



PROGRAMME
DE RECHERCHE
ALIMENTATION
MICROBIOMES

Programme et Equipements Prioritaires de Recherche

Systèmes Alimentaires, Microbiomes et Santé

Projet ciblé PREANALYTICS

Responsable du projet : Hélène Espérou

Cartographie des CRB « microbiomes » et partage des meilleures pratiques d'analyse de selles

**=> Encourager l'utilisation de méthodes harmonisées assurant
la comparabilité des résultats**

SAMS PEPR

E. Maguin
E. Jouvin-Marche
L-G. Soler

L. Le Falher



Inserm

La science pour la santé
From science to health

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

INRAE

 Université Paris Cité

IBISA • Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie

 **INSTITUT PASTEUR**



H. Espérou, Inserm - J. Doré, INRAE

Y. E. Herpe, Réseau national des CRB

S. Claeysen, Inserm

B. Chassaing, Inserm / Institut Pasteur

H. Sokol, Inserm, AP/HP, Université Paris Cité

T. Simon, AP/HP, Université Paris Cité

F. Castelli, CEA

M. Almeida, INRAE

PREANALYTICS overview

WP1 - STRUCTURING THE NETWORK of BRC FOR MICROBIOME (Inserm)

T1.4 – Coordination & integration



T1.1 - Cartography
(collections, softwares)



T1.2 - Constitution of French Microbiome Biobank Hub



T1.3 - "User" needs
(essential data)

WP 2 - LOGISTICS SUPPORT OF PREANALYTICS HARMONIZATION PLATFORM (INRAE)



T2.1 – Guideline & workshop
(metagenomics, metabolomics)



T2.2 – Comparative evaluation of new collection device

WORKPACKAGE 1 - STRUCTURING THE NETWORK OF BIOLOGICAL RESOURCE CENTERS (BRC) FOR MICROBIOME

WP leader: Hélène Espérou (Inserm)

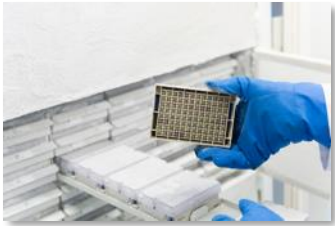
Co-lead: Yves-Edouard Herpe (BRC National Network)

T1.1 Mapping the network of microbial ecosystem collections



Lead: Yves-Edouard Herpe (BRC National Network), co-lead: Hélène Espérou (Inserm)
Partners: AP-HP BARM BRC, Targeted Projects Network, INRAE, RESPIC/Unicancer representative, Pr Celine Versuyft (2030 biobanks)

Deliverable 1.1.1 - To provide an inventory as exhaustive as possible of microbial ecosystem collections and associated data in France.



Deliverable 1.1.2 - To provide a list of biobank software used by laboratories hosting human microbial ecosystem collections.

Deliverable 1.1.3 - To disseminate the cartography of microbial ecosystem collections suitable for microbiome research with all stakeholders of the Targeted Project Network.

T 1.2 - Identification and selection of BRCs structures to constitute the French Microbiome Biobank Hub



©BiobanquePicardie

Lead: Tabassome Simon (AP-HP BARM BRC), **co-lead:** Hélène Espérou (Inserm)
Partners: Harry Sokol (Inserm), BRC National Network, Targeted Project Network, Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR), RESPIC/Unicancer representative

Deliverable 1.2.1 - To organize a call tender for BRCs wishing to join the French Microbiome Biobank Hub.

Deliverable 1.2.2 - To label 6 to 7 BRCs to constitute the French Microbiome Biobank Hub.

Deliverable 1.2.3 - To train, coordinate, share common processes and performance indicators, and audit the selected hub BRCs joining the French Microbiome Biobank Hub during the duration of the PEPR.

Deliverable 1.2.4 - To set up a common and shared database among the selected hub BRCs joining the French Microbiome Biobank Hub. The database and its maintenance for all hub BRCs will be funded for the duration of the project by the PEPR SAMS.

T1.3 - Identification of 'user' needs and guidelines for future collections



Lead: Harry Sokol (Inserm/AP-HP), co-lead Sylvie Claeysen (Inserm)

Partners: Celine Versuyft (Biobanques 2030), Yves-Edouard Herpe (BRC National Network), Christian Morabito (INRAE), AP-HP BARM BRC, INRAE Sambo BRC, Targeted Project Network, researchers and clinicians from Microbiote Inserm Transversal project



Deliverable 1.3.1 - To define the type of biological matrices needed and the minimum set of associated data set.

Deliverable 1.3.2 - To specify data collection and preanalytical modalities for each typology of sample.

T 1.4 - Coordination and integration of the network



Lead: Hélène Espérou (Inserm); Co lead : Comité National de Coordination de la Recherche (CNCR) and Yves Edouard Herpe (BRC National Network)

Partners: Biobanques 2030, INRAE, French Microbiome Biobank Hub

Deliverable 1.4.1 - To define the modalities of interaction with the national initiative for structuring specified biological collections.

Deliverable 1.4.2 - To contribute to the preparation of this initiative, more particularly on the IT and legal aspects.

WORKPACKAGE 2 - LOGISTICS SUPPORT OF PREANALYTICS HARMONIZATION PLATFORM

WP Leader: Joël Doré (INRAE)

Co-lead: Benoît Chassaing (Institut Pasteur & Inserm)

T2.1 Guideline for stool collection-shipping-storage for metagenomics and metabolomics



Lead: Sylvie Claeysen (Inserm)

Partners: Targeted Project Network, INRAE Sambo BRC, AP-HP BARM BRC, CEA SMART-Omics Platform



Subtask 2.1.1 - Metagenomics (Lead: Joël Doré, INRAE)

Deliverable 2.1.1 - Guideline and associated visual supports for stool collection-shipment-storage for metagenomics.



Subtask 2.1.2 - Metabolomics (Lead: Florence Castelli, CEA)

Deliverable 2.1.2 - Guideline and associated visual supports for stool collection-shipment-storage for metabolomics.

T2.1 Guideline for stool collection-shipping-storage for metagenomics and metabolomics



Lead: Sylvie Claeysen (Inserm)

Partners: Targeted Project Network, INRAE Sambo BRC, AP-HP BARM BRC, CEA SMART-Omics Platform

Subtask 2.1.3 - Workshop & Regular Network Meetings (Lead: Joël Doré, Benoît Chassaing w close involvement of all network partners)

Deliverable 2.1.3 - The final guidelines and associated visual supports will be broadly shared with all stakeholders of the Targeted Project Network and published as a technical document.

Deliverable 2.1.4 - Repository of documents coming from the scientific literature and patent watch.

T 2.2. Comparative evaluation of innovative stool collection procedures for multi-omics



Lead: Mathieu Almeida (INRAE)

Partners: Targeted Project Network, INRAE Sambo BRC, AP-HP BARM BRC, CEA SMArt-Omics Platform



Subtask 2.2.0 - Pilot collection study (Lead Sylvie Claeysen and Joël Doré)



Subtask 2.2.1 – Metagenomics (Lead: Joël Doré, INRAE)

Deliverable 2.2.1 - Validation of the collection procedure with novel device for shotgun metagenomics



Subtask 2.2.2 - Metabolomics (Lead: Florence Castelli, CEA)

Deliverable 2.2.2 - Validation of the collection procedure with novel device for metabolomics

T 2.2. Comparative evaluation of innovative stool collection procedures for multi-omics



Lead: Mathieu Almeida (INRAE)

Partners: Targeted Project Network, INRAE Sambo BRC, AP-HP BARM BRC, CEA SMArt-Omics Platform



Subtask 2.2.3 - In vivo transfer to germ-free rodents (Lead: Benoît Chassaing, Institut Pasteur & Inserm)

Deliverable 2.2.3. Validation of the collection procedure with novel device for in vivo transfer to germ-free rodents



Subtask 2.2.4 - Culture (Lead: Mathieu Almeida, INRAE)

Deliverable 2.2.4 - Validation of the applicability of the collection procedure with novel device for in vitro fermentation-based applications



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm INRAE



PROGRAMME
DE RECHERCHE

ALIMENTATION
MICROBIOMES



PROGRAMME
DE RECHERCHE
ALIMENTATION
MICROBIOMES

Programme Prioritaire de Recherche et
d'Équipements

« Systèmes Alimentaires, Microbiomes et
Santé »

Projet ciblé « Cloud4SAMS »

Responsable(s) du projet :
Claudine Médigue (CNRS, IFB)
Nicolas Pons (INRAE, MetaGenoPolis)

1. Introduction - objectifs de Cloud4SAMS

Projet ciblé Cloud4SAMS “Plate-forme analytique pour l'accès et le partage des données”

Optimiser et renforcer la recherche nationale dans le domaine du microbiome en santé et alimentation, notamment en développant une PF numérique nationale permettant :

- d'accéder aux données à travers des procédures adaptées,
- d'assurer l'interopérabilité des données et l'harmonisation des méthodes d'analyse à travers le partage de standards
- *d'intégrer les préoccupations juridiques et éthiques afin d'assurer l'équilibre entre la protection des données personnelles sensibles et la Science Ouverte*

Besoins à la fois de :

- **renforcer les principes FAIR (Findable, Accessible, Interoperable and Reusable) principes** => services de mutualisation et d'interopérabilité pour rendre les données de recherche accessibles au public
- **protéger les données personnelles sensibles** qui sont encadrées par:
 - o les préoccupations éthiques et les **restrictions juridiques du GDPR** (General Data Protection Regulation),
 - o les **directives NIS** (Network and Information Systems) sur la sécurité des réseaux et des systèmes d'information,
 - o **les normes nationales** et le positionnement des agences de régulation national (**CNIL** et **ANSSI** en France).

Cloud4SAMS - Espaces informatiques sécurisés pour l'accès et l'analyse des données du PEPR SAMS

Objectif: créer un **écosystème sécurisé basé sur le cloud** et interfacé avec un **catalogue fédéré de ressources numériques** afin de fournir aux utilisateurs :

1. **un accès standardisé** à leurs ensembles de données,
2. **un accès partagé, contrôlé**, aux tiers autorisés,
3. **des méthodes d'analyse de données omiques standardisées** (ou au moins harmonisées),
4. **des logiciels et des pipelines** pour la curation et la gestion des données
5. l'accès à des installations informatiques sécurisées, certifiées pour l'hébergement de données de santé : **fédération nationale de clouds académiques** et/ou **"bulles sécurisées" certifiées HDS**.

Le fondement de Cloud4SAMS est l'**accès et le partage FAIR des données**, en lien avec les préoccupations éthiques concernant la **protection des données personnelles**.

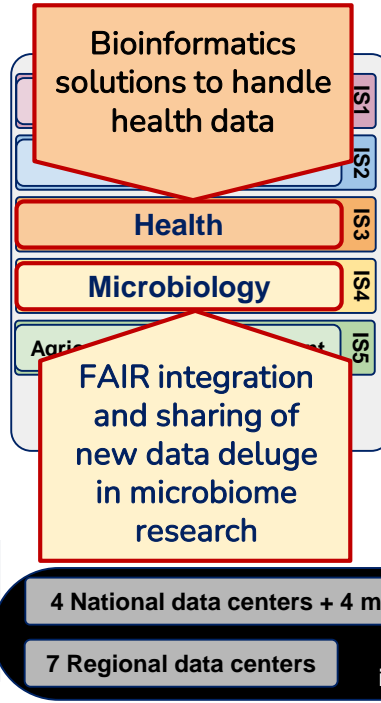
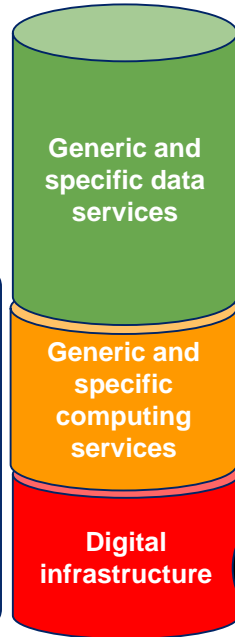
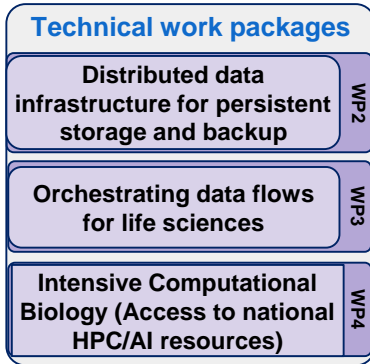
Le projet Cloud4SAMS est une preuve de concept (POC) qui vise à

- démontrer la faisabilité d'une telle infrastructure
- valider les principales hypothèses
- évaluer les performances, la sécurité et la fiabilité du système
- et d'identifier les besoins et les exigences des utilisateurs.

Socles du projet Cloud4SAMS



PIA3 2021-2028
(16.5 M€)



<https://gdi.onemilliongenomes.eu/>



=> establishing a federated, sustainable and secure infrastructure to access the data



ABRomics - a numerical platform on antimicrobial resistance to store, integrate, analyze and share multi-omics data
PPR ABR 2021-2025 (2 M€)

INBS IFB : National Bioinformatics Infrastructure
National Network of Computing Resources (NNCR)
Cluster : 6 sites /IDRIS
Cloud : 8 sites /CCIN2P3



PIA1 2014-2025
(22.8 M€)

Le consortium Cloud4SAMS



12 partenaires (labos, structures du PIA + PFs bioinfo)
et 4 DPO des organismes de recherche



2. Structuration du projet Cloud4SAMS

Catalogues de ressources: données et outils (WP2)

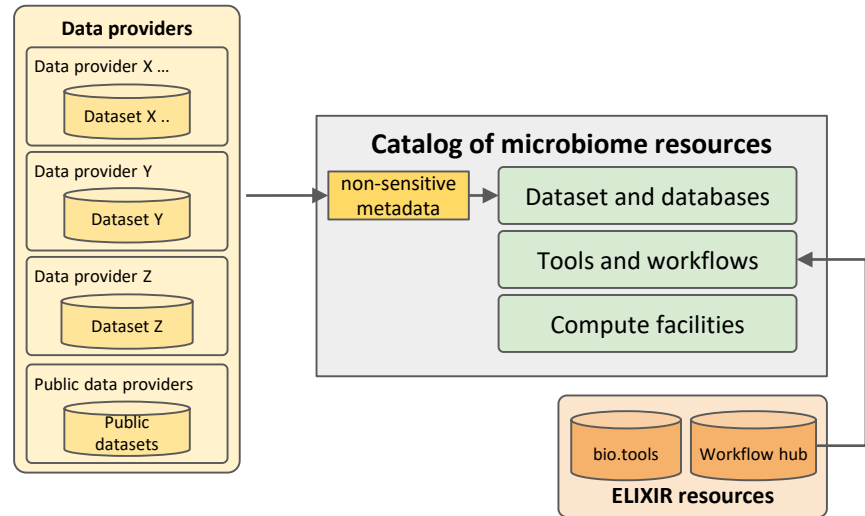
Samuel Chaffron (BiRD), Nicolas Pons (MGP), Claudine Médigue (MicroScope)
BiRD, MGP, MicroScope, IFB-core, Migale, Genotoul, UMMISCO, France Cohortes

Un catalogue unifié de ressources pour :

- **Accéder à des données** de microbiome d'intérêt privées et/ou publiques
- **Choisir des outils, pipelines et bases de données** de référence **interopérables** avec les **standards** nationaux et internationaux (IFB, ELIXIR bio.tools, Workflow hub...)
- **Déployer les moyens informatiques adaptés** selon la volumétrie des données, leur criticité et leur traitement

Cloud4SAMS n'est pas un entrepôt de données !

- Stockage des données chez le producteur
- Référencement des données dans le catalogue
- Collecte et agrégation des métadonnées communes non sensibles décrivant les données (type, objectif, écosystème, phénotype...)
- Requêtage des métadonnées pour accéder aux données d'intérêt



- Task 2.1 - Design and implementation of the digital resource catalog
- Task 2.2 - Development of the digital resource web portal
- Task 2.3 - Standard microbiome and health data analytical toolbox

Environnements d'analyse sécurisé (WP3)

Christophe Blanchet (CNRS) and Antoine Fraboulet (Inria)

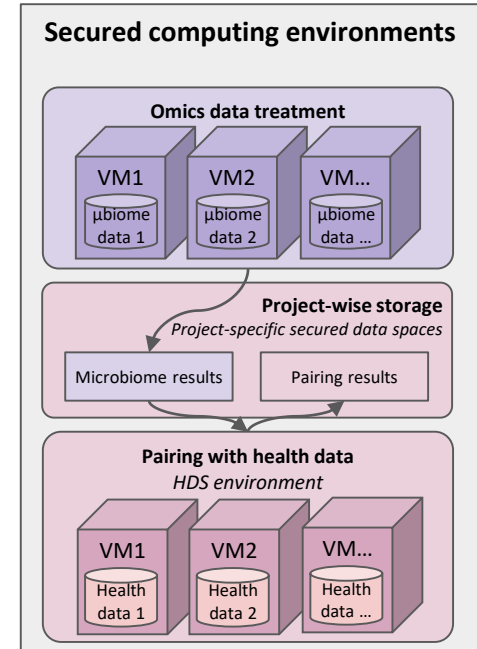
IFB-core (CNRS/INRAE/Inserm/CEA), SED Lyon (INRIA), BiRD, AuBi, MGP, PRABI-AMSB (UCBLyon1)

Cloud IFB Biosphère

- Traitement des données omiques non sensibles
- Disponibilité du service pour la communauté scientifique
- Catalogue d'environnements publics prédéfinis
- Banques de données publiques de référence
- Développement et intégration des environnements dédiés à l'analyse du microbiome

Inria PDS (Plateforme Données Sensibles)

- Traitement de données sensibles (dont HDS) sur CPU et GPU
- Disponibilité d'environnements de développement et de recherche complets
- Chaînage avec les données générées via Biosphere
- Pas de partage de données entre les bulles sécurisées
- Pas de stockage pérenne des résultats (bulles détruites en fin du projet)
- Possibilité d'importer des outils et bibliothèques complémentaires (sous réserve de compatibilité légale et réglementaire)



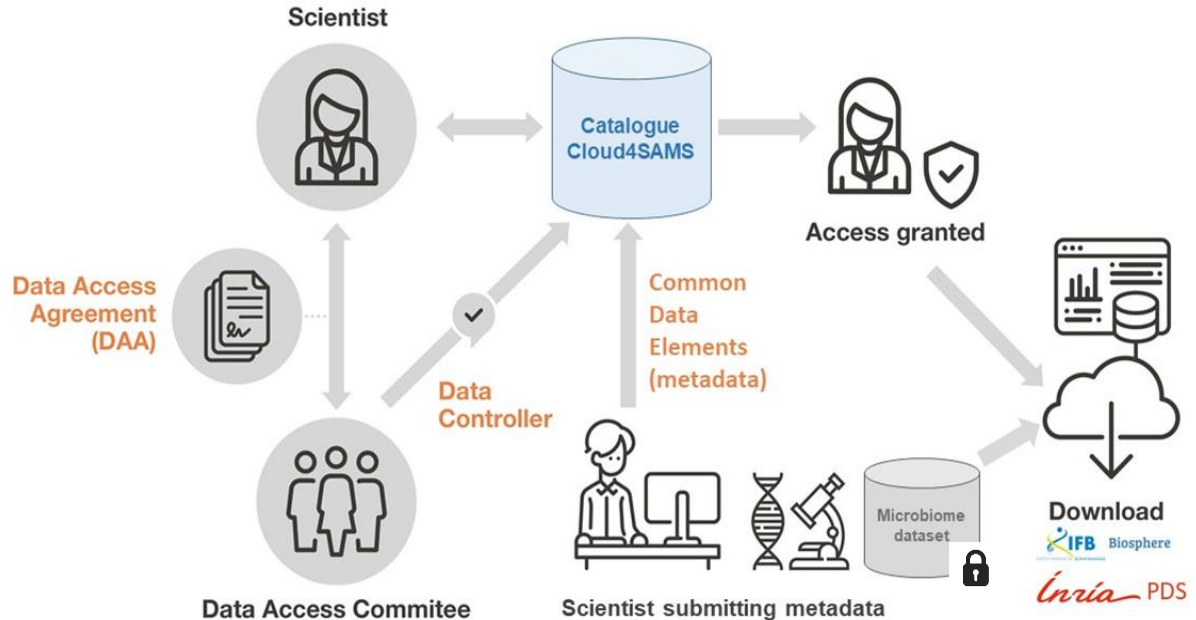
- Task 3.1 - Specializing InriaPDS for Cloud4SAMs
- Task 3.2 - Adaptation of IFB's Cloud infrastructure
- Task 3.3 - Integration of the use case environments

Modalité d'accès aux données (WP4)

Besoin de définir des modalités d'accès en accord avec le cadre réglementaire et légal garantissant la protection des données et leur déploiement.

