut Pasteur, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, CNRS

Challenges 1) et 3)

Durée : 72 mois

Ce projet se propose de répondre à la question qui est préoccupante et peu documentée de la transmission de l'antibiorésistance (AMR) des animaux de compagnie à l'Homme en regroupant des compétences uniques en médecine humaine et vétérinaire, en études cliniques et épidémiologiques, en génétique moléculaire, écologie, génomique des populations et approches fonctionnelles, par des modèles *in vitro* et *in vivo*, ainsi que par des analyses informatiques et en sciences sociales. La stratégie est de mener une étude épidémiologique de 2 ans sur le transport intestinal des résistances aux céphalosporines à spectre étendu (ESC-E) et aux carbapénèmes (CP-E) chez 500 chiens et membres de la maison (HM) avant, pendant et après l'hospitalisation des chiens. A partir des données recueillies, seront testées des hypothèses sur les événements de transfert des clones et plasmides au sein et entre les chiens et HM, sur les *loci* de transmission à l'hôte, sur la persistance intestinale des résistances, et sur les voies d'évolution intra hôte de ces résistances. L'ensemble sera validé sur des modèles cellulaires et *in vivo* et complété par des analyses sur les relations chien/humain d'un point de vue sociologique. Ces données intégrées dans des modèles mathématiques permettront de déchiffrer les facteurs de risque d'acquisition de l'ESC-E/CP-E par l'Homme à partir de chiens et d'argumenter pour une gestion efficace des risques associés à l'exposition de la communauté humaine à l'AMR provenant d'animaux de compagnie, qui pourront être pris en compte et traduits à échelle européenne.

MicroFlu4AMR

Characterization and high-throughput screening of bacterial communities in the soil: mechanisms of antibiotic resistance and discovery of new antibiotics

Caractérisation et criblage par haut débit des communautés bactériennes dans le sol : mécanismes de la résistance aux antibiotiques et découverte de nouveaux antibiotiques

Coordinateur scientifique : [Andrew Griffiths](#), ESPCI

Institut porteur : École supérieure de physique et chimie industrielle de Paris (ESPCI Paris) EPA

Instituts partenaires : Université Bourgogne Franche-Comté, INRAE, DEINOVE SA

Challenges 1) et 4)

Durée : 48 mois

Le sol est un formidable réservoir de biodiversité microbienne et les antibiotiques existants sont principalement des métabolites secondaires produits par les microorganismes du sol. Partant de ce constat, le projet MicroFlu4AMR articulé autour de 4 axes se propose : d'étudier la diversité fonctionnelle (gènes et voies métaboliques) des communautés microbiennes du sol impliquées dans

la production d'antibiotiques et les résistomes correspondants, de développer une meilleure compréhension des processus écologiques et évolutifs dans les communautés du sol impliquées dans la production d'antibiotiques, et par conséquent, à leurs résistomes associés, d'élucider le rôle et les mécanismes du transfert horizontal et vertical de gènes dans l'évolution et la diffusion des antibiotiques et de la résistance aux antibiotiques, et de découvrir de nouvelles classes naturelles d'antibiotiques qui réduisent le risque d'émergence de résistomes adaptés. À cette fin, des échantillons de sol, sélectionnés pour couvrir la plus grande diversité microbienne possible, seront analysés en s'appuyant sur des approches métagénomiques ciblées et globales et de criblage phénotypique et génotypique innovant à très haut débit *via* la plateforme microfluidique à base de gouttelettes qui permet l'analyse de microorganismes individuels couplée à la production d'antibiotiques détectée à l'aide de bactéries possédant des gènes rapporteurs spécifiques. L'ensemble permet un tri des gouttelettes activées par fluorescence à des taux allant jusqu'à 1 000 par seconde, et le criblage d'environ 1 million de microorganismes par heure. En parallèle, un système permettant le séquençage du génome entier de milliers de bactéries –cultivables et non cultivables– triées est en cours de mise au point et permettra d'identifier directement des groupes de gènes biosynthétiques de nouveaux composés antibiotiques ou comprenant des mécanismes de résistance aux antibiotiques. Ces travaux donneront un aperçu sans précédent de la diversité et de l'interaction des mécanismes de résistance aux antibiotiques et contribueront à la découverte de nouveaux antibiotiques et mécanismes de résistance.

