

Emergence de la résistance bactérienne aux antibiotiques
dans des microbiotes digestifs traités par anticancéreux (projet RAMA)

Projet soumis à financement Ligue comités Bourgogne-Franche-Comté



UMR 6249 – CNRS



UNITÉ DE RECHERCHE EN SANTÉ

UMR 1098 – INSERM



UMR 1231 - INSERM

- Cancers solides → cytotoxiques → ciblent les cellules à développement rapide
- Cellules cancéreuses mais également les bactéries (microbiote digestif ~ 10^{14} bactéries)
- *In vitro*, les cytotoxiques accélèrent l'antibiorésistance des bactéries du microbiote
- Mécanisme : réponse SOS (système de survie des bactéries en réponse à des lésions de leur ADN)
- Risque d'échec thérapeutique si infection
- Projet RAMA : validation chez les patients, dans un modèle *ex vivo*, et chez la souris

WP1 Approche clinique



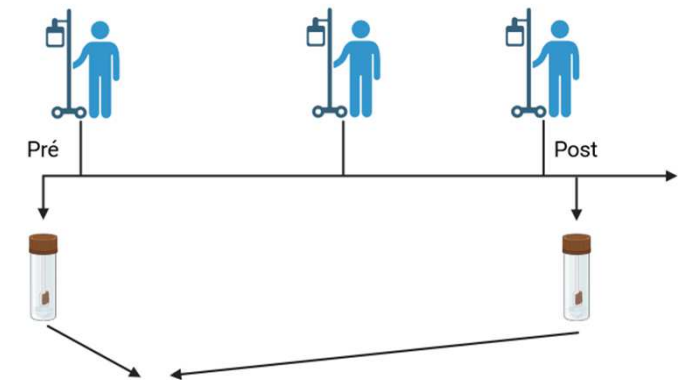
