

**Dossier de candidature du programme
French collaborative TRANSdisCiplinary, transversal
aND translational research consortium to tackle
chronic Inflammatory Diseases:
Acronyme : **TRANSCEND-ID****

Proposal coordinators:
Anthony BUISSON, Nadine CERF-BENSUSSAN and Luc MOUTHON

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques (MIC) (> 10 % de la population française) sont responsables d'importants handicaps fonctionnels et altération de la qualité de vie, et pèsent lourdement sur les dépenses de santé en France. Pour franchir un nouveau cap dans la compréhension et le traitement des MIC, TRANSCEND-ID propose une vision transformante de la prise en charge des MIC basée sur une stratification moléculaire fondée sur les mécanismes pathogéniques permettant de guider et personnaliser les traitements de manière ciblée pour en augmenter l'efficacité. Bien que ce concept soit étayé scientifiquement par le fait que la réponse aux traitements ciblant un mécanisme donné soit variable pour une MIC donnée alors même que des MIC distinctes répondent très bien à un même traitement ciblé, il n'a pas pu être validé à ce jour. Seul un programme unique comme TRANSCEND-ID, associant une dimension nationale (coordination, structuration et implication de l'ensemble des forces vives de l'ensemble du territoire), une approche translationnelle (incluant des volets de recherche clinique et fondamentale) et trans-pathologie (incluant et comparant les principales MIC), pourra atteindre cet objectif, se singularisant des autres initiatives françaises ou internationales. Via une gouvernance simple et efficiente, favorisant la transversalité et les échanges entre équipes, TRANSCEND-ID est organisé sur une période de 5 ans en 4 axes de recherche supportés par 5 projets structurants (PS) se nourrissant les uns les autres dans le cadre d'une trajectoire définie. L'axe épidémiologique (axe 1) visera à identifier les facteurs environnementaux prédisposants et/ou aggravants des MIC qui pourront être des leviers de prévention. L'axe physiopathogénique (axe 2) s'attachera à cerner les acteurs cellulaires et/ou les voies de signalisation impliquées dans l'initiation des MIC, leur perpétuation, et leur évolution vers la résistance aux traitements et la destruction d'organe, ce qui permettra une stratification moléculaire des patients atteints de MIC. En s'appuyant sur ces résultats, l'axe 3 visera à identifier et valider des biomarqueurs pronostiques ou prédictifs de la réponse aux traitements ciblés permettant de personnaliser la prise en charge. Enfin, nous testerons ou validerons ces stratégies thérapeutiques personnalisées dans l'axe 4. Dans une vision pragmatique, la trajectoire du programme TRANSCEND-ID a été construite en s'appuyant sur l'existant (données scientifiques et infrastructures de recherche) afin d'être complémentaire et non redondante, et sera guidée par une ossature de PS incluant un *master observational trial*, incluant plus de 1000 patients atteints de MIC à un stade précoce permettant la mise à disposition de la communauté d'échantillons biologiques et tissulaires prélevés de manière longitudinale dans une cohorte trans-pathologie (PS1), l'organisation d'un guichet unique permettant, via la coordination des réseaux de plateformes existantes, la réalisation d'analyses multi-omiques innovantes standardisées (PS2) sélectionnées pour générer les données nécessaires à la stratification moléculaire des patients, en s'appuyant sur une structuration nationale des approches bio-informatiques (PS3), complétées par des approches de modélisations mathématiques et d'intelligence artificielle (PS4), existantes ou développées au cours du programme afin de proposer biomarqueurs et cibles thérapeutiques qui pourront être testées et validées à l'aide de nouveaux modèles expérimentaux innovants (PS5). A travers cet effort collaboratif national sans précédent, nous avons l'ambition de faire entrer les MIC dans l'ère de la médecine de précision et de créer un écosystème national favorisant l'innovation via le développement de dispositifs médicaux ou de thérapies innovantes à travers des partenariats public-privé afin de changer radicalement la vie des patients et l'impact des MIC sur le système de santé.

Key performance indicators (KPI) à l'issue du programme

1. Mise à disposition de la communauté d'échantillons biologiques et tissulaires prélevés de manière longitudinale dans une cohorte trans-pathologie de patients atteints de MIC inclus à un stade précoce.
2. Mise à disposition pour les équipes de recherche sur les MIC d'un guichet unique d'analyses multi-omiques standardisées.
3. Structuration nationale des analyses bio-informatiques et des approches de modélisation mathématique et d'intelligence artificielle appliquées à la recherche sur les MIC.
4. Mise à disposition de modèles expérimentaux innovants permettant de tester des thérapies individualisées dans les MIC.
5. Mise à disposition d'outils diagnostiques permettant d'identifier des signatures cellulaires ou moléculaires individualisées chez les patients atteints de MIC.
6. Prise en charge thérapeutique personnalisée des patients atteints de MIC guidée par des biomarqueurs pronostiques et de prédiction de la réponse au traitement.

Table des matières

CADRAGE SCIENTIFIQUE ET STRATEGIQUE DU PROGRAMME	4
Enjeux médicaux et socio-économiques des maladies inflammatoires chroniques	4
Comparaison du programme TRANSCEND-ID vis-à-vis des principaux programmes de recherche en France et dans le monde	4
Panorama de la recherche industrielle sur les MIC	5
Forces et faiblesses de la France en matière de recherche sur les MIC.....	6
Vision stratégique.....	7
Liens potentiels avec les actions dans Horizon Europe ou d'autres pays	8
DESCRIPTION SCIENTIFIQUE DU PROGRAMME TRANSCEND-ID	9
Axes de recherche du programme TRANSCEND-ID	10
Axe 1. Approche épidémiologique : identification de facteurs environnementaux prédisposants et/ou aggravants	10
Axe 2. Etudes physiopathogéniques visant à mieux comprendre les principaux acteurs cellulaires et/ou les voies de signalisation impliqués dans les MIC	13
Axe 3. Identifier et/ou valider des biomarqueurs permettant d'adapter et de personnaliser la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques.....	20
Axe 4 : Tester ou valider des stratégies thérapeutiques personnalisées dans les maladies inflammatoires chroniques.....	23
Projets structurants	25
Projet structurant 1 : Master observational trial.....	26
Projet structurant 2 : Structuration plateforme et réseau de techniques innovantes	27
Projet structurant 3 : Collecte, stockage, interopérabilité des données et analyses bio-informatiques	28
Projet structurant 4 : Approches intégratives des mathématiques, de l'informatique et de la biologie pour la modélisation de l'inflammation chronique.....	29
Projet structurant 5 : Modèles expérimentaux innovants.....	31
Attractivité, éducation et animation de l'écosystème.....	32
Gouvernance et pilotage de Transcend-ID	34
Annexes	35
Annexe 1 : Budget de TRANSCEND-ID	35
Annexe 2 : Retroplanning.....	36
Annexe 3. Description brève de la méthodologie du PS1	37
Annexe 4. Description brève de la méthodologie du PS2	38
Annexe 5. Références bibliographiques	39
Annexe 6. Curriculum Vitae des trois porteurs du PEPR Transcend-ID	43

CADRAGE SCIENTIFIQUE ET STRATEGIQUE DU PROGRAMME

Enjeux médicaux et socio-économiques des maladies inflammatoires chroniques

Les maladies inflammatoires chroniques (MIC), incluant certaines maladies auto-immunes, comme les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde (PR), spondyloarthrite), les MIC de l'intestin (MICI) (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique (RCH)), les dermatoses inflammatoires (psoriasis), la sclérose en plaques (SEP) et le lupus érythémateux systémique (LES), constituent un groupe de pathologies pouvant entraîner la destruction irréversible des organes cibles, provoquant handicaps graves et altération sévère de la qualité de vie¹⁻⁷. L'impact des MIC sur la qualité de vie est majeur et décrit comme plus fréquent que dans d'autres maladies chroniques⁸. Les MIC entraînent ainsi des handicaps fonctionnels liés aux symptômes de la maladie, à ses complications mais aussi à ses conséquences indirectes tels que fatigue, dépression, anxiété, troubles de la sexualité, et troubles de l'image de soi¹ qui peuvent persister en phase de rémission. Ces dernières décennies, la prévalence des MIC a considérablement augmenté, et d'ici 2030, elles toucheront plus de 10 % des populations française et européenne^{4,5,9,10}. Pour la majorité des MIC, causes et physiopathologie restent imparfaitement connus, leur origine complexe et multifactorielle incluant prédisposition génétique, facteurs environnementaux et dérèglement du système immunitaire. Ainsi, aucun traitement curatif des MIC n'existe à ce jour. Le traitement, souvent prolongé et coûteux, repose en règle sur des immunosuppresseurs, biothérapies ou petites molécules, avec un risque d'effets secondaires (infections, néoplasies). Le coût des MIC augmente rapidement et devient une préoccupation majeure pour le système de santé et pour la société. En France, les coûts directs et indirects des MIC pourraient dépasser 200 milliards d'euros par an. Les coûts indirects sont particulièrement élevés car les MIC touchent surtout des personnes en activité professionnelle, altèrent fortement la productivité au travail et favorisent l'absentéisme^{7,11}. L'âge jeune au diagnostic implique une prise en charge prolongée, pesant lourdement sur les dépenses de santé et la société en général^{7,11}.

En s'attachant à proposer une approche thérapeutique des MIC basée une stratification moléculaire trans-pathologie fondée sur les mécanismes pathogéniques, TRANSCEND-ID vise à identifier des signatures caractéristiques du dysfonctionnement de certaines cellules ou voies de signalisation dans le but de guider une stratégie thérapeutique ciblée et personnalisée pour en augmenter l'efficacité et réduire le risque d'évolution vers des formes compliquées ou réfractaires. En changeant le paradigme de la prise en charge des MIC, TRANSCEND-ID ambitionne de transformer le devenir des patients et de réduire le poids de ces maladies sur le système de santé ainsi que leur impact sociétal et économique. En renouvelant l'approche des MIC, TRANSCEND-ID entend aussi créer une dynamique favorisant la mise en place de partenariats public/privé pour déployer de nouveaux outils pronostiques et thérapeutiques, et contribuer au développement économique et technologique français dans le domaine de la Health Tech.

Comparaison du programme TRANSCEND-ID vis-à-vis des principaux programmes de recherche en France et dans le monde

Le programme TRANSCEND-ID est unique par sa **dimension nationale** (coordination, structuration et implication de l'ensemble des forces vives de l'ensemble du territoire), son **approche trans-pathologie** (incluant et comparant les principales MIC), à la fois **translationnelle** (incluant des volets de recherche clinique et fondamentale) **et multidisciplinaire** (médecine, biologie moléculaire, biologie cellulaire, immunologie, microbiologie, bio-informatique, mathématiques et numériques), qui le différencient des autres initiatives françaises ou internationales sur ce thème.

En France, plusieurs structures de recherche se sont constituées pour travailler sur les MIC ces dernières décennies, comprenant : le **Centre de Recherches sur l'Inflammation (CRI)**, Hôpital Bichat, Université Paris Cité), qui fédère 12 équipes (250 personnes) sur la thématique de l'inflammation et a obtenu le **Labex Inflamex**, le **département d'Immunologie de l'Institut Pasteur de Paris** (17 équipes) et le **Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy (CIML)** (17 équipes) qui s'intéressent au développement et au fonctionnement du système immunitaire et à son rôle dans l'inflammation,

l'Institut de Recherche Translationnelle sur l'Inflammation (INFINITE) de Lille (120 personnes) développant une approche globale de l'inflammation incluant fibrose pulmonaire, SEP, et sclérodémie systémique (ScS), **l'Institut toulousain des maladies inflammatoires et infectieuses (INFINITY)** (15 équipes, 260 personnes) qui étudie le rôle du système immunitaire dans maladies Infectieuses et Inflammatoires, **l'Institut Imagine** (Paris) dont 7 équipes analysent les mécanismes de l'inflammation dans des maladies génétiques rares. Il faut ajouter la création très récente de deux instituts hospitalo-universitaires (**IHU**) : **IMMUN4CURE** (Montpellier), qui fédère des compétences pluridisciplinaires autour de 3 maladies inflammatoires (LES, PR et ScS) et **INFINY** (Nancy), consortium réunissant 9 UMR (Université de Lorraine, INSERM, CNRS, Institut Pasteur) et 3 centres d'investigation clinique, pour cartographier et ouvrir la voie à la médecine de précision dans les MICI.

En Allemagne, on trouve le **Research Center for Infection, Inflammation, and Immunity-RCi3 (Charité - Universitätsmedizin Berlin)**, réseau de recherche interdisciplinaire en immunologie et infectiologie, le réseau « **Immune-epithelial communication in inflammatory bowel diseases** » qui implique les universités **Friedrich-Alexander, Erlangen-Nuremberg, Berlin, Kiel et Innsbruck** sur l'étude des mécanismes des MICI, et le réseau des **Max Planck Institutes, de Molecular Biomedicine** (Münster), **et Immunobiology and Epigenetics** (Freibourg) et les **instituts Helmholtz** qui étudient les mécanismes de l'inflammation.

Au Royaume Uni, le **NIHR Birmingham Biomedical Research Centre** étudie l'inflammation dans les rhumatismes inflammatoires, le **Kennedy Institute of Rheumatology** (Université d'Oxford, 25 équipes), étudie la biologie de l'inflammation dans les MIC rhumatismales et intestinales et le « **Centre for Inflammatory Disease** » de **l'Imperial College of London** étudie les mécanismes des destructions tissulaires dans les MIC, notamment dans les atteintes rénales du LES.

Au Danemark, le « **Center of Excellence for studies of inflammatory bowel diseases** », développé par le **Statens Serum Institut (SSI)**, analyse les causes et le pronostic des MICI.

En Suède, le **Karolinska Institutet** (Stockholm) regroupe 26 équipes développant des approches épidémiologiques, mécanistiques et thérapeutiques dans diverses MIC dont LES, PR, sarcoïdose, SEP. Aux Etats-unis, le « **Center for Immunology and Inflammatory Diseases** » (**Massachusetts General Hospital**) s'intéresse au mécanisme des maladies inflammatoires rhumatismales, le **Centre de recherche sur les maladies infectieuses et immunologiques (IIDRC, Cedars Sinai, New-York)** étudie le rôle d'agents infectieux et du microbiome dans les MIC. Le **Chronic Disease Research Group (Hennepin Healthcare Research Institute, Minneapolis)** étudie les données de santé (épidémiologie, prévalence des comorbidités, mortalité...) dans la PR et le psoriasis. Le **Inflammatory Bowel Disease Research Program (NYU Langone Health)**, le **Meyerhoff Inflammatory Bowel Disease Center (John Hopkins University)** et **l'Institut Jill Roberts (Weill Cornell Medicine)** se focalisent sur les MICI.

Au Canada, le programme « Inflammation in Chronic Disease » du **Canadian Institutes of Health Research**, étudie l'inflammation dans un groupe de MIC différent de celui de TRANSCEND-ID.

En Australie, le **Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research** (50 équipes) étudie l'inflammation dans le LES, la PR, les MICI, la SEP mais sans comparer les mécanismes impliqués.

Panorama de la recherche industrielle sur les MIC

Une analyse bibliométrique (décembre 2023) des médicaments en cours de développement^[1] par les 20 groupes pharmaceutiques principaux^[2] montrait que parmi **1556 médicaments en développement**, toutes aires thérapeutiques confondues, les MIC arrivent en **3^{ème} position avec 186 médicaments**, soit 12% du total, derrière les cancers (hors hémopathies, 526 médicaments, 34%) ou les hémopathies (208 médicaments, 13%). Les projets de R&D des industriels sont **concentrés sur un nombre réduit de MIC**

^[1] Cette analyse ne comprend pas les molécules en phase préclinique (qui ne sont pas systématiquement communiquées par les industriels).

^[2] Le top 20 de l'industrie pharmaceutique correspond aux 20 groupes pharmaceutiques ayant le plus investi (financièrement) en R&D sur la dernière année glissante (Q4 2022, Q1 2023, Q2 2023 et Q3 2023).

dont le LES (n=31 médicaments), les MICI (maladie de Crohn : n=14, RCH : n=14, les 2 : n = 6), la maladie de Sjögren (n=7), la PR (n=6), la ScS (n=3), les vascularites (n=3). Sur ces 20 industriels, 16 ont au moins un médicament candidat dans les MIC. Parmi eux, **les 5 premiers** (J&J, Novartis, Takeda, Abbvie, Pfizer) **ont 56% du total des médicaments candidats dans les MIC** (n=48). **En développant une nouvelle approche trans-pathologie basée sur une stratification moléculaire permettant un traitement personnalisé des patients atteints de MIC, TRANSCEND-ID ambitionne de transformer profondément l'approche thérapeutique des MIC** ce qui **offrira de multiples opportunités de développement d'outils pronostiques/ prédictifs** (biomarqueurs) et **d'accélération des progrès thérapeutiques** en optimisant le positionnement des molécules disponibles et en hiérarchisant les mécanismes clés à cibler pour développer de nouveaux traitements ciblés, **créant ainsi une dynamique industrielle particulièrement propice aux partenariats public/privé.**

Forces et faiblesses de la France en matière de recherche sur les MIC

Forces

La France bénéficie d'un important leadership et d'une forte légitimité grâce à ses **leaders d'opinion mondialement reconnus sur les MIC** et à ses **publications de haut niveau** incluant plus de 20 articles publiés ces 10 dernières années en tant que premier ou dernier auteur dans des revues scientifiques de premier plan (N Engl J Med, The Lancet, JAMA, BMJ, Nature, Science)¹²⁻³² dans les MIC. Ses forces reposent sur des **groupes de recherche clinique bien structurés, de renommée internationale**, disposant de réseaux français et européens solides (dont le **réseau national de maladies rares**) et de **larges cohortes nationales** de patients atteints de MIC, à l'origine d'une **importante production scientifique**, en particulier du GETAID [30] (n=128 publications), de l'OFSEP (n=84), de FAI2R (n=66), du FVSG (GFEV) (n=55), de RespiFil (n=46), de CRI-IMIDIATE (n=21) et de sociétés savantes structurées en termes de recherche comme les sociétés françaises de rhumatologie (SFR), de médecine interne (SNFMI) ou de dermatologie (SFD) ou d'autres groupes de recherche (Remind, GFRS...). La France dispose aussi de la **plus grande base de données administratives de santé** au monde englobant toute la population à l'échelle d'un pays (SNDS) ainsi que des **cohortes incidentes uniques** de MIC comme la très large cohorte EPIMAD (40 000 patients). Plusieurs **équipes françaises en sciences fondamentales** ont développé **une expertise internationale** avec un **large éventail de compétences**. Les **associations de patients** français dans le champ des MIC sont particulièrement **dynamiques et impliquées dans la recherche** à différents niveaux : participation à la création et au financement de projets de recherche, implication de patients-experts, projets où les patients sont les acteurs de leur recherche. Enfin, les MIC représentent un domaine très **propice aux partenariats public-privé** avec les industriels et la Health Tech, pour développer de nouveaux dispositifs médicaux ou traitements innovants.