Circuit envisagé pour l'accès aux données:

1. *Référencement des données par leurs métadonnées dans le catalogue Cloud4SAMS (dont autorisations d'usage, niveau d'embargo...)*
1. *Requêtage du catalogue et demande d'accès à des données par un utilisateur*
1. *Examination de la demande d'accès par un DAC (Data Access Committee)*
1. *Autorisation d'accès délivrée par le DAC selon les modalités*
1. *Mise à disposition des données dans l'environnement de traitement adapté et sécurisé*



Modalité d'accès aux données (WP4)

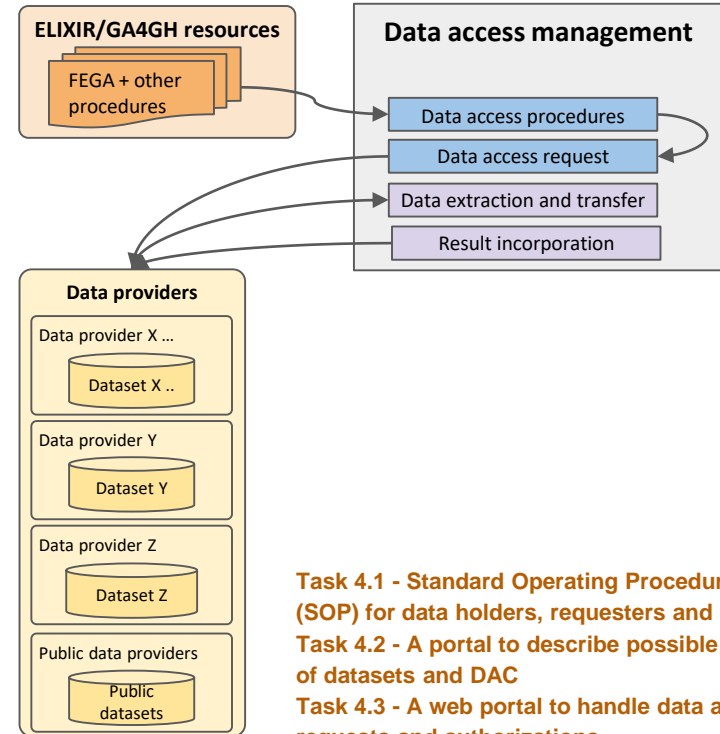
Cloud4SAMS s'appuiera sur les initiatives ELIXIR (GA4GH, FEGA..) pour la mise en oeuvre des modalités d'accès aux données :

- Décrire les usages possibles et autorisés des données référencées (Data Use Ontology)
- Articuler les demandes d'accès aux données, les autorisations des "propriétaires" des données et déclencher la mise à disposition sécurisée des données.
- Rédiger des procédures, chartes utilisateur, politiques de gouvernance des données...
- Composer un comité d'examen des demandes d'accès (DAC)
- Définir les rôles et obligations des différents acteurs.

La mise en oeuvre des modalités d'accès se fera en lien fort avec le WP6 en charge d'identifier et de proposer un cadre légal et réglementaire d'usage et de partage des données de microbiome.

Alban Gaignard (BIRD/Inserm) and Jacques van Helden (IFB/CNRS)

Bird, IFB-core, Inserm, France Cohortes



- Task 4.1 - Standard Operating Procedures (SOP) for data holders, requesters and DAC
- Task 4.2 - A portal to describe possible usage of datasets and DAC
- Task 4.3 - A web portal to handle data access requests and authorizations
- Task 4.4 - Gap analysis of the portal usage for data holders, DAC and data requesters

Le fondement de Cloud4SAMS est l'accès et le partage FAIR des données, en lien avec les préoccupations éthiques concernant la protection des données personnelles.

Une équipe constituée des DPO (Data Protection Officers) de INRAE, CNRS, Inserm et Inria et d'experts sur la réglementation concernant les données personnelles de santé pour :

- Accompagner l'implémentation de l'écosystème Cloud4SAMS du point de vue du cadre réglementaire et légal et de ses évolutions
- Proposer des guides de bonnes pratiques et formalités réglementaires à suivre (Code de la santé publique, RGPD...), en particulier pour les projets du PEPR SAMS et les cas d'usage de Cloud4SAMS.
- Aborder en lien avec la CNIL et son laboratoire LINC les interrogations d'agences européennes de protection des libertés en Europe suggérant qu'un profil microbien associé à des données phénotypiques permettrait d'identifier la personne et les impacts potentiels vis-à-vis des démarches de Science Ouverte et du partage ouvert des données.

Task 6.1 - Development of ethical and legal guidelines and standards for health and microbiome data management

Task 6.2 - Support for the legal implementation of Cloud4SAMS

Implémentation des recettes de déploiement des VMs/bulles sécurisées basées sur les use-cases du WP7

Karine Clément (Inserm/Sorbonne Université), Nicolas Pons (INRAE/MGP)
Inserm/Sorbonne Université, INRAE, AuBi, France Cohortes

Dans le cadre du développement de Cloud4SAMS, des cas d'usage seront implémentés pour :

- **tester** l'articulation et la performance des briques de l'infrastructure
- **décrire et implémenter des recettes type de déploiement** dans les environnements de traitement adaptés
- **lever des verrous limitant le partage des données**
- **identifier des besoins et intégrer des nouvelles ressources de référence** (bases de données, outils, méthodologies...)

Un cas d'usage peut adresser les problématiques suivantes : volumétrie, sensibilité des données, limitation du partage, données hétérogènes, ressources informatiques particulières pour le traitement des données...

Trois premiers cas d'usage identifiés (diapo suivante) mais **ouverture** possible dans le cadre d'AMI à des cas d'usage complémentaires en accord avec des **pré-requis** qui seront définis dans le cadre de ce WP7 (par ex : type de données, volumétries, types de question, budget nécessaire...)

Task 7.1. - Indexation of microbiome and health datasets in the resource catalog

Task 7.3 - Implementation of use-cases

Task 7.2 - Identify and design relevant use cases

Les premiers cas d'usage identifiés (WP7)

UC1



PC SAMS Microbiome cohortes

Microbiome intestinal
Données métagénomiques
n=[200, 3 000+]
Questionnaires santé,
nutrition, lifestyle

Intégration et analyse de
grands volumes de données

UC2



Microbiome intestinal
Données métagénomiques
et métaboliques
n=1 000
Données de santé, et
nutrition

Lever les verrous et
contraintes locales pour le
partage des données

UC3



Microbiome vaginal
Données métagénomiques
n=1 410
Données cliniques

Usage de ressources IA

Formation et communication (WP5)

Hélène Chiapello (Migale, INRAE) & Claudine Médigue (IFB-core, CNRS)

INRAE, IFB-core, CNRS, one trainer per WP (to be decided before launching of the project)

Développement de **matériels de formation** et organisation de **sessions de formation** aux différents composants de Cloud4SAMS

Organisation de **hackathons** pour impliquer la communauté dans l'**adoption** et l'**amélioration** de **Cloud4SAMS**

Organisation du **courtage des données (data brokering)** dans des **entrepôts de données pérennes, sécurisés et compatibles** avec la réglementation des données

Organisation de la **communication scientifique** (publications, conférences, webinaires, workshops) **pour promouvoir l'intérêt de la science ouverte et du partage des données dans un écosystème sécurisé de confiance** pour accélérer la recherche dans le domaine du microbiome et de la santé.

Task 5.1 - Develop FAIR training material for Cloud4SAMS components

Task 5.2 - Organization of training sessions and hackathons

Task 5.3 - Organization of data brokering

Articulation des briques de l'écosystème Cloud4SAMS

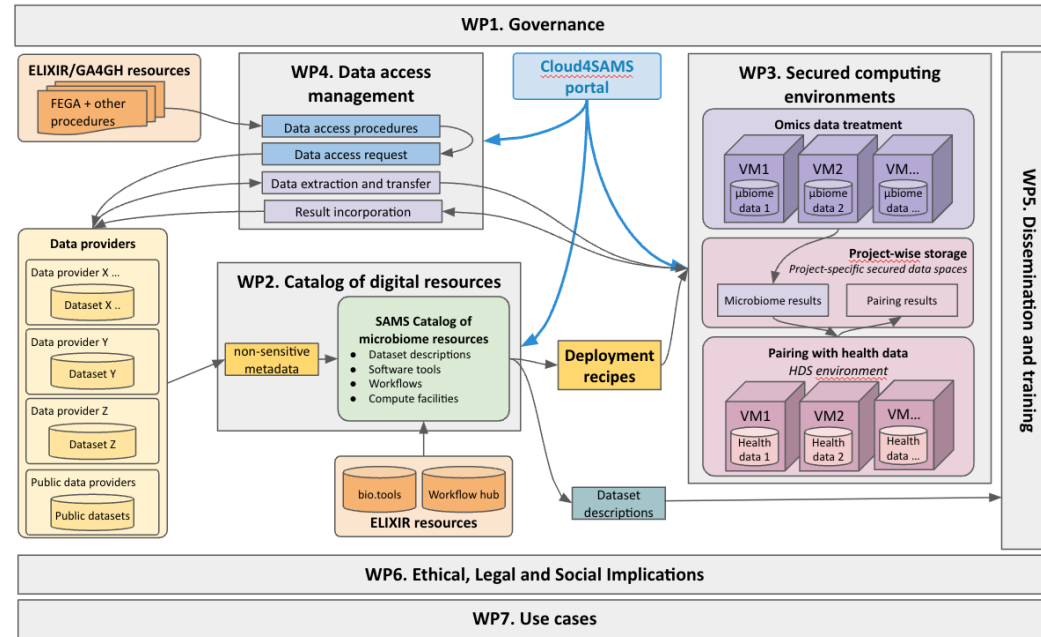
Un projet “**preuve de concept**” découpé en 7 workpackages avec des cas d'usage identifiés pour tester les besoins des utilisateurs et l'infrastructure Cloud4SAMS.

Un projet qui s'appuie sur des **standards de gestion et de partage FAIR des données**.

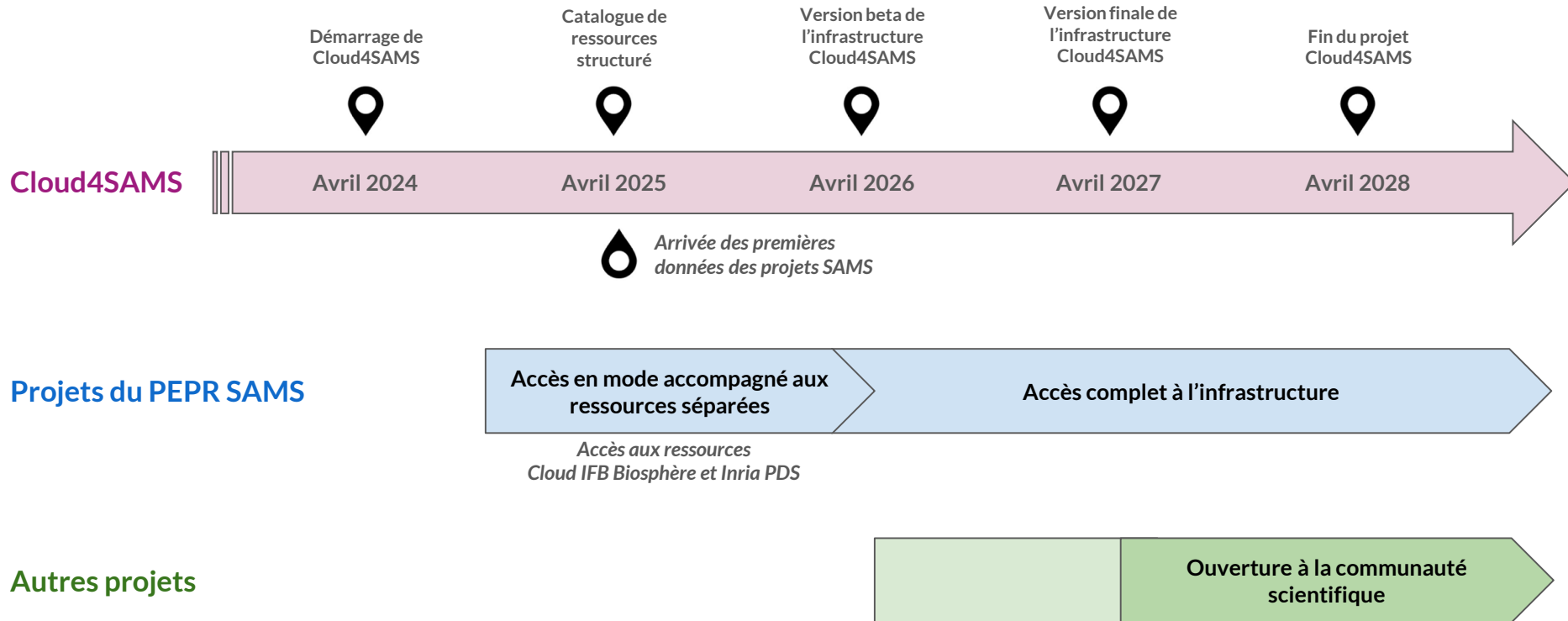
Un projet conduit par des **équipes expertes** dans les domaines abordés (bioinformatique, biostatistiques, IA, clinique, cohortes, informatique, cloud, gestion des données, réglementation et éthique de l'usage des données sensibles...)

Un projet pour construire une **infrastructure multi-cloud** qui permettra au travers d'un **portail unifié** :

- un accès à un **catalogue de ressources de données et d'outils pour l'analyse du microbiome**,
- des accès autorisés et sécurisés à des données **partagées**,
- un accès à des **recettes simplifiant et automatisant le déploiement** des données et outils dans des environnements de traitement adaptés et sécurisés.



Echéancier prévisionnel



3. Services offerts par Cloud4SAMS aux projets du PEPR SAMS

Ce que Cloud4SAMS ne peut pas offrir aux utilisateurs

- Stockage pérenne des données brutes et des résultats (destruction des bulles sécurisées à la fin du projet): il faut savoir comment gérer les données au delà de l'utilisation des bulles/VMs (à décrire dans votre PGD).
 - **Cloud4SAMS n'est pas un entrepôt de données !**
- Service de **développement d'environnements d'analyses spécifiques**, *i.e.* autres que ceux prédéfinis.
- **Service de bioanalyse** des résultats des WFs (prévoir un bioinfo-bioanalyse)
- Conseil/accompagnement dans la rédaction des aspects réglementaires spécifiques des projets du PEPR SAMS

Ce que Cloud4SAMS offrira aux utilisateurs

- **Environnement sécurisé** d'analyse de données de microbiome humain
- Accès à des **ressources variées de calcul**
- **Ressources de données, outils, pipelines** requêtables par les utilisateurs
- **Catalogues de recettes** permettant de répondre à différentes problématiques
- **Cadre réglementaire pour l'accès, le traitement et le partage des données**
- **Accompagnement** dans la diffusion et le partage des données
- **Formations à différents niveaux** : bioinformatiques, analyses, ELSI

Nous pouvons aussi vous accompagner dans l'estimation des besoins liés aux projets soumis au PEPR SAMS

Evaluation des coûts Cloud4SAMS sur un exemple

Ordre de grandeurs actuels des coûts d'utilisation des plateformes :

- **Plateforme Cloud IFB Biosphère**
 - Pas de tarification (pour le moment, mais modèle financier en cours de validation)
 - Coût additionnel selon le dimensionnement du besoin (volumétrie...)
- **Plateforme Inria PDS**
 - Coût création bulle sécurisée: encore à déterminer (quelques centaines d'euros)
 - Stockage de 1 To : 1,5 à 2 k€ par an selon demandes de backup et snapshots
 - Calcul CPU : 16 coeurs + 256 Go RAM : 2,5€/h
 - Calcul GPU : de 1 à 5€/h selon modèle
 - Tarification au plus près de l'offre "cloud secteur public" de 3DS Outscale qui est l'hébergeur physique de la plateforme Arcana: <https://fr.outscale.com/tarifs/>

Un exemple d'estimation de coûts pour l'analyse métagénomique d'une cohorte de 1000 individus (avec des données cliniques sensibles)

- Traitement des données de séquences (QC, mapping, profiling) sur Cloud IFB Biosphère
- Chaînage, intégration et bioanalyses des profils microbiens avec les données cliniques dans une bulle sécurisée de Inria PDS
 - Stockage : 5 To
 - Calcul CPU : 72 000 heures CPU / an (i.e. équivalent à un usage de 8 heures par jour d'une VM Rstudio)
 - Calcul GPU : 1000 heures / an (= 1 GPU A100)
- **Coût total ~20 000 € / an**

Pour nous contacter ...

cloud4sams-contact@groupes.france-bioinformatique.fr



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm INRAE



PROGRAMME
DE RECHERCHE

ALIMENTATION
MICROBIOMES

Merci pour votre attention !!!



PROGRAMME
DE RECHERCHE
ALIMENTATION
MICROBIOMES

Programme Prioritaire de Recherche et d'Équipements « Systèmes Alimentaires, Microbiomes et Santé »

Projet ciblé « CULTISSIMO »

Responsables du projet :

Lionel Rigottier-Gois (INRAE-Micalis) (lionel.rigottier-gois@inrae.fr)

Christiane Forestier (Univ. Clermont-Auvergne-SysMic)