Mustart

Multiparametric Strategies against Antibiotic Resistance in Tuberculosis

Stratégies multiparamétriques contre la résistance aux antibiotiques de la tuberculose

Coordinateur scientifique : [Alain Baulard](#), Centre d'infection et d'immunité de Lille

Institut porteur : Institut Pasteur de Lille IPL Autre Fondation de recherche reconnue d'utilité publique
Instituts partenaires : Inserm - CNRS Délégation Occitanie Ouest - Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Sorbonne Université, Institut Pasteur de Lille - U1177, Institut Pasteur, Institut national des sciences appliquées (INSA) de Toulouse, CNRS Délégation Occitanie Ouest - LMGM, CEA, Hospices civils de Lyon

Challenge 2)

Durée : 48 mois

La réduction de l'incidence mondiale de la tuberculose (TB) observée chaque année est trop faible pour compenser l'augmentation inquiétante de la multirésistance aux antituberculeux (TB-MR) et il est urgent de disposer de combinaisons de nouvelles classes d'antibiotiques qui ciblent les mycobactéries dans leurs différentes niches. Le projet Mustart, regroupant sept puissantes équipes de recherche spécialisées dans la tuberculose (dont deux en milieu hospitalier) ainsi que deux partenaires d'autres domaines apportant des approches méthodologiques nouvelles, ambitionne de relever cet enjeu par des actions de recherche concertées et intégrées, allant du laboratoire au chevet du patient. Ainsi, des modèles de criblage innovants seront partagés pour enrichir la liste de composés potentiellement synergiques et différentes combinaisons seront évaluées à l'aide de modèles d'infection *ex vivo* et *in vivo* afin d'identifier des schémas multidimensionnels optimisés. En parallèle, Mustart identifiera des biomarqueurs traduisant l'évolution du traitement en temps réel, chez la souris et chez les patients. Ces marqueurs, destinés à prédire les rechutes et l'apparition de résistances, permettront de personnaliser les traitements de manière rationnelle et en temps réel, ainsi que de diminuer les coûts des essais cliniques de phase II.

NAILR

Novel Anti-Infectives with Limited Resistance

Nouveaux anti-infectieux à résistance limitée

Coordinateur scientifique : [Vincent Cattoir](#)

Institut porteur : Université de Rennes 1 UR1 EPSCP

Instituts partenaires : Inserm - Délégation régionale Paris 07, Institut Pasteur de Paris, Inserm - Délégation Auvergne Rhône Alpes, Sorbonne Université, Anses

Challenge 4)

Durée : 60 mois

En réponse au besoin urgent de développer de nouveaux agents thérapeutiques, le projet NAILR se fonde sur la caractérisation de quatre composés d'une nouvelle famille de peptidomimétiques anti-infectieux (heptapseudopeptides) produits par une toxine bactérienne. Le consortium réunit sept partenaires aux compétences complémentaires sur des disciplines variées : microbiologistes cliniques et moléculaires, biochimistes, structuralistes, vétérinaires, cliniciens, pharmacologues, écologistes et experts pour le microbiome intestinal. Le projet s'articule autour de six enjeux dont le spectre complet de l'activité antimicrobienne de ces nouveaux médicaments anti-infectieux, leurs activités bactéricides/bactériostatiques, leur synergie/antagonisme avec les antibiotiques existants, leurs mécanismes d'action et leur(s) cible(s) moléculaire(s) dans différents milieux bactériens (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*), leurs mécanismes de résistance et les coûts d'adaptation de la résistance, leurs paramètres PK/PD et leur efficacité sur différents modèles animaux d'infections. En outre, l'impact de ces peptides sur le microbiote intestinal et sur le métabolome humain sera étudié, ainsi que leur stabilité dans l'environnement (eau, sol, sédiments), et leur impact sur les communautés microbiennes environnementales.