Faiblesses

S'il y a des chercheurs de haut niveau en France dans le domaine des MIC, ils travaillent le plus souvent en silo par thématique/pathologie et, lorsque qu'une vision trans-pathologique est proposée, elle est limitée à un niveau local, témoignant d'un **manque de structuration et de coordination nationale**. **Si cerner le mécanisme initiant le processus inflammatoire** chez un patient donné est un enjeu majeur largement identifié, il nécessite de conduire des **travaux sur des patients à une phase précoce ou très précoce de leur maladie qui sont difficiles à inclure dans des études car souvent déjà traités à l'arrivée** dans un centre expert, justifiant de coordonner leur recrutement à l'échelle nationale. Malgré des efforts importants ces dernières années, il n'existe **pas actuellement de guichet unique permettant la réalisation des approches multi-omiques de pointe nécessaire aux études physiopathologiques**. Leur exploitation est en outre limitée par le **manque de ressources en bio-informatique** et la **sous-utilisation des approches numériques utilisant modélisation mathématique et l'intelligence artificielle** (IA). Il faut enfin souligner la difficulté de développer **des modèles expérimentaux animaux pertinents et le besoin croissant de modèles non-animaux robustes** utilisant des tissus humains pour tester des hypothèses mécanistiques et des cibles thérapeutiques. Enfin, la fluidité des processus réglementaires devra faire l'objet d'un point de vigilance particulier pour débiter le programme à temps, en particulier le *master observational trial* (PS1).

Vision stratégique

Pour franchir un nouveau cap dans la compréhension des mécanismes des MIC et leur traitement, **TRANSCEND-ID propose** une vision transformante de la prise en charge des MIC basée sur une **stratification moléculaire fondée sur les mécanismes pathogéniques permettant de guider et personnaliser les traitements de manière ciblée pour en augmenter l'efficacité**. Cette approche conceptuelle est étayée scientifiquement par plusieurs observations³³ : 1) si les MIC constituent un groupe de pathologies hétérogènes au plan clinique, elles partagent des caractéristiques génétiques communes et certains facteurs déclenchants environnementaux microbiens et non microbiens, 2) les patients atteints d'une MIC donnée répondent de manière variable aux médicaments bloquant des voies spécifiques alors que, inversement, des patients atteints de MIC supposées distinctes répondent aux mêmes traitements ciblés, suggérant des mécanismes transversaux d'inflammation indépendants de l'organe atteint, 3) les études récentes dans les MIC rares montrent que le dysfonctionnement d'un seul gène peut se manifester par des MIC différentes affectant de façon variable différents organes mais répondant au même traitement ciblé. Bien que ce concept soit connu, il n'a pas pu être validé à ce jour. Seul un programme unique comme TRANSCEND-ID, associant une **dimension nationale** (coordination, structuration et implication de l'ensemble des forces vives de tout le territoire), une **approche translationnelle** (incluant des volets de recherche clinique et fondamentale) et **trans-pathologie** (incluant et comparant les principales MIC), pourra atteindre cet objectif, se singularisant des autres initiatives françaises ou internationales. TRANSCEND-ID propose de créer un **consortium national** qui regroupera et coordonnera des **expertises transdisciplinaires** dans les différentes MIC, structurera et renforcera les synergies entre **compétences en recherche clinique, fondamentale et translationnelle**. TRANSCEND-ID est un programme de recherche ayant un **trajectoire scientifique définie**, prévue sur 5 ans, qui sera **nourrie par 4 axes de recherche** (épidémiologie, physiopathogénie, biomarqueurs et thérapeutiques), qui s'enrichiront mutuellement, et seront **supportés par 5 projets structurants (PS)** qui constituent l'ossature du programme. Dans une **vision pragmatique**, cette trajectoire a été définie dans une **démarche de co-construction** basée sur la transversalité et les échanges entre équipes, après une analyse des forces en présence permettant de **s'appuyer sur les données/connaissances scientifiques, les équipes/groupes et infrastructures de recherche existantes** en cherchant à les **coordonner et les rendre complémentaires et synergiques**, et d'éviter les redondances.

A travers cet effort collaboratif national sans précédent, réunissant une communauté nationale autour de priorités partagées, nous avons l'ambition de faire entrer les MIC dans l'ère de la médecine de précision. Si ses objectifs sont atteints, TRANSCEND-ID ambitionne de **modifier profondément le secteur du soin** en identifiant des **facteurs prédisposants potentiellement modifiables** par des approches préventives, et **en définissant des signatures moléculaires ou cellulaires permettant de guider les stratégies thérapeutiques** en les personnalisant afin d'en améliorer l'efficacité et ainsi **réduire le risque de progression des MIC vers des formes réfractaires ou compliquées (destruction d'organes)** et ainsi **prévenir le handicap fonctionnel et préserver la qualité de vie des patients**. En changeant le paradigme de la prise en charge des MIC, TRANSCEND-ID ambitionne donc de transformer le devenir des patients et de réduire l'impact sociétal et économique de ces maladies. La **recherche en France dans le domaine des MIC tirera bénéfice de l'héritage du programme TRANSCEND-ID** notamment la structuration inédite de la communauté nationale travaillant dans ce domaine, une forte attractivité pour les jeunes chercheurs, le guichet unique d'analyses multi-omiques standardisées, la structuration nationale des analyses bio-informatiques et des approches de modélisations mathématiques et d'intelligence artificielle appliquées à la recherche sur les MIC et la mise à disposition de modèles expérimentaux innovants. Comme évoqué plus haut, **en développant cette approche nouvelle trans-pathologie basée sur une stratification moléculaire permettant un traitement personnalisé des patients, TRANSCEND-ID ambitionne de transformer profondément l'approche thérapeutique dans le domaine des MIC** ce qui **offrira de multiples opportunités de développement d'outils pronostiques/prédictifs** (biomarqueurs) et **d'accélération des progrès thérapeutiques** en optimisant le positionnement des molécules disponibles et en hiérarchisant les

mécanismes clés à cibler pour développer de nouveaux traitements ciblés, **créant ainsi une dynamique industrielle particulièrement propice aux partenariats public/privé** et au développement économique français dans le domaine de la Health Tech.

Liens potentiels avec les actions dans Horizon Europe ou d'autres pays

Dans une démarche méthodique et rigoureuse de co-construction visant à fédérer et embarquer les forces vives du champ de la recherche sur les MIC, nous avons rencontré les groupes de recherche clinique et translationnelle, composés de chercheurs issus des CHU et des universités, travaillant sur les MIC incluses dans le champ du programme TRANSCEND-ID, ainsi que les responsables scientifiques des organismes de recherche concernés (Inserm, CNRS, INRIA, Institut Pasteur...), les responsables de plateformes ou structures nationales de recherche (France Génomique, Institut de recherche en santé, environnement et travail (IRSET), health data hub (HDH), Institut français de bio-informatique...), les responsables des IHU en lien avec l'inflammation (IMMUN4CURE et INFINY), les responsables des programmes prioritaires de recherche en santé (PEPR) qui pourraient s'interfacer avec TRANSCEND-ID, des représentants du monde socio-économique (FRM, FEFIS, association de patients) et des chercheurs de renom ayant des compétences complémentaires (environnement, IA, modélisation mathématiques...) (**Figure 1**).

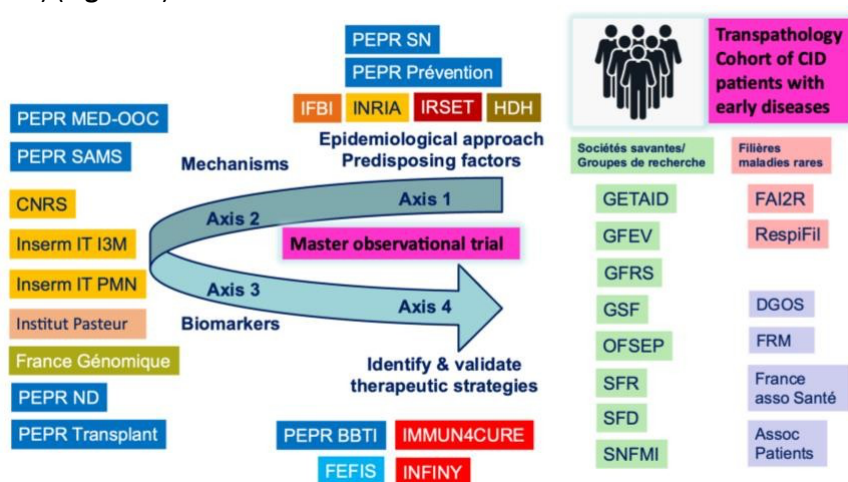


Figure 1 : Représentation schématique de la démarche de co-construction du programme TRANSCEND-ID.

Une attention particulière sera portée à éviter les chevauchements et **au contraire à créer des synergies lorsqu'elles seront pertinentes** avec les PEPR existants via des interactions régulières, l'élaboration d'éventuels projets communs ou de candidatures réciproques à des appels à projets ou appels à manifestation d'intérêt, tels **SAMS** (Systèmes alimentaires, microbiome et santé), **BBTI** (thérapies biologiques et bioproduction de thérapies innovantes), santé numérique et **MED-OOC** (organes et organoïdes sur puce) ou à venir notamment le **PEPR sur les maladies neuro-dégénératives**. Notre programme, s'inscrit dans le **pilier II du programme de financement Horizon Europe pour la recherche et l'innovation (« Défis mondiaux et compétitivité industrielle européenne »)**, en particulier le cluster 1 sur la santé, consacré à « Lutter contre les maladies et réduire la charge de la maladie », et les objectifs du programme EU4Health visant à prévenir et détecter les maladies chroniques, ce qui pourrait représenter une source de financement complémentaires importante. Par ailleurs, il ne sera pas redondant avec le programme européen IMI-3TR qui impliquait très peu d'équipes françaises, et dont le champ thématique était différent de TRANSCEND-ID, principalement centré sur les maladies respiratoires qui sont pour la plupart exclues de notre périmètre, ainsi que sur le LES, avec un nombre limité d'études transversales sur les MIC, et qui prendra fin en 2026. Certains groupes français de recherche sur les MIC ne se limitent pas aux frontières françaises et incluent des centres européens. Comme certains leaders d'opinion français sur les MIC sont à la tête ou impliqués

dans des comités de pilotage de sociétés, réseaux et/ou cohortes européennes ou internationales, notre programme en bénéficiera pour développer des collaborations en Europe et au-delà.

DESCRIPTION SCIENTIFIQUE DU PROGRAMME TRANSCEND-ID

TRANSCEND-ID est organisé (**Figure 2**) selon une trajectoire scientifique, sur une période de 5 ans, en 4 axes de recherche, divisés en 9 work packages (WP) composés eux-mêmes, le cas échéant, de différentes tâches. L'axe 1 épidémiologique vise à identifier les facteurs environnementaux prédisposants et/ou aggravants des MIC (WP1 et WP2) qui pourront servir aux études physiopathogéniques (axe 2) s'attachant à cerner les acteurs cellulaires et/ou les voies de signalisation impliquées dans l'initiation (WP3), la perpétuation (WP4) des MIC et leur évolution possible vers des formes réfractaires au traitement (WP4) ou la fibrose et la destruction tissulaire (WP5). Les signatures moléculaires obtenues permettront de guider l'identification et la validation de biomarqueurs pronostiques ou prédictifs de la réponse aux traitements ciblés (axe 3), débouchant sur des approches de médecine personnalisée qui seront testées et validées (axe 4). Ces axes, qui s'enrichiront réciproquement, s'appuieront sur 5 projets méthodologiques structurants (PS) dont un *master observational trial*, incluant plus de 1000 patients atteints de MIC à un stade précoce permettant la mise à disposition de la communauté d'échantillons biologiques et tissulaires longitudinaux dans une cohorte trans-pathologie (PS1), l'organisation d'un guichet unique permettant, via la coordination des réseaux de plateformes existantes, la réalisation d'analyses multi-omiques innovantes standardisées (PS2) permettant de générer les données nécessaires à la stratification moléculaire des patients, en s'appuyant sur une structuration nationale des approches bio-informatiques (PS3), complétées par des approches de modélisation mathématique et d'intelligence artificielle (PS4), existantes ou développées au cours du programme afin de proposer biomarqueurs et cibles thérapeutiques qui pourront être testées et validées à l'aide de nouveaux modèles expérimentaux (PS5).

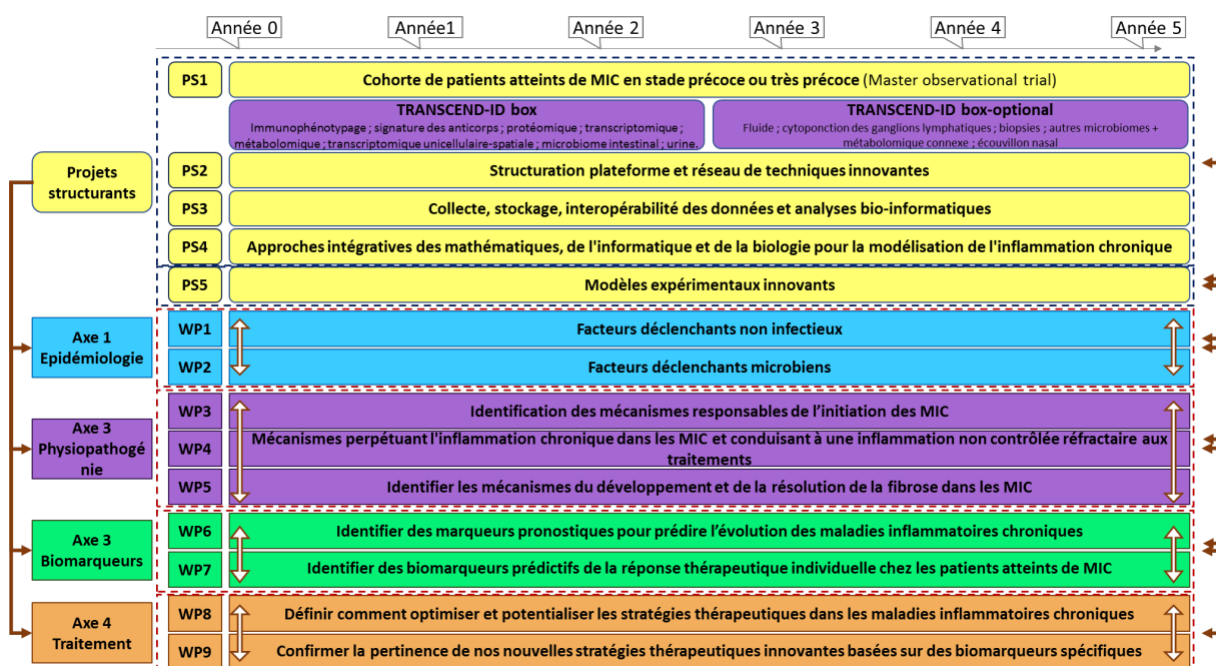


Figure 2 : Représentation schématique du projet TRANSCEND-ID

Axes de recherche du programme TRANSCEND-ID

Axe 1. Approche épidémiologique : identification de facteurs environnementaux prédisposants et/ou aggravants

Objectif et verrou scientifique :

1. Identifier des facteurs de prédisposition, liés au mode de vie ou à l'environnement, communs aux différentes MIC, y compris des facteurs déclenchants infectieux ou non infectieux, qui pourraient être ciblés pour prévenir ou traiter les MIC à un stade précoce.

Rationnel

Si l'importance relative des facteurs de prédisposition varie en fonction de la MIC concernée, le rôle des facteurs environnementaux ou endogènes, regroupés sous le terme d'exposome, est suspecté ou démontré dans la plupart d'entre elles. La nature de ces agents déclencheurs est probablement très hétérogène, infectieuse (infections, microbiote) ou non-infectieuse (toxiques tels que tabagisme, cannabis, pollution atmosphérique et professionnelle, alimentation, vagues de chaleur^{34,35}). L'origine des MIC étant plurifactorielle avec plusieurs interactions gène-environnement suspectées³⁶, l'impact de chaque facteur sur le risque est variable, et ne doit pas s'envisager seul mais en lien avec l'ensemble des éléments (endogène ou exogènes) concourant à survenue de la MIC.

Certains facteurs communs ont été identifiés dans plusieurs MIC : tabagisme, pollution atmosphérique, surpoids, obésité, composition du microbiote intestinal³⁷. L'alimentation, via ses composés nutritionnels, ses contaminants chimiques³⁸, ou ses procédés de fabrication (alimentation ultra-transformée, riche en sucres, graisses saturées, additifs alimentaires ou la présence de perturbateurs endocriniens) joue probablement un rôle central. Si l'alimentation, le bruit et la pollution de l'air sont des menaces environnementales importantes, notamment dans les maladies cardiovasculaires, neurologiques et respiratoires³⁹, leur lien de causalité avec les MIC est peu exploré et largement méconnu. Les développements récents en traitement de bases de données massives, l'utilisation de l'imagerie satellitaire, via des collaborations existantes avec le Green Data for Health (GD4H), porté par l'Ecolab du commissariat général au développement durable, et des approches innovantes en inférence causale devraient permettre des avancées significatives.

L'augmentation de bactéries délétères et/ou la diminution de bactéries bénéfiques (*E. coli* adhérente et invasive (AIEC) ou *Faecalibacterium prausnitzii*, respectivement dans la maladie de Crohn), ou des métabolites (métabolites du tryptophane, acides gras à chaîne courte, acides biliaries) peuvent jouer un rôle. Les sites muqueux (buccal, intestinal...) et les souches microbiennes influencent à différents niveaux la survenue et l'évolution de la PR à travers des mécanismes distincts. Chez les personnes à risque de PR, alors que l'inflammation de la muqueuse pulmonaire, induite par le tabac, a été associée à la production locale d'ACPA (sur un terrain génétique prédisposant⁴⁰), cette induction d'auto-immunité pourrait également être favorisée par certaines bactéries du parodonte (*P. gingivalis*). De plus, les sujets à risque de PR et patients atteints de PR hébergent une souche bactérienne intestinale qui a une activité arthritogène dans des modèles animaux et favorise les réponses des LT helper 17 (TH17), suggérant un rôle majeur des « barrières muqueuses » dans le développement des MIC. Les variations de la composition du microbiote intestinal en réponse aux récents changements de mode de vie et d'environnement liés à l'industrialisation ont été établies comme des contributeurs clés à l'épidémie mondiale de MIC⁴¹. Ces éléments étant interdépendants, il convient, pour chaque patient, d'identifier quels facteurs environnementaux peuvent influencer la composition du microbiote intestinal ou sa production métabolique. Le rôle du microbiote dans le développement des MIC sera étudié en collaboration et complémentarité avec le PEPR SAMS. Des virus peuvent également influencer la survenue des MIC comme le virus Epstein-Barr (EBV), associé à l'apparition et à l'exacerbation du LES⁴², qui pourrait favoriser la présentation de néo-antigènes, alors que dans la SEP, EBV est une condition nécessaire mais pas suffisante au développement de la maladie (prévalence ~90% des sujets en population vs. 100% au cours de la SEP⁴³).

L'identification de facteurs de risques modifiables, infectieux ou non, pourrait permettre de développer et mettre en place une stratégie nationale de prévention des MIC, à l'échelle individuelle ou populationnelle, afin de réduire leur incidence croissante et leur poids sur le système de santé.