Accelerate culturomics for the isolation of microorganisms of the microbiota

CULTISSIMO Project

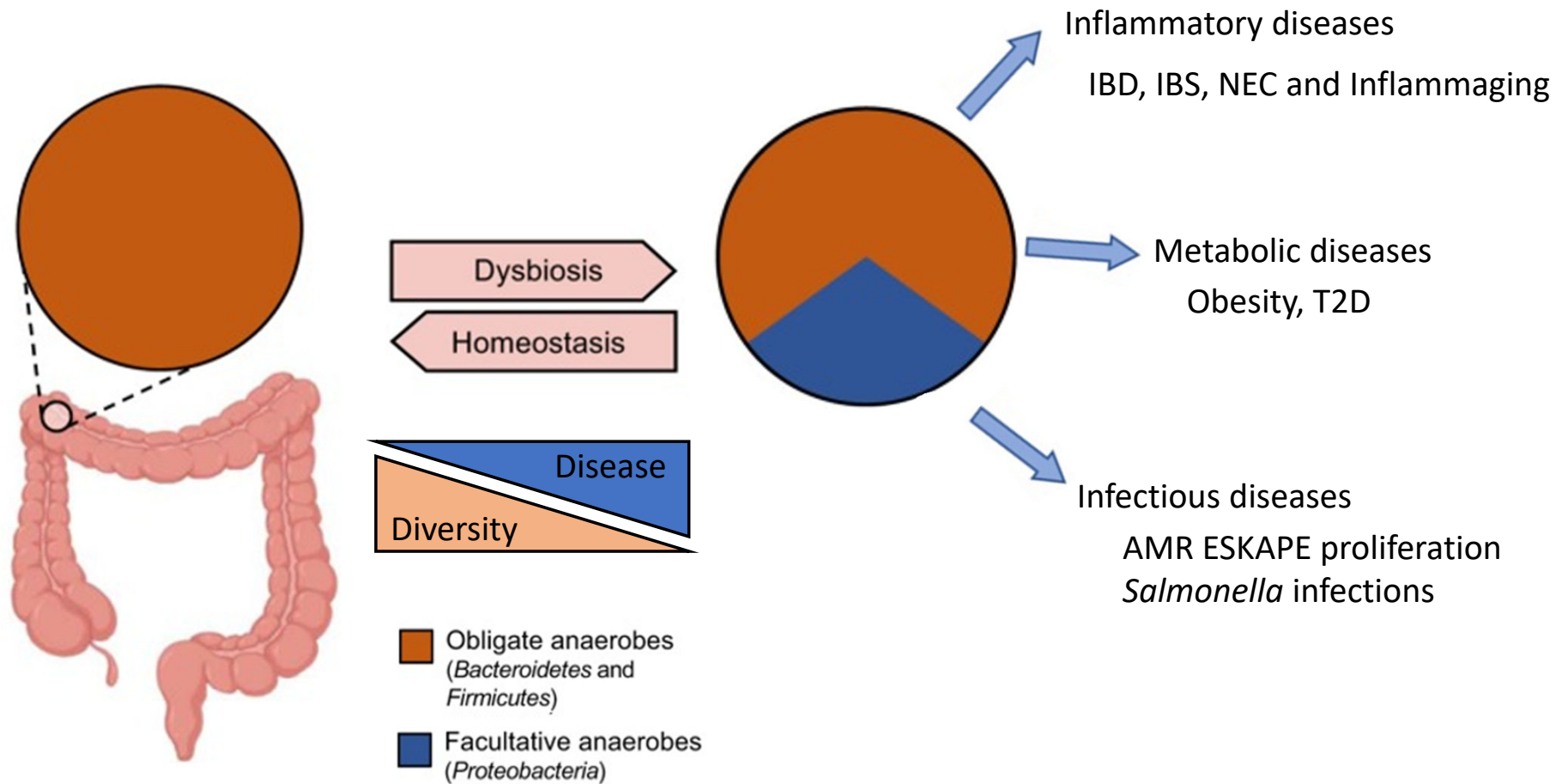
Coord INRAE



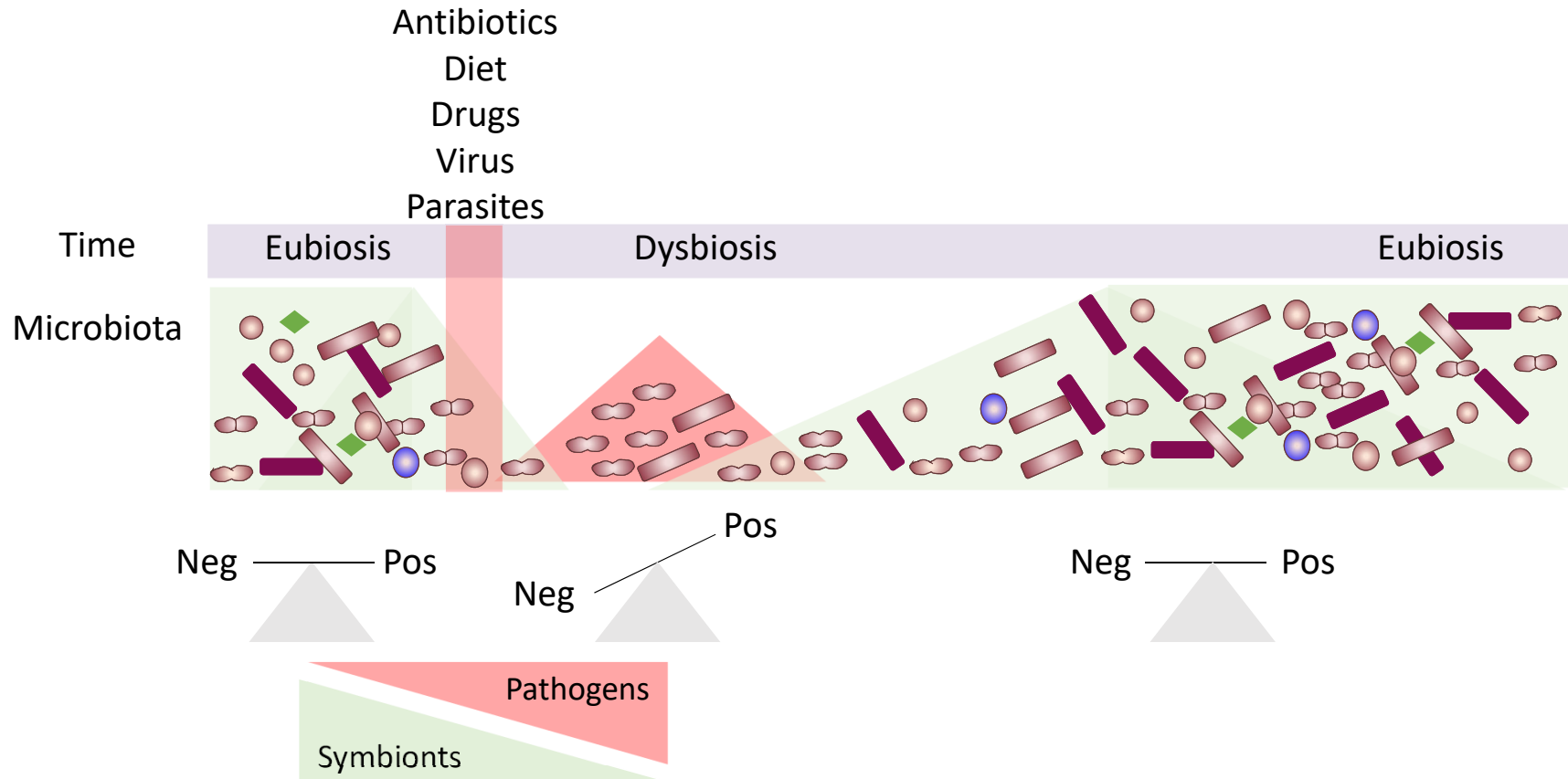
SAMS-PEPR



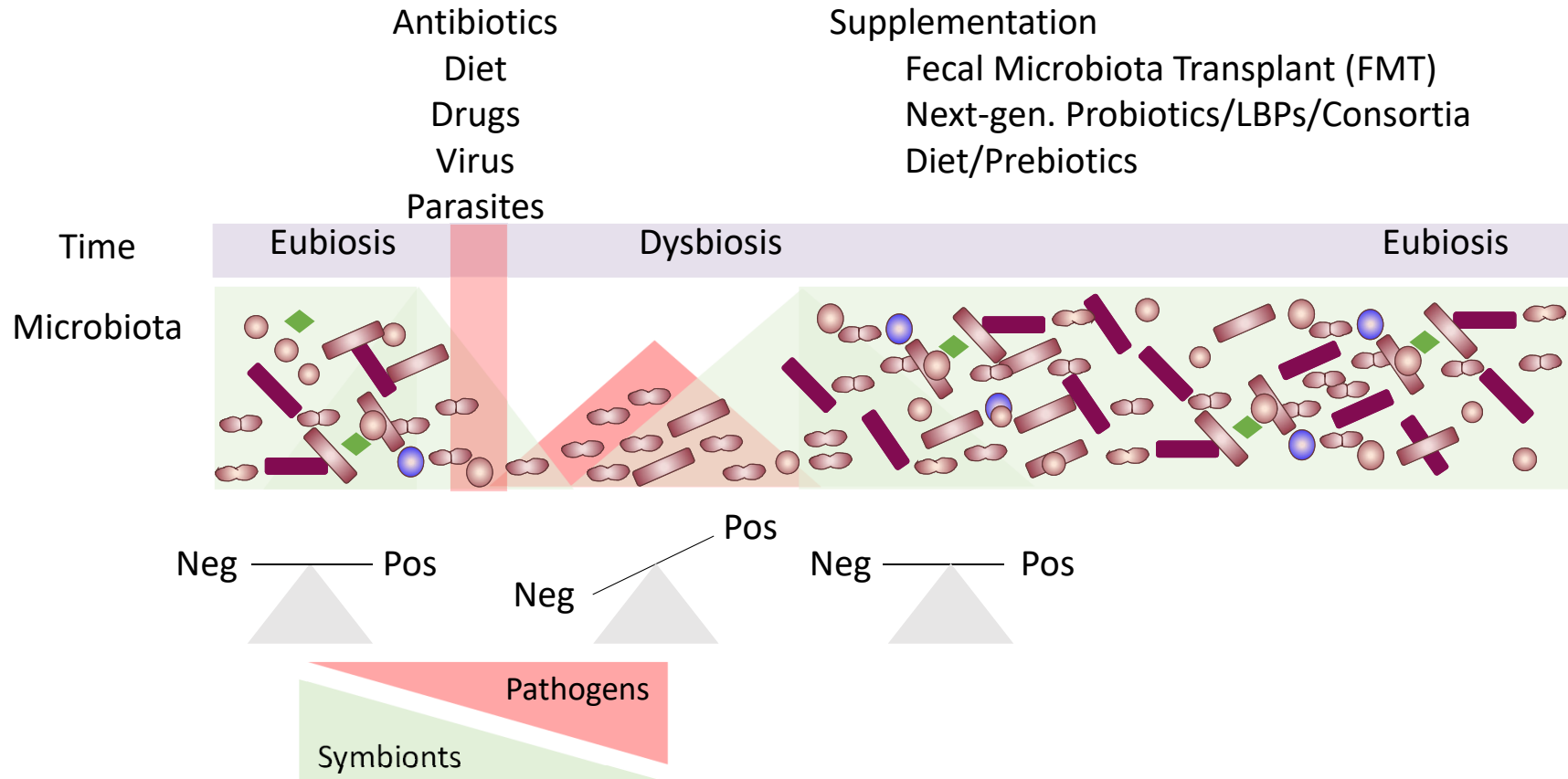
Context: Microbiota, eubiosis and dysbiosis



Context: Dysbiotic microbiota



Microbiota-based strategies against dysbiosis



Culturomic to gain access to the "microbial dark matter"

Cultivation of microorganisms with **high-throughput approaches** to increase the microbial repertoire and reach the "**not yet cultivated**" microorganisms,



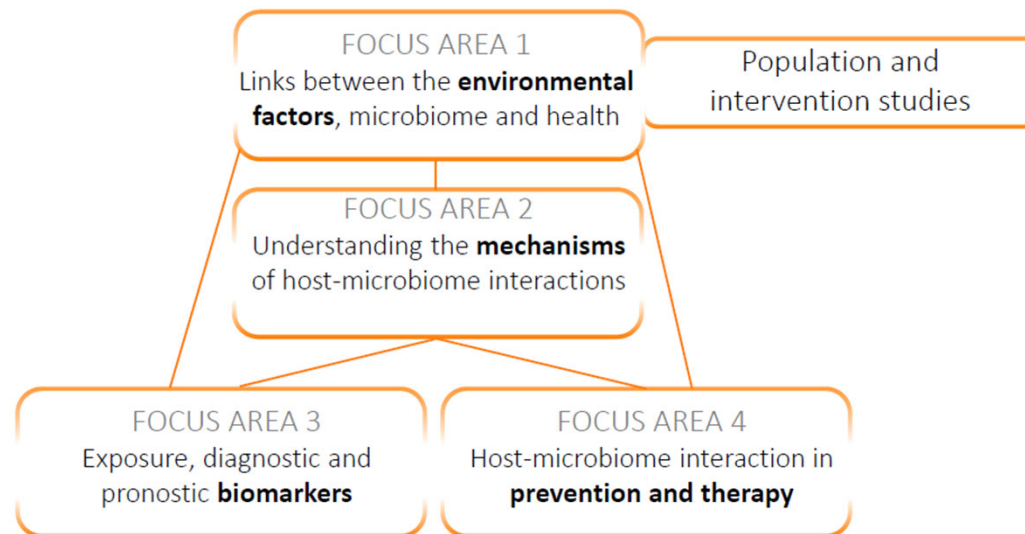
Long and labour intensive

Available in collection?

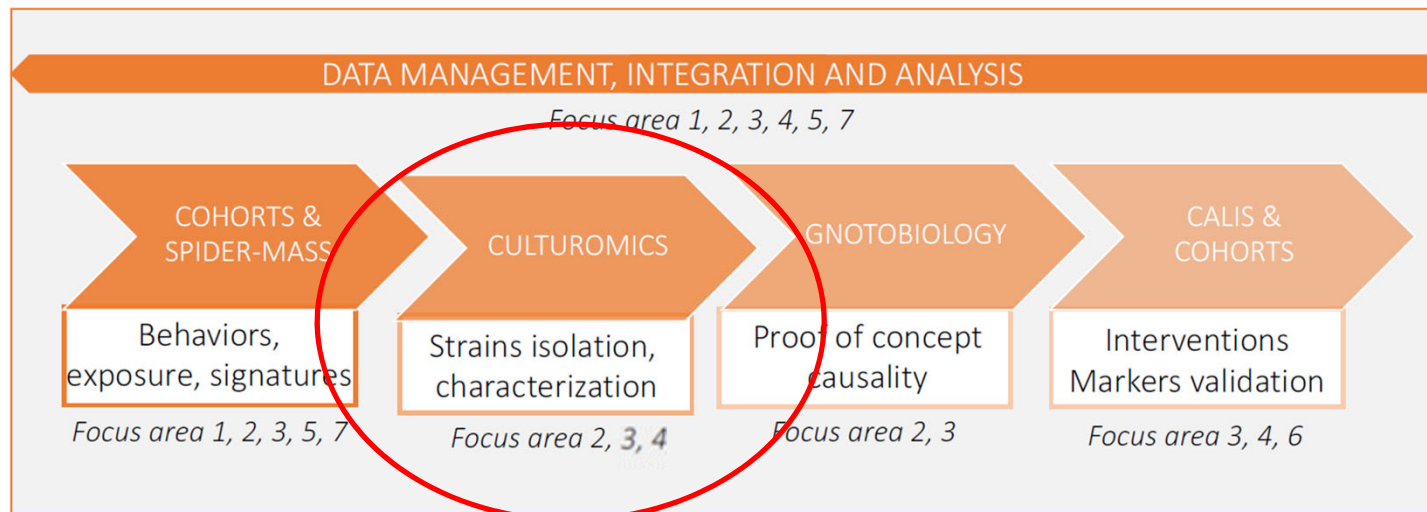


SAMS-PEPR

Pillar 1 Focus areas

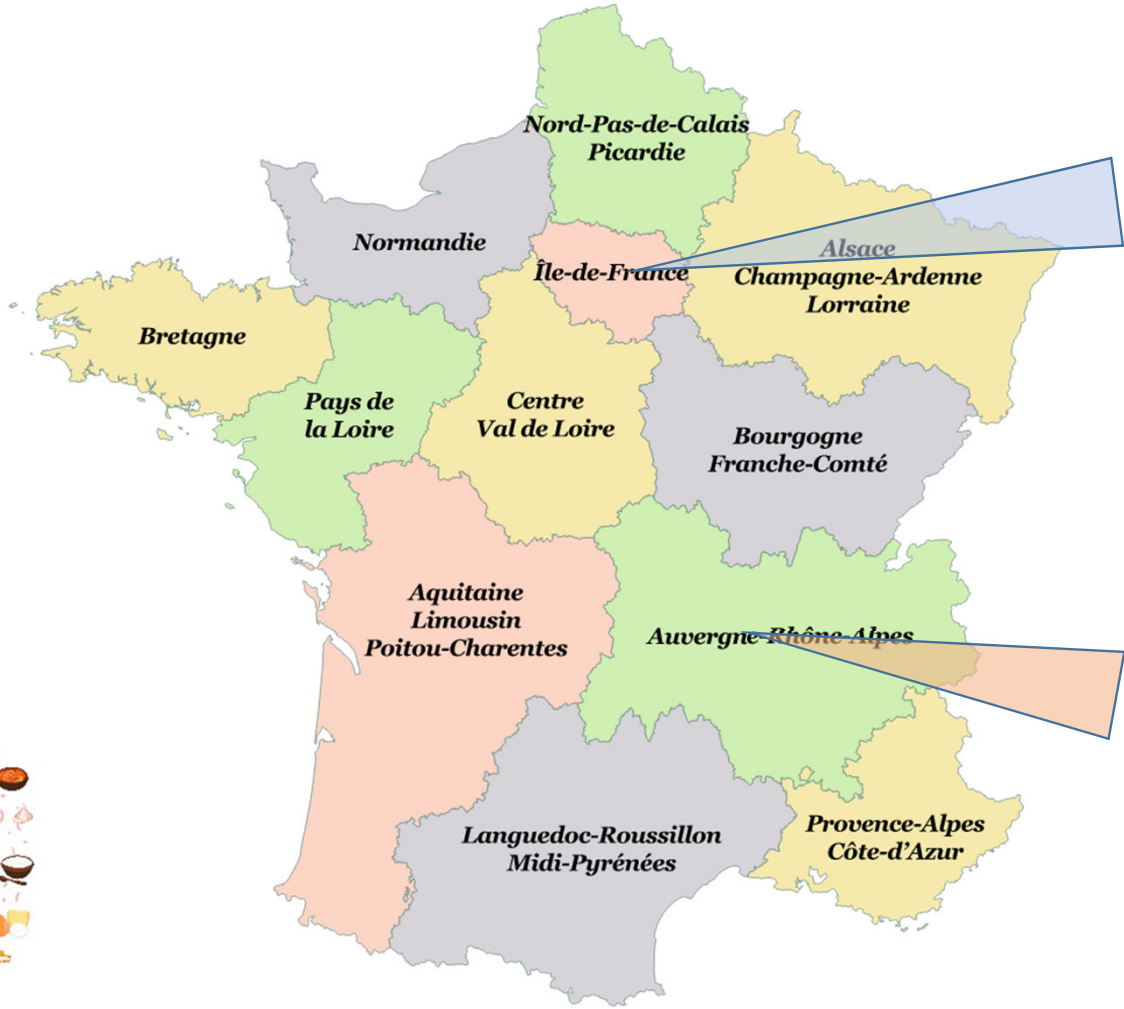


Targeted projects



CULTISSIMO

Targeted project (3,3 M€)



Partners

INRAE (MICALIS, MGP, MaIAGE)
INSERM (Institut Cochin)
Pasteur (BMcf)
BIOASTER

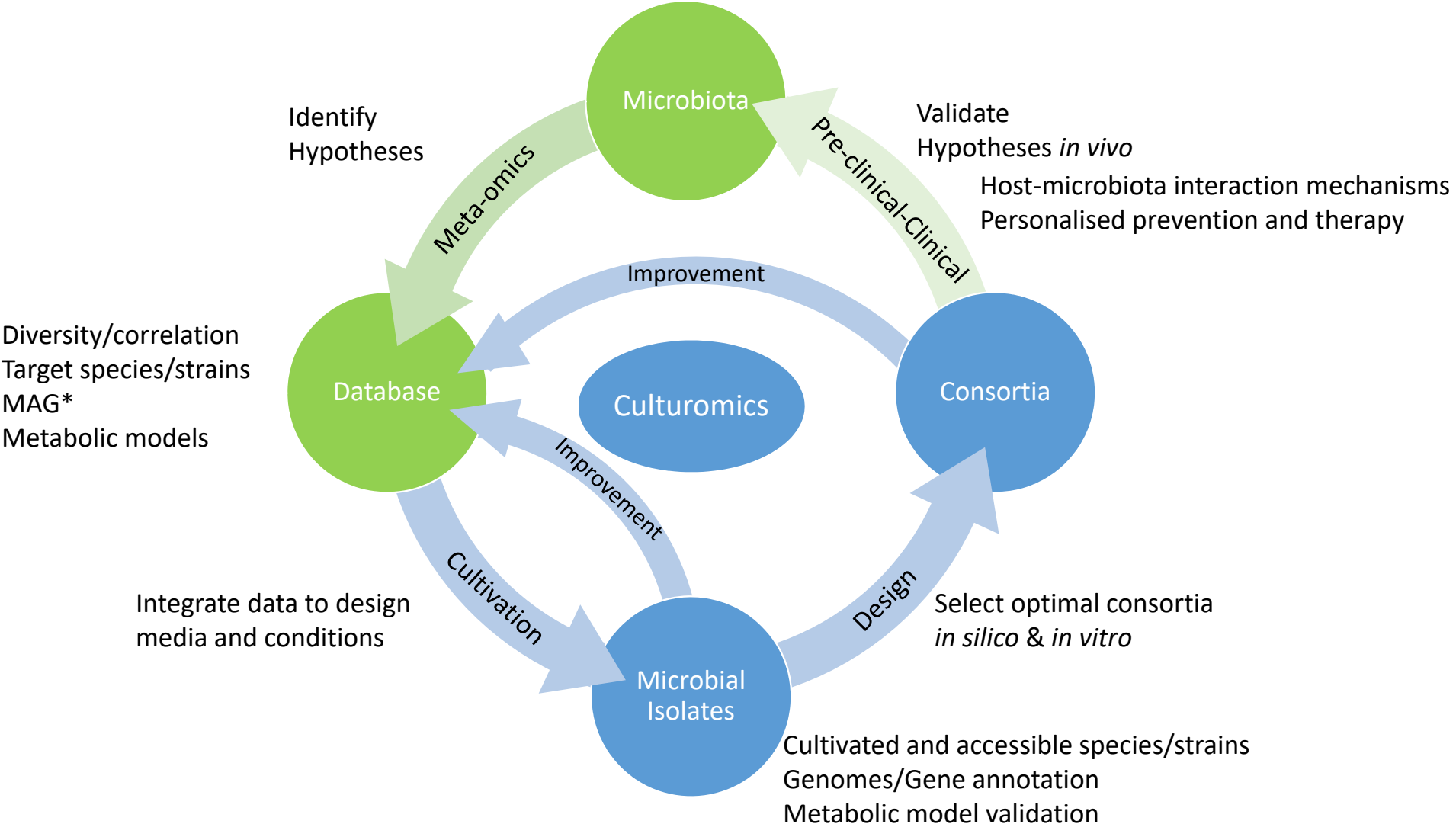
UCA SysMic (LMGE, M2iSH, MEDIS, UMRf)
BIOASTER



SAMS-PEPR

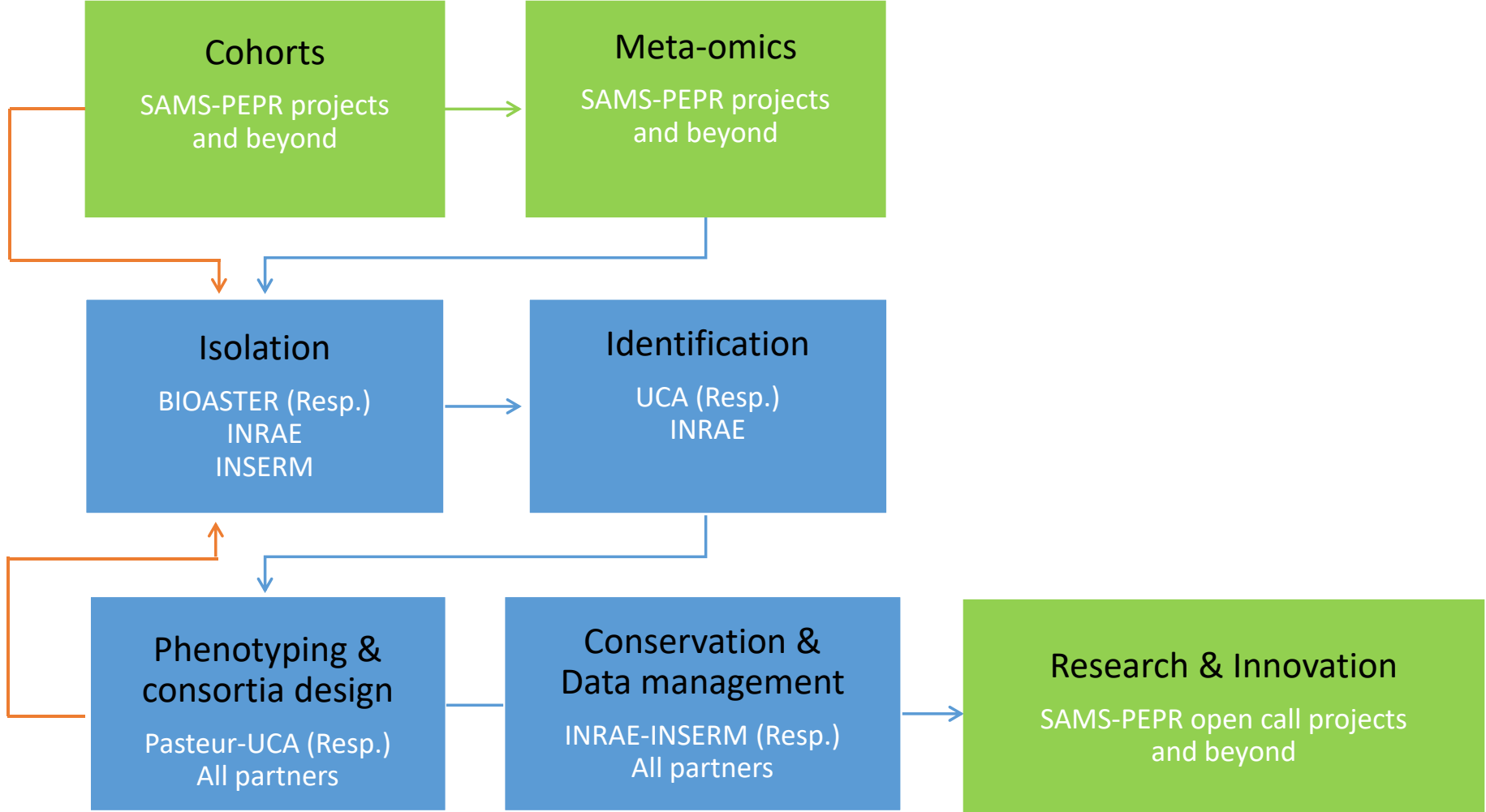
Equipments (1,5 M€) + projects of technological dev. + use-cases

