

Clinique Universitaire des Bronches (CUB)

1. Contexte et objectifs de la CUB

Comme le rappelle la Cour des Comptes dans son rapport de mai 2024 intitulé « La santé respiratoire : un enjeu de « santé environnement » insuffisamment pris en considération », l'asthme et la BPCO sont parmi les plus fréquentes des pathologies chroniques, avec respectivement 4 et 3,5 millions de personnes atteintes en France. Outre l'asthme et la BPCO, des maladies bronchiques plus rares mais souvent plus sévères telles que les bronchiolites et bronchectasies, souvent en rapport elles-mêmes avec des déficits immunitaires (complications de greffes de cellules souche hématopoïétiques, de transplantations pulmonaires, de déficits immunitaires...) répondent aux mêmes préoccupations en évoluant par poussées appelées exacerbations, souvent d'origine infectieuse mais aussi déclenchées ou aggravées par les polluants atmosphériques et les allergènes. Il en est de même de la mucoviscidose, qui dans l'ère post modulateurs de CFTR, se manifeste comme une nouvelle maladie bronchique chronique à découvrir.

L'augmentation de la morbidité de ces maladies bronchiques chroniques (MBC) est attendue dans les années qui viennent, au gré du dérèglement climatique et du vieillissement de la population. En effet le dérèglement climatique va favoriser la multiplication des exacerbations de ces maladies, au travers des épisodes de pollution par l'ozone et les particules fines et de l'irruption de maladies infectieuses émergentes virales ou bactériennes, dont la cible est principalement respiratoire. L'âge et la présence de comorbidités telles que l'obésité ou les maladies cardio-vasculaires sont par ailleurs des facteurs aggravant le risque d'infection sévère, de sorte que le vieillissement de la population apparaît comme une cause supplémentaire d'exacerbation infectieuse. Cet impact du vieillissement sur le risque infectieux respiratoire est apparu clairement avec la COVID. Il se confirme avec plus de 270 000 hospitalisations par an en Europe chez les plus de 60 ans, en lien avec une infection respiratoire à VRS. Chez ces patients la présence d'une MBC est un facteur de risque majeur d'hospitalisation. Dans ce contexte, une augmentation des épisodes d'exacerbations des MBC, d'origine infectieuse ou non, induisant des épisodes plus ou moins graves avec des hospitalisations y compris en réanimation, est attendue.

C'est ainsi que ces maladies doivent désormais être considérées non seulement pour elles-mêmes mais aussi comme des marqueurs de vulnérabilité de l'appareil respiratoire. Autrement dit, prendre en charge ces maladies aujourd'hui, c'est non seulement diminuer les symptômes du quotidien mais c'est, en corrigeant la vulnérabilité pulmonaire, permettre à ces malades de traverser les crises sanitaires le mieux possible, sans exacerbation ou au moins sans hospitalisation. Récemment, la Région Ile de France a considéré la vulnérabilité pulmonaire comme une Question d'intérêt Majeur au travers d'un appel d'offre de recherche dont l'Hôpital Foch a été lauréat.

Le diagnostic et la prise en charge des MBC relève de spécificités entité par entité, mais présentent aussi de nombreuses similarités. En particulier ces maladies sont explorées par le même cortège d'examen complémentaires. De plus les mêmes classes de médicaments (bronchodilatateurs, corticoïdes, antibiotiques) sont utilisées pour tous ces patients à différentes étapes de leur évolution. Enfin, la littérature montre que ces pathologies partagent des caractéristiques biologiques traitables, mais qui ne sont pas présentes chez tous les individus d'une même entité. Il en est ainsi par exemple de la présence dans les bronches de polynucléaires éosinophiles, qui rendent ces maladies sensibles aux corticoïdes et aux anticorps monoclonaux ciblant l'inflammation dite de type 2 ou T2.

Ainsi, il nous paraît pertinent, dans le but d'optimiser la prise en charge des MBC en la centrant sur les caractéristiques traitables indépendamment de la pathologie sous-jacente, de proposer un centre expert, avec un parcours de diagnostic et de prise en charge dédié, permettant la constitution de cohortes prospectives et de former les professionnels de santé, médicaux et non médicaux, à raisonner sur ces maladies de façon globale et sans à priori. Le but ultime de cette Clinique Universitaire des Bronches (CUB) est de combattre la vulnérabilité pulmonaire et ainsi prévenir exacerbations et déclin de la fonction respiratoire dans une approche trans-nosologique et personnalisée, centrée sur les caractéristiques traitables.