Work packages inclus dans l'axe 1

Work package 1 (WP1). Identification de facteurs déclenchants non infectieux de maladies inflammatoires chroniques

WP leaders: Emmanuelle LERAY, Raphaëlle SEROR, Mathurin FUMERY

Type de financements : Appels à projets – Appel à manifestation d'intérêt

Afin d'identifier des facteurs déclenchants de MIC, nous travaillerons avec différentes sources de données existantes chez des patients nouvellement diagnostiqués et validerons nos résultats dans notre *master observational trial* (PS1). Nous nous appuierons sur : i) des bases de données médico-administratives comme le système national des données de santé (SNDS) ou de soins comme les entrepôts de données de santé hospitaliers (EDS), ii) de larges cohortes de patients nouvellement diagnostiqués avec une MIC, comme la cohorte EPIMAD, qui suit 40 000 patients atteints de MICI récemment diagnostiqués, la base de données Bamara des patients atteints de MIC rares à travers la filière FAI²R, iii) des cohortes nationales longitudinales de sujets sains qui permettront en fonction des facteurs environnementaux étudiés de constituer des groupes contrôles pertinents, telles E3N-Génération qui suit 100 000 femmes et leurs familles depuis 1990 (cohorte membre du consortium européen EPIC), Constances (chainée au SNDS), qui suit 220 000 sujets recrutés entre 2012 et 2021, NutriNet-Santé (plus de 179 000 participants, en cours) ou encore ELFE (18 000 enfants depuis 2011) (liste non limitative). De plus, nous pourrions, dans ces cohortes, étudier à grande échelle et de façon prospective le rôle de certains facteurs environnementaux.

Grâce au PS3, nous incluons dans le programme TRANSCEND-ID les bases de données et cohortes capables de garantir une interopérabilité suffisante pour effectuer des analyses bio-informatiques. Ces données, qui pourront être chaînées entre elles, seront fusionnées avec des ensembles de données exposomiques disponibles. La génération des données, leur chaînage, leur utilisation et analyse bénéficiera également du PS4 et des méthodes les plus récentes d'IA et d'inférence causale. Des approches utilisant des algorithmes d'apprentissage profond (machine learning) pourront être implémentées pour explorer ces effets dits de mélange/cocktails⁴⁴

Nous étudierons les expositions alimentaires au travers de différents patterns (régime méditerranéen, capacité oxydante, adhésion aux recommandations PNNS, alimentation ultra-transformée, riche en sucres...), l'exposition alimentaire à des polluants comme les perturbateurs endocriniens, les expositions aériennes (tabac, expositions professionnelles, pollution atmosphérique, perturbateurs endocriniens atmosphériques), ou la contamination des sols (pesticides, métaux lourds, PFAS notamment). Pour étudier le rôle de l'alimentation, des cohortes en population générale (NutriNet-Santé et E3N-Génération) bien caractérisées avec des questionnaires alimentaires précis, complétés avant la survenue de la maladie, permettront d'évaluer le lien entre habitudes alimentaires et risque de MIC. Pour certains facteurs atmosphériques, nous nous appuierons sur des sources de données comprenant les codes postaux et/ou l'adresse exacte des patients. Pour l'estimation de l'exposition aux polluants (NO₂, PM₁₀, PM_{2.5}), aux températures et aux perturbateurs endocriniens atmosphériques, nous utiliserons des modèles de type CHIMERE ou LUR⁴⁵. L'utilisation de micro-capteurs permettra d'identifier les sources possibles de pollution, de mesurer les niveaux de polluants à domicile, au travail ou lors des déplacements. Certaines bases de données épidémiologiques (cf supra) permettant la modélisation de la répartition spatiale de l'incidence des MIC, associées à la description d'indicateurs environnementaux générés à partir de bases de données disponibles, permettront de réaliser des régressions écologiques à la recherche d'associations entre ces indicateurs environnementaux et la répartition spatiale de l'incidence des MIC. Nous incluons dans cette approche les changements d'habitudes alimentaires accompagnant l'industrialisation (modèle alimentaire occidental vs méditerranéen), les émulsifiants et autres additifs, la pollution de l'air, du sol et des aliments, ainsi que la chaleur extrême, qui sont des préoccupations climatiques majeures. Les

expositions médicamenteuses seront étudiées à grande échelle via les données du SNDS, ou les cohortes en population générale. Leur rôle propre ou via une modification du microbiote (ex : antibiotiques) sera évalué en relation avec le WP2.

Habituellement analysés individuellement, les facteurs de risque sont souvent corrélés et peuvent interagir entre eux. Pour obtenir des estimations appropriées du risque de survenue de MIC à l'échelle individuelle et pour développer, si possible, des scores d'estimation du risque individuel, nous utiliserons une approche holistique qui consiste à hiérarchiser le rôle des facteurs environnementaux, si possible sur de grandes périodes de temps et prenant en compte l'ensemble des facteurs de risque identifiés, et à intégrer la part génétique (susceptibilité génétique individuelle). L'objectif final étant de pouvoir identifier des mesures de prévention innovantes, à l'échelle individuelle et populationnelle.

Délivrables WP1

- Facteurs déclenchants non microbiens des MIC
- Base de données interopérable fusionnée et enrichie combinant les informations des différentes sources mentionnées (bases de données administratives, cohortes...)
- Modèle de risque multifactoriel environnementaux des MIC

Work package 2 (WP2). Facteurs déclenchants microbiens

Leaders : Axel VILLANI, Benoît CHASSAING

Type de financement : Appels à projets

Dans notre *master observational trial* (PS1) et au sein des différentes cohortes du projet, nous réaliserons des analyses du microbiote intestinal (échantillons selles) et/ou associé à des prélèvements tissulaires (biopsies cutanées, biopsies intestinales ou colorectales) afin d'identifier des éléments microbiens potentiellement associés à l'activité des MIC. Ces analyses se feront au niveau compositionnel mais aussi fonctionnel. Une attention particulière sera portée aux analyses permettant d'identifier des événements microbiens précoces comme facteurs déclenchants. Nous chercherons également à identifier des agents microbiens pathogènes ou protecteurs dans des pathologies partageant un terrain génétique commun (e.g. : maladie de Crohn, spondyloarthrite, psoriasis). Cette approche trans-pathologique permettra d'identifier des cibles microbiennes communes et pourrait à terme permettre le développement de stratégies thérapeutiques transposables à l'ensemble des MIC. Nous tirerons parti des méthodes et outils développés dans ce projet PEPR SAMS afin de définir les conditions d'échantillonnage, de conservation (biobanque) et d'analyse du microbiote intestinal et de ses métabolites, et nous établirons des études coopératives pour étudier leur contribution respective. L'association avec des facteurs environnementaux sera analysé en lien avec le WP1.

Selon le type de MIC et le tissu analysé (cavité buccale/nasale, peau, voies respiratoires), le rôle d'autres communautés microbiennes sera envisagé, et des méthodes appropriées pour l'échantillonnage seront définies en collaboration avec le PEPR SAMS : microbiome de la cavité buccale (PR, de maladie de Sjögren, de LES et de ScS) ; microbiome cutané (psoriasis, connectivites, ScS) ; microbiome nasal et des voies respiratoires (PHS et de PR).

Certains pathogènes spécifiques seront également recherchés afin de comparer leur prévalence dans les différentes MIC, tels que AIEC, en utilisant une sérologie récemment mise au point (panel d'Ac) ou des biopsies iléales comme décrit précédemment⁴⁶ (limité aux MICI nécessitant des coloscopies), ainsi que certains virus (EBV, HPV...)⁴⁷.

Nous analyserons les biopsies provenant de notre *master observational trial*, et si pertinent dans quelques cohortes sélectionnées par un appel à projet, via un séquençage de nouvelle génération basé sur la métatranscriptomique différentielle par séquençage ARN (Differential Deep RNA Sequencing for Diagnostic Detection of Microbial Infections) qui peut être effectué sur des échantillons de tissus fixés au formol et inclus en paraffine afin de détecter des agents pathogènes. Cet outil repose sur un protocole de séquençage de nouvelle génération par métatranscriptomique différentielle (mtNGS). La puissance démontrée de la mtNGS différentielle dans la capture simultanée à la fois des agents microbiens infectieux et de l'état de la réponse immunitaire de l'hôte humain pourrait nous aider à mieux comprendre la pathogénie des MIC. La méthode de mtNGS différentielle pourrait également

éclairer sa traduction et son adoption en tant que test de diagnostique dans la pratique clinique, pour orienter le traitement de ces maladies⁴⁸. D'autres analyses seront réalisées simultanément en fonction des hypothèses, des cohortes et des contraintes en lien avec les échantillons (Ac, métabolomique, 16s rRNA, shotgun metagénomique...).

Au-delà de l'identification des agents microbiens d'intérêt, qu'ils soient pathogènes ou protecteurs, il sera essentiel de : (i) mieux comprendre la relation hôte/microbiote ainsi que son rôle dans le développement des MIC (projets complémentaires visant à évaluer la contribution d'un ou plusieurs éléments microbiens dans des modèles murins ou *in vitro* de MIC) et (ii) d'explorer leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques ou biomarqueurs de prédiction de la réponse thérapeutique (ex : évaluation du microbiote intestinal comme marqueur de réponse aux biothérapies).

Délivrables WP2

- Facteurs déclenchants microbiens des MIC
- Étude d'association entre le microbiote et les MIC

Compétences et expertises professionnelles requises dans l'axe 1

Expertise en bases de données (SNDS, etc.) dans le champ des différentes MIC, les bases de données autres que la santé (Ex. : pollution de l'air, météorologie, géocodage ...), les cohortes de patients incidents/maladies précoces, les facteurs environnementaux (alimentation, pollution de l'air, chaleur extrême, etc.) et les agents infectieux/microbiote (interaction hôte-pathogène).

Axe 2. Etudes physiopathologiques visant à mieux comprendre les principaux acteurs cellulaires et/ou les voies de signalisation impliqués dans les MIC

Objectifs et verrous scientifiques

- 1. Repenser la physiopathologie des MIC afin de passer d'une classification basée sur les organes ciblés à une stratification moléculaire fondée sur les mécanismes pathogéniques.**
- 2. Déterminer comment les facteurs déclenchants environnementaux ou endogènes peuvent, selon les patients, spécifier l'organe ciblé par l'inflammation et/ou façonner la nature des réponses immunitaires.**
- 3. Comparer et hiérarchiser le rôle des cellules immunitaires d'origine hématopoïétique initiant inflammation et lésions tissulaires et/ou des auto-anticorps dans les différentes MIC afin de guider des thérapies ciblées.**
- 4. Définir comment l'inflammation chronique peut conduire au remodelage tissulaire irréversible et à la fibrose, et identifier les mécanismes à cibler pour inhiber ou inverser ces processus.**
- 5. Comprendre les mécanismes conduisant à une inflammation incontrôlée réfractaire aux traitements médicaux et comment prévenir l'échappement thérapeutique.**

Rationnel

1. Les MIC (auto-immunes ou non) ont traditionnellement été classées, étudiées et prises en charge en fonction du schéma d'atteinte des organes. Cependant, la grande hétérogénéité des phénotypes cliniques, du pronostic et de la réponse au traitement au sein de chaque MIC suggère qu'une même maladie pourrait en fait englober des entités distinctes avec des mécanismes pathogéniques différents⁴⁹. L'utilisation d'Ac ou de médicaments bloquant des cytokines ou des voies spécifiques a montré comment des patients atteints de maladies supposées similaires peuvent réagir différemment, alors que, inversement, des patients atteints de maladies supposées distinctes peuvent répondre aux mêmes traitements ciblés, soulignant une similitude des mécanismes entre les MIC affectant différents organes³³.

La nécessité de passer d'une classification basée sur les organes à une stratification mécanistique (moléculaire) est renforcée par les études génétiques. Les études d'association pangénomique suggèrent une contribution distincte des mécanismes immunitaires innés et adaptatifs entre les maladies inflammatoires/auto-immunes, indépendamment de l'organe affecté. Le concept selon lequel une modification d'une seule voie peut entraîner un éventail de maladies inflammatoires/auto-immunes est illustré par le cas des maladies monogéniques rares associées à une activation de la voie

JAK-STAT où des variants pathogéniques dans un seul gène peuvent conduire à un large spectre de présentations cliniques différentes (LES, PR, maladie de Crohn ou entéropathie auto-immune mimant une maladie cœliaque, cytopénie auto-immune), y compris chez des membres d'une même famille portant le même variant.

Redéfinir les MIC en fonction des mécanismes moléculaires impliqués chez des patients, de manière spécifique, semble une étape majeure et transformante pour repenser les stratégies thérapeutiques et concevoir des approches personnalisées qui pourraient bloquer ou inverser précocement le mécanisme à l'origine du processus inflammatoire.

2. La ou les causes et les mécanismes responsables de l'initiation de l'inflammation dans les MIC sont encore mal connus. Identifier ces mécanismes ainsi que les acteurs impliqués dans ce processus inflammatoire représente donc un enjeu majeur pour envisager de développer des traitements permettant de stopper précocement ce processus pour gagner en efficacité, obtenir une cicatrisation plus profonde et éviter la survenue de complications/de lésions destructrices d'organes. De plus, le site d'expression d'une MIC et la nature de cellules immunitaires pathogènes semblent pouvoir être spécifiés par le/les facteur(s) environnemental(aux) déclenchant(s) comme suggéré dans les maladies monogéniques amplifiant l'activation de la voie JAK-STAT. Résoudre cette question dans les différentes MIC nécessitera d'identifier ces événements pour concevoir des stratégies de prévention et définir des approches thérapeutiques visant à rompre les cercles vicieux qui initient et perpétuent l'inflammation dans un organe ou un tissu donné.

3. Le rôle respectif des composants innés et adaptatifs de la réponse immunitaire varie en fonction des facteurs génétiques prédisposants et des facteurs déclenchants (ex. : virus vs bactéries), du site de l'inflammation (barrières constamment exposées à des signaux pro-inflammatoires vs organes internes) et de l'évolution du processus inflammatoire (stimulation courte et unique vs prolongée). Par exemple, dans la maladie cœliaque, une maladie auto-immune intestinale déclenchée par le gluten alimentaire, l'immunité adaptative est au premier plan. En revanche, dans les MIC affectant la partie distale de l'intestin, l'inflammation semble être largement déclenchée, du moins à la phase précoce, par une défaillance des mécanismes innés de maintien des interactions homéostatiques avec le microbiote. Cette conclusion est étayée par la comparaison des variants génétiques communs et rares dans les deux maladies ainsi que par des approches unicellulaires, qui fournissent un outil très puissant pour explorer et comparer les types de cellules pathogènes et les voies de signalisation activées dans les tissus/organes cibles.

Outre un rôle pathogène direct des cellules de l'immunité innée et adaptative dans les lésions tissulaires, les auto-Ac contribuent de façon importante à la pathogénie de certaines MIC. Les travaux récents montrent que, au-delà de leur rôle traditionnel dans la lyse cellulaire dépendante du complément, les auto-Ac peuvent induire des MIC en neutralisant des mécanismes homéostatiques clés. Ainsi l'apparition d'Ac neutralisant IL-10 est responsable de MIC précoces de l'intestin⁵⁰ et des Ac neutralisant l'intégrine $\alpha_v\beta_6$ sont observés chez plus de 95 % des patients atteints de RCH^{50,51}, Ac qui pourraient compromettre la barrière épithéliale mais aussi réduire la conversion du TGF β en sa forme active⁵². Cela souligne l'intérêt d'un dépistage systématique à grande échelle et trans-pathologie des auto-Ac chez les patients atteints de MIC par criblage de larges panels d'auto-antigènes.

La distinction traditionnelle entre MIC plurifactorielles communes et formes rares génétiques de MIC a récemment été remise en cause par la découverte du rôle possible de mutations somatiques favorisant l'activation et/ou l'expansion clonale de cellules pathogènes, incluant LT, LB, monocytes/macrophages, ouvrant la perspective de thérapeutiques ciblées. Cependant, de nombreux défis persistent pour identifier les cellules mutées dans les tissus et démontrer leur pathogénicité.

4. Malgré des spécificités pour chaque MIC, leur histoire naturelle partage des caractéristiques communes. Si symptômes ou poussées peuvent être intermittents, le processus inflammatoire est chronique, avec une évolution variable, imprévisible et trop souvent inexorable vers des lésions destructrices d'organes. Identifier les mécanismes favorisant ces lésions et évaluer leur éventuelle réversibilité est indispensable. La fibrose est observée dans différents organes et MIC. Le dépôt de matrice extracellulaire est un processus physiologique nécessaire à la réparation des tissus, mais il peut

devenir excessif et incontrôlé au cours de la fibrose. Il s'agit d'un processus multifactoriel complexe impliquant des cellules immunitaires et non immunitaires (fibroblastes, myofibroblastes, cellules musculaires lisses, péricytes et fibrocytes...), leurs médiateurs solubles et divers modulateurs, tels que le microbiote et les facteurs environnementaux. Malgré les progrès thérapeutiques, la survenue de lésions de fibrose reste fréquente dans les MIC. Les raisons restent inconnues, mais les modèles expérimentaux de fibrose soulignent l'importance de la persistance d'une inflammation active. Contrôler l'inflammation est donc indispensable pour prévenir le développement de la fibrose. Des processus spécifiques, comme la réponse aux chocs thermiques, semblent cruciaux pour orchestrer la résolution de l'inflammation et doivent être étudiés pour identifier des stratégies capables de limiter la fibrose et ses conséquences. Enfin, le fait que le niveau de facteurs pro-fibrosants peut rester élevé après la résolution de l'inflammation, souligne le rôle complémentaire de mécanismes autonomes indépendants de l'inflammation dans la progression de la fibrose et la nécessité d'identifier quand et comment survient la séparation entre fibrogénèse dépendante et indépendante de l'inflammation d'autant qu'elle pourrait s'avérer survenir très tôt dans la maladie⁵³.

5. S'il est très important d'agir à stade précoce de la maladie, voire à une phase préclinique, comprendre pourquoi et comment un patient devient réfractaire est une préoccupation majeure dans les MIC. Une proportion substantielle des patients perd la réponse aux traitements, devenant réfractaire aux lignes thérapeutiques successives (l'efficacité diminuant avec chaque nouvelle thérapie innovante proposée), suggérant des mécanismes spécifiques par lesquels l'inflammation chronique devient incontrôlée et entraîne des complications sévères. Les mécanismes suspectés incluent : i) les changements épigénétiques induits par l'inflammation dans les composants tissulaires hématopoïétiques et non hématopoïétiques, qui peuvent à leur tour affecter durablement l'expression des gènes et alimenter un cercle vicieux perpétuant l'inflammation (comme le réseau de régulation reliant IL-6, STAT3 et NF-κB via les miRNA)⁵⁴. Cependant, définir le rôle des événements épigénétiques reste difficile en raison de leur multiplicité et de leur complexité ; ii) la génération de LT et LB mémoires reconnaissant des antigènes endogènes ou exogènes et dotés de capacités de migration sélective vers les tissus malades, une hypothèse qui devra être démontrée en recherchant des expansions clonales des LT et LB dans les tissus siège d'une inflammation chronique, en définissant leur répertoire et leurs fonctions dans des modèles expérimentaux pertinents ; iii) l'acquisition de mutations somatiques dans les régulateurs épigénétiques ou les molécules de signalisation qui peuvent promouvoir la pathogénicité des cellules immunitaires ou favoriser les propriétés pro-inflammatoires du composant stromal local. Définir chez chaque patient le rôle respectif de ces mécanismes serait essentiel pour les cibler de façon personnalisée et interrompre le processus inflammatoire. Pour ce faire, il sera nécessaire de suivre des patients depuis la phase précoce de la maladie avant le premier traitement jusqu'à l'état réfractaire à travers différentes séquences d'échec thérapeutique, d'effectuer à chaque étape des biopsies des tissus lésés et d'utiliser des approches innovantes sur cellules uniques afin d'identifier les événements épigénétiques, phénotypiques et génomiques dans les différents composants tissulaires.