CULTISSIMO concept

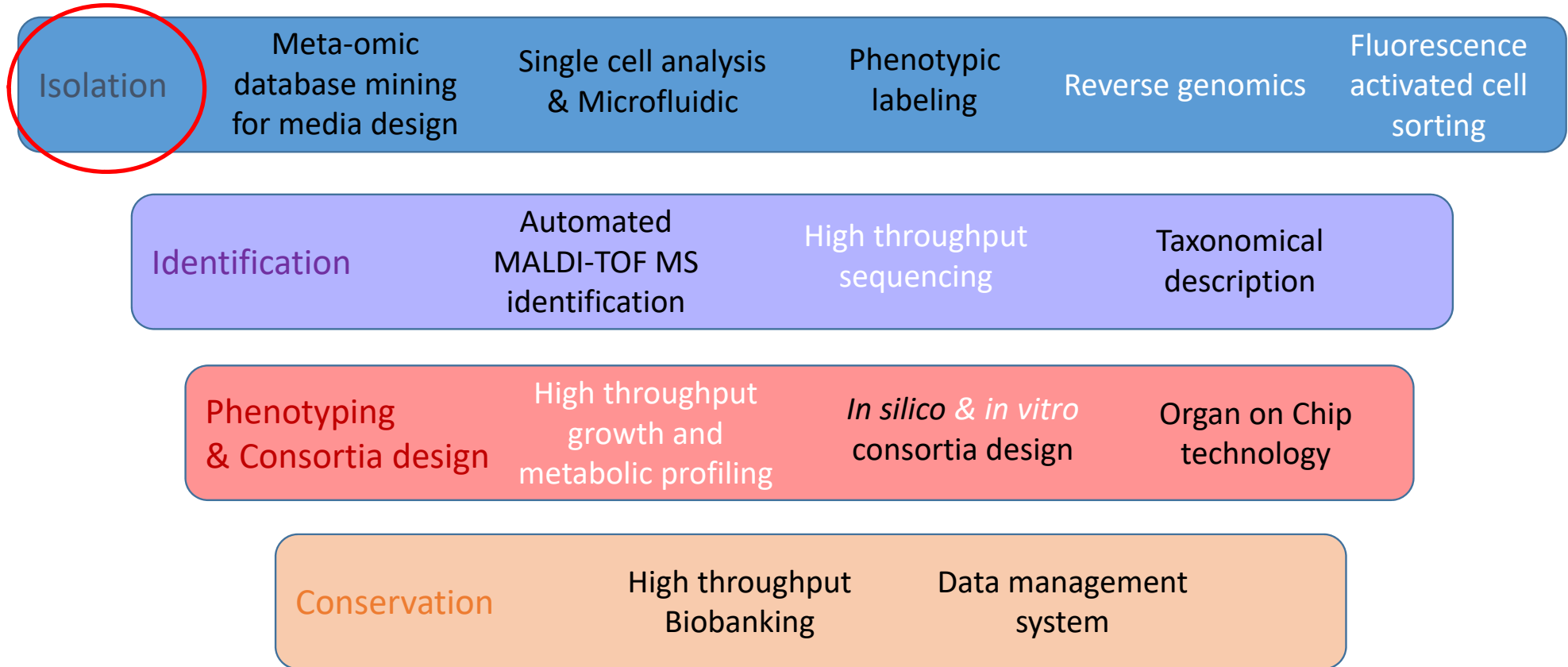


*MAG: metagenomic species

CULTISSIMO workflow



Innovative Equipments and Developments for culturomics



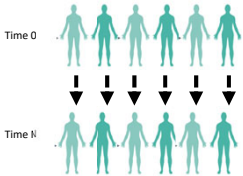
Oriented culturomic workflow @INRAE

Anaerobic enclosure Jacomex



Specificities:
 Anaerobic microorganisms
 Single cell dispensing
 Oriented culturomics by genomics

Cohorts of individuals



Microbiota samples (eubiosis)

Anaerobic oriented isolation



Sample preparation (serial dilution) → Single cell dispensing (microfluidic combined with microscopy & fluorescence)

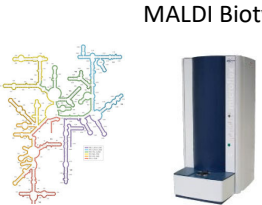


Genomic-guided (or not) media (solid & liquid)



Incubation & growth monitoring

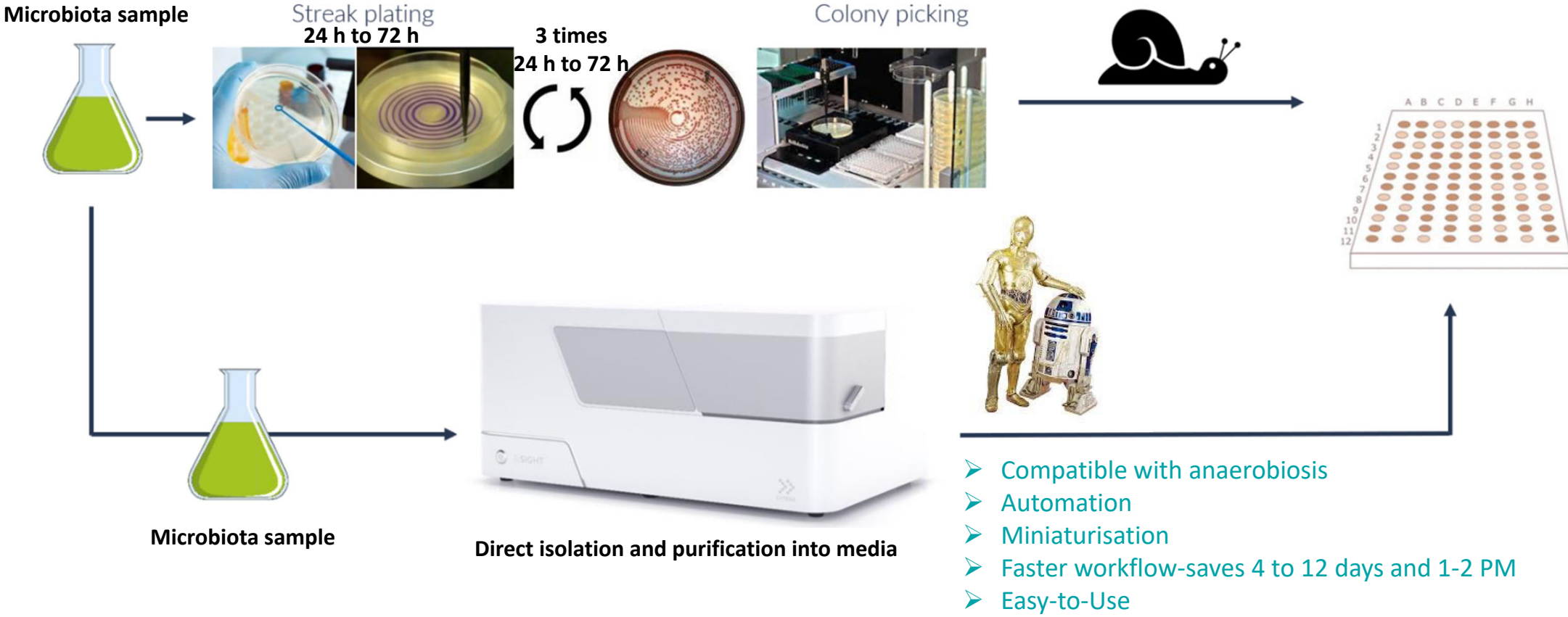
Characterization of isolates



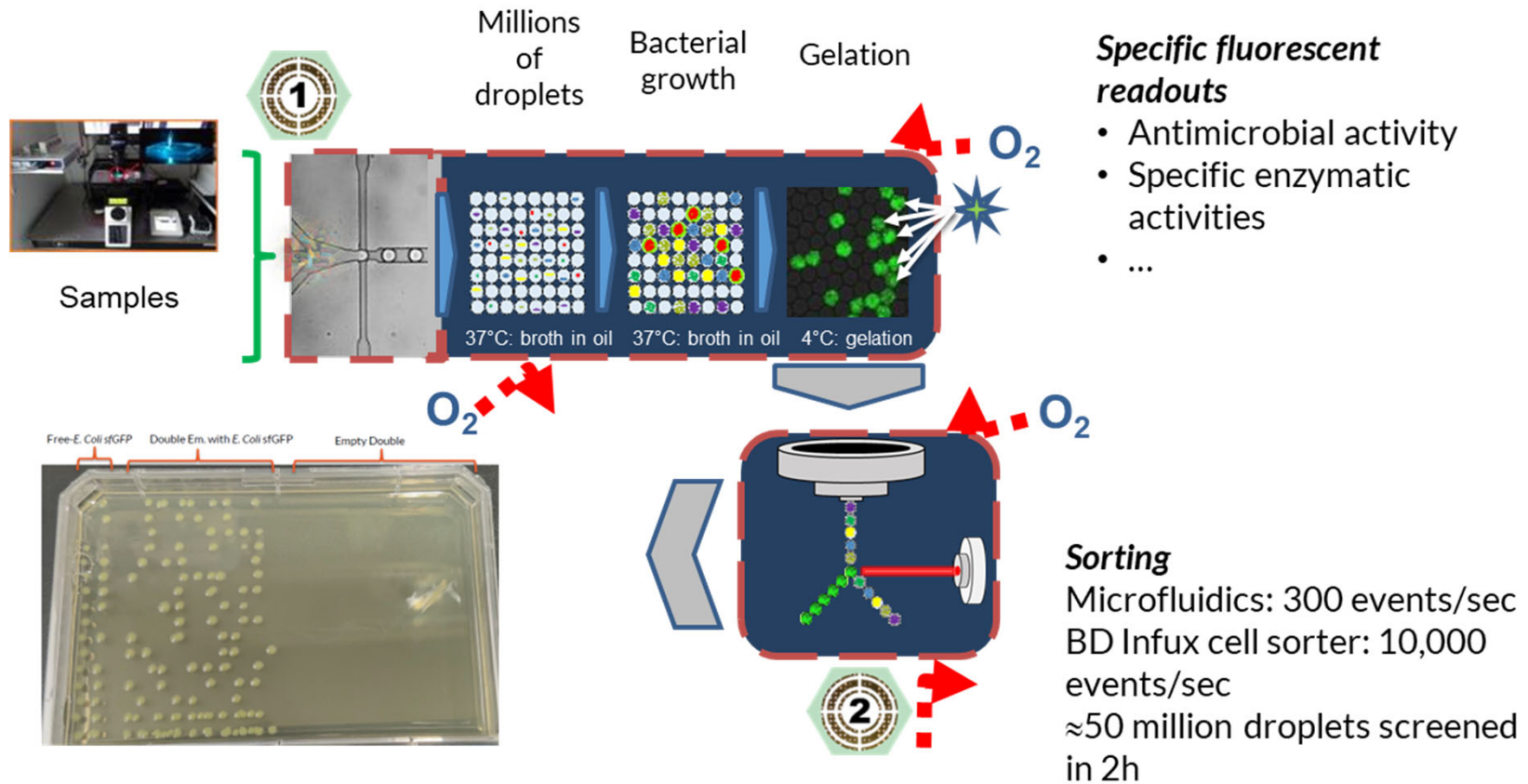
Dereplication, Species identification, Strain typing (MALDI, 16S rRNA & gyrB & genome sequencing)

Phenotyping (Host-microbe interactions In vitro, consortia, ex vivo & in vivo)

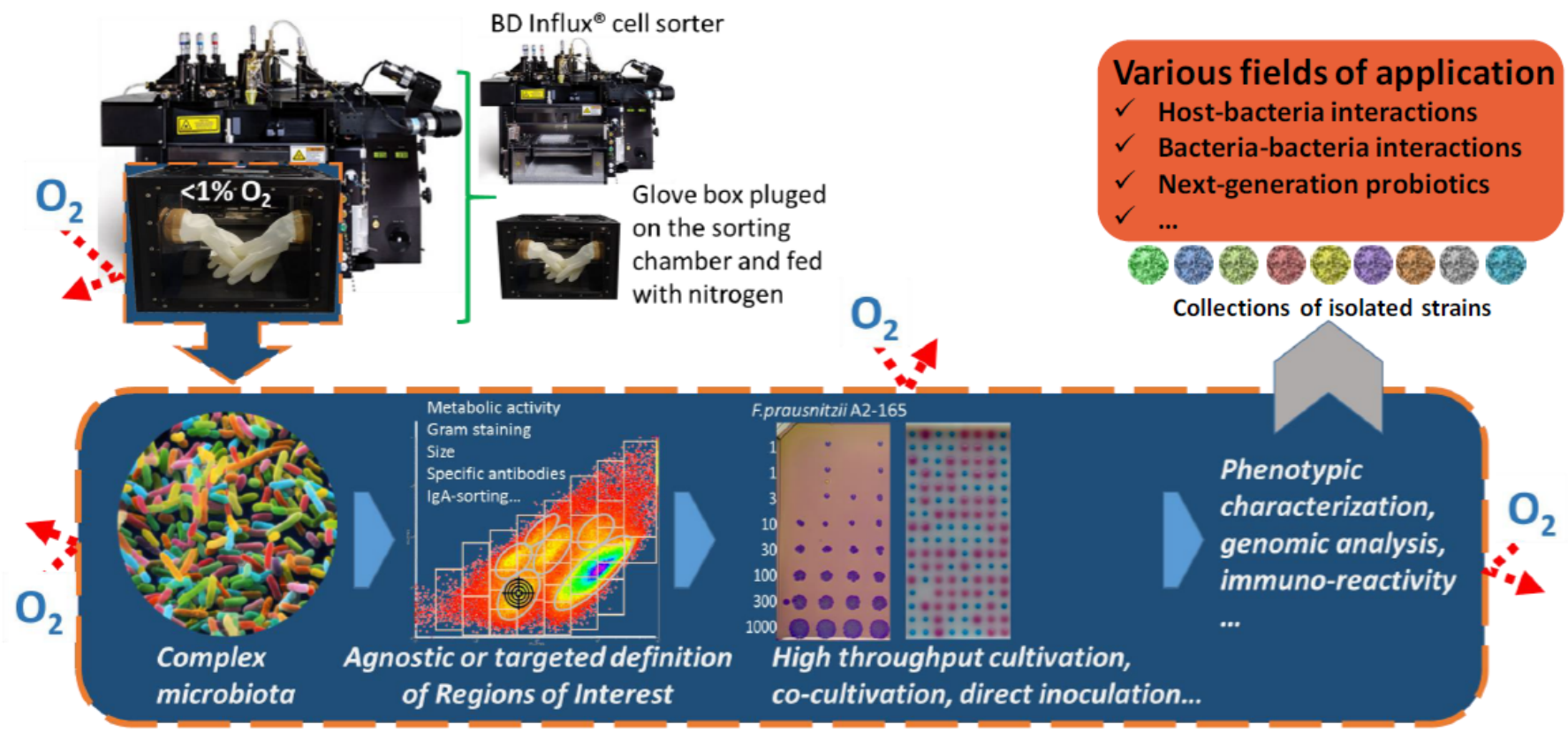
Accelerating microorganism isolation with B.SIGHT: Basic principle



Microbiota profiling using microfluidic : toward the detection of specific function @BIOASTER



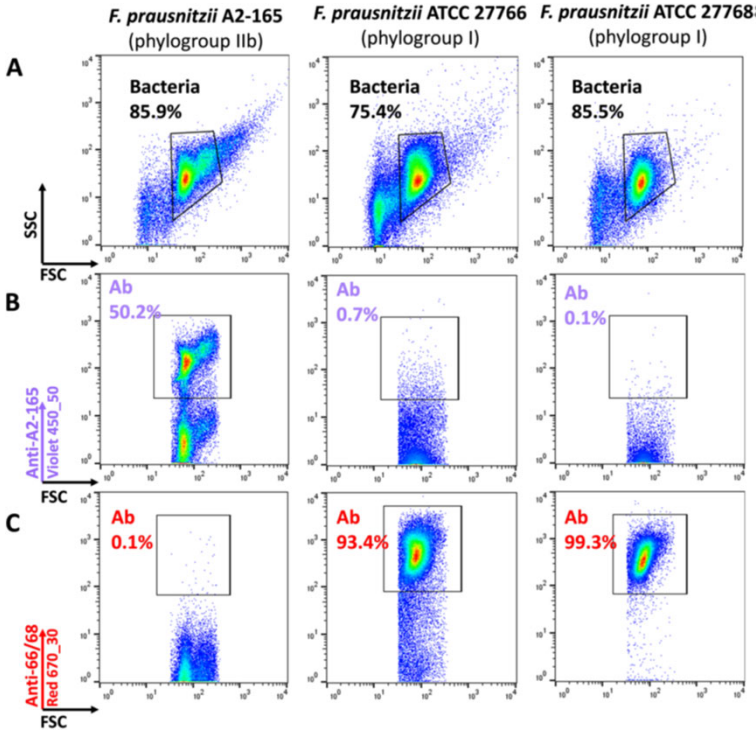
Microbiota profiling with flow cytometry: antibodies for detection of specific species @BIOASTER



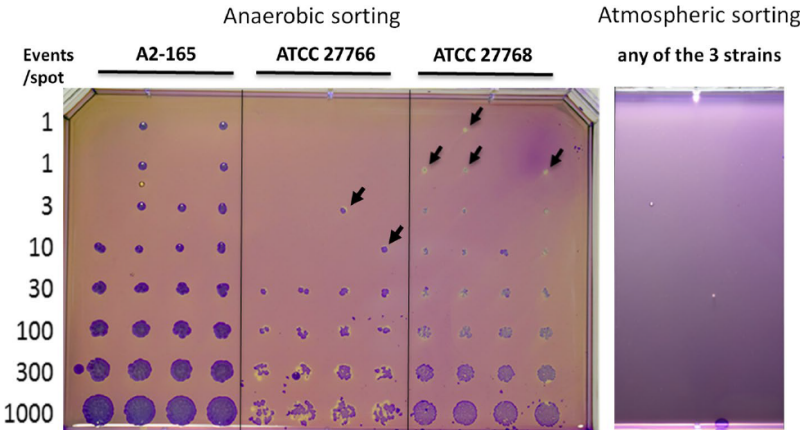
Microbiota profiling with flow cytometry: antibodies for detection of specific species @BIOASTER

A representative strain can be cultivated

A representative strain has not been cultivated yet



Example of *F. prausnitzii*



Microbiota profiling with flow cytometry: antibodies for detection of specific species @BIOASTER

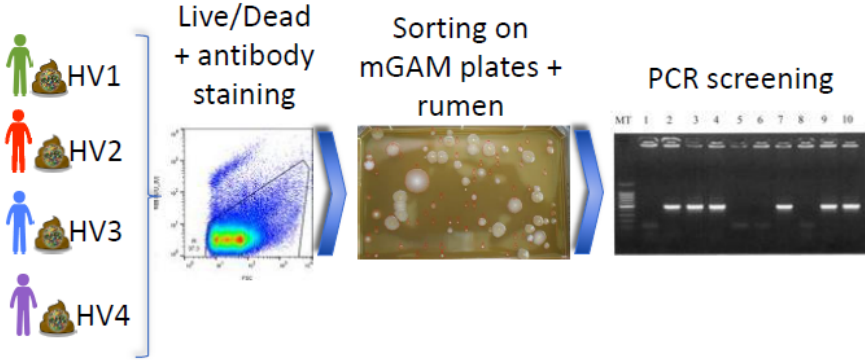
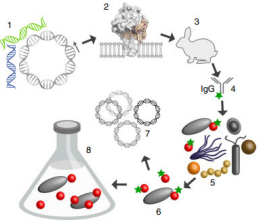
A representative strain can be cultivated

A representative strain has not been cultivated yet

Targeted isolation and cultivation of uncultivated bacteria by reverse genomics

Karissa L. Cross^{1,2,7}, James H. Campbell^{1,6,7}, Manasi Balachandran¹, Alisha G. Campbell^{1,6,3}, Connor J. Cooper^{1,3}, Ann Griffen⁴, Matthew Heaton⁵, Snehal Joshi¹, Dawn Klingeman¹, Eugene Leys⁴, Zamin Yang¹, Jerry M. Parks^{1,3} and Mircea Podar^{1,2,3*}

Most microorganisms from all taxonomic levels are uncultured. Single-cell genomes and metagenomes continue to increase the known diversity of Bacteria and Archaea; however, while 'omics can be used to infer physiological or ecological roles for species in a community, most of these hypothetical roles remain unvalidated. Here, we report an approach to capture specific microorganisms from complex communities into pure cultures using genome-informed antibody engineering. We apply our reverse genomics approach to isolate and sequence single cells and to cultivate three different species-level lineages of human oral Saccharibacteria (TM7). Using our pure cultures, we show that all three Saccharibacteria species are epibionts of diverse Actinobacteria. We also isolate and cultivate human oral SR1 bacteria, which are members of a lineage of previously uncultured bacteria. Reverse-genomics-enabled cultivation of microorganisms can be applied to any species from any environment and has the potential to unlock the isolation, cultivation and characterization of species from as-yet-uncultured branches of the microbial tree of life.