2. Organisation et parcours patient

L'organisation et l'histoire du service de pneumologie de Foch le met dans une situation particulièrement favorable pour une proposition telle que la CUB. En effet, le service est bien identifié comme un centre expert de chacune des maladies bronchiques chroniques, et peut se positionner comme centre expert de cet ensemble.

- Asthme sévère : intégré dans le réseau FCRIN CRISALIS, le service participe à de nombreux essais, et à la cohorte RAMSES. De plus il collabore activement au Centre de Référence des Hyperéosinophilies rares (CEREO). (A Magnan, C Tcherakian)
- BPCO sévère : centre de transplantation pulmonaire, le service a développé les traitements endoscopiques innovants de la BPCO. (O Brugière)
- Déficiences immunitaires et greffe de cellules souches hématopoïétiques : le service est centre de compétence du Centre de Référence des Déficiences Immunitaires Héritaires (CEREDIH) pour les atteintes pulmonaires de l'adulte. (H Salvator, E Catherinot)
- Transplantation pulmonaire : le service est le plus important centre français avec 80 greffes par an (A Roux, C Picard, L Beaumont))
- Mucoviscidose : Le service est centre constitutif du centre national de référence (D Grenet, S de Miranda, S Colin de Verdière)

Par ailleurs deux développements actuels du service représentent des opportunités pour la CUB :

- Le développement de l'allergologie qui complète les possibilités d'exploration des MBC et offre la possibilité du traitement spécifique de l'allergie en tant que caractéristique traitable par immunothérapie spécifique.
- L'ouverture d'un Hôpital de Jour (HDJ) offrant la possibilité d'organiser le parcours de soins dédié de la CUB.

Ainsi l'activité de soins de la CUB est intégrée au service de pneumologie de Foch, à la fois au niveau des consultations, de l'HDJ et de l'unité d'hospitalisation. Il s'agit de définir une nouvelle filière de soins « CUB » qui complète et rassemble les filières existantes d'asthme, BPCO, déficiences immunitaires (avec DDB ou bronchiolite oblitérante), transplantation pulmonaire (dysfonction chronique obstructive) et mucoviscidose.

Le parcours de soins comprend au minimum au cours d'une consultation puis d'un bilan en HDJ

une saisie homogène des données cliniques dans un CRF dédié automatiquement généré lors d'une consultation habituelle (consultation digitale), un hémogramme, une EFR complète (spirométrie, plethysmographie, réversibilité, NO expiré), des tests allergologiques et un scanner thoracique. Selon la nécessité d'un diagnostic inflammatoire précis ou pour des besoins de recherche, une expectoration induite sera proposée dans ce parcours.

Au cours de son bilan, le patient « CUB » rencontre systématiquement l'IPA « CUB » qui pourra le suivre en lien avec son médecin référent, une infirmière d'éducation thérapeutique, et une infirmière ou technicienne de recherche qui pourra le cas échéant lui proposer un protocole de recherche. Une prise en charge spécifique concernant le tabagisme sera proposée aux fumeurs.

La saisie homogène et standardisée des données permet de générer un document partageable notamment au cours des réunions de concertations « CUB » (RC-CUB) qui remplacent les RC-Asthme et permettent de définir collectivement une stratégie thérapeutique et de suivi.

A l'issue de ces explorations, le patient est revu en externe pour une stratégie thérapeutique personnalisée « CUB » centrée sur les caractéristiques traitables figurant dans le CRF dédié, après discussion éventuelle en RC-CUB.

Les événements intercurrents et notamment les exacerbations sont décrits ainsi que leur prise en charge. Il en est de même des consultations de suivi.

3. Recherche

Le service de pneumologie est un service hospitalo-universitaire avec une activité de recherche forte et croissante, à la fois clinique et translationnelle. Il est adossé à l'UVSQ notamment avec la présence de 3 PUPH et de 3 chefs de clinique, et à l'INRAe au travers de l'UMR VIM et de l'équipe V2I dont l'antenne translationnelle VIM Suresnes est sur le site de Foch. Participent à cette recherche deux PUPH de pharmacologie rattachés à FOCH et à VIM-Suresnes. Une demande de labellisation par l'Inserm de cette unité est en cours.

En mettant en place un parcours de soins homogène et standardisé au cours duquel les données saisies sont structurées, une cohorte prospective « CUB » minimale sera constituée. Cette base de données « CUB » pourra servir les projets de recherche divers.