Lien avec les autres axes

L'axe 2 permettra de tester le rôle de facteurs déclenchants identifiés dans l'axe 1, de lever les verrous scientifiques décrits ci-dessus et plus particulièrement de définir des signatures cellulaires et/ou moléculaires indicatives des mécanismes causaux de l'inflammation, qui pourront être utilisées dans l'axe 3 pour identifier des biomarqueurs et guider la stratification des patients à différents stades de la maladie, indépendamment de l'organe affecté et, dans l'axe 4, pour sélectionner des thérapies personnalisées. L'Axe 2 a été divisé en trois WP complémentaires dédiés aux mécanismes qui initient l'inflammation chronique (WP3), qui la perpétuent ou conduisent à une inflammation incontrôlée réfractaire aux traitements médicaments (WP4) ou sont responsables des lésions destructrices d'organes, notamment à travers le développement la fibrose (WP5). Chaque WP a été divisé en deux tâches ou parties complémentaires.

Work package 3 (WP3). Identification des mécanismes responsables de l'initiation des MIC

Leaders : Laure MICHEL, Divi CORNEC, Matthieu MAHEVAS

Type de financements : Appels à projets et projet- ciblés sur la cohorte TRANSCEND PS2, PS3 et PS4

Tâche 1. Etude des interactions entre facteurs environnementaux, hormonaux et génétiques dans l'initiation des MIC

A la lumière des constatations épidémiologiques réalisées dans l'axe 1, nous procéderons à un appel à projet pour sélectionner les projets basés sur des modèles expérimentaux (en lien avec le PS5) et/ou des prélèvements issus de patients inclus dans des cohortes préexistantes, dont les résultats permettront de nourrir la trajectoire de programme TRANSCEND-ID et nous nous attacherons à examiner : i) comment les facteurs environnementaux, hormonaux et génétiques interagissent au cours de l'initiation des MIC pour influencer la voie de signalisation et le ou les types cellulaires mobilisés en premier ; ii) comment les facteurs environnementaux déclenchants ou l'inflammation elle-même peuvent reprogrammer les voies métaboliques et épigénétiques dans les cellules résidentes des tissus (y compris les cellules stromales et épithéliales), modifier leurs phénotypes et augmenter durablement leur sensibilité aux stimuli inflammatoires. Un intérêt particulier sera porté au dialogue intercellulaire (couples ligands/récepteurs solubles ou membranaires) au site initial de l'inflammation, à la nature de leur(s) voie(s) de signalisation et au type cellulaire ciblé en premier par le stimulus inflammatoire à l'origine des processus d'aval.

Les études d'association pangénomique (GWAS) ont révélé des différences dans les ensembles de variants communs prédisposant à l'auto-inflammation (principalement associés à l'immunité innée) et à l'auto-immunité (généralement associés à l'immunité adaptative). Néanmoins, l'impact fonctionnel de ces variants reste difficile à cerner et la contribution individuelle généralement très faible de ces variants polymorphiques limitent leur intérêt dans la perspective de développements thérapeutiques. Pour cerner l'implication fonctionnelle des facteurs génétiques, nous souhaitons tirer parti de l'expertise développée par le réseau FAI²R dédié aux maladies génétiques inflammatoires rares et nous appuyer sur les analyses en cours visant à identifier des signatures moléculaires ou cellulaires reliant l'inflammation à la dysfonction ou à la dérégulation d'un gène contrôlant une (ou plusieurs) voie(s) de signalisation. Nous nous appuierons sur les PS3 et le PS4 pour comparer les signatures cellulaires et moléculaires identifiées dans les MIC monogéniques rares et celles identifiées dans la cohorte du PS1 à travers les analyses menées dans le PS2 afin d'aider à cerner les voies pathogéniques impliquées.

Tâche 2 : Mécanismes cellulaires et moléculaires responsables de l'initiation de l'inflammation et de l'auto-immunité

Dans la perspective de définir des signatures cellulaires et moléculaires témoins de la nature et l'état d'activation des cellules immunitaires (incluant les cellules résidentes) mobilisées dans la phase précoce des MIC, nous appliquerons la stratégie d'analyses définie dans le PS2 aux patients inclus dans notre *master observational trial* (PS1). Les résultats pourront éventuellement être validés et/ou comparés à ceux issus de cohortes existantes de patients atteints de MIC à un stade précoce ou très précoce. Pour établir ces signatures, nous nous appuierons sur l'expertise du PS2 pour :

i) réaliser les études transcriptomiques et protéomiques sur cellules uniques afin d'identifier les cellules immunitaires potentiellement pathogènes, qu'elles soient innées ou adaptatives combinant l'analyse les modifications cellulaires et moléculaires dans le tissu malade où elles sont obligatoirement présentes, et dans le sang périphérique à la recherche de marqueurs qui permettraient d'identifier ces modifications et de faciliter l'identification de biomarqueurs transférables en clinique. Compte-tenu des difficultés pour isoler de façon exhaustive et reproductible les cellules issues de tissus, les approches transcriptomiques et protéomiques spatiales seront privilégiées pour analyser les interactions entre les cellules immunitaires et les cellules résidentes stromales au sein des tissus atteints et/ou des organes lymphoïdes drainants chez les patients inclus dans notre *master observational trial*.

ii) développer des approches protéomiques et comparer les signatures de cytokines dans le sérum et fluides inflammatoires dans les différentes MIC

iii) caractériser les changements dans l'état d'activation et le répertoire des lymphocytes par séquençage des récepteurs pour l'antigène des LB ou LT (BCR/TCR) dans un contexte antigénique prédéfini, connu ou non, si possible de façon appariée dans le sang et les organes atteints. En parallèle des approches de criblage des spécificités antigéniques ciblées par les clones B pourront être réalisées pour identifier les cibles antigéniques de la réponse adaptative, et étudier le déploiement de la réponse auto-immune ("epitope spreading") en comparant les stades les plus précoces (y compris pré-symptomatiques) des maladies aux stades plus avancés des mêmes individus. Dans de nombreuses MIC, il reste à déterminer si les auto-Ac et leurs différents isotypes (ou d'autres composants de la réponse immunitaire adaptative) sont directement pathogéniques, sont uniquement une conséquence de l'inflammation ou encore des effecteurs de régulation. Dans ce but, nous encouragerons avec l'appui de PS2: a) la création et/ou l'utilisation de larges panels d'auto-antigènes permettant de cribler des auto-Ac de différents isotypes susceptibles d'informer sur le mécanisme pathogène mais aussi de fournir des biomarqueurs ; b) l'utilisation combinée d'approches fonctionnelles et computationnelles pour définir la spécificité de ces récepteurs, la diversité du répertoire impliqué, et l'activité fonctionnelle des Ac dans des modèles adaptés aux pathologies, et c) la présence, dans les clones cellulaires, de mutations somatiques en dehors des locus des d'immunoglobulines ou du TCR, et plus particulièrement de mutations favorisant la réponse aux cytokines pro-inflammatoires^{55,56}.

iv) rechercher l'activation des cellules immunitaires innées et la reprogrammation des cellules stromales et épithéliales résidentes. En effet, la pathophysiologie des MIC ne repose pas que sur les cellules immunitaires antigènes spécifiques et des études récentes ont identifié des caractéristiques communes entre les cellules stromales pro-inflammatoires de différentes MIC. A l'aide des données multiomiques générées par le PS2, l'hétérogénéité et la dysfonction des cellules stromales/épithéliales résidentes et leurs interactions avec les cellules immunitaires sera étudiée.

Les données générées à partir des prélèvements précoces de la cohorte TRANSCEND-ID, et celles disponibles soit publiquement à partir de travaux publiés, soit sur d'autres cohortes mises en place par les participants au PEPR **seront analysées par les PS3 et PS4 pour générer des signatures moléculaires et cellulaires caractéristiques de la phase d'initiation des différentes MIC et les comparer entre elles.** En nous appuyant **sur la comparaison avec les signatures générées ou en cours de génération dans les MIC monogéniques rares**, nous tenterons de déterminer si certaines signatures cellulaires, transcriptomiques et/ou protéomiques peuvent être **attribuées à une dérégulation/dysfonction génique donnée**, un résultat qui aiderait à guider l'utilisation de ces signatures pour stratifier les patients, et orienter les thérapies ciblées.

Des liens directs seront faits avec le WP4 afin d'identifier si des mécanismes cellulaires/moléculaires identifiés à l'initiation participent également à la perpétuation de l'inflammation chronique.

Délivrables WP3

- Mécanismes participant à l'initiation de l'inflammation
- Signatures cellulaires et moléculaires à la phase initiale des différentes MIC

Work package 4 (WP4) : Mécanismes perpétuant l'inflammation chronique dans les MIC et conduisant à une inflammation non contrôlée réfractaire aux traitements.

Leaders : Patrick BLANCO, Arnaud MILLET, Benjamin TERRIER

Type de financements : Appels à projets

Pour étudier les mécanismes impliqués dans la perpétuation de l'inflammation, deux approches complémentaires seront menées. D'une part, nous répèterons chez les patients inclus dans la cohorte TRANSCEND-ID (*master observational trial*) au stade de MIC précoces et très précoces (PS1) le recueil et le stockage des échantillons définis dans la « TRANSCEND-ID box » (PS2) lors du suivi longitudinal afin de permettre les analyses nécessaires à la comparaison des modifications cellulaires et moléculaires spécifiques de la transition vers 1) la phase chronique ou 2) la phase réfractaire aux patients au moment de leur inclusion. D'autre part, nous nous appuierons sur les données accessibles

publiquement et sur les données issues d'études prospectives longitudinales ou d'études ancillaires translationnelles d'essais cliniques menées afin de les comparer avec les données observées aux stades précoces et/ou très précoces. Un appel à projets permettra de sélectionner les études présentant les données les plus complètes, en s'assurant de l'interopérabilité des données et en veillant à une représentativité de différentes MIC afin de pouvoir les comparer entre elles et de nourrir la trajectoire du PEPR.

Tâche 1 : Phénotypage et classification des populations cellulaires des tissus inflammatoires chroniques

Nous nous concentrerons tout d'abord sur les données issues des approches sur cellules uniques visant à définir les changements dans les programmes transcriptomiques et protéomiques, (et si les données sont disponibles épigénétiques, et métabolomiques) des cellules immunitaires et des composants tissulaires non hématopoïétiques pendant la progression vers une inflammation chronique ou l'évolution vers une MIC réfractaire aux traitements. Nous nous appuierons en priorité, via un appel à manifestation d'intérêt, sur les études utilisant ces approches qui sont déjà réalisées ou en cours dans les différentes cohortes ou essais cliniques incluant des patients à un stade chronique de leur MIC ou un stade réfractaire aux traitements. Une attention particulière sera donc portée à l'interopérabilité des données qui devront être interfacées pour permettre les analyses bio-informatiques nécessaires (PS3) pour identifier des signatures cellulaires et moléculaires pertinentes et comparer ces signatures entre différentes MIC et aux différents stades de la maladie pour une pathologie donnée (1) précoce vs chronique, 2) avant traitement vs échecs multiples). La comparaison entre différentes MIC et les différents organes affectés devrait aider à délimiter la contribution respective des mécanismes communs par rapport à ceux spécifiques aux tissus ou aux maladies pendant la progression vers une inflammation chronique ou une inflammation réfractaire.

Cette partie permettra i) d'identifier les populations cellulaires immunitaires (résidentes ou infiltrant le tissu affecté) et non immunes (fibroblastes, cellules musculaires, endothéliales, péricytes, épithéliales, plaquettes), d'inférer différentes modalités de communication intercellulaire. Quand cela est pertinent, des analyses TCR/BCR sur cellule unique (sc-seq) seront utilisées pour identifier l'expansion de clones T ou B potentiellement pathologiques. Une attention particulière sera portée à la représentativité des populations cellulaires (immunes vs non immunes) afin de garantir l'identification des événements rares (ex : clones LT ou LB) et permettre les analyses bio-informatiques nécessaires pour identifier des signatures cellulaires et moléculaires pertinentes.

Tâche 2 : Etude de la structuration spatiale des tissus inflammatoires – cartographie des interactions cellulaires au cours de l'inflammation chronique

Cette partie s'attachera à analyser l'organisation spatiale des différentes populations identifiées dans la 1^{ère} partie du WP4 ainsi que les complexes protéiques impliqués dans la réaction immunitaire (complément et Ac). Plusieurs approches complémentaires seront utilisées. La transcriptomique spatiale permettra de caractériser l'organisation du microenvironnement tissulaire inflammatoire basée sur l'analyse du transcriptome et complètera la classification obtenue dans la 1^{ère} partie du WP4. Cette étude sera complétée par une analyse spatiale au niveau protéique, permettant une analyse fine des interactions cellulaires des sous-populations identifiées. Ces approches pourront être associées à l'analyse métabolomique spatiale par imagerie en spectrométrie de masse permettant la caractérisation de l'état immuno-métabolique des tissus étudiés. Un des objectifs de cette tâche est l'analyse intégrée de ces différentes techniques pour obtenir la cartographie de l'organisation spatiale des différents types cellulaires présents dans le tissu et la caractérisation de leurs différents états cellulaires au cours de la pérennisation de l'inflammation.

En lien avec le PS5, nous nous attacherons ensuite à mettre œuvre des approches expérimentales pour explorer le caractère pathogène des cellules ou des voies de signalisation candidates soit à travers le développement de modèles murins pertinents, soit à l'aide d'approches in vitro 3D basées sur l'utilisation d'organoïdes dérivés de biopsies, soit à l'aide de coupes tissulaires de précision ou des cultures à interface air-liquide dans lesquelles les différents composants des tissus, y compris les cellules immunitaires, peuvent être conservés pendant 4 à 10 jours, permettant une modulation par des Ac, des cytokines ou des médicaments. Des efforts seront faits pour développer des protocoles de

collecte et de conservation des tissus congelés pour les cultures à interface liquide et les coupes de précision, dans l'optique de créer une banque de tissus de patients et de sujets contrôle prêts à être utilisés pour tester des hypothèses pathogéniques et des médicaments candidats. Un AMI sera effectué pour sélectionner les approches les plus pertinentes.

Délivrables WP4

- Signatures cellulaires et moléculaires à la phase de pérennisation des différentes MIC
- Mécanismes de résistance au traitement

Work package 5 (WP5) Identifier les mécanismes du développement et de la résolution de la fibrose dans les MIC

Leaders : Bruno CRESTANI, David LAUNAY

Type de financements : Appels à projets

La fibrose est une voie finale commune à certaines MIC responsable d'une dysfonction permanente d'organe et d'une importante morbi-mortalité⁵⁷. L'étude des mécanismes de développement et de résolution de la fibrose au cours des MIC bénéficiera des travaux antérieurs du consortium concernant le rôle des LB⁵⁸⁻⁶¹ des auto-Ac⁶²⁻⁶⁴, de certains facteurs de susceptibilité génétique⁶⁵ ou de protéases⁶⁶. Elle pourra s'appuyer sur des cohortes/études prospectives/essais cliniques existantes incluant des patients atteints de MIC compliquées de fibrose à des stades précoces et plus avancés, avant et après traitement et la disponibilité de certains modèles animaux (ex : HOCl, Bléomycine aiguë et répétée, adénovirus TGF- β intra-trachéal, colite chronique au DSS, TNBS).

Tâche 1 : Etude du processus fibrosant dans les tissus humains

Le développement de la fibrose cutanée (ScS), pulmonaire (ScS, maladie de Sjögren, PR, PHS fibrosante), et intestinale (maladie de Crohn, RCH) sera analysé en s'appuyant sur l'étude des tissus par des approches sur cellule unique et spatiales pour identifier les séquences de modifications transcriptomiques, (épi)génétiques, protéomiques, métabolomiques et phénotypiques associées au développement de la fibrose. De tels travaux, déjà initiés grâce à des financements déjà obtenus par les membres du consortium, seront encouragés et soutenus par un appel à projets. Nous nous appuierons sur le PS3 pour veiller à l'interopérabilité des données et comparer les données multi-omiques entre les différents tissus et les différentes MIC aux stades précoces et tardifs, avant et après traitement afin de : i) décrire les mécanismes associés au développement de la fibrose communs entre les MIC et spécifiques à chaque MIC, ii) déchiffrer l'hétérogénéité au sein d'une même MIC ou d'un même tissu. Une attention particulière sera portée sur les voies de transduction (e.g. JAK-STAT⁶⁷), les gènes/protéines et les populations cellulaires potentiellement ciblables par des approches thérapeutiques innovantes. Les résultats pourront être validés à partir des patients inclus dans le *master observational trial* (PS1) et dans les modèles expérimentaux (PS5).

Tâche 2 : Etude du processus fibrosant dans modèles expérimentaux

Avec l'appui du PS5, nous sélectionnerons ou développerons des modèles expérimentaux capables d'étudier de manière dynamique et spécifique aux tissus et aux maladies : i) les mécanismes initiant la fibrose à travers les interactions entre les fibroblastes, les cellules de structures (cellules épithéliales, cellules endothéliales, ou adipocytes) ainsi que les cellules immunitaires (monocytes-macrophages, LT, LB et Ac); ii) le rôle du stress mécanique dans la progression de la fibrose et la contribution potentielle des mécanorécepteurs pouvant faire l'objet de cibles thérapeutiques; iii) l'équilibre entre les mécanismes pro-fibrosant et anti-fibrosant et la résolution de la fibrose ; iv) les approches thérapeutiques susceptibles de modifier la réponse immunitaire d'un profil pro-fibrosant vers un profil anti-fibrosant.

Outre l'utilisation de modèles animaux pertinents déjà maîtrisés par plusieurs équipes françaises pour l'étude de maladies individuelles, les efforts seront centrés sur le développement de modèles murins innovants (e.g. immunisation, modèles génétiques, modèles humanisés...) et de modèles *in vitro* et *ex vivo* 3D dérivés de tissus ou de cellules humaines. Des approches basées sur des coupes tissulaires de précision et des cultures à interface air-liquide seront utilisées pour analyser le rôle des cellules immunitaires et l'impact des Ac, des cytokines et des médicaments sur les fonctions des fibroblastes

et des autres cellules impliquées dans la fibrogénèse pathologique (cellules épithéliales, endothéliales...). Comme indiqué ci-dessus, nous tenterons de développer avec le PS5, une technique de cryopréservation de coupes épaisses de tissus (peau, poumon, tube digestif, foie, rein) et si cela se révèle possible, nous développerons une plateforme nationale de coupes épaisses de patients à différents stades de MIC compliquées de fibrose et de témoins (MIC sans fibrose et témoins), cryopréservées et utilisables. Une telle banque disponible pour l'expérimentation *in vitro* serait une avancée majeure. Le développement de modèles 3D complexes utilisant des cellules dérivées de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) humaines ou des progéniteurs tissulaires pour reconstituer les composants mésenchymateux, épithéliaux, et endothéliaux du tissu sera envisagé en collaboration avec le PEPR MED-OOC, avec la perspective de tester le rôle du stress mécanique ou de certains acteurs immunitaires (cellules immunitaires, Ac, cytokines).

Délivrables WP5

- Signatures cellulaires et moléculaires associés à la fibrose dans les différentes MIC
- Identification de cibles de réversion de la fibrose

Compétences requises pour l'axe 2

- Compétences en analyse transcriptomique et protéomique sur cellules uniques (PS2)
- Compétence en analyse spatiale transcriptomique et protéomique sur tissu (PS2)
- Compétences dans le criblage protéomique (dont cytokines et autoAC) (PS2)
- Compétences en analyses bioinformatiques (PS3)
- Compétences en intégration de données et modélisation (PS3 et PS4)

Axe 3. Identifier et/ou valider des biomarqueurs permettant d'adapter et de personnaliser la prise en charge des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques

Fort des résultats obtenus dans l'axe 2, l'axe 3 sera consacré à la traduction en biomarqueurs utilisables en pratique quotidienne pour établir le pronostic de la maladie au diagnostic (WP6) ou prédire la réponse au traitement (WP7). L'identification de ces biomarqueurs permettra de guider les stratégies thérapeutiques personnalisées étudiées dans l'axe 4.