Credit: Georgina Joyce

Culturomic workflow for isolation of mucus-associated microbiota members @INSERM

Specificities:
Mucus-associated microorganisms
Anaerobic conditions
Culture for phenotypic analysis and consortium establishment

Cohorts of individuals



Colonic biopsies



Sample homogenisation and staining (IgA, viability, etc)



Anaerobic oriented isolation



Species identification, Strain typing (MALDI, 16S rRNA)



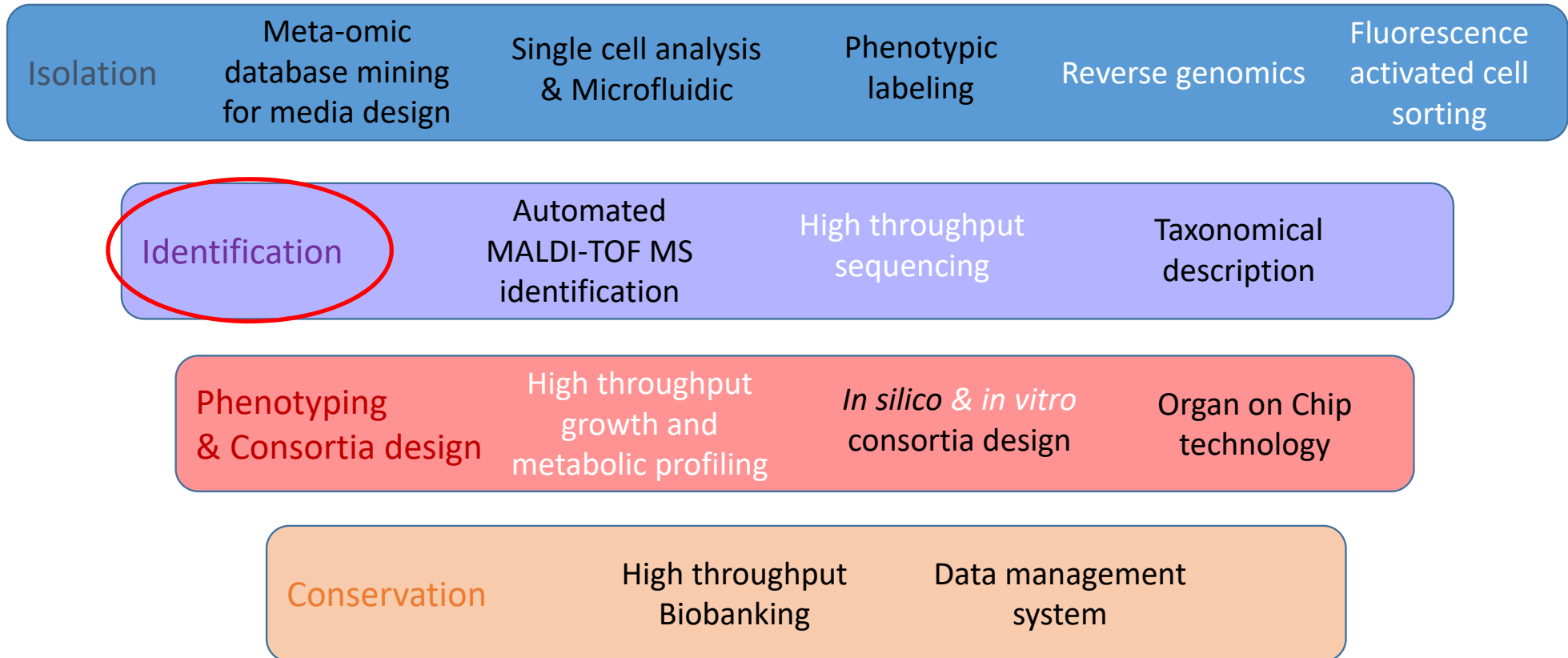
MALDI Biotyper®



Phenotyping (Host-microbe interactions) In vitro, consortia, ex vivo & in vivo



Innovative Equipments and Developments for culturomics



Accelerating microorganism identification @UCA SysMic & INRAE

Picking colony and
liquid handling robot



MALDI Biotyper[®]



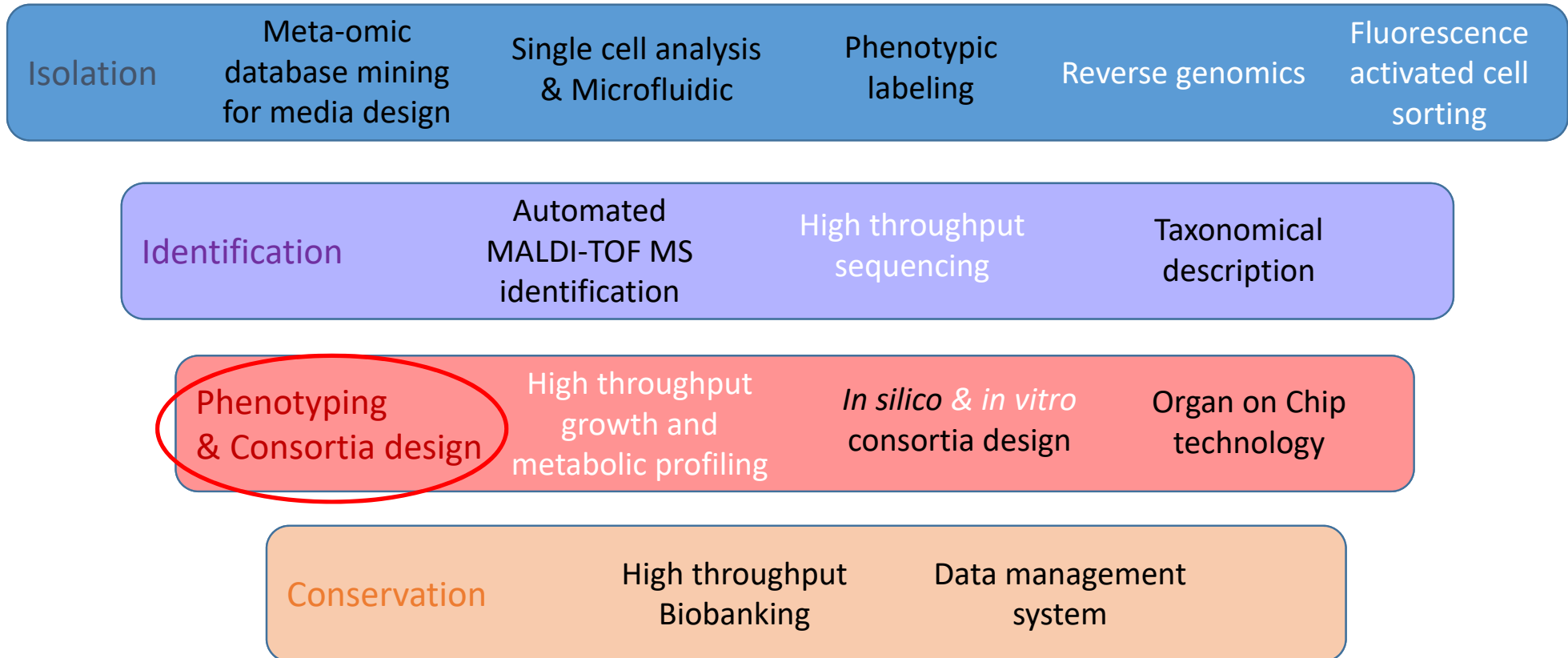
16S RNA & gyrB & ITS genes and
Genome sequencing



Species identification,
Dereplication,
Strain typing

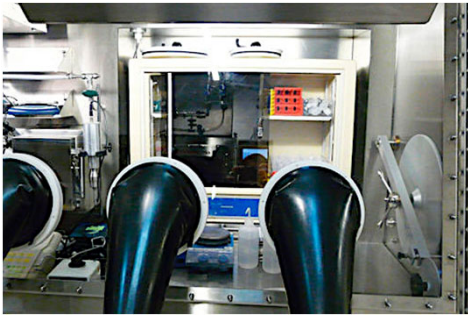
Challenges: Enrich MALDI database with environmental bacteria
Describe novel species and genera

Innovative Equipments and Developments for culturomics



High throughput growth and metabolic profiling @UCA SysMic & INSERM

Anaerobic chamber



Minifermentor devices



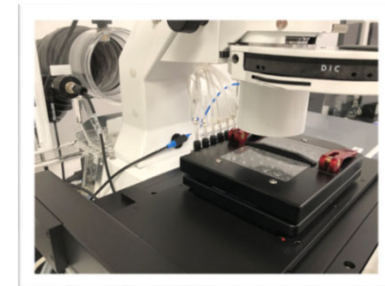
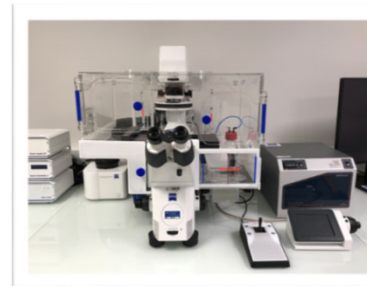
MiniBioReactor Arrays (MBRAs)



Spark Cyto 400 TECAN: Multi-mode
microplate reader and imaging



Automated imaging for live cell (biofilm)
analysis under shear flow (BioFlux®)



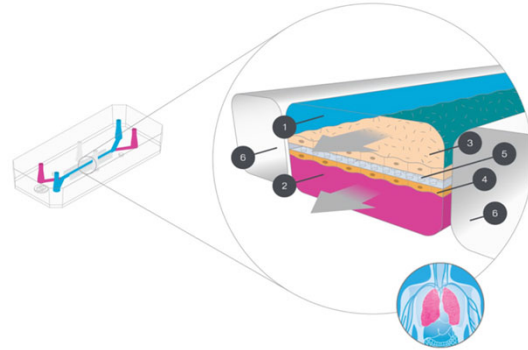
Challenges: Growth of anaerobic bacteria
Phenotypic analysis of single bacteria and consortia: metabolism, adhesion

Organ on Chip Center emulate™ OoC Technology @Pasteur BMcf

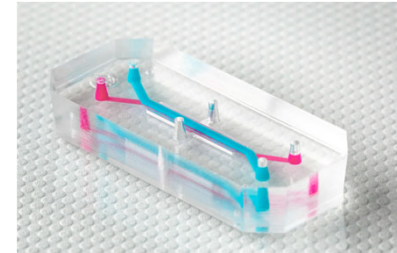
The technology

Image: Example Lung-Chip Configura

1. Air Channel
2. Vascular Channel
3. Lung Tissue (Epithelial Cells)
4. Capillaries (Endothelial Cells)
5. Membrane
6. Vacuum Channels

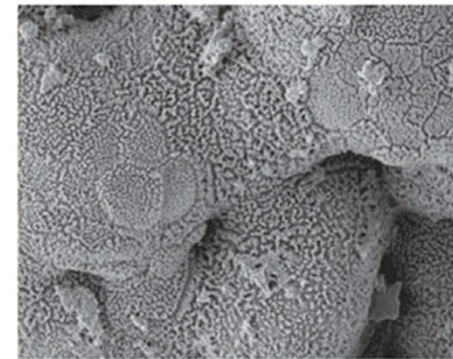
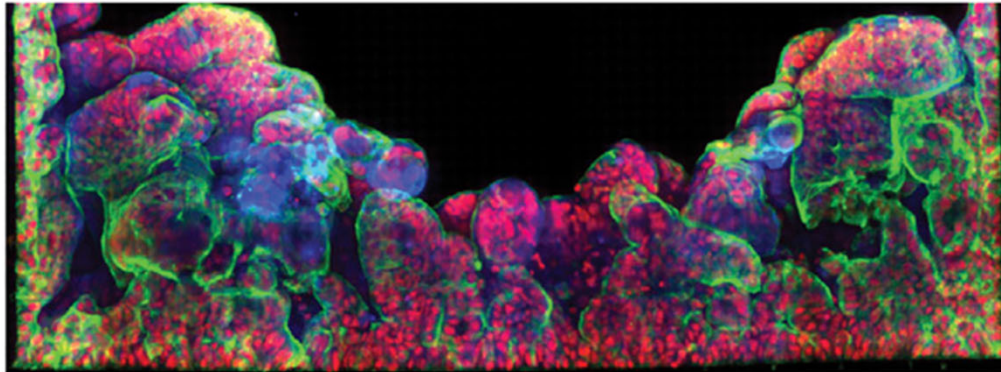


The chip

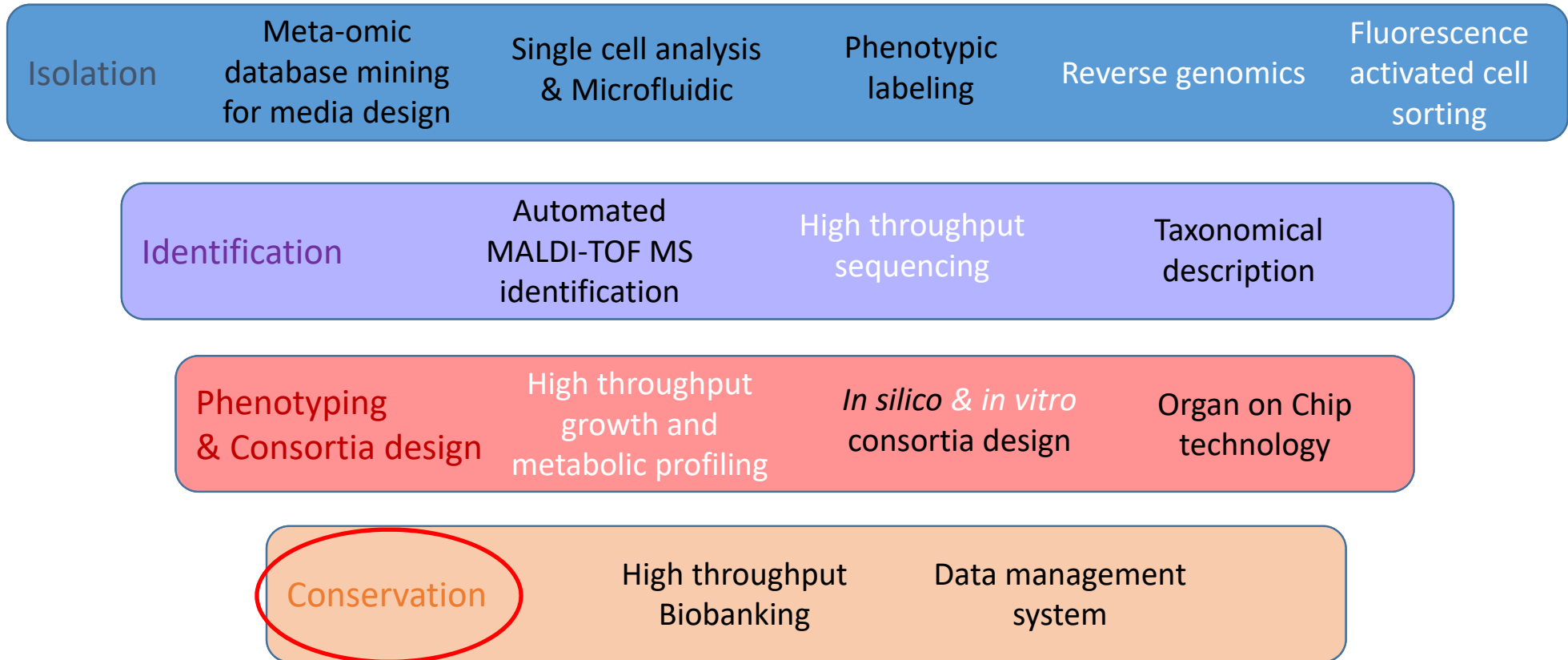


The Gut on Chip model

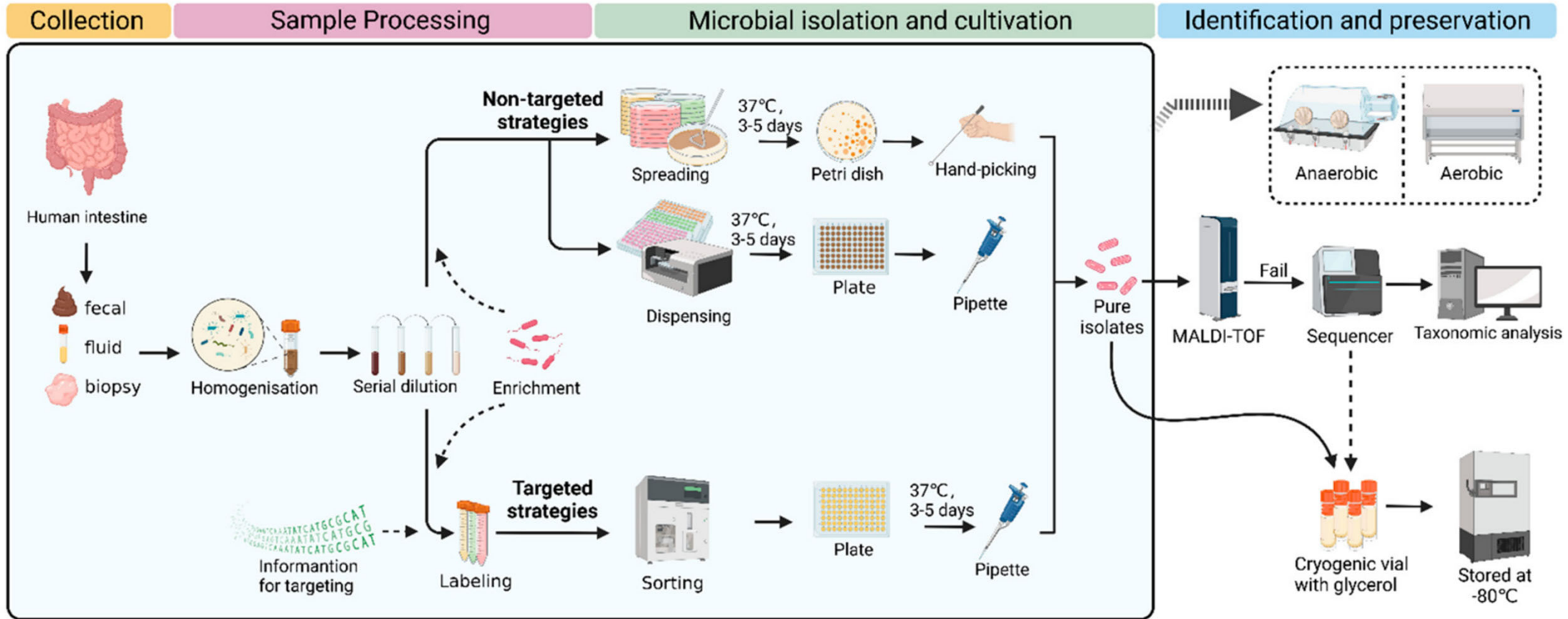
Dapi Phalloidin Villin



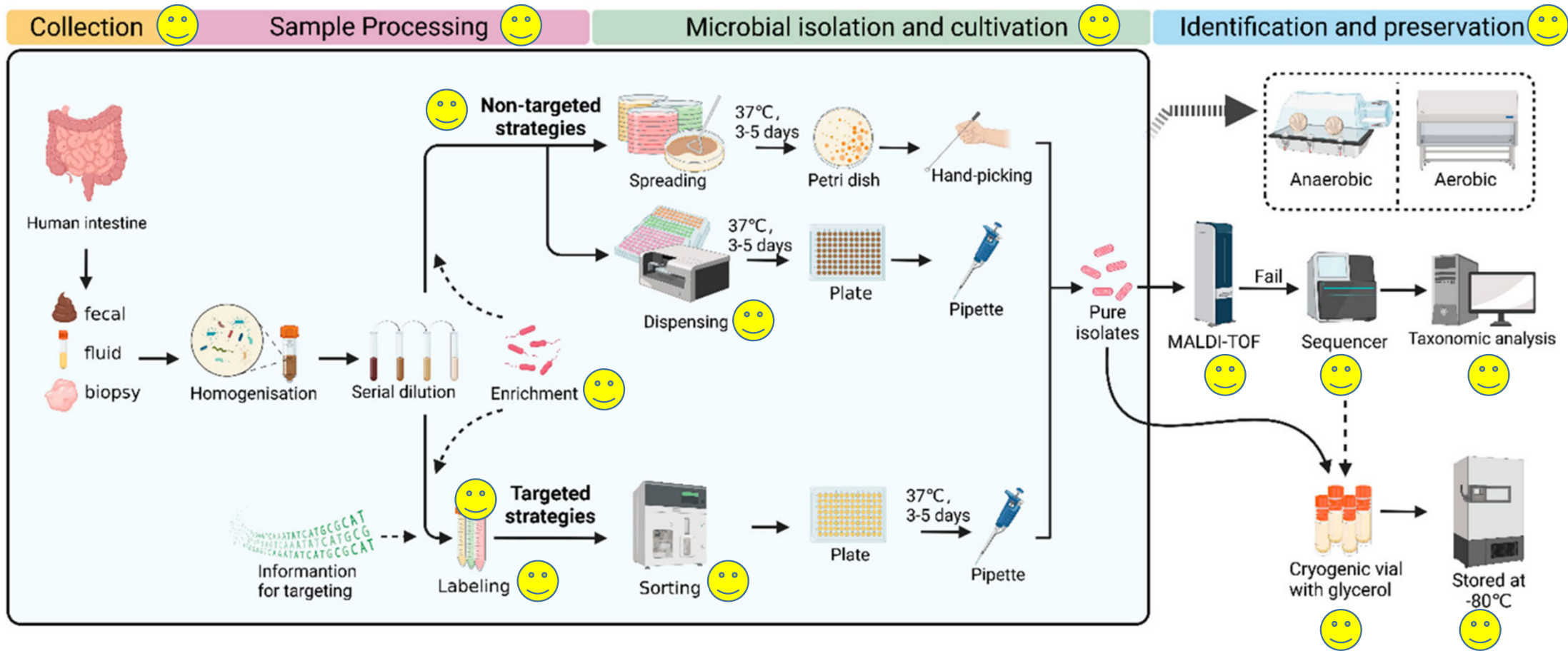
Innovative Equipments and Developments for culturomics