NASPEC

Narrow spectrum antibiotics to fight the emergence of bacterial resistance

Antibiotiques à spectre étroit pour lutter contre l'émergence de la résistance bactérienne

Coordinateur scientifique : [Michel Arthur](#)

Institut porteur : Université de Paris UP EPSCP

Instituts partenaires : CNRS Délégation régionale Île-de-France Gif-sur-Yvette, Institut Pasteur, CNRS Délégation régionale Alpes, CNRS Délégation Paris-Centre

Challenge 4)

Durée : 60 mois

Le projet NASPEC vise à développer des antibiotiques ciblant les bactéries à Gram négatif multi-résistantes, tout en réduisant les dommages collatéraux de l'antibiothérapie sur la flore commensale. Afin d'obtenir une activité sélective sur les agents pathogènes, deux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines seront combinés au sein d'une même molécule pour obtenir des pro-médicaments inactifs. L'hydrolyse de la première bêta-lactamine par la bêta-lactamase produite par la bactérie responsable de l'infection libérera la deuxième bêta-lactamine sous une forme active. Le consortium NASPEC réunit : i) deux équipes de chimie qui étudieront les bêta-lactames existants et leurs voies de synthèse pour concevoir des pro-médicaments appropriés en introduisant des liens clivables ; ii) une équipe de biochimie qui évaluera les composés synthétiques pour leur activité antibactérienne, leur mode d'action et leur spécificité pour les bactéries productrices de bêta-lactamases ; iii) trois équipes de biologie structurale spécialisées dans la cristallographie et l'analyse par RMN des bêta-lactamases et des transpeptidases, ainsi qu'une équipe spécialisée dans la modélisation des interactions entre médicaments et cibles, qui contribueront à la conception des molécules. Les bêta-lactamines existantes et celles synthétisées seront testées sur le microbiote en utilisant des modèles de souris colonisées par une flore humaine. L'impact potentiel de ces

molécules sera recherché par analyse métagénomique associée à la détection de fragments de peptidoglycane par les récepteurs NOD. Les résultats de ce projet garantiront un *pipeline* rationnel pour la mise au point de nouvelles molécules thérapeutiques qui feront l'objet d'un développement préclinique avec un partenaire industriel à la fin du projet.

OrA-NEAT

Development and evaluation of a tailored antibiotic stewardship program in nursing homes based on an in-depth qualitative assessment of organizations, health professionals' attitudes, and needs

Développement et évaluation d'un programme personnalisé de bon usage des antibiotiques adapté aux besoins des EHPAD français

Coordinatrice scientifique : [Nelly Agrinier](#)

Institut porteur : Université de Lorraine, APEMAC, Nancy EPSCP

Instituts partenaires : CHRU Nancy, Inserm, Université de Lorraine, CIC, Épidémiologie clinique ; Sciences Po, Centre de sociologie des organisations (CSO), CNRS, Paris ; Centre de recherche Inserm-Université de Bordeaux U1219 Bordeaux population health - Médicament et santé des populations ; CHU de Nantes, CPIAS Pays-de-Loire

Challenges 2) et 3)

Durée : 72 mois

À partir d'un précédent développement par l'équipe d'une approche interdisciplinaire de la recherche interventionnelle, le projet OrA-NEAT propose un nouveau cadre méthodologique pour l'élaboration et l'évaluation de programmes de bon usage des antibiotiques ou « *antimicrobial stewardship* » (AMS) comprenant quatre éléments clés : (i) Élaboration d'un cadre conceptuel du contexte socioculturel qui sous-tend l'utilisation de l'antibiotique ; (ii) Développement d'un outil de diagnostic contextuel sur l'AMS ; (iii) Développement d'outils AMS et d'un support de mise en œuvre adapté au contexte d'intérêt ; (iv) Évaluation du programme AMS résultant. Le projet prévoit d'appliquer ensuite ce cadre méthodologique à un contexte sanitaire spécifique, particulièrement enclin à la résistance aux antimicrobiens, celui des EHPAD. Le projet OrA-NEAT vise à : (i) Comprendre les comportements des professionnels de la santé qui conduisent à l'utilisation des antibiotiques et leurs attitudes vis-à-vis de l'AMS dans les EHPAD français afin d'identifier les opportunités d'AMS ; (ii) Développer un programme d'AMS à multiples facettes adaptable aux attitudes des professionnels de la santé vis-à-vis de l'AMS et adapté aux contextes des EHPAD ; (iii) Évaluer l'efficacité, la durabilité, la mise en œuvre et la transférabilité d'un tel programme dans les EHPAD. OrA-NEAT s'appuie sur une approche interdisciplinaire innovante qui fournira un cadre méthodologique adapté au développement et à l'évaluation de programmes d'AMS dans d'autres contextes, par exemple en milieu ambulatoire voire en médecine animale.