- a. Cette base de données issue du parcours de soins « CUB » facilitera le criblage et l'inclusion dans :
 - Les cohortes nationales telles que RAMSES pour l'asthme sévère
 - Les essais thérapeutiques à promotion industrielle : RockAspire (Bronchiolite oblitérante post-TxP)
 - Les essais thérapeutiques à promotion Foch comme par exemple ImmunoBOS, qui porte sur le traitement par Tezepelumab des patients porteurs maladie bronchique chronique post bronchiolite oblitérante sur GVH pulmonaire.
 - Les travaux de recherche translationnelle et les essais menés dans le réseau F-CRIN CRISALIS
 - Essai thérapeutique adossé à un PHRC : InfinitixBOS (Nintedanib vs placebo)
 - b. Par ailleurs la CUB est adossée aux projets de recherche existant pour chaque entité et aux projets de recherche translationnelle conduits avec VIM-Suresnes :
 - BabyROAD (étude préliminaire de ROAD (Reassessment Of Airways Diseases, rebaptisé MOSAIC))
 - MOSAIC (Multi-Omic and multi-source identification of Shared treatable traits within Airways Chronic diseases), qui propose une étude holistique des MCB avec des explorations très larges des patients incluant spirométrie par IRM, étude de l'exposome, du microbiome bronchique et digestif, du transcriptome et de de l'expectoration induite, du volatilome (plateforme Exhalomics®), et des cellules et médiateurs immunologiques du sang et de l'expectoration induite. Cette étude est actuellement soumise pour demande de financement à l'appel à projets « Health Impact » de l'Inserm. Cette étude est partiellement financée par la Question d'Intérêt Majeur « Vulnérabilité pulmonaire » de la Région Ile de France.
 - Les recherches en cours sur la mesure des composés organiques volatils exhalés (VOC) dans l'asthme, la BPCO, la mucoviscidose et la transplantation pulmonaire grâce à la plateforme exhalomics® de FOCH UVSQ.
 - Les études portant sur le dysfonctionnement chronique du greffon pulmonaire: Notamment le service participe pour la transplantation pulmonaire au projet Européen V|LF-Spiro3D piloté par le CEA avec la volonté de développer la spirométrie par IRM 3D dans l'ensemble des pathologies bronchiques.
 - c. La base de données CUB représente le socle de futures études utilisant toutes les ressources de VIM- Suresnes incluant les techniques d'étude des cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, éosinophiles...) et épithéliales.
 - d. La base de données CUB sera également le socle de recherches sur données soit sur l'ensemble des MBC soit sur les entités ou clusters d'intérêt.
 - e. L'approche trans-nosologique centrée sur les caractéristiques traitables permettra de conduire des études transversales sur l'ensemble des MBC ciblées sur les caractéristiques traitables identifiées.
- #### 4. Enseignement et formation
- La création de la CUB correspond à l'introduction de nouveaux concepts qui auront un impact sur la pratique médicale et un impact sociétal. Ces concepts et cette approche devront être transmis aux plus jeunes mais aussi aux pneumologues, aux médecins généralistes, aux pharmaciens et aux autres professionnels de santé intéressés aux MBC. De plus les patients devront s'en emparer et mesurer l'intérêt qu'il y a à développer des prises en charge allant droit aux caractéristiques traitables.
- En tant que service hospitalo-universitaire recevant des étudiants de deuxième et troisième cycle, le service a vocation à former les étudiants à ses thématiques d'excellence.
- Au-delà, la CUB sera le lieu original et unique en Europe, capable de former les étudiants en santé (futurs médecins mais aussi scientifiques (M2) et paramédicaux (élèves IDE mais aussi thèses en sciences infirmières et sciences de la rééducation) à l'approche trans-nosologique proposée et à la démarche de médecine personnalisée qui en découle.
- Au travers des RC-CUB proposées aux pneumologues correspondants de Foch, la diffusion du concept sera proposée.
- Une animation scientifique et didactique dédiée sera proposée :
- Journée de formation annuelle destinée aux médecins généralistes correspondant du service
 - Proposition de sessions dédiées dans les congrès nationaux et internationaux de pneumologie
 - Proposition de webinaires
 - Organisation de séminaires internes et externes labellisés CUB
 - Réflexion sur l'opportunité d'un DU de « bronchologie ».