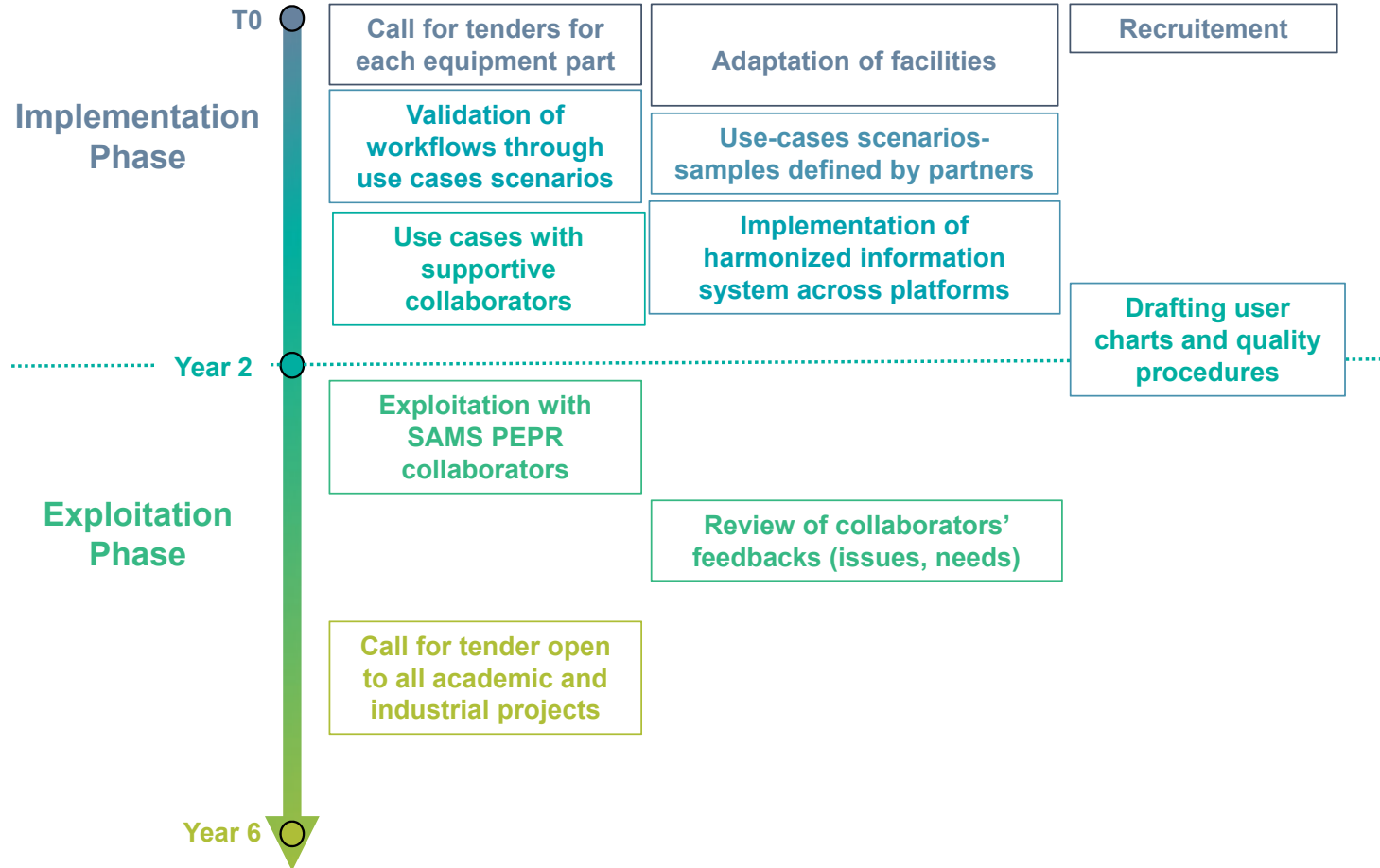
Culturomics



Culturomics



CULTISSIMO General Management Plan



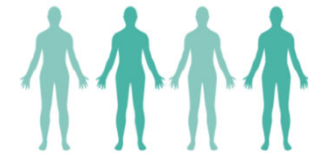
CULTUROMICS outcomes

- **Knowledge:** cross-talk between **microorganisms-host-environment**

- To isolate **anaerobic microorganisms** of interest including **rare ones**
- To validate **causality** in the correlation based on metagenomics analyses



- **Human health applications:** Supplementation of commensals for preventive and curative strategies as i) biotherapies, ii) alternatives to antibiotics; iii) health maintenance and iv) detoxification of xenobiotics



- Preserving **biodiversity** and managing **intellectual property**



Accelerating projects with Culturomics -Examples-

Project	PI	Title	Collaborators
Project 1			
Project 2			
Project n			

PEPR SAMS open call projects

-At the national scale, a list of 159 research teams pre-identified as involved or with an interest in Culturomics-

Thanks

E. Maguin
E. Jouvin-Marche
L-G Soler



SAMS-PEPR



L. Le Falher



L. Rigottier-Gois
P. Veiga
B. Laroche
S. Labarthe
S. Aymerich



C. Forestier
N. Barnich



C. Guyard
R. Daillère
C. Enriquez



La science pour la santé
From science to health

B. Chassaing



S. Gobaa



GOUVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm INRAE



PROGRAMME
DE RECHERCHE
ALIMENTATION
MICROBIOMES

anr[®]



PROGRAMME
DE RECHERCHE
ALIMENTATION
MICROBIOMES

Programme Prioritaire de Recherche et d'Équipements « Systèmes Alimentaires, Microbiomes et Santé »

Projet ciblé « GnotAnima »

Responsables du projet : Agnès Le Bon (CRCN - Pôle Infrastructures - INSERM)

Bruno Lucas (DR1 -DAS Infrastructures et plateformes CNRS)

1. Présentation globale du projet ciblé GnotAnima
2. Présentation des 4 plateformes partenaires
3. Echanges avec les participants

1. Projet ciblé GnotAnima

Renforcer la structuration nationale des plateformes permettant la création, l'élevage, le maintien et les analyses métaboliques, comportementales ou immunologiques d'animaux axéniques ou gnotobiotiques.

Projet ciblé GnotAnima

Renforcer la capacité
d'accueil des structures
et Permettre des
développements
technologiques

Point d'entrée unique
au service des
chercheurs

gnotanima@inserm.fr

Conseils, offres de
service

Créer un réseau de
plateformes axeniques/
gnotobiotiques

Développer une offre de
formation

Produire des
recommandations

2. Présentation des 4 plateformes partenaires

Les 4 plateformes partenaires du projet

TAAM – Orléans

Anaxem – Jouy en Josas

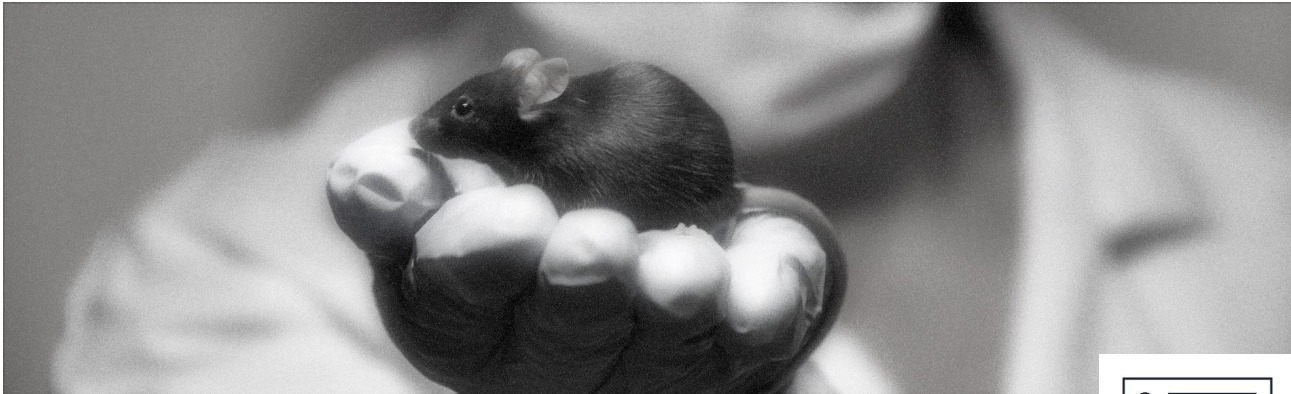
SFR Biosciences - Lyon

CREFRE- Toulouse

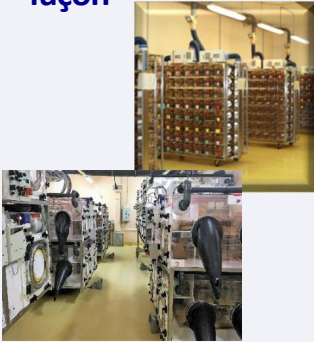
TAAM -
Orléans



TAAM Typage et Archivage d'Animaux Modèles UAR 44 - Celphedia



Gestion de colonies à façon



Reproduction assistée



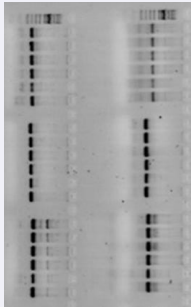
Cryopréservation



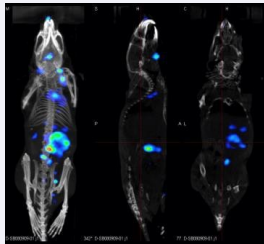
Distribution de modèles



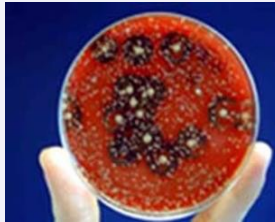
Analyse et suivi génétique



Exploration par imagerie multimodale in vivo



Diagnostic Microbiologique



Experimentation à façon



Gestion de colonies axéniques et gnotoxéniques



Projet Axénique/Gnotoxénique

Axe 1- Développer et sécuriser notre espace dédié pour élever les souris (/rats) GF et GX

Axe 2- Développer nos capacités d'élevage des souris (/rats) GF et GX en isolateurs + être en capacité d'héberger des expérimentations sur ces modèles

Axe 3- Etre plus efficace dans la redérivation GF (=axénisation) des souris (rats): transfert d'embryons

Axe 4- Renforcer notre laboratoire de microbiologie

Projet Axénique/Gnotoxénique

Axe 1: Développer et sécuriser notre espace



Augmenter la surface dédiée à l'élevage axénique: de 150m² à 400m²

Sécuriser l'espace: création d'une zone sous barrière:

Fin des travaux : juin 2024

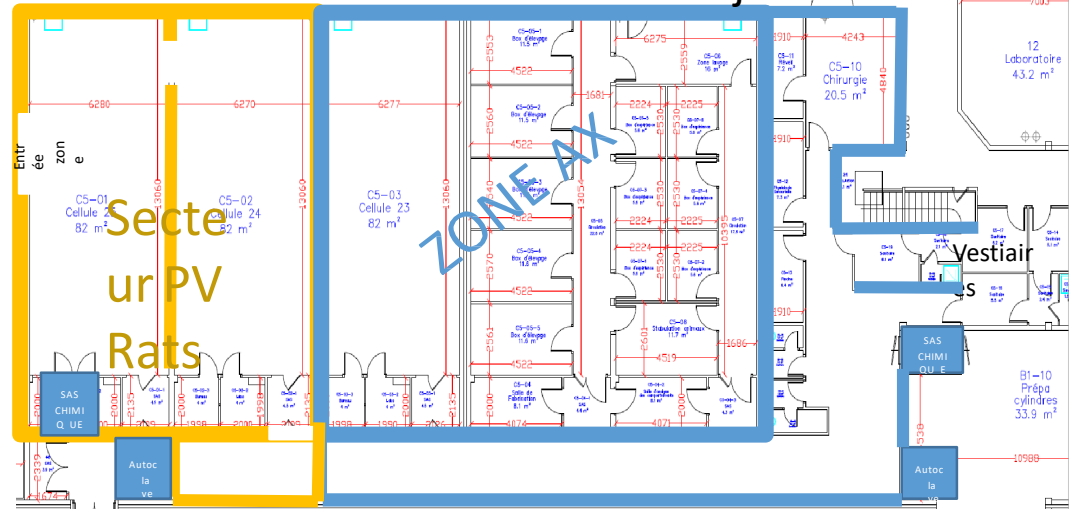
Contrôle d'accès

Ventilation dédiée

Autoclave

Sas personnel

Sas chimique



Projet Axénique/Gnotoxénique

Axe 2- Développer nos capacités d'hébergement

La capacité nécessaire pour élever des axéniques doit être importante :

- **Doublonnage indispensable** des noyaux de lignées (en cas de contamination)
- **Colonies « closes »** (pas de partage/retours en arrière/entrée de nouveaux animaux)
- Nécessité de **plusieurs banques d'aliments/eau** (2 *a minima* en continu)

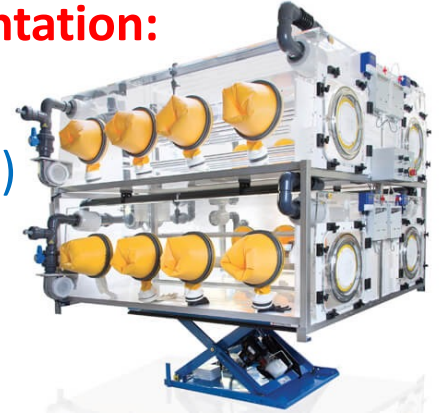


Projet Axénique/Gnotoxénique

Axe 2- Développer nos capacités d'hébergement

Augmenter le nombre d'isolateurs pour l'élevage et l'expérimentation:

24 isolateurs aujourd'hui (6 îlots de 4) **→** 72 (18 îlots de 4)



Augmenter le nombre d'accessoires pour isolateurs:

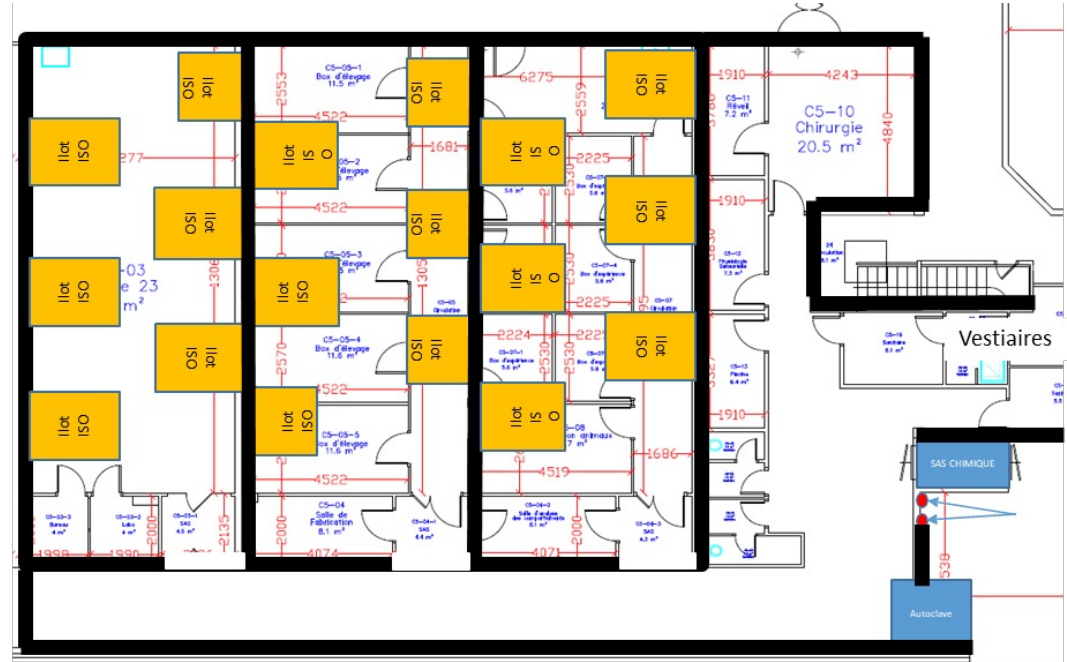
Cylindres, automates de stérilisation, chariots à cylindres, onduleurs (permettre surpression constante dans les isolateurs), grue de soulèvement, etc....



Projet Axénique/Gnotoxénique

Axe 2- Développer nos capacités d'hébergement

Notre future zone équipée



1 ilot = 4 isolateurs



La future zone sera plutôt équipée en isolateurs mais pourra accueillir des Isocages si des projets utilisateurs le nécessitent

Projet Axénique/Gnotoxénique

Axe 3- Améliorer l'efficacité de l'axénisation

A ce jour, technique utilisée au TAAM = **césarienne aseptique**

mais:

Technique lourde (isolateurs chirurgicaux, bain germicide,...)

Aléas liés à la variabilité des mises bas des souris porteuses et nourrices malgré les plannings de synchronisation mis en place

Aléas liés à l'instinct maternel des mères nourrices

➔ **Transfert d'embryons**



Projet Axénique/Gnotoxénique

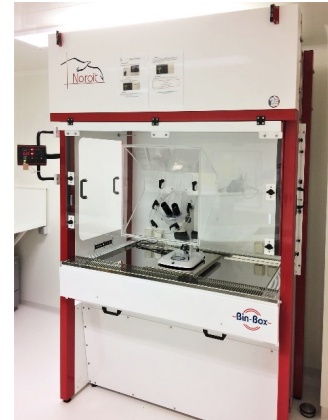
Axe 3- Améliorer l'efficacité de l'axénisation

Transfert d'embryons = technique maîtrisée au TAAM depuis 50 ans pour la redérivation SOPF

Mais aujourd'hui: Objectif d'être capable de réaliser le transfert d'embryons sans rupture de la barrière germ-free

- ✓ Manipulation dans la zone protégée dédiée
- ✓ Manipulation sous hotte PSM dédiée avec loupe binoculaire

Technique en cours d'implémentation au TAAM en collaboration avec le Service Gnotoxénique du Department for BioMedical Research DBMR - Universität Bern



Projet Axénique/Gnotoxénique

Axe 4- Renforcer notre laboratoire de microbiologie

- 1) Contrôle qualité des souris GF/GX
- 2) Amplification et archivage de flores de références
- 3) Génération de souris gnotoxéniques à façon

**Recrutement : IR avec bonne expertise en bactériologie
(bactéries anaérobies)**



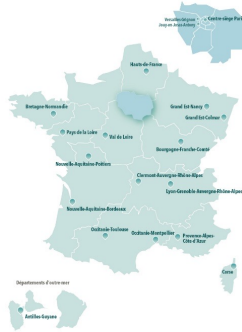
Projet Axénique/Gnotoxénique

Autres prestations du TAAM qui renforceront l'offre Axénique/Gnotoxénique:

- Expédition de souris GF (ou GX) dans les animaleries en France et Europe
- Accueil de chercheurs au TAAM pour expérimentations sur GF ou GX
- Expérimentation à façon par le TAAM pour les chercheurs (gnotoxénisation, pesées, prélèvements, administrations de substances, autopsies, etc...)
- Analyses de flores (en partenariat avec l'Institut Clinique de la Souris notre partenaire Phenomin/Celphedia ou autres partenaires)



Anaxem – Jouy en Josas



INRAE research campus
@ Jouy-en-Josas
(30 km southwest of Paris)



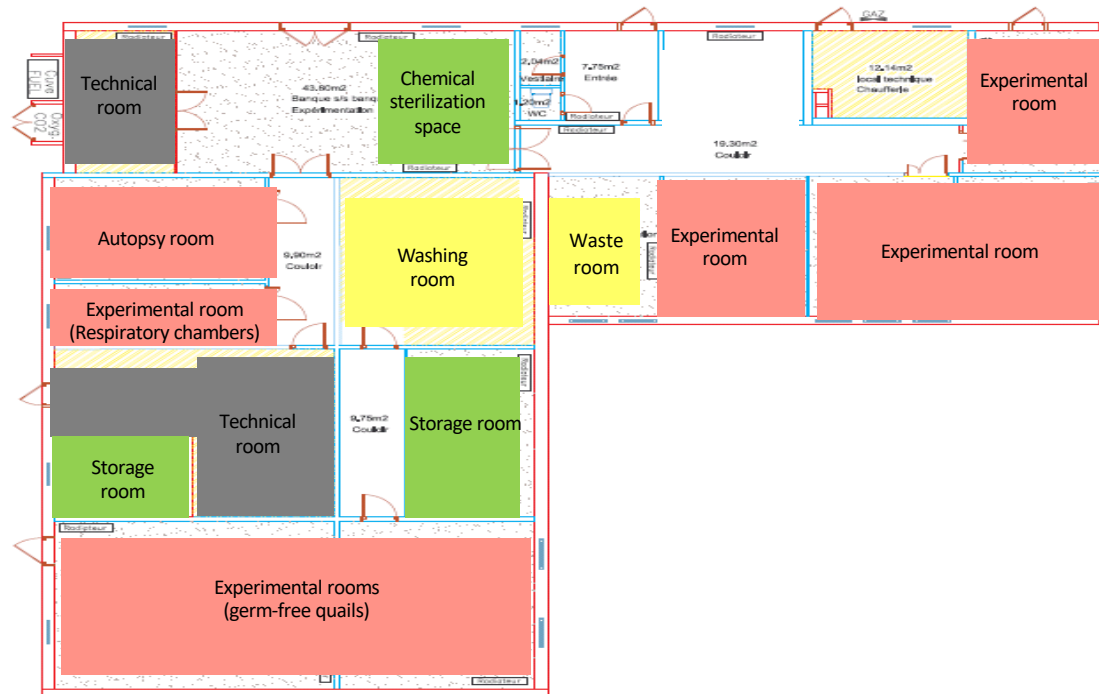
Facilities: buildings → overall surface = 935 m²

Building 442



Facilities: buildings → overall surface = 935 m²

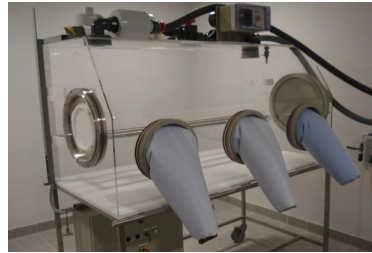
Building 529



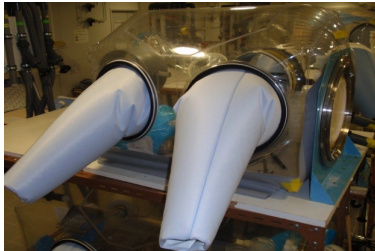
Facilities: isolators

- 30 isolators for breeding
- 40 isolators for experiments → to be increased (Gnotanima)
- Different sizes & types to accommodate different types of experiments

Plexiglas isolators

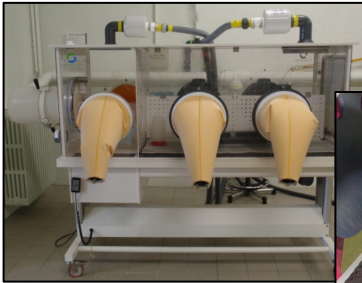


Flexible-film isolators



Facilities: special devices

- Negative pressure isolators for studies with pathogens or volatile chemicals
- Isolators dedicated to behaviour studies
- Isolators dedicated to quail models
- Microbiological safety station fitted with a DPTE system
- A shipping isolator



Breeding activity

- Germ-free rodent breeding: ~3000 animals per year

- 2 wild-type mouse strains: C3H/HeN & C57BL/6J

- 1 wild-type rat strain: Fischer (F344)