PHAG-ONE

Development, production and clinical use of therapeutic phages to treat infections due to antibiotic resistant bacteria

Développement, production et utilisation en clinique de phages thérapeutiques pour traiter les infections dues aux bactéries résistantes aux antibiotiques

Coordinateur scientifique : [Frédéric Laurent](#)

Institut porteur : Hospices civils de Lyon HCL Autre CHU

Instituts partenaires : Université Claude-Bernard Lyon 1 - Centre international de recherche en infectiologie, Inserm U1111, Délégation régionale Lyon - UMR CNRS 5558 CNRS, Villeurbanne - CEA LETI Grenoble - Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines - Université de Bordeaux, Sciences Po

Challenges 3) et 4)

Durée : 72 mois

Le projet PHAG-ONE rassemble un consortium d'expertises microbiologiques, technologiques, pharmaceutiques, pharmacologiques et cliniques d'équipes possédant une expertise dans la phagothérapie ainsi que dans l'évaluation et/ou la production de thérapeutiques innovantes. Les trois espèces cibles (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Escherichia coli*) ont été sélectionnés pour le développement de phages à usage thérapeutique en clinique humaine et pour mettre en place des essais cliniques. Au-delà de l'innovation scientifique, ce projet vise à établir les bases de la première plateforme française d'isolement, de caractérisation, de purification, de production et d'application clinique de thérapies par les phages. Le projet comprend 9 axes allant de la constitution d'une collection de bactériophages lytiques pour les 3 espèces cibles en passant par les étapes d'optimisation/validation des protocoles de production et des procédés de purification des phages, les études d'efficacité et de PK/PD *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux jusqu'à la mise en place et le suivi de cohortes d'utilisation compassionnelle de ces phages et enfin la rédaction d'un essai clinique. Le développement d'outils innovants d'imagerie pour le titrage des phages ainsi que pour la réalisation de phagogrammes standardisés automatisés et rapides fait aussi partie des objectifs. Enfin, de façon concomitante, une analyse socio-anthropologique de la production de connaissance entourant l'émergence de cette innovation biomédicale ainsi que de son environnement réglementaire et institutionnel sera conduite.

Seq2Diag

Whole genome sequencing and artificial intelligence to characterize and diagnose antibiotic resistance and capacity to escape treatment

Séquençage du génome entier et intelligence artificielle pour caractériser et diagnostiquer la résistance aux antibiotiques et la capacité d'échapper au traitement.

Coordinateur scientifique : [Philippe Glaser](#)

Institut porteur : Institut Pasteur IP Autre Fondation de recherche

Instituts partenaires : Laboratoire interdisciplinaire des sciences du numérique, Université Paris-Saclay, Inserm, Délégation régionale Nouvelle Aquitaine, CNRS - Délégation Île-de-France Gif-sur-Yvette (DR4), Inserm, Délégation régionale Paris 11, Anses, Université de Franche-Comté

Challenge 2)

Durée : 60 mois

Avec l'objectif de développer des tests *in silico* de sensibilité aux antibiotiques, le projet Seq2Diag s'appuie sur un consortium de laboratoires ayant une expertise dans les domaines de la résistance aux antibiotiques, du diagnostic et de la microbiologie clinique chez l'Homme et l'animal, de la génomique bactérienne, de l'évolution, de l'automatisation, de la bioinformatique, de la modélisation et de l'intelligence artificielle (IA). Trois espèces à Gram négatif souvent multirésistantes ont été sélectionnées : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa*. Le projet vise à établir des bases de données génomiques et phénotypiques à partir de collections de souches cliniques afin de mieux analyser la relation génotype-phénotype, à déterminer l'impact de la pression antibiotique sur l'évolution des isolats en milieu hospitalier et les causes d'échec des traitements. Des méthodes de phénotypage avancées seront développées pour analyser la réponse aux antibiotiques et aux combinaisons d'antibiotiques, pour quantifier la persistance, la tolérance et les paramètres pharmacodynamiques qui contribuent à l'échec du traitement. A partir des données acquises, des méthodes d'apprentissage seront déployées pour prédire les phénotypes et caractériser les gènes et leurs mutations sous-jacents. Une preuve de concept pour l'utilisation des tests de sensibilité aux antibiotiques *in silico* dans les laboratoires de microbiologie clinique sera réalisée pour des infections d'étiologies diverses. A terme, ce projet concourra à développer l'utilisation du séquençage génomique dans le diagnostic bactériologique et à caractériser de nouveaux mécanismes contribuant à la résistance aux antibiotiques et à l'échappement au traitement.

