

Cette note a pour but de donner une vue d'ensemble de l'activité de recherche hors cancer en maladies respiratoires à Foch à nos partenaires français et internationaux, dans le but de susciter des opportunités de réseaux et de collaborations. Délibérément consacrée à la pathologie respiratoire complexe et de recours, cette activité est moderne et complète, des aspects mécanistiques les plus fondamentaux aux approches cliniques menant à l'aide à la décision partagée avec le patient, et des approches physiopathologiques classiques aux méthodes innovantes de traitement des grandes bases de données et à l'intelligence artificielle.

Lié par convention à l'Université de Versailles Saint Quentin (UVSQ) – Paris Saclay, l'hôpital Foch est un établissement de santé privé d'intérêt collectif (ESPIC) orienté délibérément vers une activité de recours et de recherche. Sa production scientifique peut être comparée à celle de certains CHU. Son ambition est de se hisser au niveau des grands établissements hospitaliers universitaires Européens. La structuration récente de **RESPIC** qui regroupe les ESPIC ayant une activité de recherche est un levier supplémentaire de développement de la recherche.

Dans ce but, Foch s'est doté d'un **entrepôt de données de santé, d'une « Unité Data » et d'une Unité d'Epidémiologie et Santé publique** (Dr A Vallée) qui lui permettent le développement de projets innovants utilisant les données de ses files actives de recours, avec **de nouvelles approches d'essais cliniques** (in silico, sur de petits effectifs, jumeaux numériques) et d'intelligence artificielle (IA) (deep learning, modélisation, aide à la décision).

En ce qui concerne la pneumologie non carcinologique, notre activité concerne ainsi les formes sévères d'asthme et de BPCO, la mucoviscidose, les atteintes pulmonaires des maladies rares, les fibroses pulmonaires, et la transplantation pulmonaire. Le service de pneumologie est labellisé par plusieurs centres nationaux de référence maladies rares : **Déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH), Hyperéosinophilies (CEREO), Mucoviscidose** ; Il est membre du réseau FCRIN **CRISALIS** concernant l'asthme sévère.

L'activité de recherche est portée à la fois par le service de pneumologie et le service de chirurgie thoracique et est adossée à l'Unité Mixte de Recherche INRAe – UVSQ Paris-Saclay « **Virologie et Immunologie Moléculaire (VIM)** », consacrée à l'immunologie pulmonaire, dont la partie expérimentation animale est à Jouy en Josas **et la partie expérimentation chez l'homme est à Foch (VIM Suresnes)**. Les expérimentations réalisées au sein de VIM Suresnes sont essentiellement réalisées à partir de matériel pulmonaire humain : déchets opératoires de chirurgie thoracique à partir desquels sont isolées des cellules

structurelles (explants de parenchyme, explants de bronches, cellules épithéliales bronchiques) et des cellules immunitaires pulmonaires (macrophages, éosinophiles). Cette ressource quasi unique en France nous permet de mener une recherche au plus près de la physiologie humaine et la comparaison des principales voies d'activation entre des modèles cellulaires d'origine diverse (tissulaire versus médullaire). L'ensemble des équipements nécessaires à la biologie cellulaire et moléculaire sont présents au laboratoire (Cytometre trieur, ELISA, Bioplex, Western Blot, qPCR). La plateforme Exhalomics® portée par Foch et UVSQ Paris-Saclay et localisée à Foch permet le recueil de l'air expiré et l'analyse de l'ensemble des métabolites qu'il contient. Cette nouvelle science « omic », la volatilomique, portée de façon transversale sur nos axes de recherche par le Pr S Grassin-Delyle est particulièrement pertinente pour la pathologie respiratoire, et non invasive.

En tant que membre de l'UVSQ - Paris-Saclay, nos activités de recherche peuvent s'exercer sur l'ensemble des plateformes du **département de Biotechnologie de la Santé** qui offre des compétences technologiques, scientifiques et médicales pour l'exploration de toutes les échelles du vivant, de l'atome à l'animal entier.