5. Partenariats

La création de la CUB va immanquablement être un facteur d'attractivité pour les industriels du médicament et de la donnée de santé, avec la possibilité d'expérimenter des thérapeutiques et des prises en charge et d'enrichir / exploiter les données.

1. Laboratoires Pharmaceutiques

Les grandes entreprises du médicament intéressées à la pathologie bronchique chronique sont AstraZeneca, Sanofi, et GSK qui développent des anticorps monoclonaux mais aussi Chiesi. (Biotest, Grifols (futur développement S-IgA Inhalés/et poursuite A1AT) La CUB pourra travailler avec ces entreprises pour conceptualiser des essais trans-nosologiques centrés sur les caractéristiques traitables.

2. Entreprises du domaine de l'Intelligence Artificielle et des données de santé

a. LIFEN

Un partenariat existe déjà avec LIFEN sur la thématique du cancer bronchique pour développer des bases de données larges en vie réelle. Des discussions sont déjà en cours pour une approche CUB permettant de démultiplier les sources de données disponibles.

b. Biosency

Cette société impliquée dans la télésurveillance des patients insuffisants respiratoires chroniques a développé une technologie permettant de prédire les exacerbations de BPCO et un partenariat est en cours de construction avec Foch pour tester ce dispositif sur l'asthme.

3. Médecine et pharmacie de ville

Au travers des RC-CUB en visioconférence les pneumologues de ville pourront confronter leurs cas de pathologies bronchiques complexes dans le but de décider d'approches ciblées au cas par cas. La visibilité de l'approche originale de la CUB renforcera les liens avec ces praticiens.

Auprès des médecins généralistes, des actions de formation seront proposées spécifiquement sur les caractéristiques traitables et leur intérêt.

Des actions auprès des pharmaciens d'officine seront aussi envisagées, à la suite des travaux déjà en cours concernant leurs connaissances et leur gestion de l'asthme (programme Phlare).

4. IHU Prometeus

L'Institut Hospitalo-Universitaire Prometeus promu par l'Université Paris-Saclay labellisé en 2024 est centré sur le sepsis. Nous souhaitons développer un partenariat fort en étant le service de pneumologie correspondant, au

travers de la prévention des infections respiratoires et donc d'une partie des sepsis sévères.

Un lien naturel sera effectué grâce à la plateforme exhalomics® intégrée au service et déjà impliquée auprès de l'IHU par la mesure de composés organiques volatils présents dans l'air expiré des patients atteints de sepsis.

5. Patients

Le service de Pneumologie est déjà très centré sur le patient avec des programmes d'éducation thérapeutique, labellisés par l'ARS, dans l'asthme, la BPCO et la Mucoviscidose. Il a été instauré des journées dédiées aux patients (par exemple la journée annuelle AsthmaFoch dans l'asthme, destinée aux patients et aidants).

Les associations de patients sont centrées sur les entités nosologiques classiques : Asthme, BPCO, mucoviscidose. Le rôle de la CUB sera de les faire communiquer et partager leurs intérêts communs.

La culture des caractéristiques traitables partagées devra être transmise. Nous serons pour cela aidés par la participation de patients experts formés à l'Université des Patients.

6. Autres équipes cliniques et de recherche

Au travers du projet MOSAIC, plusieurs équipes Inserm et INRAE intéressées par les biomarqueurs et les cibles thérapeutiques (CRT2I, MICALIS) par l'exposome (UMR I018), ou par les techniques innovantes d'imagerie (Biomaps, CEA) sont associées à notre équipe. De même, des liens importants existent avec l'unité Heka Inserm/Inria qui développe de nouvelles méthodes d'essais cliniques et sont spécialisés sur l'analyse des grandes bases de données grâce à des outils d'intelligence artificielle.

Concernant les équipes cliniques, des liens solides existent sur la thématique de MOSAIC avec les services de pneumologie de Bichat (Camille Taillé), Cochin (Nicolas Roche), et Bicêtre (M Humbert).

La structuration claire de la CUB permettra de renforcer et développer ces collaborations scientifiques et cliniques.

Conclusion

La CUB sera un centre expert unique en Europe réunissant les forces nécessaires à la prise en charge optimale des maladies bronchiques chroniques. Elle fera école et permettra d'élaborer, tester et proposer des pratiques personnalisées fondées sur les caractéristiques traitables. Ainsi, elle suscitera la création de structures équivalentes en France et en Europe capables de travailler en réseau.