Objectifs et verrous scientifiques

- 1. Définir le pronostic de la maladie et prédire son évolution chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques grâce à des biomarqueurs au diagnostic**
- 2. Identifier et/ou valider des biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement de manière spécifique pour un patient donné**

Rationnel

1. Pour prendre en compte la grande variabilité dans la présentation clinique et l'évolution naturelle des patients atteints de MIC, il faut identifier des biomarqueurs permettant de stratifier les patients en sous-groupes en fonction de leur risque d'évoluer vers une forme compliquée/grave, afin de définir la bonne intervention pour le bon patient et au bon moment. En effet, certains patients atteints de MIC ne vont développer aucune complication en l'absence de traitement ou après un traitement court. Bien que cette proportion de patients à faible risque soit souvent faible dans les différentes MIC, les identifier est un enjeu majeur afin de ne pas les surtraiter. A l'inverse, certains patients ont une maladie agressive avec un risque important de moindre efficacité thérapeutique, une mise en route retardée des traitements adaptés et un risque d'évolution vers une forme réfractaire. Si certains critères cliniques ou biologiques permettent de proposer une stratification des patients, comme les auto-Ac dans les myopathies inflammatoires idiopathiques ou la ScS, les performances de ces outils restent encore décevantes dans la plupart des MIC. La définition de signatures moléculaires et cellulaires issues des analyses menées dans l'axe 2 et leur intégration avec d'autres données, notamment celles liées à la composition du microbiote et/ou à son « output » métabolomique pourraient conduire à des modèles de stratification du risque beaucoup plus performants pour guider la prise en charge des

patients atteints de MIC. Le calcul d'un score utilisant une combinaison de biomarqueurs et de données cliniques, d'imagerie et/ou d'exposome utilisant éventuellement l'IA pourrait être envisagé.

2. Malgré les avancées majeures dans le paysage thérapeutique des MIC avec l'introduction de thérapies ciblées (biothérapies, petites molécules, thérapies cellulaires...), une proportion significative de patients n'atteint toujours pas l'état de rémission. Identifier des facteurs prédictifs de succès thérapeutique est une nécessité impérieuse, mais reste un besoin non satisfait avant d'entrer dans une nouvelle ère de médecine de précision dans les MIC⁶⁸. Trouver des biomarqueurs qui pourraient permettre une stratification moléculaire des patients, menant à cibler un ou plusieurs mécanismes inflammatoires via des thérapies spécifiques, est un verrou scientifique majeur que nous devons lever.

Liens avec les autres axes

La définition de marqueurs pronostiques s'appuiera sur la comparaison via PS3 et PS4 de l'ensemble des données collectées dans les axes 1 et 2 entre patients répondeurs, non répondeurs ou évoluant vers une complication, issus des cohortes disponibles et de la cohorte TRANSCEND-ID. La recherche de biomarqueurs capables d'orienter vers une thérapeutique ciblée s'appuiera sur les signatures cellulaires et moléculaires identifiées dans l'axe 2, notamment dans la cohorte TRANSCEND-ID.

Work package 6 (WP6) : Identifier des marqueurs pronostiques-prédictifs de l'évolution des maladies inflammatoires chroniques

Leaders : Marie-Elise TRUCHETET, Gilles KAPLANSKI

Type de financements : Financement ciblé, appels à projets

Le pronostic d'une MIC s'évalue idéalement au moment du diagnostic. Le WP6 vise à identifier et/ou valider des facteurs pronostiques permettant de distinguer les patients à haut risque de complications ou progression vers la destruction d'organe de ceux ayant un faible risque de progression. Ce WP se déploiera en 3 phases distinctes.

Tâche 1 : Exploration des données existantes. Le groupe de travail dédié effectuera une revue exhaustive des données cliniques, biologiques (y compris un large panel d'auto-Ac ou d'Ac anti-microbiens), histologiques et d'imagerie disponibles, ainsi que des informations existantes issues des analyses multi-omiques (domaine public ou groupes de recherche français), pour identifier des marqueurs pronostiques. Via le PS3, nous tenterons d'identifier des facteurs (simples ou combinés) associés à un mauvais pronostic ou une évolution défavorable, en portant un intérêt particulier aux facteurs communs à différentes MIC. Nous utiliserons également l'IA (PS4). Une attention particulière sera portée à la définition claire et pertinente du mauvais pronostic pour chaque MIC concernée.

Tâche 2 : Validation à travers l'analyse des données du « master observational trial ». Elle sera réalisée grâce à notre *master observational trial* (PS1). En plus de la collecte des marqueurs identifiés lors de la première étape, les données issues des analyses via la TRANSCEND-ID box au diagnostic (PS2), incluant la plupart des approches innovantes, appliquée sans a priori, permettra des analyses statistiques pour rechercher un ou plusieurs facteurs associés à un mauvais pronostic (critère composite qui sera recherché à différents temps (suivi longitudinal, PS1). Les données d'imagerie (radiomique) seront également examinées. Une attention particulière sera accordée à la définition du mauvais pronostic dans chaque MIC. Étant donné que nous collecterons de grandes quantités de données, l'IA et la modélisation mathématique (PS4) seront utilisées pour transformer les données brutes en hypothèses exploitables. La collecte longitudinale des données permettra d'évaluer la progression de la maladie et détecter la survenue de complications ou de destruction d'organes.

Tâche 3 : Validation dans des cohortes indépendantes. Nous confirmerons la relation entre les facteurs pronostiques identifiés lors des 2 étapes précédentes dans des cohortes indépendantes de patients atteints de MIC avec un suivi prolongé, permettant d'évaluer l'évolution de la maladie. Pour être éligibles, ces cohortes devront avoir collecté tous les échantillons requis pour réaliser les analyses nécessaires pour évaluer les facteurs pronostiques identifiés. Cette phase garantira une évaluation robuste des biomarqueurs à long terme, validant leur utilité en tant qu'outils pronostiques fiables.

Délivrable WP6

- Facteurs pronostiques de complications/ ou de progression vers la destruction d'organe

Work package 7 (WP7) : Identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique individuelle chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques

Leaders : Emilie SBIDIAN, Lucine VUITTON, David LAPLAUD

Type de financements : Appels à manifestation d'intérêts

Tâche 1 : Identification de nouveaux marqueurs prédictifs de réponse au traitement. Nous utiliserons certains essais contrôlés randomisés menés (terminés, en cours ou sur le point de commencer) chez des patients atteints de MIC pour réaliser des études translationnelles ancillaires et rechercher de nouveaux biomarqueurs d'efficacité thérapeutique. La TRANSCEND-ID box, incluant la plupart des approches de pointe, sera appliquée (sans a priori) à l'inclusion dans les études retenues, permettant des analyses statistiques pour rechercher un ou plusieurs facteurs prédictifs d'efficacité thérapeutique. Les signatures métagénomique et métabolomique du microbiome intestinal seront étudiées dans toutes les MIC et rendues interoperables avec les autres données. Selon les maladies, d'autres signatures microbiennes seront considérées dans l'analyse. L'imagerie (radiomique) sera également intégrée lorsque cela sera possible. De manière exploratoire, nous chercherons également à identifier des facteurs prédictifs via des outils numériques portables innovants (capteurs de mouvement...), ou l'utilisation de modèles innovants (PS5) basés sur les cultures d'explants, les coupes épaisses ou d'organe sur puce lorsque les tissus/cellules de patients sont accessibles pour prédire la réponse à différentes thérapies. Une attention particulière sera portée à la sélection d'études où les médicaments (immunosuppresseurs, biothérapies, petites molécules, thérapies cellulaires...) sont utilisés dans différentes MIC, afin de pouvoir effectuer des comparaisons cliniques, moléculaires, cellulaires, tissulaires et microbiologiques entre les MIC. Les échantillons seront prélevés avant et après traitement pour comparer les modifications moléculaires et cellulaires après intervention thérapeutique entre les répondeurs et les non-répondeurs dans différentes MIC avec différentes classes de thérapies avancées (biothérapies ou petites molécules). Pour chaque MIC, la définition de l'efficacité thérapeutique sera très rigoureuse (critères permettant de changer significativement le cours de la maladie) et pertinente. Le moment de l'évaluation de la maladie sera similaire entre les différentes MIC pour rendre les données interprétables entre les MIC et types de médicaments. Sur la base de l'identification de marqueurs notamment des voies moléculaires spécifiques, nous nous attendons à caractériser plusieurs sous-groupes différents au sein de chaque MIC, mais également des voies communes à différentes MIC. Nous évaluerons le lien entre les voies identifiées dans l'axe 2 et les biomarqueurs de réponse thérapeutique identifiés. Les biomarqueurs identifiés seront ensuite traduits en un outil pratique (précis, faisable, facile à tester, bien accepté par les patients). L'IA et l'apprentissage profond seront utilisés (PS4).

Tâche 2 : Validation de nos facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Les facteurs prédictifs identifiés seront testés dans d'autres essais contrôlés randomisés ou études prospectives, de manière indépendante pour validation.

Délivrables WP7

- Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

Compétences et expertises professionnelles requises

- i. Expertise en immunophénotypage
- ii. Expertise dans l'étude de la communication cellulaire
- iii. Expertise dans l'analyse et l'intégration des données omiques (incluant transcriptomique, protéomique, métabolomique et métagénomique)
- iv. Expertise/standardisation de la transcriptomique/protéomique spatiale et des approches unicellulaires
- v. Expertise en imagerie médicale

- vi. Expertise en numérique et intelligence artificielle
- vii. Expertise en modèles expérimentaux innovants
- viii. Expertise en recherche clinique dans les MIC incluant méthodologie et biostatistiques

Axe 4 : Tester ou valider des stratégies thérapeutiques personnalisées dans les maladies inflammatoires chroniques

En s'aidant des résultats des axes 2 et 3, nous étudierons dans l'axe 4, comment optimiser et potentialiser les stratégies thérapeutiques actuelles (WP8) puis nous tenterons de tester et ou valider des traitements personnalisés basés sur les biomarqueurs identifiés dans l'axe 3.

Objectifs et verrous scientifiques

- 1. Comment optimiser et potentialiser les stratégies thérapeutiques actuelles dans les MIC**
- 2. Confirmer la pertinence de nos nouvelles stratégies thérapeutiques personnalisées basées sur des biomarqueurs moléculaires des MIC et/ou d'autres biomarqueurs spécifiques.**

Rationnel

1. Pour optimiser et potentialiser les stratégies thérapeutiques dans les MIC, différents paramètres doivent être identifiés et combinés, comme l'aptitude à faire un diagnostic précoce, la détermination de la meilleure fenêtre d'opportunité, l'application de stratégies thérapeutiques ciblées, et l'utilisation ou le développement de médicaments pouvant modifier l'évolution de la maladie, utilisés seuls ou en combinaison. Bien sûr, un diagnostic précoce devrait conduire à initier le meilleur traitement pour tenter de changer le cours de la maladie. Cependant, dans la pratique quotidienne, cela n'est pas toujours réalisable et une question importante devient alors d'identifier la meilleure fenêtre d'opportunité thérapeutique pour obtenir une résolution complète de l'inflammation. Bien que cela puisse varier selon les MIC, on peut supposer que la guérison ou la réparation d'un organe ne sera pas atteinte au-delà d'un certain stade évolutif du fait de dégâts tissulaires irréversibles, tandis qu'elles restent possibles tardivement dans certaines MIC. Le développement d'une mémoire inflammatoire liée aux modifications épigénétiques (ou génétiques telles des mutations somatiques) des différentes populations cellulaires au sein des tissus sièges de l'inflammation peut être un point critique au-delà duquel la guérison devient plus hypothétique. Comprendre les mécanismes impliqués, leur chronologie et identifier les traitements et stratégies les plus à même de limiter ou d'inverser le développement de cette mémoire est un enjeu majeur.

Un autre aspect important pour optimiser les stratégies de traitement ciblé est de définir des objectifs optimaux à court terme, c'est-à-dire des cibles permettant de changer l'histoire naturelle des MIC. En raison de l'absence actuelle de facteurs prédictifs de la réponse à un médicament spécifique, l'impact des séquences thérapeutiques reste inconnu. Dans le cas où un ou plusieurs biomarqueurs ou voies moléculaires seraient identifiés pour la mise en œuvre d'un traitement « personnalisé », il sera nécessaire de déterminer la séquence des traitements utilisés pour traiter la maladie.

Un autre point clé est l'effet additionnel ou synergique potentiel des thérapies combinées ou séquentielles. L'utilisation de thérapies inhibant deux ou plusieurs mécanismes d'action/voies moléculaires de manière synergique pourrait s'avérer non seulement très efficace, mais susceptible aussi de prévenir la perte secondaire de réponse en bloquant l'échappement des cellules immunitaires face à la pression de sélection exercée par une seule thérapie⁶⁹. Ainsi, comme cela a été observé dans des essais de preuve de concept, l'instauration précoce d'une thérapie combinée pourrait conduire à une meilleure efficacité tout en préservant un profil de tolérance acceptable (étude VEGA dans la RCH)⁷⁰. Le positionnement plus précoce, voire dès la première ligne, des thérapies avancées combinées pourrait avoir une efficacité supérieure ou plus durable que les monothérapies. Les thérapies combinées pourraient également restaurer une réponse thérapeutique chez les patients atteints de MIC difficiles à traiter, ayant reçu de multiples lignes de traitements ciblés. Les posologies utilisées en phase initiales, varient pour une même molécule dans les différentes MIC, et pourraient avoir un effet différenciant au travers de la profondeur de l'inhibition de la voie qu'elles ciblent seront également prises en compte⁷¹. Une attention toute particulière sera néanmoins portée à la sécurité d'utilisation et la balance bénéfice-risque. Par ailleurs, l'identification de voies de l'inflammation communes à

différentes MIC permettra de repositionner des médicaments déjà approuvés dans d'autres indications.

Enfin, pour certaines MIC où l'activation des LB joue un rôle majeur, il paraît important de déterminer la meilleure cible thérapeutique (CD19 ou BCMA) et la meilleure stratégie (CAR-T cells ou Ac bispécifiques), compte-tenu de rémissions prolongées sans traitement obtenues avec des traitements entraînant une déplétion B profonde chez des patients atteints de différentes MIC (LES, maladie de Sjögren, myopathies inflammatoires idiopathiques, PR, ScS).

2. Une fois les voies clés partagées entre différentes MIC identifiées, nous explorerons les médicaments disponibles grâce à des recherches *in silico*/computationnelles, en ciblant ces voies clés. Nous serons attentifs à identifier des médicaments déjà disponibles chez l'homme, pouvant être potentiellement repositionnés et/ou associés entre eux, tirant parti du fait qu'ils ont déjà passé les différentes étapes de tests et d'autorisations réglementaires pour leur administration chez l'homme. Par exemple, la mise en évidence d'une signature interféron a permis une approche thérapeutique ciblée avec l'anifrolumab qui se lie au récepteur à l'interféron de type I (IFNAR1) en inhibant la signalisation de l'IFN de type I dans le LES. Cette approche thérapeutique est proposée dans d'autres connectivites avec une signature interféron comme dans la maladie de Sjögren. Cependant, il sera également pertinent d'utiliser des stratégies innovantes via des essais de preuve de concept en fonction de nos découvertes, incluant la thérapie cellulaire, la thérapie à base d'ARNm, les Ac synthétiques, les protocoles de thérapie par LT, la conception de vecteurs non viraux pour la délivrance d'acides nucléiques et toute autre modalité de traitement pertinente.

Work package 8 (WP8): Définir comment optimiser et potentialiser les stratégies thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques

Leaders : Thao PHAM, Denis JULLIEN

Type de financements : Appels à manifestation d'intérêt

Tâche 1. Le groupe de travail examinera les données disponibles (domaine public) et les données des groupes de recherche français pour évaluer si le concept de fenêtre d'opportunité s'applique à toutes les MIC couvertes par le programme et d'identifier la meilleure fenêtre pour chaque MIC. En tirant parti de ces données (y compris celles du *master observational trial*), nous comparerons l'efficacité des médicaments parmi les MIC à différents stades (maladie précoce vs tardive) et entre les MIC, afin de confirmer que cette fenêtre existe pour la plupart des MIC. En outre, nous confirmerons l'objectif thérapeutique idéal, c'est-à-dire la cible optimale pour changer l'histoire naturelle des MIC, ainsi que l'outil de suivi associé, permettant d'évaluer ces objectifs de manière répétée afin d'appliquer des stratégies de traitement ciblé dans la pratique quotidienne pour chaque MIC. Pour cela, nous utiliserons les données des essais existants, en cours ou à venir, axés sur des stratégies de traitements ciblés pour identifier les objectifs à court terme capables de changer radicalement le cours des MIC et de croiser ces résultats entre les MIC. Une attention particulière sera portée aux stratégies susceptibles de prévenir, limiter ou d'inverser l'éventuel développement d'une mémoire inflammatoire tissulaire (profondeur et rapidité du contrôle de l'inflammation, molécules susceptibles d'impacter plus que d'autres ces mécanismes sur la base de données fondamentales...) ⁷².

Tâche 2. Nous examinerons l'effet synergique ou additionnel potentiel de la combinaison de traitements et les mécanismes d'action de ces thérapies combinées ou séquentielles avec les médicaments actuellement disponibles (immunosuppresseurs, thérapies biologiques, petites molécules, thérapies cellulaires, etc.) ou en cours de développement. L'impact éventuel de l'inhibition (dans le sang circulant ou les tissus) plus ou moins profondes des voies ciblées au travers de stratégies d'induction variables pour une même molécule dans différente MIC (posologie, voie d'administration) sera également examiné. Nous tirerons parti des essais cliniques/études observationnelles prospectives évaluant l'efficacité thérapeutique dans un panel représentatif de MIC, en particulier ceux axés sur les séquences thérapeutiques ou les combinaisons de thérapies avancées. Une attention particulière sera portée aux essais incluant des patients ayant différentes MIC ou permettant des comparaisons indirectes entre études, grâce à l'interopérabilité des données (PS3). Les données

cliniques, biologiques, d'imagerie, histologiques et pharmacologiques pertinentes seront analysées, mais nous conserverons les échantillons afin de pouvoir appliquer ultérieurement la TRANSCEND-ID box afin d'évaluer l'impact de ces interventions thérapeutiques sans a priori sur le système immunitaire et son environnement, avec un intérêt particulier pour les voies moléculaires identifiées dans l'axe 2 et sur les possibilités de repositionnement de médicaments que ces voies permettent d'envisager.