UMR 1231 - INSERM



UNITÉ DE RECHERCHE EN SANTÉ

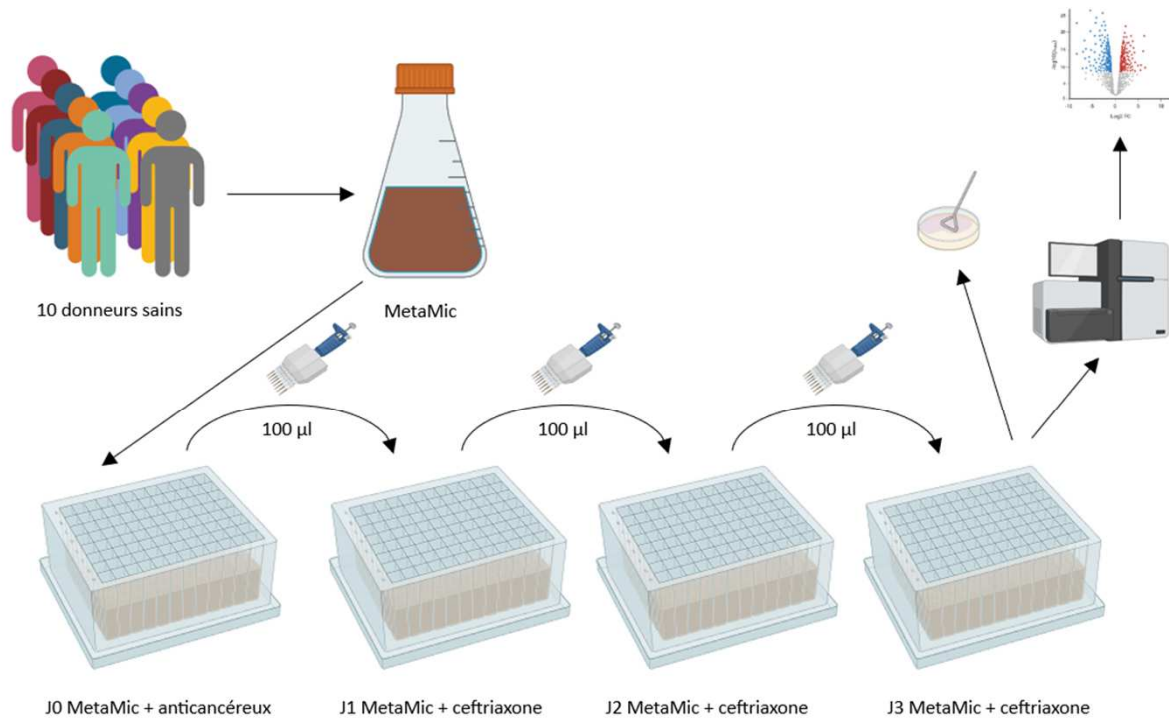
UMR 1098 – INSERM

- **Groupe exposé** : 125 patients recevant des anticancéreux inducteurs de la réponse SOS bactérienne
 - gemcitabine : carcinome urothélial, adénocarcinome pancréatique
 - épirubicine : carcinome mammaire localisé
- **Groupe témoin** : 125 patients recevant des anticancéreux non inducteurs de la réponse SOS bactérienne (sels de platine)
 - cancer du col de l'utérus et de l'endomètre
 - carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures



Présence ou absence d'entérobactéries
résistantes aux céphalosporines de 3^e
génération ou aux fluoroquinolones

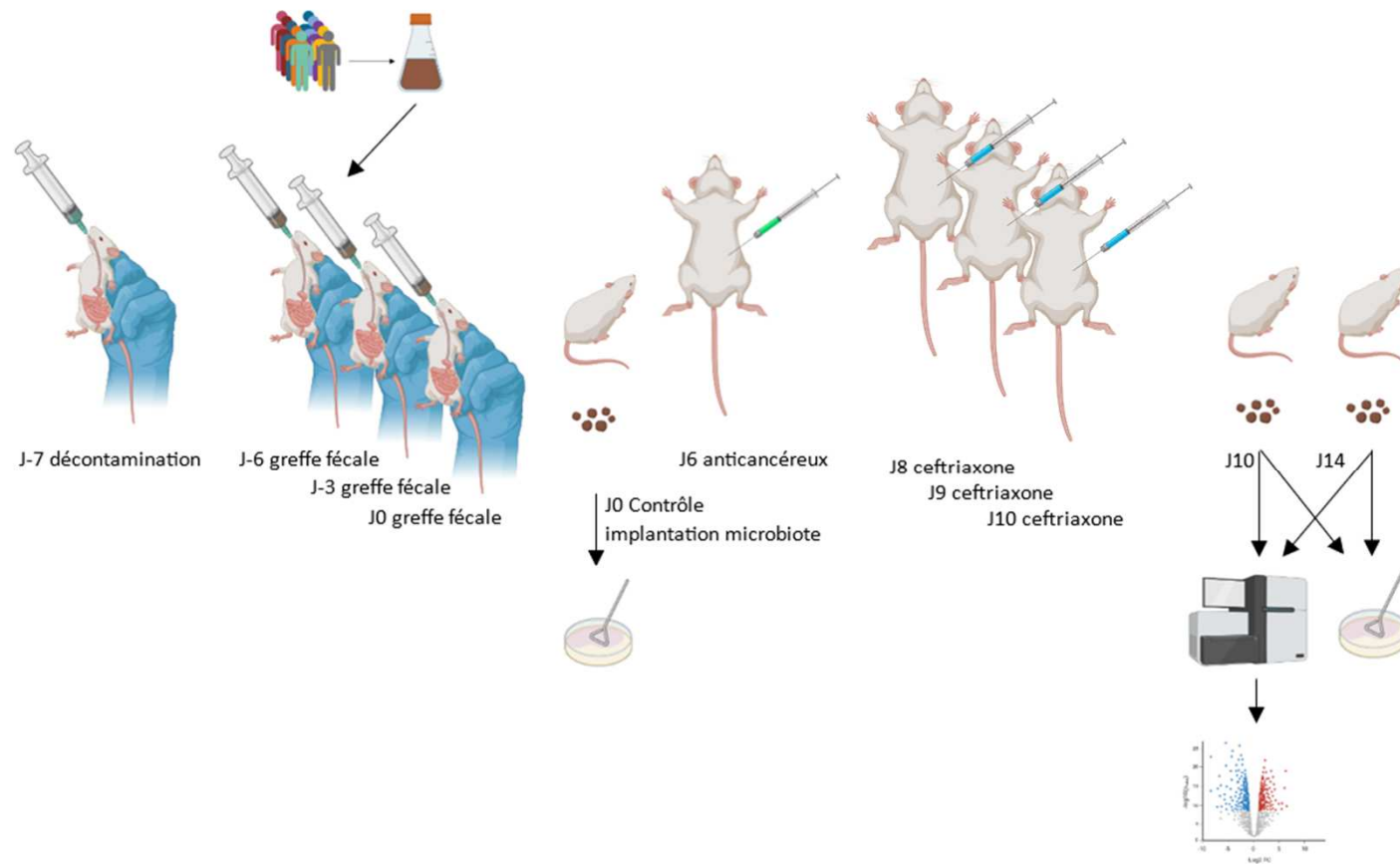
WP2 Modèle *ex-vivo*



Métagénomique 16S (composition bactérienne)
+ Métagénomique complète (fonctions
biologiques) sur 50-60 échantillons