Notre **plateforme de recherche clinique**, avec une cheffe de projet et une équipe d'attachés de recherche, offre toutes les techniques d'exploration des maladies pulmonaires: exploration fonctionnelle, tomodensitométrie et IRM, biologie, expectoration induite, tests allergologiques, endoscopie et lavages broncho-alvéolaires. La direction de la recherche clinique assure le suivi des bonnes règles et l'obtention des autorisations réglementaires.

Notre activité de recherche est essentiellement orientée sur la **médecine de précision des maladies respiratoires et l'identification des caractéristiques traitables dans ces maladies**. Elle s'articule en 3 axes: Transplantation, Atteintes respiratoires des maladies rares / immunodépression héréditaire et acquise, Bronchopathies chroniques.

1- TRANSPLANTATION PULMONAIRE (PI PR A ROUX, PR E SAGE, PR O BRUGIÈRE)

Avec 80 transplantations pulmonaires par an (sur 400 en France, tous centres confondus), Foch est le premier centre français de transplantation pulmonaire. Historiquement centré sur la greffe des patients porteurs de mucoviscidose, le centre s'est réorienté sur les fibroses pulmonaires et la BPCO. L'activité de recherche porte sur la détection de facteurs et de biomarqueurs capables de prédire la dysfonction chronique du greffon (DCG) et d'identifier des cibles thérapeutiques. Plusieurs approches sont développées dans ce cadre :

- Une approche expérimentale portée avec le service de chirurgie thoracique (Pr E Sage) portant sur **l'analyse des événements immunologiques précoces** grâce à l'expertise de Foch concernant le reconditionnement ex vivo des greffons. Cette technique offre la possibilité d'un accès à **l'organe ventilé et perfusé** avant la transplantation et la possibilité d'administration de médicaments in situ en pré-greffe. La technique est utilisée en routine en transplantation humaine mais connaît un pendant expérimental chez le porc avec notamment des expériences de « circulation croisée » avec perfusion du poumon isolé par le sang du porc potentiellement receveur, ce qui permet l'exploration approfondie des événements initiaux **de la rencontre allogénique**. Il est maintenant acquis que les événements de cette première rencontre sont prédictifs de la survenue de la DCG. Ce travail est mené conjointement avec les chercheurs INRAE de l'équipe **V2I** de l'UMR VIM.

- Une approche fondée sur le recueil prospectif des données de santé grâce à des cohortes mono- et multicentriques adossées à des biocollections très larges permettant la recherche de biomarqueurs prédictifs au travers de criblages « omiques » multiples, et la détection grâce à l'IA de clusters et de trajectoires associés à la survie avec ou sans DCG. Le but de cette activité portée conjointement avec l'équipe **« Multidimensional Approach in Organ Transplantation »** du « Paris Cardiovascular Research Center », Inserm U970 et Université Paris Cité est la proposition d'outils d'aide à la décision permettant

3- CIBLAGE DE L'INFLAMMATION T2 DANS LES MALADIES BRONCHIQUES (PI PR A MAGNAN, PR C TCHERAKIAN)

Concernant l'asthme sévère, le service membre du réseau CRISALIS participe aux essais de phase 2 et 3 concernant les traitements dirigés contre l'activation T2. Il participe à la cohorte nationale **RAMSES**. Concernant la **BPCO**, l'activité du service est orientée sur les formes sévères compte tenu de l'activité de greffe. Cela a permis le développement des traitements endoscopiques, et la participation aux essais de phase 2 et 3 ciblant aussi l'inflammation T2 (Pr O Brugière). De façon plus translationnelle, notre activité de recherche est orientée sur la **recherche de biomarqueurs et de caractéristiques traitables des pathologies bronchiques sévères** :