→ Available for Micalis researchers and external users



- genetically-engineered mouse strains

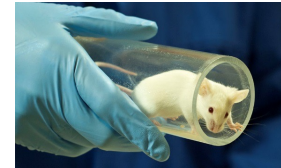
→ Dedicated to specific researchers

- Germ-free quail breeding: on request



Experimental activity

- Participation of Anaxem in experiments includes:
 - advice in the design of protocols and in drafting ethics documents
 - supplying isolators & animals
 - supplying sterile equipment and consumables all along the experiment
 - monitoring the health and well-being of experimental animals; advice and intervention if pain/suffering
 - assistance for technical gestures (chip injection for ID, gavage, feces collection, blood sampling, injections, fluid & tissue collection and basic treatment at necropsy...)
 - training users
- Developments allowed by the Gnotanima project
 - behavioural tests in isolators (anxiety, helplessness, anhedonia, cognition, social behaviour): on-going
 - surgical procedures in isolators: to be developed



SFR
Biosciences -
Lyon

SFR Biosciences - Lyon

Unité d'Appui et de Recherche UAR3444

Unité de Service US8



10 core facilities



40 dedicated specialist staff



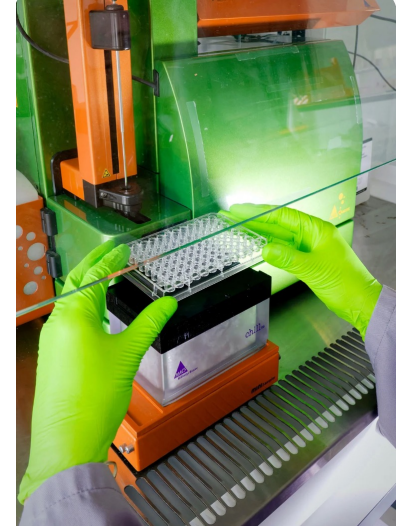
80 state-of-art instruments



240 research teams use our facilities per year



4 facilities certified Iso9001-v2015



PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES



SCIENCES DE L'ANIMAL

- ▶ ARTHRO-TOOLS
- ▶ ANIRA-PBES
- ▶ PRECI-MODÈLES AQUATIQUES
- ▶ ANIRA-LABORATOIRE L3

DE LA CELLULE A L'ORGANISME

- ▶ ANIRA-CYTOMÉTRIE
- ▶ LYMIC-PLATIM-MICROSCOPIE
- ▶ ANIRA-IMMOS : PHENOTYPAGE

SCIENCES DES PROTÉINES

- ▶ PSF (PROTEIN SCIENCE FACILITY)
BIOCHIMIE PRÉPARATIVE
ETUDES STRUCTURALES ET BIOPHYSIQUES
CARACTÉRISATION DES PROTÉINES

TECHNOLOGIES CELLULAIRE ET GÉNÉTIQUE

- ▶ ANIRA- AGC (ANALYSE GÉNÉTIQUE ET CELLULAIRE) (CRB CELLULONET)
- ▶ ANIRA-VECTOROLOGIE
- ▶ IRRADIATEUR RAYONS X

SFR Biosciences - Lyon

- Cytométrie (BSL1/2)
- Immunophenotypage
- Métabolisme (BSL2)
- A2 + Axénie/Gnotobiologie
- A3 + BSL3 + I3
- Microscopie (BSL2)



4 Box Gnoto (30m²)
+ Analyseur composition
masse corporelle
+ cages métaboliques

Gnotobiologie ➡ Analyses phénotypiques
Challenge infectieux – Inflammatoires (A2)

SFR Biosciences - Lyon

MODELES pré-cliniques murins
 (génération - élevage)

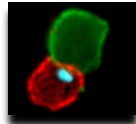
**Pathogènes
 Microbiote**

INFRASTRUCTURE - BSL1, 2, 3, I2/3
 Zones A1, A2, A3, axéniques

PHENOTYPAGE

Cytomètres

- spectral
- imageur
- de masse
- trieurs (BSL2)



IMAGERIE

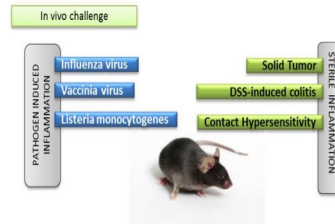
- HTS
- spectrale
- super-résolution
- force atomique
- rayons X
- (*In toto*)

METABOLISME

- Seahorse
- (*In vivo*)



PROTEOMIQUE



- ✓ INFECTIOLOGIE
- ✓ MICROBIOTE + PATHOGENES
- ✓ MICROBIOLOGIE
- ✓ MALADIES INFLAMMATOIRES
- ✓ CANCER

- Mise en place d'un suivi métabolique longitudinal des souris gnotobiotiques
(AI PEPR SAMS, 2 ans):

- composition corporelle
- cages métaboliques

CREFRE- Toulouse US6



Centre Régional
d'exploration Fonctionnelle
et Ressources Expérimentales

Missions

Mise à disposition de compétences, installations et équipements de très haut niveau



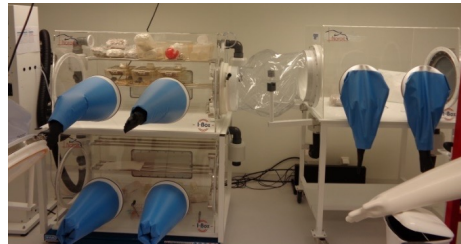
- Production, archivage, phénotypage
- zootechnie expérimentale dans des conditions conformes aux exigences des Bonnes Pratiques de Laboratoire (**BPL**): unique au sein de l'Inserm

Hysterectomie aseptique

Dérivation axénique de toutes lignées murines



Hébergement en Isolateur

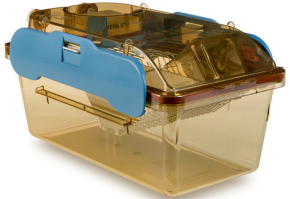


Le service compte quatre isolateurs Noroit* stériles et deux chapelles qui permettent le maintien des souris et de leur environnement exempts de microorganismes commensal / saprophyte ou pathogène.



Capacité de **60** cages (300 animaux) ;
Nouvelle zone en 2027

Hébergement en isocages à pression positive



Tecniplast*



2 portoirs Isocages, Capacité de 142 cages



Hotte de change Iso bio Safety (IBS)

Le service est également équipé de cages de bioconfinement qui combinent la protection d'un isolateur et la capacité d'hébergement d'un portoir ventilé. (A1 / A2)

Cela nous permet de pouvoir mener plusieurs études sur un même portoir en même temps (10/12 flores différentes): 700 animaux sur 142 cages

- 11 cages (couples et stock) par flore : F0, F1 et F2

Histologie Conventionnelle



Cryostat

Immunomarquage



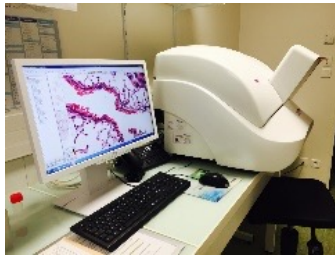
Automate coloration

Fabrication de tissu micro-arrays



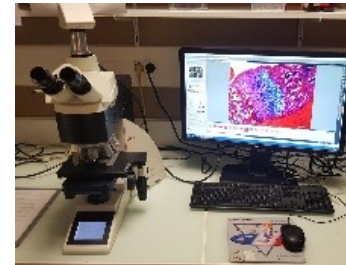
Tissu micro-arrayer

Numérisation-Quantification



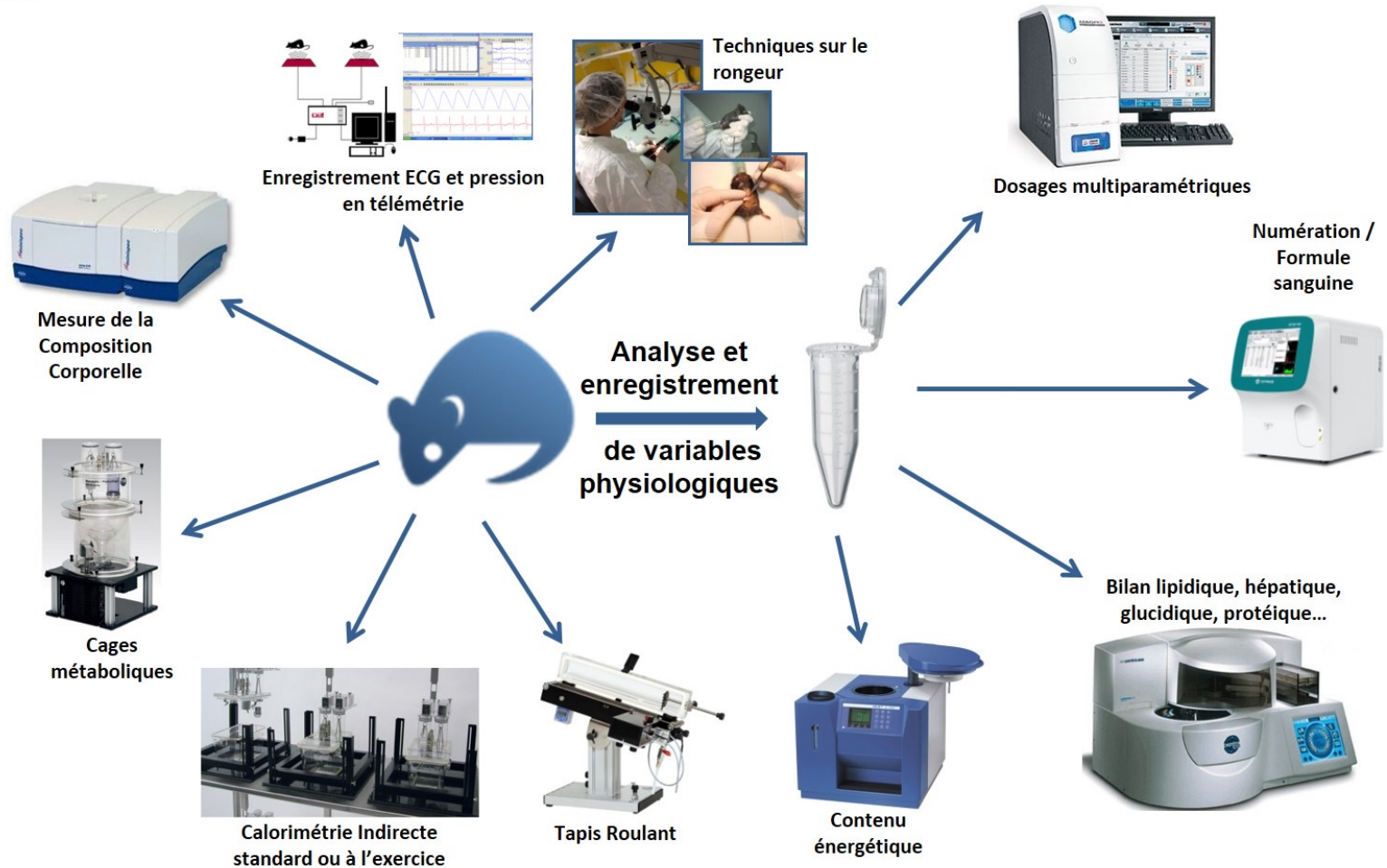
Scanner de lames avec
logiciels de quantification

Accompagnement par une histopathologiste vétérinaire



Microscopes DMR Leica

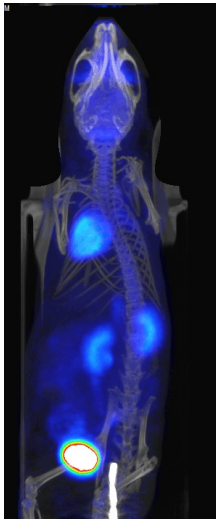
Le phénotype du rongeur au CREFRE



Aide à la conception de projets en imagerie multimodale du petit animal
Suivi longitudinal possible avec maintien du **statut sanitaire (SPF)** en tube de confinement

Imagerie nucléaire:

Tomographie à
Emission de Positons



(fluorodéoxyglucose)
(marquage à façon, ^{18}F , ^{89}Zr)

Computed tomography



Imagerie Anatomique



NanoScan PET/CT



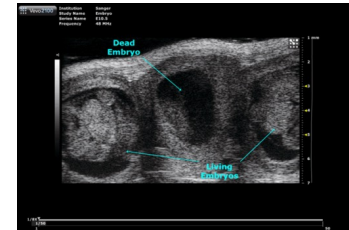
IRM 7T

Anatomique et fonctionnel

Imagerie à Résonance Magnétique



Imagerie Ultrasonore



Vevo 2100
Cardiologie

Aixplorer



Dureté tissulaire
(détection de lésions)

TEP / CT et IRM : confinement des locaux et des animaux

Exploration Non Invasive
Carine PESTOURIE (IR 1 ETP)
Ψ Franck DESMOULIN (CR 0,3 ETP)
Ψ Cédric BAUDELIN (IE 0,2 ETP)

Objectif: garder les locaux exempts de tout pathogène: principe de la double barrière

Locaux propres + confinement des animaux

=> Utilisation de cellules d'imagerie **dédiées** et **spécialement manufacturées**



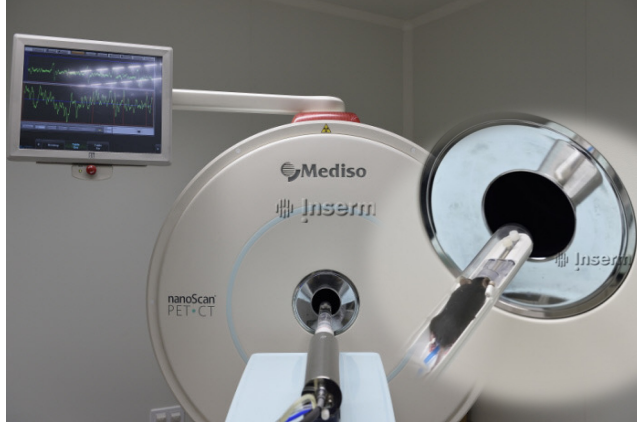
TEP/CT



IRM

Protocole: **nettoyage chimique** des cellules d'imagerie et des masques
et vérifications par **PRIA (germ-free)**

Utilisation des Cellules d'imagerie



Confinement des animaux impossible : la sonde doit être au contact de la peau

Vevo 2100 Cardiologie



Platine chauffée
Électrodes pour ECG et cycle
respiratoire
Sonde température
Système de fixation de la
sonde échographique et
moteur 3D

Aixplorer

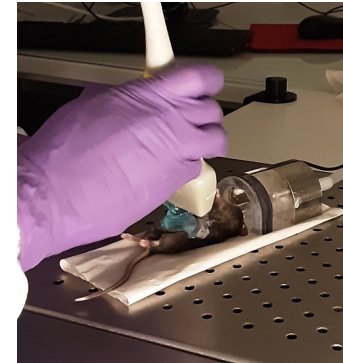


Table d'expérimentation chauffée
Sonde température
Pas de monitoring

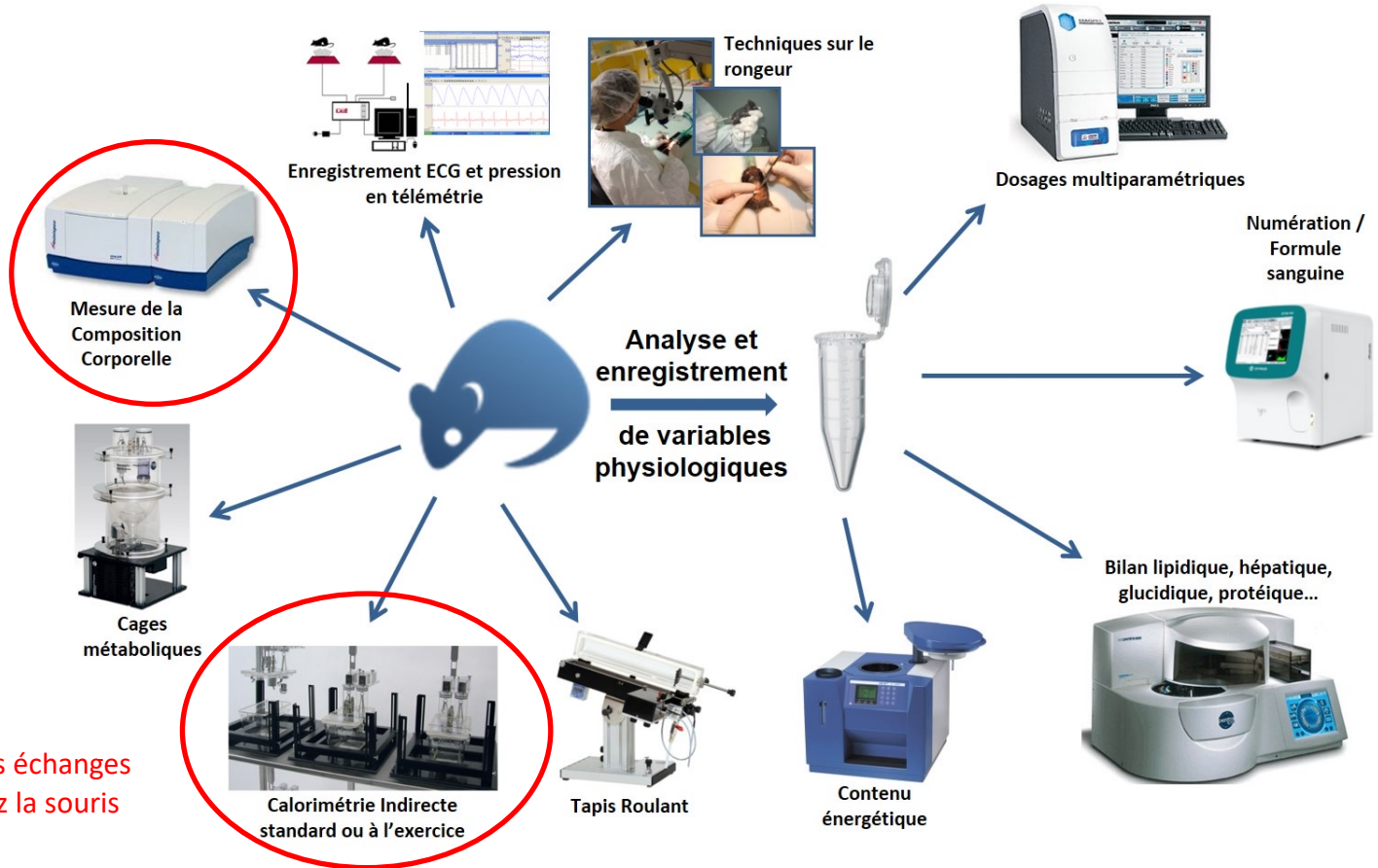


Evolution du service: hotte d'isotechnie et échographe miniaturisé (sonde)

Le phénotype du rongeur au CREFRE

Mesure de la composition corporelle chez la souris axénique

Mesure des échanges gazeux chez la souris axénique

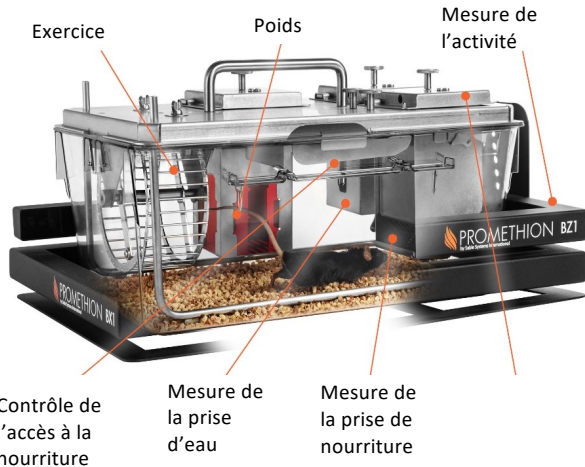


Développement technique du phénotypage en isotechnie

Zone axénique Oncopole / Rangueil

• Calorimétrie indirecte

Système de calorimétrie indirecte permettant le phénotypage métabolique des animaux gnotobiotiques: souris colonisées avec les flores d'intérêt.