Figure 3. Représentation schématique des expérimentations en modèle *ex-vivo* de microbiote digestif.

WP3 Modèle murin



- 100 souris
- 2 fonds génétiques (BALB/c et Black 6)
- 5 conditions (contrôle, cisplatine, carboplatine, épirubicine, gemcitabine)
- 10 répliquats

Figure 4. Représentation schématique des expérimentations animales.

Faisabilité du projet RAMA

Ressources propres

- 5 mois IRC : contractualisation, éthique	24,9 k€
- 3 mois Bioinformaticien	15,3 k€
- 3 mois Tech : conservation selles	12,7 k€
- 15 mois Master 2	9 k€
- 12 mois PU-PH : coord., analyse, valo.	61,1 k€
- 2 mois Statisticien	20,6 k€

143,6 k€

Plateformes technologiques

- CRB – Filière Microbiologique de Besançon
- Animalerie Centrale de l'UFR Santé
- Plateforme d'Anal. Chromato. et Elémentaires
- Bioinformatique et Big Data au service de la Santé
- (sous-traitance du séquençage)

Planification des tâches

	2024	2025				2026				2027			
	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4	T1	T2	T3	T4
Recrutement post-doc	■												
Finalisation des procédures administratives (CPP)	■	■											
Bibliographie, finalisation protocoles expérimentaux		■	■	■									
WP1 (clinique) - recueil des prélèvements			■	■	■								
WP1 (clinique) - analyse des prélèvements						■	■	■	■				
WP2 (ex vivo)			■	■	■								
WP3 (murin)						■	■	■	■				
Analyse des résultats								■		■	■		
Rapport annuel d'avancement du projet					■				■				■
Ecriture manuscrits pour publication										■	■	■	

Demande de financement

- CHU Besançon
 - Post-doctorant : 3 ans (coût total, 150 k€)
 - Réactifs, animaux, consommables, petit équipement, prestation séquençage (75 k€)
- CGFL
 - ARC/TEC 0,5 ETP 2 ans, 45 k€
- Frais de gestion 5% (13,5 k€)

Perspectives-avancées attendues en cancérologie

- Chimiothérapie, radiothérapie → neutropénie → infections pulmonaires et urinaires à morbidité augmentée si antibiorésistance
- Données RAMA
 - Bon usage des antibiotiques
 - Sélectionner les chimiothérapies les moins inductrices de résistances aux antibiotiques
 - Optimiser les stratégies thérapeutiques

Proposition d'étalement du financement du projet RAMA

Années 2024sept 2025 2026 2027sept
 Tranches 49K€ 104K€ 104K€ 52K€ Total 270K€ -> 300K€

(pour gestion et dépenses non programmées)

Financement recherche

CD BFC en 2023

via CCIRe

Contributions demandées aux CD

	Années 2024sept	2025	2026	2027sept	Total
CD21 120K€(21%)	10K€	20K€	20K€	6K€	56K€
CD25B 50K€(8,8%)	2K€	12K€	12K€	5K€	31K€
CD25M 50K€(8,8%)	2K€	12K€	12K€	5K€	31K€
CD39 50€(8,8%)	2 K€	10K€	10K€	4K€	26K€
CD58 20€(3,5%)	1 K€	1K€	1K€	3K€	6K€
CD70 88 €(15,63%)	5K€	17K€	17K€	7K€	46K€
CD71 131€ (23,2%)	10K€	22K€	22K€	12K€	66K€
CD89 30K€(5,3%)	5K€	3K€	3K€	7K€	18K€
CD90 23,6K€(4,1%)	3K€	7K€	7K€	3K€	20K€
Total CCRIe 562,6 €					
Total	40K€	104K€	104K€	52K€	300K€
Total RAMA 270K€ + 5% frais gestion					