Délivrables WP8

- Définition de la fenêtre d'opportunité dans les différentes MIC
- Définition des objectifs thérapeutiques à court terme capable de modifier l'histoire naturelle des MIC
- Efficacité et sécurité d'une association de thérapie avancées
- Conséquences cellulaires, moléculaires et pharmacologiques d'une association de thérapie avancées

Work package 9 (WP9) : Confirmer la pertinence de nos nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes basées sur des biomarqueurs spécifiques

Leaders : Xavier AYRIGNAC, Pascal JOLY, Laurent PEYRIN-BIROULET

Type de financements : financements à obtenir au cours du PEPR

Grâce aux recherches menées dans les axes 1, 2 et 3 au cours des premières années du PEPR, nous espérons dans les 2 à 3 années restantes identifier de nouvelles cibles moléculaires/de nouveaux biomarqueurs permettant de choisir le meilleur traitement à la fois pour un patient spécifique, de manière personnalisée, mais aussi pour des groupes de patients chez lesquels auront été identifiées une/des voie(s) métabolique(s) commune(s). Prenant en compte ces données, nous testerons l'efficacité de notre approche thérapeutique basée sur les voies moléculaires identifiées dans des groupes/sous-groupes pertinents de patients atteints de MIC. S'il existe, nous choisirons le meilleur traitement (seul ou combiné) pour bloquer ces voies. S'il n'existe pas développerons ou tenterons d'utiliser ou de développer le type de thérapie ciblée le plus pertinent, parmi les thérapies biologiques (y compris les Ac bispécifiques), les petites molécules, les thérapies cellulaires, les thérapies à base d'ARNm ou les vecteurs non viraux pour l'administration d'acides nucléiques.

Pour valider ces stratégies, nous utiliserons notre essai observationnel principal (PS1), dans lequel nous émulerons des essais cibles de médecine personnalisée. Cette approche permettra de comparer les stratégies de traitement personnalisée identifiées dans les autres WP du projet (et en particulier le WP8) à des stratégies non personnalisées. Un des points importants pour atteindre cet objectif est de mesurer les facteurs de confusion au cours du temps, ce que le *master observational trial* permettra, à partir d'une analyse précise des facteurs à recueillir. Il sera probablement aussi nécessaire de concevoir des essais de validation de concept spécifiques basés sur nos biomarqueurs identifiés (sérologiques, moléculaires, phénotypiques, d'imagerie, numériques, ou basés sur des organes-sur-puce) pour confirmer nos hypothèses avant de lancer de grands essais contrôlés randomisés, qui dépassent le cadre de ce programme en raison de sa durée limitée.

Délivrable WP9

- Design d'essai de preuve de concept d'une stratégie thérapeutique personnalisée dans les MIC

Compétences et expertises professionnelles requises

- Expertise en méthodologie des essais cliniques
- Expertise en thérapie innovante

Projets structurants

Pour mener à bien la trajectoire et les objectifs des 4 axes de recherche décrits ci-dessus, TRANSCEND-ID s'appuie sur 5 PS constituant l'ossature méthodologique du projet. **PS1 a pour objectif de mettre en place un « master observational trial » fondé sur la création d'une cohorte trans-pathologie** de patients inclus dès le stade le plus précoce et suivis longitudinalement et d'organiser la collecte standardisée d'échantillons biologiques et tissulaires. **PS2 a pour buts i) d'organiser l'analyse des prélèvements issus de PS1** en s'appuyant sur des approches multi-omiques innovantes ; **ii) de**

permettre la mise en place d'un guichet unique accessible aux cohortes disposant ou collectant des prélèvements permettant des analyses comparables ; iii) d'assurer une veille scientifique et de soutenir le développement et la mise à disposition de la communauté de nouvelles approches méthodologiques utiles à l'exploration des patients. Le PS3 développera : i) les approches numériques adaptées à la collecte des données épidémiologiques et omiques en assurant leur interopérabilité ; ii) d'une part l'analyse des données épidémiologiques grâce aux compétences du Health Data Hub ; iii) d'autre part l'analyse des données omiques coordonnée par le Hub bioinformatique de l'Institut Pasteur pour générer les données nécessaires à la stratification moléculaire des patients. La coopération du PS3 utilisant plutôt des approches biostatistiques et du PS4 développant des approches de modélisation mathématique et d'intelligence artificielle aura pour objectif de définir des signatures moléculaires ou cellulaires permettant de stratifier les patients, et de proposer des biomarqueurs et cibles thérapeutiques. Le PS5 a pour but d'identifier et de soutenir des modèles expérimentaux innovants notamment pour tester le rôle de facteurs déclenchants l'inflammation, valider un mécanisme physiopathologique ou tester un traitement ciblé.

Projet structurant 1 : Master observational trial

Leaders : Anthony Buisson & Luc Mouthon

Méthodologie : Equipe Philippe Ravaud – Raphaël Porcher – Isabelle Boutron

Type de financement : projet ciblé

Objectif

L'objectif du PS1 est de constituer une cohorte de patients atteints de MIC inclus au moment du diagnostic, avant tout traitement, via une approche de type *master observational trial*⁷³. Ce schéma repose sur un protocole-maître (*master protocol*) comme de nombreux modèles d'essais en médecine personnalisée (essais *basket*, essais *umbrella*), et cherche à tirer le meilleur parti, d'une part de la caractérisation moléculaire des maladies sur laquelle reposent ces modèles d'essais, d'autre part des avantages des études de cohortes observationnelles, avec un suivi et un recueil longitudinal d'un large groupe de sujets. Le recueil de données planifié et longitudinal, y compris sur les traitements reçus, permet en particulier l'émulation d'essais-cibles, l'identification de stratégies optimales de traitement à l'aide de modèles d'apprentissage, mais aussi éventuellement de planifier et de conduire des essais cliniques ciblés. Nous avons sélectionné un panel de 12 pathologies représentatif de la diversité des pathologies inflammatoires et/ou autoimmunes systémiques dans le champ du PEPR. La coordination du recrutement des patients sera assurée pour chacune des 12 pathologies (1. Pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) fibrosante, 2. Lupus systémique (LES), 3. Sclérodermie systémique (ScS), 4. Maladie de Sjögren, 5. Artérite à cellules géantes, 6. Granulomatose avec polyangéite, 7. Maladie de Crohn (et formes pédiatriques), 8. Rectocolite hémorragique (et formes pédiatriques), 9. Sclérose en plaques (SEP), 10. Polyarthrite rhumatoïde (PR) (et arthrite chronique juvénile forme polyarticulaire), 11. Spondyloarthrite, 12. Psoriasis) par un(e)s référent(e) déjà identifié, désigné par les sociétés savantes/groupes opérateurs/de recherche/filière maladies rares concerné(e)s garantissant la capacité à recruter ces patients.

Quatre-vingt patients seront inclus pour chaque MIC concernée (**1080 au total**) (cf critères d'inclusion et méthodologie Annexe 1). Pour les pathologies pour lesquelles existent des critères de diagnostic à une phase précoce, un groupe supplémentaire de 20 patients sera inclus (PR, ScS, SEP). Pour la maladie de Crohn, la RCH et l'arthrite chronique juvénile idiopathique, 20 enfants seront inclus. Sur la durée du suivi qui sera de 3 ans, les patients seront revus tous les 6 mois. Ils seront traités selon les recommandations en vigueur.

Les patients seront prélevés (sang, urines, selles, biopsies en fonction de la pathologie) (cf PS2) à l'inclusion, puis en phase de rémission et à l'occasion d'une éventuelle rechute.

Délivrables

- 1- Base longitudinale et structurée des patients
- 2- Biobanque d'échantillons biologiques

Projet structurant 2 : Structuration plateforme et réseau de techniques innovantes

Leaders : Pr Sophie Hue, Dr Pascale Louis-Plence, Pr Jérôme Martin

Partenaires : Les plateformes des INBS EcellFrance (cytométrie), MetaboHub (métabolisme) et ProFi (protéomique) ainsi que les laboratoires académiques partenaires

Type de Financement : projet ciblé

Objectif

L'objectif du PS2 est la mise en place d'**approches méthodologiques communes** pour permettre i) la **compréhension transversale** des dérégulations cellulaires et moléculaires en jeu dans l'initiation (WP3), la progression (WP4) et dans les altérations fonctionnelles (WP5) ii) l'identification de **signatures cellulaires et moléculaires** et le développement de **biomarqueurs** pour améliorer l'évaluation pronostique (WP6/7), la prescription de biothérapies ciblées (WP8) et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique (WP9). La réussite de ces objectifs repose sur la constitution de cohortes de patients comparables auxquels seront appliqués des méthodologies communes. Dans ce but, **le SP2 s'attachera en priorité à favoriser l'analyse d'échantillons de patients du Master observational trial (PS1)** à travers des technologies innovantes et, en particulier **centrées sur les analyses en cellules uniques**. Des travaux antérieurs, dont ceux des coordinateurs de PS2, ont en effet montré la pertinence de ces approches pour aider à la stratification moléculaire des MIC dans une perspective d'optimisation de prise en charge thérapeutique. Il a notamment été possible de mettre en évidence deux sous-groupes moléculaires de patients atteints de maladie de Crohn, selon qu'ils répondent ou non au traitement anti-TNF⁷⁴, un résultat conforté par d'autres⁷⁵. Une telle approche a aussi permis de suggérer des dérégulations moléculaires partagées entre maladie de Crohn et PR⁷⁶. Pour mener à bien la stratification moléculaire des patients atteints de MIC, nous analyserons les modifications cellulaires et moléculaires dans le tissu malade (où elles sont obligatoirement présentes), et dans le sang périphérique à la recherche de modifications facilitant l'identification de biomarqueurs transférables en clinique (cf Annexe 2. Mise en évidence de signatures cellulaires et moléculaires). Compte-tenu du coût des approches sur cellules uniques mais aussi de leur puissance pour générer des hypothèses physio-pathogéniques, nous proposons de les appliquer dans une première étape à 20 patients/pathologies en sélectionnant en priorité i) des patients caractéristiques des 12 pathologies sélectionnées (240 patients) et ii) chez lesquels il sera possible de coupler l'étude sur cellules uniques dans le sang et le tissu malade. Cette première étape à l'aide de techniques de haute résolution permettra d'identifier des marqueurs cellulaires ou moléculaires qui seront testés/validés chez les autres patients par des méthodes ciblées (et moins coûteuses) définies selon les résultats obtenus (ex : cytométrie, bulk RNA avec déconvolution, dosages protéiques). Selon les résultats, l'approche sur cellules uniques pourra être complétée dans un second groupe de patients sélectionnés et/ou être répétée sur les patients déjà étudiés au cours du suivi pour identifier des mécanismes et des marqueurs prédictifs de la réponse au traitement.

Autres missions du PS2 - En parallèle de l'exploration de la cohorte TRANSCEND-ID, PS2 s'attachera à:

1. Développer une **plateforme dédiée pour la recherche à large échelle des auto-Ac**, plateforme qui n'existe pas en France à notre connaissance. Ce développement pourra s'appuyer sur la technologie de phage-display (PhIP-Seq) qui permet d'identifier des Ac dirigés contre 49 000 protéines ;
2. Promouvoir le **développement d'approches complémentaires innovantes**, notamment scRNA seq sur noyaux isolés à partir de coupes FFPE qui pourraient faciliter l'analyse des tissus, analyse sc couplée transcriptomique et génomique sur les cellules isolées et triées (CD45, T ou B) à partir de PBMCs ou de biopsies cryopréservées pour identifier des clones lymphocytaires pathologiques et y rechercher des mutations somatiques ;
3. Promouvoir la coopération entre les différentes équipes en i) créant un **guichet unique d'accès aux approches multi-omiques** nécessaires à la caractérisation des patients atteints de MIC, ii) assurant **une veille scientifique** qui permettra de créer une carte et un guichet des plateformes où sont accessibles les approches méthodologiques les plus innovantes et en assurant le partage de l'information (webinaires).

Délivrables

- Sélection d'un panel de technologies omiques permettant d'obtenir des signatures cellulaire et moléculaire dans les MIC
- Structuration d'une plateforme permettant le criblage des autoanticorps à large échelle
- Mise en place d'un guichet commun d'analyses innovantes pour l'analyse des MIC

Projet structurant 3 : Collecte, stockage, interopérabilité des données et analyses bio-informatiques

Leaders: Tom MARTY, Health Data Hub & Pascal Campagne, Hub Bioinformatique et Biostatistique, Institut Pasteur

Type de financement: projet ciblé

Objectif

La masse des données mobilisée par le projet TRANSCEND-ID comportera deux compartiments distincts : (i) des données cliniques associées à des données omiques issues de patients et (ii) des données de santé, épidémiologiques et environnementales. Des analyses bio-informatiques, bio-statistiques et épidémiologiques seront menées parallèlement sur ces deux compartiments dans le cadre des différents WP. Ils seront menés dans un souci constant de coordination et d'interopérabilité. Les évolutions rapides en cours dans le domaine des données -omiques (données de phénotypage des populations immunitaires ; transcriptomiques, en masse, en cellule unique, spatiales ; protéomiques ; métabolomiques ; métagénomiques) font ressortir des enjeux forts, de robustesse et de reproductibilité des analyses.

Méthodologie

Nous envisageons les points suivants :

(1) L'intégration des données de santé & épidémiologiques sera réalisée par le Health Data Hub a déjà développé des outils robustes pour l'ingestion de données pseudonymisées, leur sécurisation et leur mise à disposition. La plateforme a connecté plus d'une trentaine de bases de données et géré près de cent processus d'ingestion. Les données ainsi ingérées sont ensuite mises à disposition dans des environnements de travail sécurisés, adaptés aux besoins des chercheurs, y compris les plus consommateurs de technologies

(2) L'acquisition et l'intégration des données cliniques et biomarqueurs du « master observational trial » se fera sur un modèle de données commun conforme aux standards OMOP ([*Observational Medical Outcomes Partnership - Common Data Model*](#)), pour l'uniformisation de données. L'acquisition des données sera adaptée aux protocoles, sous la forme de formulaires électroniques de collecte de données (eCRF) type REDCap. Le modèle de données commun garantira l'interopérabilité entre les bases, permettant le partage et l'inclusion d'autres cohortes. Les données -omiques brutes (e.g., fichiers *fastq*) et traitées (e.g., tableaux de comptage) seront liées aux données de patients par l'identifiant de l'échantillon.

(3) Le stockage de l'ensemble des données générées sera centralisé dans un entrepôt de données conçu pour la gestion de données cliniques et -omiques sensibles, dans le respect des réglementations. La structure chargée du stockage et de l'intégrité des données agira comme un tiers partie de confiance pour le consortium. Le partage de données à la communauté scientifique se fera via un portail d'accès.

(4) Des approches analytiques robustes et standardisées garantiront la qualité des données omiques. Des suites d'outils et des bases de données de référence seront utilisées pour le contrôle qualité (e.g., FastQC), les traitements (e.g., Bowtie, Kraken, Cell Ranger), les transformations et l'annotation des données -omiques (Azimuth - séquençage en cellules uniques), en accord avec le consortium. La reproductibilité des analyses bioinformatiques sera garantie par l'utilisation de gestionnaires de *workflows* (NextFlow, Snakemake) et de systèmes de gestion du code (p. ex. Gitlab). Les technologies à résolution spatiale nécessiteront des efforts spécifiques en analyse d'image. Des plans d'expérience seront élaborés pour chaque laboratoire pour limiter les biais expérimentaux. La variabilité des données entre plateformes sera évaluée sur des échantillons communs, en collaboration avec le PS2.

(5) Les données multi-échelles et leur dimensionnalité seront pleinement exploitées, avec des méthodes robustes, afin de combiner les données cliniques (voire environnementales) et -omiques et d'identifier les facteurs moléculaires liés au diagnostic, à la progression des MIC et à la réponse thérapeutique. Ces analyses seront réalisées en support des questions scientifiques des différents WPs, et en collaboration avec le PS4, pour accompagner les besoins de la modélisation profonde. Les enjeux d'analyse, s'appuyant sur des outils existants, incluront, le regroupement de profils, la réduction de dimension, l'intégration des différentes données -omiques, et la sélection de biomarqueurs prédictifs. Des outils propres aux données -omiques (DeSeq2, Seurat, MOFA+) seront également mobilisés, par exemple pour définir des signatures cellulaires (en termes d'abondance différentielle ou de changement d'état au sein d'un type cellulaire). Des approches non supervisées seront utilisées pour la stratification clinique. Les stratégies d'analyse incluront des modèles linéaires et non-linéaires (p. ex. méthodes d'ensemble), des analyses longitudinales et de survie. Les prédicteurs de divergence d'état dans la signature cellulaire seront recherchés, chez des patients ayant des profils initiaux similaires. Des approches parcimonieuses (p. ex. ElasticNet) permettront la sélection de variables importantes tout en minimisant l'erreur de prédiction. Des analyses conditionnelles, de substitution (surrogacy analyses) ou causales aideront l'identification de biomarqueurs. Outre les questions liées aux WPs, ces analyses constitueront un socle pour estimer la valeur ajoutée et la complémentarité des approches innovantes de modélisation avancées et d'IA proposées dans le PS4. Dans le cadre d'analyses épidémiologiques de TRANSCEND-ID, des données de cohortes et de registres ainsi que des données environnementales seront mobilisées sur la plateforme du Health Data Hub (HDH). Elles seront chaînées à la base principale de l'Assurance Maladie (SNDS). Ces données pseudonymisées seront consolidées et fiabilisées au format OMOP et seront déployées dans des environnements robustes permettant de réaliser les travaux et analyses prévus par les différents WP tout en respectant les exigences de confidentialité et de sécurité. Ces environnements bénéficieront de puissances de calculs permettant, si besoin, le développement d'algorithmes d'IA avancés. Le plan de travail repose ainsi sur les étapes suivantes : i) identification et mise en œuvre des démarches réglementaires adéquates ; accompagnement des partenaires dépositaires des données dans l'alimentation de la plateforme ; croisements des données notamment avec la base principale du SNDS ; identification des besoins en standardisation et documentation des données ; déploiement des espaces projets équipés en fonction des analyses envisagées ; onboarding et accompagnement des utilisateurs des données.

Délivrables

- Données interopérables stockées dans un espace permettant l'analyse des données bio-informatiques
- Espaces partagés et outils bio-informatiques pour l'analyse des données multi-omiques
- Plateforme d'intégration de données multi-omiques et environnementales

Projet structurant 4 : Approches intégratives des mathématiques, de l'informatique et de la biologie pour la modélisation de l'inflammation chronique.

Leaders : Anna NIARAKIS (CNRS), Mickaël MENAGER (Inserm), HatemZAAG (CNRS)

Type de financement : Appels à projets

Nous proposons une stratégie intégrative, et complémentaire pour une modélisation complète et efficace des profils moléculaires et cliniques des patients.

Étape 1. Agrégation des connaissances existantes pour créer une cartographie générale des mécanismes inflammatoires conduisant à des états pathologiques indésirables : Nous utiliserons/développerons des outils d'extraction et d'intégration de connaissances de la littérature scientifique, reposant principalement sur des approches multimodales, s'appuyant plutôt sur des modèles I.A de type deep learning, concaténant les informations suivantes : signes cliniques, séquençage génome/exome, gènes différentiellement exprimés, voies de signalisation moléculaires, ainsi que les profils protéomiques, lipidomiques, métabolomiques et métagénomiques. Les analyses

seront menées à l'échelle cellulaire, tissulaire, et de chaque organe, nécessaire pour décrire l'étendue des mécanismes inflammatoires. Nous créerons également une collection de diagrammes en utilisant la notation graphique de biologie des systèmes (SBGN), des ontologies et des annotations pertinentes. Ces éléments constitueront une base des connaissances mécanistiques, servant de fondement à la création de modèles exécutables et sera utilisée comme référentiel pour les tâches décrites ci-après.