Système Promethion SABLE

Observation seconde par seconde

- Calorimétrie indirecte
- Comportement
- Cages avec couvercles étanches

Phénotypage
 Φ [Sophie LE GONIDEC \(IR 0,5 ETP\)](#)
 Ψ [Déborah CAMPAYO \(TR 0,9 ETP\)](#)
 Ψ [Cyrielle MAGNE-ALIBERT \(AI 0,8 ETP\)](#)
 + CDD 24 mois (AI)



Hotte de change Iso bio Safety (IBS)

• Mesure de la composition Corporelle (NMR)

Les données sont obtenues en 2 minutes sur souris éveillée (masse grasse, masse maigre et fluides corporels). Développement avec le fournisseur (Bruker)

Zone axénique



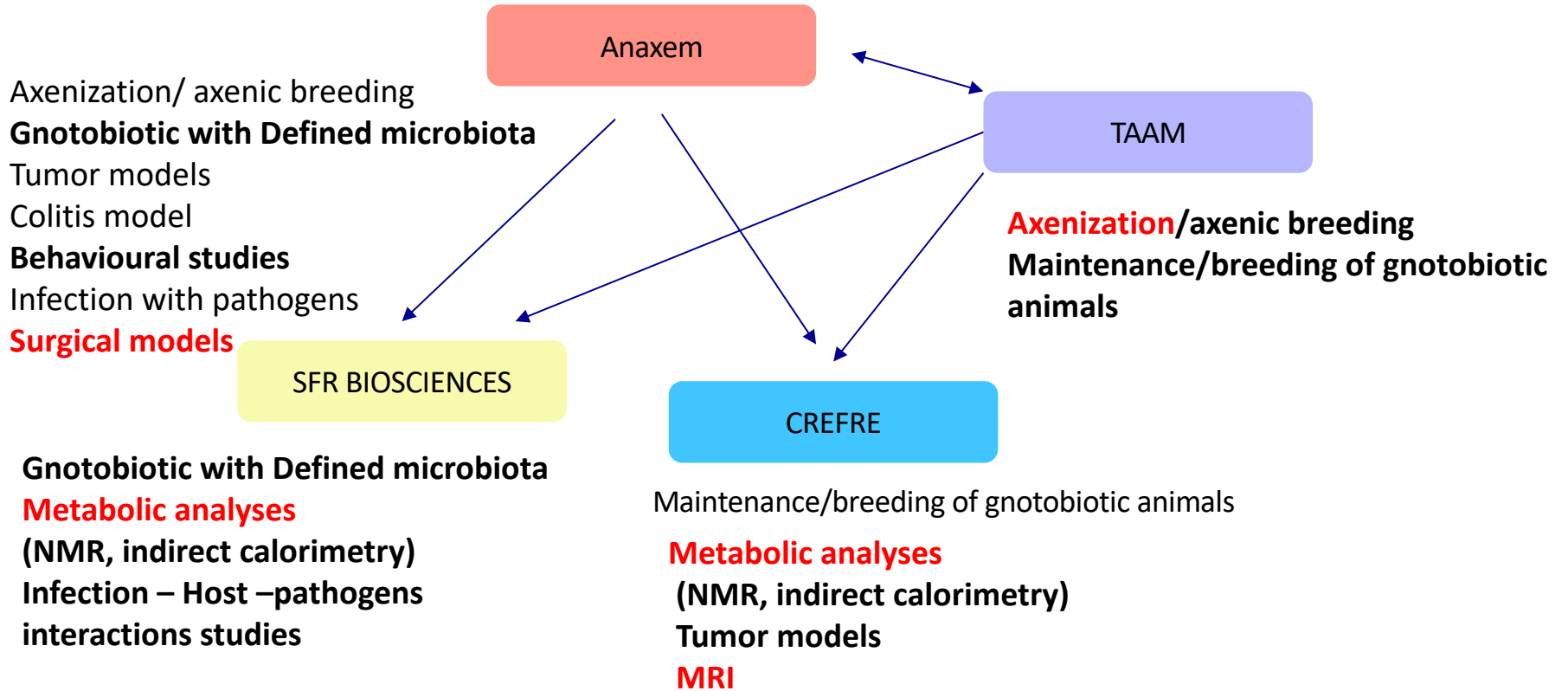
Chirurgie



Transplantation de tumeurs solides ou liquides



Spécificités des plateformes, offres et développements technologiques



Fonctionnement de GnotAnima

Projet de recherche utilisant des animaux axéniques/
gnotobiotiques avant le dépôt du projet



gnotanima@inserm.fr



**Expertise collective avec les 4 partenaires– Conseils- Organisation du déroulé du projet
Devis Offre de service (mono ou multi plateformes)**

Grande fluidité entre les plateformes pour une réalisation optimale
de vos projets de recherche

gnotanima@inserm.fr

Développer une offre de
formation

Produire des
recommandations

A destination des

- zootechniciens
- Chercheurs, techniciens , doctorants



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Inserm INRAE



PROGRAMME
DE RECHERCHE

ALIMENTATION
MICROBIOMES



GOUVERNEMENT

Liberté
Égalité
Fraternité

INRAE Inserm



PROGRAMME
DE RECHERCHE
ALIMENTATION
MICROBIOMES

Programme Prioritaire de Recherche et d'Équipements « Systèmes Alimentaires, Microbiomes et Santé »

Projet ciblé « Cohortes-Microbiomes »

Responsable du projet : Joël Doré

Coordination

Coordinateur



Joël Doré
Patrick Veiga



Co-Coordinateur



La science pour la santé
From science to health

Nadine Cerf-Bensussan
Karine Clément

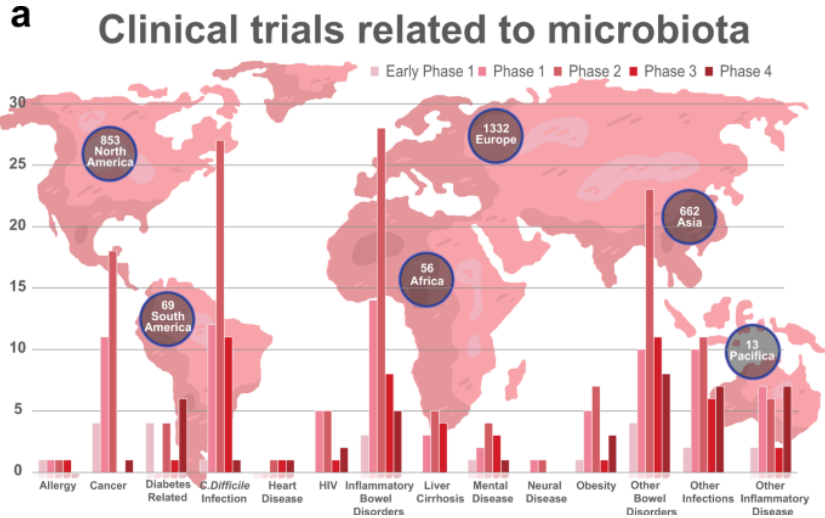


Co-Coordinateur



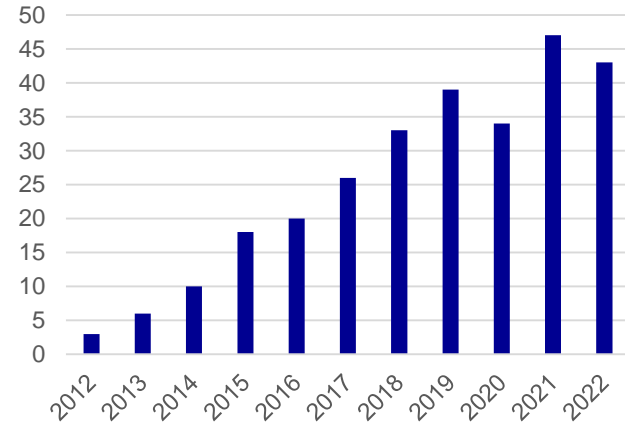
Robert Benamouzig
Harry Sokol





Hou *et al.*, 2022

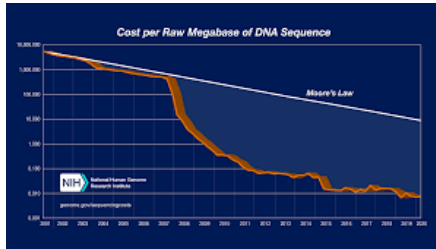
France : x 10 du nombre d'études cliniques intégrant des études de microbiome (source: Clinical trial. Gov)



- Signatures / marqueurs de maladies
- Causes 'microbiennes' de maladies (interventions)
- Nouvelles approches thérapeutiques ou préventives

Des technologies d'analyse de pointe plus robustes et plus accessibles

Métagénomique totale (Whole Genome Shotgun)



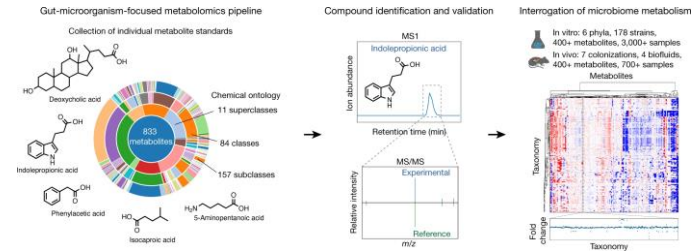
Whole genome sequencing :
2014 : ~1000 euros
2024: ~ 100 euros



Méthodes de références pour
la collecte & l'extraction d'ADN

Metabolomique

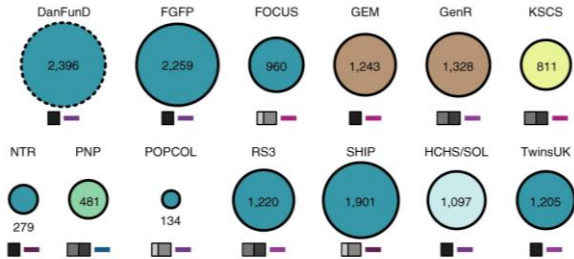
A metabolomics pipeline for the mechanistic interrogation of the gut microbiome



Han, S. *et al.* 2021 Nature

Prolifération de grandes cohortes 'microbiome' en population générale

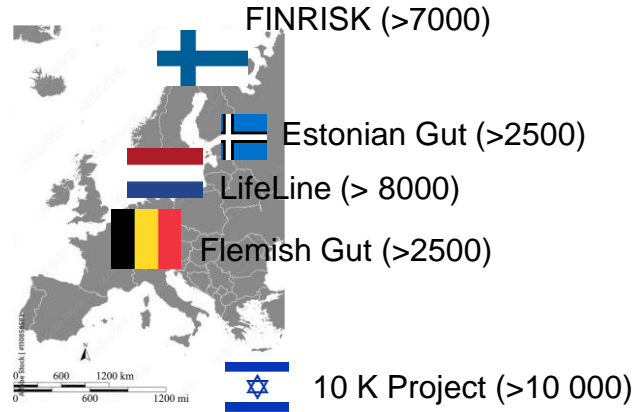
2021



MiBioGen consortium

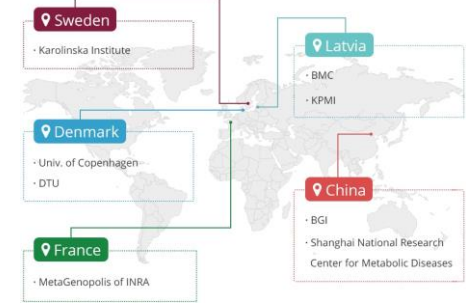
Kurilshikov, A. *et al.*, 2021 Nat Genet

2024



> 2024-2027

Million Microbiomes from Humans Project



=> vers des références (inter)nationales du microbiome intestinal

Inclusion criteria

- >18 y old & live in France (Metropolitan)
- no antibiotic or colonoscopy <3 mo, no gut-related surgery (intestinal resection, stoma)
- Not being under guardianship (curatelle)

Core data



Metagenomics

whole DNA shotgun
(>20M reads, 150nt PE reads).



Health Data

- One self administered questionnaire
- Connection to the National Health Data System (data from public health insurance, medical deaths, hospital data)

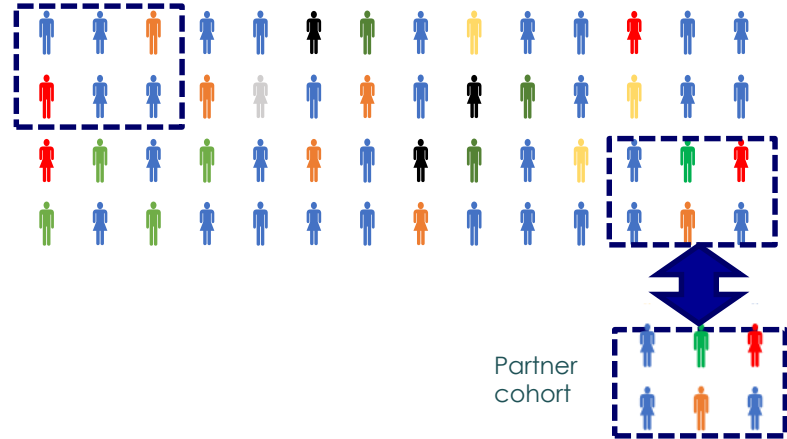


Nutritional Data

- One Self administered questionnaire
 - Dietary profiles (DASH-derived score)
 - Microbiome relevant dietary questions

Ancillary data

Subgroup study
questionnaire,
biological
samples...)



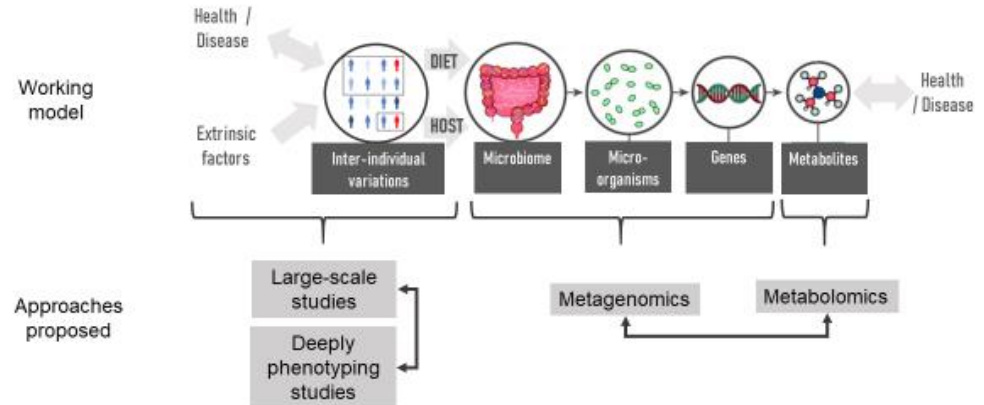
Partner
cohort

Objectif général du PC Cohortes-Microbiomes

Bottlenecks

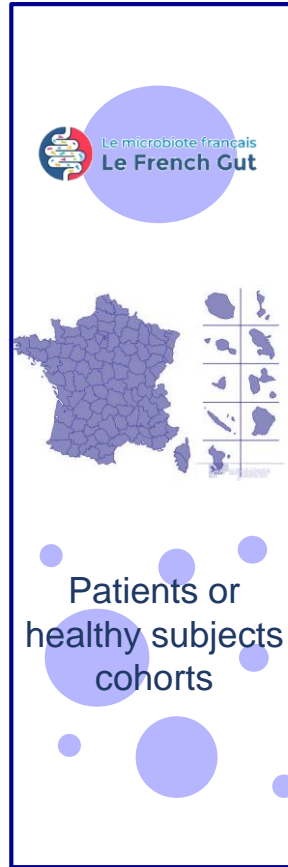
- Use homogeneous and robust methods to ensure data comparability
- Need for functional and strain-level characterization of microbiomes using cutting-edge methods like metabolomics and metagenomics.
- Requirement for high-throughput collection and analytical capacity
- Understand the impact of exposome on gut microbiome
- Move from correlations to causality (interventions) and mechanisms.
- Necessity to characterize the microbiome of underrepresented populations, including children and those from overseas territories, to build exhaustive national references of gut microbiome

Objectif: Accelerate microbiome characterization of healthy individuals and patients in population-scale and clinical studies in France



Objectifs spécifiques du PC Cohortes-Microbiomes

National assets



COHORTES - MICROBIOMES project

Objective 1 (WP1):
Promote high throughput capabilities to build a national gut microbiome reference and to support large-scale microbiome studies.

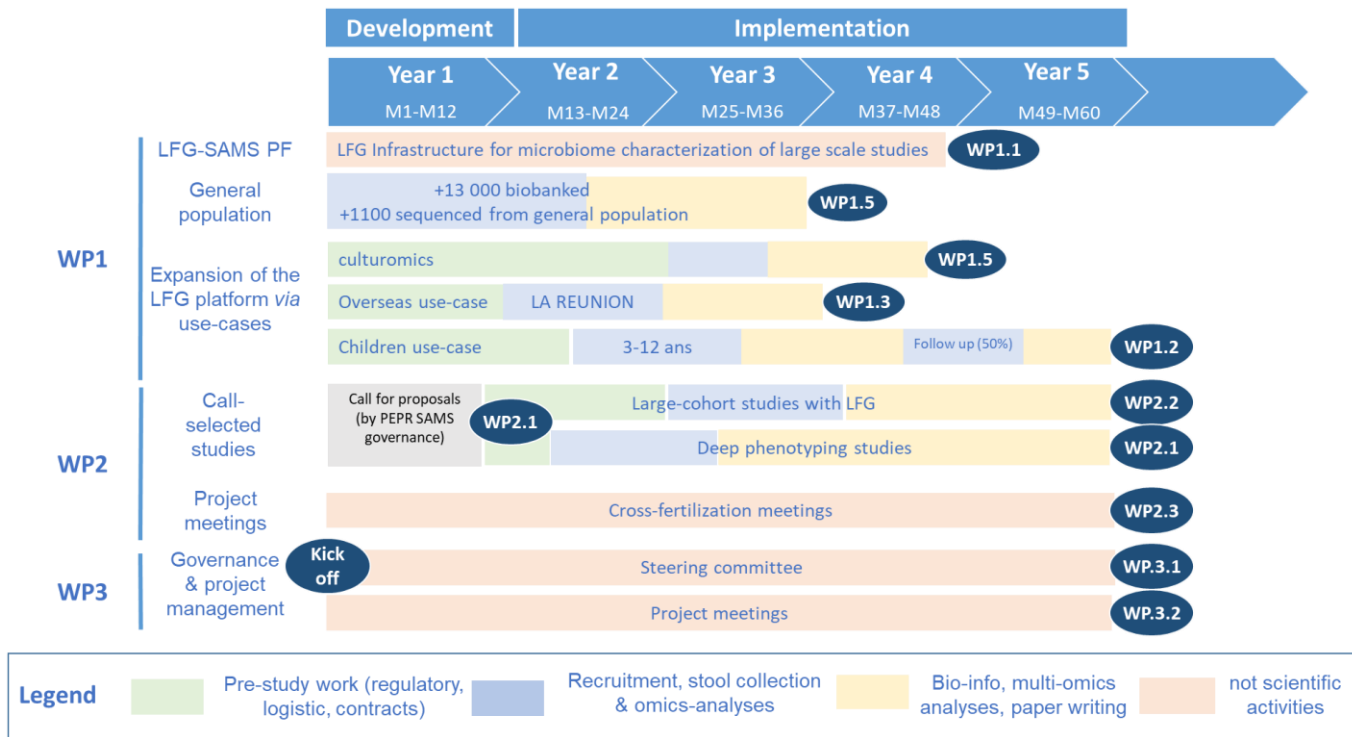
Objective 2 (WP2):
Harness existing patient or population cohorts to accelerate microbiome characterization.

PEPR SAMS
governance

Call for
Proposals

Descriptive &
Eligibility
Criteria for Lol

Gantt chart





PROGRAMME
DE RECHERCHE
ALIMENTATION
MICROBIOMES

Opportunité du projet ciblé: Appel à projets Cohortes Microbiomes

Coordonné par l'Inserm en lien avec la direction du PEPR
SAMS

Contact : equipe@pepr-sams.fr

Appel à projets du PC Cohortes-Microbiomes

Objectifs principaux :

Apporter à des cohortes un soutien financier pour la caractérisation de microbiomes par des analyses métagénomiques principalement métagénomiques et métabolomiques.

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 jeux de données.

Priorité de l'Appel :

Les projets devront être en adéquation avec les axes prioritaires du PEPR SAMS comme par exemple pour identifier des associations entre facteurs environnementaux et l'état de la symbiose microbiome-hôte (axe 1), des mécanismes d'interactions hôte-microbiome (axe 2) ou des biomarqueurs liés au dysfonctionnement du microbiome humain (axe 3).

Appel organisé en deux phases :

Appel à manifestation d'intérêt permettant de vérifier l'éligibilité des cohortes et favoriser la co-construction de projets (les porteurs de projets devront présenter les objectifs et répondre à un questionnaire) ;

Appel à projets dont les projets seront évalués par un comité scientifique international.

Appel à projets du PC Cohortes-Microbiomes

Support Financier: deux possibilités



S'associer au French Gut (nécessitera l'accord de son comité de pilotage) et permettra de bénéficier de la plateforme LFG-SAMS et de ressources analytiques mutualisées

Budget Total: 800 000 Euros

Projet conduit de manière indépendante, associé ou non à une autre cohorte

Budget Total: 2 016 000 Euros

Conditions

- **Durée** : **48 mois** maximum, **Montant** : **300 k€** maximum (frais de gestion compris)
- **2 phases** : Appel à manifestation d'intérêt (étape obligatoire) puis appel à projets

Calendrier provisoire

- Appel à manifestation : 1^{er} semestre 2024
- Appel à projets : automne 2024

Appel à projets du PC Cohortes-Microbiomes

Phase 1 : une lettre d'intention dans les deux cas

- ✓ Mention de l'association ou non à Le French Gut
- ✓ Objectif
- ✓ Autorisations et aspects réglementaires
- ✓ Effectif de la cohorte
- ✓ Données déjà récoltées
- ✓ Si collecte réalisée : conditions de collecte et de stockage
- ✓ Si collecte à réaliser : conditions prévues
- ✓ Type d'analyse(s) prévues

Appel à projets du PC Cohortes-Microbiomes

Phase 2 (sous réserve de modifications) :

1. Projets (hors French Gut)

- ✓ « Projet scientifique classique »
- ✓ Consortium
- ✓ Préciser les types d'analyse pour lesquelles le financement est demandé en expliquant leur intérêt dans le contexte de ce projet
- ✓ Expliciter comment les données déjà existantes et celles qui seront financées par Cohortes-Microbiomes contribueront à lever un verrou (connaissance, innovation)
- ✓ Décrire les analyses et les moyens analytiques prévus
- ✓ Calendrier
- ✓ Impact attendu par rapport aux objectifs de ce Projet Ciblé et du PEPR-SAMS

Appel à projets du PC Cohortes-Microbiomes

Phase 2 :

2. Association au projet LFG comme « cohorte partenaire »

- ✓ Au moins 500 individus
- ✓ Chaque participant signe 2 consentements => Besoin du consentement des participants pour appairer les données entre les deux études. Le plus simple sera des cohortes qui vont collecter ce qui évitera le rappel des individus déjà recruté pour la signature d'un nouveau consentement
- ✓ Utilisera la PF logistique de LFG-SAMS:
 - Recrutement
 - Questionnaires à remplir
 - Réception et utilisation d'un kit de collecte
 - Préparation des échantillons sur une PF unique (et experte) pour maximiser la comparabilité
 - Soutien % au travail réglementaire et analyse des données en interaction avec Cloud4SAMS
- ✓ Les données restent la propriété de chaque promoteur (Promoteur de cohorte + promoteur académique de LFG)
- ✓ Analyse discutée au cas par cas et réalisée dans Cloud4SAMS (bulle sécurisée)
- ✓ Quid des industriels? Embargo défini avec le promoteur de la cohorte.



GOVERNEMENT

*Liberté
Égalité
Fraternité*

INRAE Inserm

MERCI



PROGRAMME
DE RECHERCHE

ALIMENTATION
MICROBIOMES

Questions ?