TheraEPI

Epigenetic-based Therapy to bypass resistance

Thérapies épigénétiques pour esquiver la résistance

Coordinatrice scientifique : [Paola B. Arimondo](#)

Institut porteur : Institut Pasteur IP Autre Fondation de recherche

Instituts partenaires : INRAE, Université de Paris - Epigénétique et destin cellulaire - CNRS

Challenge 4)

Durée : 60 mois

Au cours de l'infection, nombreux pathogènes ciblent la chromatine de l'hôte ou sa machinerie épigénétique, altérant son épigénome et la réponse immunitaire. TheraEPI ambitionne d'inhiber chimiquement les modifications épigénétiques produites par les bactéries, dans le but de contrecarrer les avantages de la bactérie, renforcer les défenses de l'hôte et de minimiser l'émergence de la résistance bactérienne. Le projet combine une panoplie de compétences en biologie et épigénétique des infections, en protéomique, en chimio-informatique et en chimie médicinale, dans la conception de médicaments. Sept agents pathogènes – des genres *Chlamydia*, *Legionella*, *Listeria*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* et *Theileria* – retenus comme modèles d'infection seront utilisés pour cribler des chimiothèques spécifique et originaux ciblant les méthyltransférases d'histones ou les protéines qui reconnaissent les histones méthylés, afin d'identifier les composés chimiques qui inhibent la croissance microbienne et/ou réduisent la répression de la réponse immunitaire de l'hôte. Les meilleurs candidats médicaments seront optimisés en termes d'efficacité, de sélectivité et de propriétés pharmacologiques par chimie médicinale. Les cibles des composés actifs seront identifiées en utilisant de nouvelles approches de protéomique. L'activité des composés sera évaluée dans des modèles infectieux complexes, notamment dans des cellules humaines primaires et chez la souris pour obtenir la preuve de concept de leur potentiel comme nouveaux agent antibiotiques. Cette approche innovante devrait contribuer à traiter les infections sans sélection de résistance.

En plus...

Un nouvel outil destiné à la recherche, le site web Interface nationale Antibiorésistance : une autre réalisation du PPR Antibiorésistance coordonné par l'Inserm

Destinée à la communauté scientifique, **l'interface nationale ANTIBIORESISTANCE** est une porte d'entrée commune, intersectorielle et interactive, qui identifie acteurs publics et privés, plateformes et réseaux, activités de coordination et d'animation, et recense les projets de recherche axés autour de l'antibiorésistance.

Cette interface rend ainsi **visible** la recherche française autour de l'antibiorésistance, et permet **l'accès** à l'ensemble des **recherches et informations** portées par les alliances de recherche **AllEnvi, Aviesan et Athena**, les organismes et instituts de recherche incluant leurs laboratoires et leurs plateformes, les structures et infrastructures financées dans le cadre du Programme d'investissements d'avenir du Secrétariat général à l'investissement (SGPI), les agences de financement, les actions européennes et internationales, les acteurs du monde industriel (industriels et start-ups), les syndicats des industriels de la santé, sur les essais cliniques. Elle vise à **faciliter** et à **assurer la continuité et le partage d'informations** émises par les ministères et Santé publique France en charge de la surveillance de l'antiorésistance.

En trois points, il s'agit :

1. d'identifier l'ensemble des forces en présence
2. d'élaborer et de maintenir une base de données en accès libre et interopérable de tous les acteurs et programmes de recherche financés
3. de regrouper et d'interconnecter le très large éventail de compétences et d'expertises présentes sur le territoire, pour faciliter la coordination d'activités de recherche autour d'actions consensuelles dans une approche « une seule santé » entre acteurs du secteur public et privé et/ou les associations de patients et l'Assurance maladie.

Développements en cours répondant aux objectifs du Comité stratégique de filière (CSF) :

- Lettre d'information pour informer les membres des dernières actualités de l'interface,
- Traduction de l'interface en anglais
- > Mise en place envisagée mi-mai 2021

Interface nationale ANTIBIORESISTANCE (ppr-antibioresistance.inserm.fr)