Étape 2. Analyse et intégration des données multi-omiques issues des patients de différentes pathologies inflammatoires chroniques et des données environnementales : L'innovation majeure résidera dans **l'intégration de 3 types de données** : (i) les données cliniques et omiques des patients (imageries, biopsies, analyses, etc.) (ii) les caractéristiques intrinsèques des patients (âge, sexe, etc.) et (iii) les données environnementales (climat, pollution, données de vie réelle, etc.). Un des principaux défis sera l'interconnexion et l'analyse de ces données d'origine multiple, tout en respectant les normes de bioéthique. Une approche intégrant des analyses omiques, topologiques et des traitements d'image, combinée à des algorithmes d'IA, sera testée pour identifier des biomarqueurs et des signatures spécifiques des pathologies étudiées. Pour ce faire, nous nous appuierons sur le stockage, la gestion, le nettoyage, l'analyse, l'harmonisation et l'intégration des données du PEPR en collaboration avec le PS3.

Étape 3. Développement de modèles mathématiques et informatiques de l'inflammation.

Les graphes générés en étape 1 serviront de base au développement de modèles mécanistiques (bottom-up, prior-knowledge based), biochimiques ou biophysiques utilisant divers formalismes comme les équations différentielles ordinaires (ODEs), les équations aux dérivées partielles (EDPs), ou encore les modèles logiques booléens à large échelle. Ces modèles seront calibrés à l'aide des données issues des partenaires du projet, notamment en collaboration avec les partenaires du PS3, et des données publiques compatibles, assurant ainsi une représentation fidèle des différents processus inflammatoires. Il est important de souligner la nécessité de l'utilisation des données harmonisées et FAIRifiées, pour développer des modèles reproductibles, comparables, et interopérables.

Étape 4. Intégration de modèles d'apprentissage (profond/statistique) avec des modèles mécanistiques pour améliorer la robustesse et l'exportabilité/interopérabilité des modèles.

Les modèles d'apprentissage profond - deep learning - (top-down, data-driven), nécessitent une masse des données importante pour leur entraînement et validation. De plus, les données doivent être nettoyées, harmonisées et bien annotées. Le développement de ce type des modèles sera réalisé en collaboration avec les partenaires du PS3, afin d'assurer la meilleure harmonisation possible, surtout concernant les données produites par différents partenaires expérimentalistes. Les modèles d'apprentissage profond, bien qu'efficaces, fonctionnent souvent comme des boîtes noires et ne fournissent pas d'informations explicites sur les mécanismes sous-jacents. De plus, les processus immunitaires se produisent à différentes échelles spatio-temporelles. Pour faire face à la complexité des réponses immunitaires et inflammatoires, nous fusionnerons les modèles d'apprentissage profond avec des approches mécanistiques afin d'améliorer la précision et la fiabilité prédictive de ces modèles. La fusion de l'apprentissage profond avec les connaissances mécanistiques sera cruciale, en particulier lorsque l'on travaille avec des données moléculaires bruitées ou incomplètes.

Étape 5. Développement de modèles multi-échelles - vers un jumeau numérique de l'inflammation :

Ensuite, nous développerons un modèle basé sur des agents (ABM) pour créer des réseaux cellulaires et simuler leur comportement et leurs interactions. Les modèles ABM ont de nombreuses applications en biologie, principalement en raison des caractéristiques de la méthode de modélisation. Le but est de générer des populations de composants du système d'intérêt et de simuler leurs interactions dans un monde virtuel. Les modèles ABM utilisent des règles et cherchent à reconstruire, grâce à l'instanciation informatique de ces règles, les comportements observés des agents. Dans ce cadre, les agents interagiront avec leur environnement et prendront des « décisions » en fonction des signaux reçus. Nous proposons un cadre dans lequel les modèles mécanistiques et les modèles hybrides sont utilisés comme systèmes de contrôle/décision pour le comportement des agents. En utilisant le modèle ABM multi-échelle, nous simulerons les réponses immunitaires et les réponses aux traitements, permettant une étude approfondie des effets physiopathologiques globaux en lien avec des dérégulations moléculaires spécifiques.

Le modèle ABM pourra également être contextualisé par des données propres à chaque patient, afin

d'obtenir un profil moléculaire et cellulaire personnalisé.

Étape 6. Génération de cohortes de patients virtuels : À partir des modèles développés à l'étape 5, et en collaboration avec le PS3, nous générerons des patients virtuels, permettant de corriger les biais de recrutement dans les cohortes cliniques, notamment ceux liés à la sous-représentation de certaines pathologies et/ou tranche d'âge ou sexe, en utilisant des méthodologies statistiques appropriées. De plus, nous adapterons les techniques d'augmentation des données et les modèles génératifs pour accélérer l'ajustement de ces cohortes virtuelles aux données cliniques réelles, en vue d'améliorer la stratification des patients et la personnalisation des traitements.

La combinaison des modèles développés aux étapes 5 et 6 nous fournira des modèles de précision qui pourraient prendre en compte **le profil moléculaire et les caractéristiques cliniques** d'un patient donné, conduisant à des suggestions thérapeutiques personnalisées et adaptées. Ces modèles et les hypothèses moléculaires extraites de ces modèles seront croisés avec les données et hypothèses générées via le PS3.

Délivrables

- Cartographie générale des mécanismes inflammatoires
- Modèles mathématiques et mécanistiques de l'inflammation, incluant des modèles hybrides intégrant apprentissage profond (deep learning) et modélisation mécanistique
- Jumeau numérique multi-échelle de l'inflammation et cohorte de patients virtuels

Projet structurant 5 : Modèles expérimentaux innovants

Leaders : Nicolas GAUDENZIO (Inserm), Gérard EBERL (Institut Pasteur), F. Djouad (IHU Immun4)

Type de financement : Appels à Manifestation d'intérêt

Objectif :

Le PS 5 a pour objectifs i) de définir les modèles expérimentaux les mieux adaptés à l'étude des phases d'initiation et de pérennisation des MIC ; ii) de favoriser le développement de dispositifs expérimentaux permettant d'évaluer l'impact de traitements candidats sur les caractéristiques pathophysiologiques de chaque maladie. Ce PS s'appuiera sur des réunions de concertation entre les participants de TRANSCEND-ID pour définir les modèles à développer en priorité puis sur un AMI pour cibler ces priorités.

Approches proposées

1- Une première approche repose sur le développement et l'analyse de modèles animaux. Ceux-ci reproduisent des environnements complexes *in vivo*, incluant interactions neuroendocrines et vasculaires. Ils permettent une vue d'ensemble et dynamique des pathologies, et des études de causalité difficiles à mener chez les patients. Une avancée récente majeure dans le domaine des maladies auto-immunes est ainsi la démonstration du rôle du chromosome X dans la prépondérance féminine⁷⁷. Leur utilisation sera envisagée pour étudier le **rôle des facteurs environnementaux dans la phase d'initiation** ou analyser **des mécanismes de l'inflammation et de sa progression** en s'appuyant sur des modèles murins capables de reproduire au moins en partie certaines caractéristiques des MIC d'intérêt. Cependant, les différences inter-espèces limitent la transposabilité des résultats à l'homme. Les modèles animaux humanisés (incluant souris et zebrafish) déjà développés dans le cadre de l'IHU Immun4Cure seront considérés pour étudier le rôle des **cellules de patients** (ex : LB autoréactifs). En reconstituant de manière sélective certains aspects du compartiment immunitaire humain *in vivo*, ils sont aussi utiles pour évaluer l'efficacité des biothérapies de précision développées à partir de matériel humain (cellules, ARN...). Néanmoins ils sont coûteux et délicats à mettre en œuvre.

2- Une seconde approche qui semble particulièrement pertinente dans le cadre de ce PEPR repose sur le développement de modèles ex vivo 3D dérivés d'échantillons de patients ou contrôles.

Ces nouveaux systèmes expérimentaux permettent d'analyser des composantes pathologiques tout en préservant l'écosystème et l'architecture de l'organe humain, reflétant ainsi la diversité génétique et les caractéristiques cellulaires des patients pour : 1) étudier **directement in situ** le processus

pathologique, 2) disposer d'une **fenêtre thérapeutique expérimentale ex vivo** pour tester l'action de médicaments candidats sur le tissu humain.

Le développement de ces modèles est très abouti pour l'étude des pathologies cutanées. Ainsi des explants de peau humaine normale peuvent être maintenus en vie pendant 10 jours en restant entièrement immunocompétents *ex vivo* grâce à la technologie développée par la société Toulousaine Genoskin (www.genoskin.com) en partenariat avec l'Inserm⁷⁸. Il est possible de i) manipuler le système immunitaire de la peau pour induire des pathologies⁷⁹; ii) analyser et moduler des réponses immunitaires dans des biopsies de patients. Plusieurs approches sont aussi disponibles pour l'intestin. La faisabilité de cultures d'interface air-liquide à partir de fragments intacts de biopsies intestinales endoscopiques qui préservent l'épithélium ainsi que le mésenchyme natif et les cellules immunitaires résidentes tissulaires a été récemment démontrée⁸⁰, permettant d'analyser *in situ* la réponse immune contre le tissu. Il est également possible de générer à partir de pièces opératoires des organoïdes de cellules épithéliales et d'isoler les cellules immunitaires du même tissu (qui peuvent être cryopréservées) pour étudier les interactions lympho-épithéliales en cocultures autologues, et les moduler. Ces approches sont en cours de développement pour les glandes salivaires et pour le tissu broncho-pulmonaire. Pour le poumon, une alternative possible repose sur l'utilisation de « coupes tissulaires de précision » maintenues fonctionnelles pendant 72h⁸¹. La possibilité de congeler ces coupes et de constituer une banque de coupes utilisables à la demande, proposée par le WP5 (axe 2) sera considérée. Enfin, des collaborations avec le PEPR-MED-OOC seront envisagées pour permettre le développement d'approches organ-on-chip qui pourraient à terme constituer des outils pour tester des approches thérapeutiques. La complexité des acteurs de la réponse inflammatoire représente cependant un défi considérable pour développer un modèle récapitulant la situation *in situ* dans les modèles organ-on-chip.

Délivable

- Modèles expérimentaux innovants humanisés des MIC

Attractivité, éducation et animation de l'écosystème

L'animation de l'écosystème autour du programme TRANSCEND-ID reposera sur une stratégie de communication avec effets de levier pour les communautés impliquées et sur une politique volontariste d'attractivité et de développement des jeunes chercheurs.

1. Communication et développement d'un réseau national synergique collaboratif au sein de la communauté de médecins et de chercheurs du programme TRANSCEND-ID

Ils s'appuieront sur des webinaires mensuels internes d'échanges sur la progression des travaux, et des journées scientifiques annuelles combinant présentations des travaux du PEPR et conférences invitées de chercheurs internationaux. Un site web sera créé qui comportera une partie interne dédiée au partage des informations nécessaires à la conduite des projets, et notamment à l'accès aux outils communs mis en place dans le cadre des PS, et une partie de diffusion des résultats et des publications du PEPR accessible aux différentes populations ciblées par les activités de communication, en particulier médecins, patients et décideurs politiques (cf ci-dessous).

2- Attractivité et développement des jeunes chercheurs

Le programme TRANSCEND-ID a pour ambition **d'augmenter l'attractivité de la recherche sur les MIC en France**. Pour cela, une attention particulière sera portée aux **jeunes médecins et chercheurs en développement**. Plusieurs leviers seront actionnés via les appels à projets de type doctorants ou post-doctorants, et une **politique de compagnonnage** visant à les impliquer dans les travaux scientifiques et aussi autant que possible dans les différentes étapes de la coordination de TRANSCEND-ID. Ainsi, nous nous sommes attachés à impliquer les chercheurs seniors, sélectionnés sur la base de l'excellence scientifique, mais également **des profils prometteurs plus « juniors » à différents niveaux de maturité dans les différents work packages pour favoriser et accélérer leur développement**. En plus des profils médicaux ou biologiques, nous ambitionnons d'arriver à **attirer d'autres profils scientifiques ou non**

vers le domaine des MIC, comme par exemple dans le champ du numérique, de la modélisation mathématique et de l'IA, de l'écologie et l'environnement ainsi que des sciences humaines et sociales. Des « Summer Schools » seront proposées pour attirer de nouveaux acteurs et profils vers le domaine des MIC en s'appuyant sur les compétences développées au sein du PEPR, en épidémiologie, physiopathologie, modèles expérimentaux innovants, bio-informatique et l'IA, la méthodologie des essais cliniques et prise en charge médicale.

3- Positionnement du programme TRANSCEND-ID comme une initiative incontournable au niveau international

Il s'appuiera sur :

- i. Des publications d'articles originaux, de revues de la littérature, d'éditoriaux, des publications de protocole et « guidelines » dans des revues en libre accès avec comité de lecture. Une charte de publications intégrant systématiquement le terme TRANSCEND-ID, afin qu'il devienne facilement identifiable sera rédigée. Les publications feront l'objet d'un relai via les médias sociaux (Twitter, LinkedIn et Research Gate) ;
- ii. Des communications dans les congrès nationaux, européens et internationaux auxquels participent régulièrement les médecins et chercheurs participant à TRANSCEND-ID. Une attention particulière sera portée à favoriser la participation à ces congrès et la présentation des résultats par les jeunes chercheurs et médecins impliqués dans TRANSCEND-ID ;
- iii. Le site web TRANSCEND-ID avec une partie en anglais en libre accès pour diffuser les résultats et les publications du PEPR.

4- Positionnement du programme TRANSCEND-ID auprès des patients et du grand public

Les patients seront pleinement intégrés dans le PEPR à différents niveaux : patients acteurs de la recherche dans le *master observational trial*, représentation au conseil scientifique via France Asso Santé, interactions et actions de sensibilisation avec les associations de patients atteints de MIC inclus dans le périmètre de TRANSCEND-ID. TRANSCEND-ID construira un partenariat fort avec les différentes associations de patients notamment comme l'Association François Aupetit (AFA Crohn-RCH), France Psoriasis, France Vascularites, l'Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR), Lupus France, l'Association Française des Sclérosés en Plaques (AFSEP), Spondyl(O)action, l'Association Française du Gougerot-Sjögren et des Syndromes Secs (AFGS), l'Association des sclérodermiques de France (ASF), la Fondation Arthritis, qui jouent un rôle crucial dans l'éducation et le soutien des patients.

Malgré leur prévalence, les MIC restent peu connues du grand public, exposant à un retard au diagnostic et parfois une stigmatisation des patients. Afin de renforcer la **sensibilisation du public et le soutien aux patients, une communication** sera organisée avec les associations de patients auprès du grand public via les réseaux sociaux. Elle s'appuiera notamment sur la production d'articles scientifiques de vulgarisation et de vidéos en partenariat avec des associations de patients et les services de communication des organismes de recherche impliqués dans le PEPR afin de rendre accessibles et compréhensibles les résultats de TRANSCEND-ID par les patients et le grand public.

5- Positionnement du programme TRANSCEND-ID auprès de l'Industrie et Health tech

Malgré les progrès de la recherche fondamentale sur les mécanismes des MIC, l'application de ces connaissances dans la pratique clinique est lente, tout comme sa transposition au marché sous forme d'innovations thérapeutiques. TRANSCEND-ID s'efforcera de favoriser l'accessibilité des données pour favoriser l'innovation, dans le respect des règles juridiques, éthiques et de conformité. Des conférences avec les pôles de compétitivité, les incubateurs et les accélérateurs de start-up ou les pôles de santé, comme Eurasanté (France) ou Rhine-Neckar (Allemagne) seront organisées.

6- Positionnement du programme TRANSCEND-ID auprès des Pouvoirs publics et décideurs

Dans l'esprit des « Projets pour les Politiques Publiques » (Projects for Policy - P4P), une initiative de la Commission Européenne visant à utiliser les résultats des projets de recherche et d'innovation pour façonner l'élaboration des politiques publiques, TRANSCEND-ID fournira des recommandations aux décideurs politiques et aux organismes publics de santé afin d'élaborer de nouvelles politiques de prise en charge des MIC. Un "TRANSCEND-ID policy lab" sera créé sur la base d'un groupe de travail du

Stakeholders Advisory Group et comprenant des agences d'évaluation, de régulation et de financement françaises et européennes (HAS, ANSM, CNAM, EMA...). Des actions seront organisées pour discuter des politiques avec des "Déjeuners politiques TRANSCEND-ID" réguliers (1 par trimestre), sur différents thèmes tels que les obstacles au marché des innovations, la diffusion des résultats, des propositions pour augmenter l'attractivité du secteur. Le laboratoire politique produira des "TRANSCEND-ID Policy briefs", s'appuyant sur les résultats du PEPR, édités grâce à des partenariats avec des écoles de journalisme ou Sciences Po afin de diffuser le discours scientifique auprès des décideurs. Destiné aux directeurs d'hôpitaux, aux responsables politiques locaux et nationaux, il aura pour objectif la promotion des innovations et de l'approche intégrative dans la prise en charge des MIC. La rédaction de ces documents de synthèse aura pour effet de sensibiliser les futurs décideurs au fardeau que représentent les MIC.

Gouvernance et pilotage de Transcend-ID

Nous mettrons en place une gouvernance simple, efficiente et totalement opérationnelle, favorisant la transversalité et les échanges entre les équipes, ainsi que la réactivité dans la prise de décision. Elle repose sur 4 groupes (liste détaillée en annexe) :

Co-coordonnateurs nationaux du programme TRANSCEND-ID: assurent la coordination des programmes/projets, établissent et révisent la feuille de route, valident les progrès des WP, suivent la mise en œuvre des actions d'animation, proposent et coordonnent les instruments de financement et gèrent le processus.

Comité scientifique (CS) : composé de 18 personnes, dont les 3 porteurs, 5 experts en recherche fondamentale ou translationnelle, 6 représentants des principaux groupes nationaux de recherche clinique dans les MIC, un représentant de France université, un représentant des CHU, un représentant du Health Data Hub et enfin un représentant des associations de patients. Ses missions seront d'aider les coordonnateurs à maintenir la cohérence et la trajectoire scientifique du programme au niveau national, valider les choix des leaders et des participants des work packages et des PS ainsi que les principales orientations budgétaires.

Comité opérationnel (CO) : composé des responsables des 9 WP et des 5 PS, il assure la coordination des WP/PS entre les différentes équipes, valide les avancées et travaux en cours/à venir, ainsi que le partage des connaissances entre les équipes et la communauté scientifique. Avec les 3 coordonnateurs, le CO sera également en charge de la mise en place des appels à projets en lien avec leur WP ou PS.

International Scientific Advisory Board (SAB) : conseil interdisciplinaire, composé d'experts internationaux. C'est l'organe scientifique externe indépendant du programme qui est chargé d'évaluer la pertinence de l'orientation stratégique du programme et du plan de mise en œuvre, ainsi que la qualité scientifique des travaux réalisés dans les différents axes (1 à 2 réunions/an, rapport d'évaluation annuel prévu).

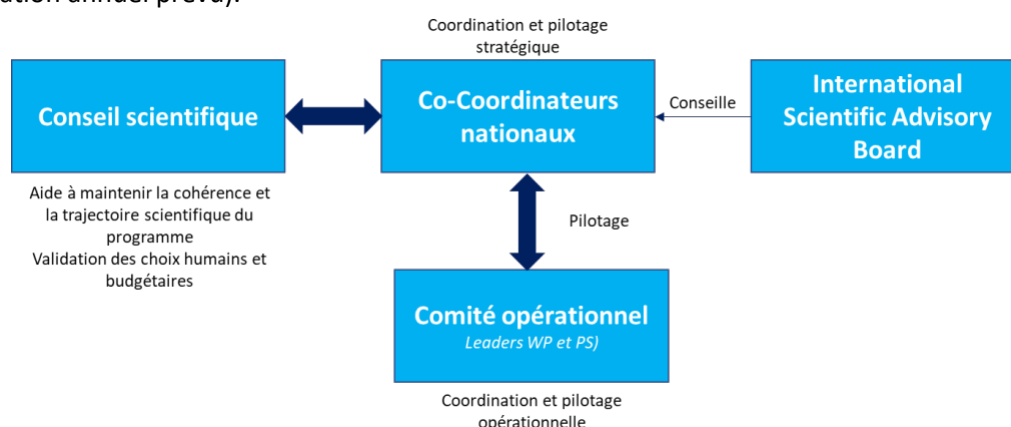


Figure 3 : Schéma d'organisation de gouvernance du PEPR TRANSCEND-ID.