Notre recrutement nous place de façon originale au cœur de la pathologie bronchique rare et sévère : Asthme, BPCO, bronchiolites et dilatations des bronches dues aux déficits immunitaires, mucoviscidose, et dysfonction chronique obstructive du greffon pulmonaire. Cela nous permet de considérer ensemble ces pathologies pour identifier les différences et les caractéristiques communes. Un **focus particulier est mis sur l'inflammation T2 et l'éosinophilie**, d'une part parce qu'il s'agit d'une caractéristique traitable partagée entre toutes ces maladies, mais aussi parce que la présence à Foch du **CEREO** met à notre disposition une expertise supplémentaire. Nous avons également au laboratoire les possibilités d'étude ex vivo des autres populations cellulaires bronchiques : macrophages, neutrophiles, lymphocytes, cellules épithéliales et cellules musculaires. Pour faciliter l'étude de ces populations cellulaires chez l'homme, la technique d'expectoration induite permet un diagnostic inflammatoire précis des maladies bronchiques et offre des possibilités multiples en étant non invasive.

C'est ainsi que le **projet ROAD** (Reassessment Of Airways Diseases) propose, à partir de nos cohortes et de notre entrepôt de données, une approche multi-omique non biaisée des pathologies bronchiques sévères. Les données de l'immunome (Foch et INRAE), du microbiote (INRAE), du volatilome (Foch), du transcriptome (Inserm), de l'imagerie avec spirométrie 3D par RMN (Foch et CEA), et de l'exposome (Inserm) sont analysées par une approche de deep-learning permettant une classification des maladies bronchiques en fonction de leurs caractéristiques prédictives de sévérité ou traitables, avec un focus particulier sur l'inflammation T2 et l'éosinophilie.

d'adapter la prise en charge des transplantés pour éviter ou traiter précocement la DCG.

- Une approche basée sur l'étude des mécanismes physiopathologiques de la bronchiolite oblitérante, principal phénotype de DCG, incluant la voie du checkpoint immunitaire HLA-G, impliqué dans les mécanismes de tolérance, et celle de l'immunité muqueuse bronchique (collaboration avec le laboratoire d'immunologie de la transplantation, CEA/DRF/**U976** HIPI Hôpital Saint-Louis)

2- ATTEINTES PULMONAIRES DES MALADIES PULMONAIRES RARES / IMMUNODÉPRESSION HÉRÉDITAIRE ET ACQUISE (PI PR H SALVATOR, PR P DEVILLIER)

Le service est reconnu historiquement pour son expertise concernant les atteintes respiratoires des déficits immunitaires héréditaires ou acquis, des maladies hématologiques et des complications de l'allogreffe de moelle osseuse. Cette expertise (Pr H Salvator, Dr E Catherinot) lui a permis de développer une approche immunopathologique de ces maladies au laboratoire. Celle-ci est centrée sur l'activation des **macrophages pulmonaires humains**, le rôle du GM-CSF, et les voies de signalisation impliquées. Des études immuno-pharmacologiques ont pour but d'étudier des stratégies de modulation d'activation des macrophages : i) en lien avec les conséquences de l'obésité (effet des adipokines, cytokines du tissu adipeux sur la polarisation des macrophages), ii) en lien avec l'immunodépression acquise (effet des inhibiteurs de la voie d'activation du GM-CSF : anticorps bloquants, ruxolitinib), iii) en lien avec la transplantation pulmonaire (comparaison des différentes stratégies de modulation des macrophages pulmonaires pour l'optimisation des résultats précoces de la transplantation pulmonaire, modèles in vitro et porcin). Plus récemment, un intérêt particulier a été porté sur le déficit héréditaire en STAT3 (Syndrome de Job – Buckley), ses conséquences sur l'épithélium respiratoire et la réponse des patients au Dupilumab. Une autre approche concerne l'intérêt du blocage de TSLP dans la bronchopathie chronique des allogreffés de cellules souches hématopoïétiques.