Annexes

Annexe 1 : Budget de TRANSCEND-ID

	SP et WP	Budget	Type de Fi
Trans.	Coordination	700 000	Ciblé
PS1	Master observational trial	2 250 000	Ciblé
PS1	Analyses biologiques de la cohorte	7 200 000	Ciblé
PS2	Structuration plateforme et réseau de techniques innovantes	450 000	Ciblé
PS3	Collecte, stockage, interopérabilité des données et analyses bio-informatiques	1 800 000	Ciblé
PS4	Approches intégratives des mathématiques, de l'informatique et de la biologie pour la modélisation de l'inflammation chronique.	900 000	AMI
PS5	Modèles expérimentaux innovants	900 000	AMI
WP1	Identification de facteurs déclenchants non infectieux de MIC	900 000	AMI
WP2	Facteurs déclenchants microbiens	900 000	AMI
WP3	Identification des mécanismes responsables de l'initiation des MIC	900 000	AMI
WP4	Mécanismes perpétuant l'inflammation chronique dans les MIC et conduisant à une inflammation non contrôlée réfractaire aux traitements	1 200 000	AMI
WP5	Identifier les mécanismes du développement et de la résolution de la fibrose dans les MIC	1 200 000	AMI
WP6	Identifier des marqueurs pronostiques prédictifs de l'évolution des MIC	900 000	AMI
WP7	Identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique individuelle chez les patients atteints de MIC	900 000	AMI
WP8	Définir comment optimiser et potentialiser les stratégies thérapeutiques dans les MIC	900 000	AMI
WP9	Confirmer la pertinence de nos nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes basées sur des biomarqueurs spécifiques		AMI
	Total	22 000 000	

Annexe 2 : Retroplanning

Axe	WP / PS	Intitulé	Année 1		Année 2		Année 3		Année 4		Année 5	
			S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2
Axe 1	WP1	Facteurs déclenchants non infectieux						DL 2				DL1, 3
	WP2	Facteurs déclenchants microbiens										DL4, 5
Axe 2	WP3	Mécanismes responsables de l'initiation des MIC						DL6, 7				DL6, 7
	WP4	Mécanismes perpétuant l'inflammation chronique						DL8, 9				DL8, 9
	WP5	Mécanismes du développement et de la résolution de la fibrose						DL10, 11				DL10, 11
Axe 3	WP6	Marqueurs pronostiques pour prédire l'évolution						DL10, 11				DL10, 11
	WP7	Biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique						DL10, 11				DL10, 11
Axe 4	WP8	Optimiser et potentialiser les stratégies thérapeutiques						DL14, 15				DL16, 17
	WP9	Confirmer la pertinence de nos nouvelles stratégies thérapeutiques										DL18
PS	PS1	Cohorte / Master observational trial		DL19		DL19		DL19, 20				DL19, 20
	PS2	Structuration plateforme et réseau de techniques innovantes		DL21, 22, 23								
	PS3	Collecte, stockage, interopérabilité des données et analyses bio-informatiques			DL24			DL 25, 26				
	PS4	Modélisation de l'inflammation chronique						DL27, 29				DL27, 28, 29
	PS5	Modèles expérimentaux innovants						DL30				DL30

Axe	WP/PS	N°	Liste des livrables
Axe 1	WP 1	1	Facteurs déclenchants non microbiens des MIC
		2	de données administratives, cohortes ...)
		3	Modèle de risque multifactoriel environnementaux des MIC
	WP 2	4	Facteurs déclenchants microbiens des MIC
		5	Étude d'association entre le microbiote et les MIC
Axe 2	WP 3	6	Mécanismes participant à l'initiation de l'inflammation
		7	Signatures cellulaires et moléculaires à la phase initiale des différentes MIC
	WP 4	8	Signatures cellulaires et moléculaires à la phase de pérennisation des différentes MIC
		9	Mécanismes de résistance au traitement
	WP 5	10	Signatures cellulaires et moléculaires associés à la fibrose dans les différentes MIC
		11	Identification de cibles de réversion de la fibrose
Axe 3	WP 6	12	Facteurs pronostiques de complications/ ou de progression vers la destruction d'organe
	WP 7	13	Facteurs prédictifs de réponse thérapeutique
Axe 4	WP 8	14	Définition de la fenêtre d'opportunité dans les différentes MIC
		15	Définition des objectifs thérapeutiques à court terme capable de modifier l'histoire naturelle des MIC
		16	Efficacité et sécurité d'une association de thérapie avancées
	WP 9	17	Conséquences cellulaires, moléculaires et pharmacologiques d'une association de thérapie avancées
PS	PS1	18	Design d'essai de preuve de concept d'une stratégie thérapeutique personnalisée dans les MIC
		19	Base longitudinale et structurée des patients
	PS2	20	Biobanque d'échantillons biologiques
		21	Sélection d'un panel de technologies omiques permettant d'obtenir des signatures cellulaire et moléculaire dans les MIC
		22	Structuration d'une plateforme permettant le criblage des autoanticorps à large échelle
	PS3	23	Mise en place d'un guichet commun d'analyses innovantes pour l'analyse des MIC
		24	Données interoperables stockées dans un espace permettant l'analyse des données bio-informatiques
		25	Espaces partagés et outils bio-informatiques pour l'analyse des données multi-omiques
		26	Plateforme d'intégration de données multi-omiques et environnementales
	PS4	27	Cartographie générale des mécanismes inflammatoires
		28	Modèles mathématiques et mécanistiques de l'inflammation, incluant des modèles hybrides intégrant apprentissage profond (deep learning) et modélisation mécanistique
		29	Jumeau numérique multi-échelle de l'inflammation et cohorte de patients virtuels
	PS5	30	Modèles expérimentaux innovants humanisés des MIC

Annexe 3. Description brève de la méthodologie du PS1.

Critères d'exclusion : traitement corticoïde/immunosuppresseur en cours ou interrompu il y a moins de six mois (corticothérapie par voie générale ou budésonide, hydroxychloroquine, immunosuppresseurs) ; traitement par biothérapie/petite molécule/chimiothérapie; antécédent de néoplasie remontant à moins de 5 ans ; infection évolutive au moment de l'inclusion ; infection mineure il y a moins de 2 semaines ; accident infectieux sévère (septicémie, cellulite, gangrène) dans les six derniers mois ; association à une autre MIC (cf liste); patiente enceinte ou allaitante ; patient incapable de donner son consentement.

Critères d'inclusion : Les patients répondront aux critères de classification en vigueur pour chacune des pathologies concernées. Les patients âgés de 18 ans ou plus seront inclus. Pour la maladie de Crohn, la RCH et l'arthrite chronique juvénile idiopathique dans sa forme polyarticulaire, des enfants seront inclus. Pour la SEP et pour la ScS, des patients à risque de développer la maladie dans les 5 ans seront inclus.

Nombre de sujets nécessaires : Prenant en compte que dans la plupart des MIC l'efficacité du traitement de première ligne est de 70%, 80 patients seront inclus pour chacune des 12 MIC concernées. Pour les pathologies pour lesquelles existent des critères de diagnostic à une phase précoce, un groupe supplémentaire de 20 patients sera inclus (PR, ScS, SEP). Pour la maladie de Crohn, la RCH et l'arthrite chronique juvénile idiopathique, 20 enfants seront inclus. **Au total, 1080 patients.**

Prélèvements effectués : le jour de l'inclusion un prélèvement de sang périphérique, d'urines, de selles, et en fonction de la MIC, des biopsies tissulaires et/ou un échantillon de liquide (liquide céphalo-rachidien (LCR) en cas de SEP) ; lavage broncho-alvéolaire (LBA) en cas de pneumopathie d'hypersensibilité (PHS) fibrosante ; liquide articulaire en cas de PR ; salive en cas de maladie de Sjögren ; cytoponction ganglionnaire sous échographie (adénomégalie périphérique quelle que soit la pathologie). Les biopsies concerneront : la peau (psoriasis, ScS, vascularite ANCA); le muscle et la jonction neuro-musculaire (granulomatose avec polyangéite) ; la synoviale (nodule rhumatoïde, PR), les glandes salivaires accessoires (maladie de Sjögren) ; les bronches (PHS fibrosante) ; l'artère temporale (artérite à cellules géantes) ; l'intestin (Crohn, RCH). Les biopsies seront fixées dans du formol tamponné et inclus en paraffine (pour histologie et transcriptomique spatiale), en RNAlater et congelées pour analyses complémentaires (ARN en bulk, analyse du microbiome associé à un tissu, détection de virus). Ces échantillons seront stockés grâce au réseau des centres de ressources biologiques (CRB) et analysés selon les méthodes décrites dans le PS2.

Annexe 4. Description brève de la méthodologie du PS2

Mise en évidence de signatures cellulaires et moléculaires

Un panel d'analyses communes sera réalisé **chez tous les patients** de la cohorte TRANSCEND-ID incluant i) **une analyse protéomique du sérum** selon la **technologie o-link** qui permet de quantifier jusqu'à 5 000 protéines sériques susceptibles d'être associées au processus inflammatoire, ii) une analyse **métabolomique du sérum** et une **analyse métagénomique des selles** en s'appuyant sur les protocoles et les outils mis en place par le PEPR SAMS pour prendre en compte l'influence du microbiome intestinal sur les MIC.

Les analyses transcriptomiques et protéomiques unicellulaires seront réalisées **dans une première étape chez 20 patients par pathologie** et inclueront- i) une analyse transcriptomique sur cellule unique par la méthode 10X Genomics couplée à une analyse des marqueurs membranaires par un panel de 152 marqueurs (Biolegend) et une analyse du récepteur T à partir des cellules mononuclées extraites du sang (PBMCs) et cryopréservées immédiatement selon une technique optimisée ii) une analyse transcriptomique comparable à celle décrite ci-dessus sur les cellules extraites du liquide synovial (PR) ou céphalorachidien (SEP ou iii) une étude in situ par transcriptomique spatiale couplée à des marqueurs protéique (Visium HD, 10X Genomics) sur les biopsies FFPE dans les autres pathologies où l'extraction des cellules est difficile (Visium HD, 10X genomics). Une analyse de PBMCs contrôle (issus des Etablissements Français du sang) sera incluse dans chaque expérience pour faciliter les analyses bio-informatiques (SP3 et SP4).

Dans une seconde étape, les signatures cellulaires et moléculaires identifiées par l'analyse des données par PS3 et PS4 seront validées en s'appuyant sur des analyses ciblées sur l'ensemble de la cohorte et, sur la comparaison des résultats avant et après traitement. Dans ce but, des cellules et des biopsies seront conservées chez tous les patients de la cohorte, pour permettre des analyses ultérieures (cytométrie, hyperion, RNAseq « bulk »).

Annexe 5. Références bibliographiques

1. Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut*. 2012;61(2):241-247. doi:10.1136/gutjnl-2011-300049
2. Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *The Lancet*. 2024;403(10432):1177-1191. doi:10.1016/S0140-6736(23)02586-2
3. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2023;402(10416):2019-2033. doi:10.1016/S0140-6736(23)01525-8
4. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021;397(10281):1301-1315. doi:10.1016/S0140-6736(20)32549-6
5. Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, et al. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2024;403(10422):183-202. doi:10.1016/S0140-6736(23)01473-3
6. Le Berre C, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2023;402(10401):571-584. doi:10.1016/S0140-6736(23)00966-2
7. Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler*. 2017;23(8):1123-1136. doi:10.1177/1352458517694432
8. Rubin DT, Dubinsky MC, Panaccione R, et al. The Impact of Ulcerative Colitis on Patients' Lives Compared to Other Chronic Diseases: A Patient Survey. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1044-1052. doi:10.1007/s10620-009-0953-7
9. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(1):56-66. doi:10.1038/s41575-020-00360-x
10. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2024;331(17):1480. doi:10.1001/jama.2024.2315
11. van Linschoten RCA, Visser E, Niehot CD, et al. Systematic review: societal cost of illness of inflammatory bowel disease is increasing due to biologics and varies between continents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(3):234-248. doi:10.1111/apt.16445
12. Peyrin-Biroulet L, Chapman JC, Colombel JF, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2024;391(3):213-223. doi:10.1056/NEJMoa2314585
13. Feagan BG, Danese S, Loftus E V, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10292):2372-2384. doi:10.1016/S0140-6736(21)00666-8
14. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *The Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
15. Xavier Mariette, Criswell Lindsey A. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(1):96-97. doi:10.1056/NEJMc1804598
16. Gottenberg JE, Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-Targeted Biologic vs a Second Anti-TNF Drug to Treat Rheumatoid Arthritis in Patients With Insufficient Response to a First Anti-TNF Drug. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2016;316(11):1172. doi:10.1001/jama.2016.13512
17. Gottenberg JE, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *The British Medical Journal*. Published online January 24, 2019;l67. doi:10.1136/bmj.l67
18. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386(9997):974-981. doi:10.1016/S0140-6736(15)61137-0
19. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381(22):2114-2124. doi:10.1056/NEJMoa1901747
20. Laharie D. Towards therapeutic choices in ulcerative colitis. *The Lancet*. 2017;390(10090):98-99. doi:10.1016/S0140-6736(17)31263-1
21. Bence N, Kapel N, Sokol H. Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis. *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*. 2019;321(22):2240. doi:10.1001/jama.2019.3946
22. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2018;392(10148):650-661. doi:10.1016/S0140-6736(18)31713-6
23. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015;386(9993):552-561. doi:10.1016/S0140-6736(14)62113-9
24. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, et al. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):981-983. doi:10.1056/NEJMc1811317

25. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *The Lancet*. 2019;394(10201):882-894. doi:10.1016/S0140-6736(19)31778-7
26. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *The Lancet*. 2017;389(10083):2031-2040. doi:10.1016/S0140-6736(17)30070-3
27. Chi L, Liu C, Gribonika I, et al. Sexual dimorphism in skin immunity is mediated by an androgen-ILC2-dendritic cell axis. *Science (1979)*. 2024;384(6692). doi:10.1126/science.adk6200
28. Gaudenzio N, Liblau RS. Immune cells impede repair of old neurons. *Science (1979)*. 2022;376(6594):694-695. doi:10.1126/science.abp9878
29. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science (1979)*. 2020;369(6504):718-724. doi:10.1126/science.abc6027
30. Harrison OJ, Linehan JL, Shih HY, et al. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science (1979)*. 2019;363(6422). doi:10.1126/science.aat6280
31. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie ANJ. Innate lymphoid cells: A new paradigm in immunology. *Science (1979)*. 2015;348(6237). doi:10.1126/science.aaa6566
32. Laharie D, Vuitton L, Bourreille A, et al. The GETAID: 40 years of a family story in IBD. *J Crohns Colitis*. Published online August 29, 2024. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae122
33. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-639. doi:10.1056/NEJMra1909094
34. Hart JE, Källberg H, Laden F, et al. Ambient Air Pollution Exposures and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1190-1196. doi:10.1002/acr.21975
35. Cortese A, Lova L, Comoli P, et al. Air Pollution as a Contributor to the Inflammatory Activity of Multiple Sclerosis. *J Neuroinflammation*. Published online May 11, 2020. doi:10.21203/rs.3.rs-26983/v1
36. Salliot C, Nguyen Y, Boutron-Ruault MC, Seror R. Environment and Lifestyle: Their Influence on the Risk of RA. *J Clin Med*. 2020;9(10):3109. doi:10.3390/jcm9103109
37. Lin Q, Dorsett Y, Mirza A, et al. Meta-analysis identifies common gut microbiota associated with multiple sclerosis. *Genome Med*. 2024;16(1):94. doi:10.1186/s13073-024-01364-x
38. Estevinho MM, Midya V, Cohen-Mekelburg S, et al. Emerging role of environmental pollutants in inflammatory bowel disease risk, outcomes and underlying mechanisms. *Gut*. Published online August 23, 2024;gutjnl-2024-332523. doi:10.1136/gutjnl-2024-332523
39. Mazumder H, Rimu FH, Shimul MH, et al. Maternal health outcomes associated with ambient air pollution: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Science of The Total Environment*. 2024;914:169792. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.169792
40. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):38-46. doi:10.1002/art.21575
41. Durack J, Lynch S V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *Journal of Experimental Medicine*. 2019;216(1):20-40. doi:10.1084/jem.20180448
42. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, Thorley-Lawson DA. EBV and Systemic Lupus Erythematosus: A New Perspective. *The Journal of Immunology*. 2005;174(11):6599-6607. doi:10.4049/jimmunol.174.11.6599
43. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science (1979)*. 2022;375(6578):296-301. doi:10.1126/science.abj8222
44. Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures. *Biostatistics*. 2015;16(3):493-508. doi:10.1093/biostatistics/kxu058
45. Menut L, Bessagnet B, Khvorostyanov D, et al. CHIMERE 2013: a model for regional atmospheric composition modelling. *Geosci Model Dev*. 2013;6(4):981-1028. doi:10.5194/gmd-6-981-2013
46. Buisson A, Sokol H, Hammoudi N, et al. Role of adherent and invasive *Escherichia coli* in Crohn's disease: lessons from the postoperative recurrence model. *Gut*. 2023;72(1):39-48. doi:10.1136/gutjnl-2021-325971
47. Fourgeaud J, Regnault B, Ok V, et al. Performance of clinical metagenomics in France: a prospective observational study. *Lancet Microbe*. 2024;5(1):e52-e61. doi:10.1016/S2666-5247(23)00244-6
48. Huang W, Yin C, Lento PA, Adem P V., Dimitrova N, Fallon JT. Differential Deep RNA Sequencing for Diagnostic Detection of Microbial Infections in Inflammatory Cardiomyopathy. *Circ Genom Precis Med*. 2024;17(4). doi:10.1161/CIRCGEN.123.004487
49. Ruscitti P, Allanore Y, Baldini C, et al. Tailoring the treatment of inflammatory rheumatic diseases by a better stratification and characterization of the clinical patient heterogeneity. Findings from a systematic literature review and experts' consensus. *Autoimmun Rev*. 2024;23(7-8):103581. doi:10.1016/j.autrev.2024.103581
50. Griffin H, Ceron-Gutierrez L, Gharahdaghi N, et al. Neutralizing Autoantibodies against Interleukin-10 in Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2024;391(5):434-441. doi:10.1056/NEJMoa2312302

51. Muramoto Y, Nihira H, Shiokawa M, et al. Anti-Integrin $\alpha\beta6$ Antibody as a Diagnostic Marker for Pediatric Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2022;163(4):1094-1097.e14. doi:10.1053/j.gastro.2022.06.026
52. Ghasempour S, Warner N, Guan R, et al. Human ITGAV variants are associated with immune dysregulation, brain abnormalities, and colitis. *Journal of Experimental Medicine*. 2024;221(12).
53. Wu F, Chakravarti S. Differential Expression of Inflammatory and Fibrogenic Genes and Their Regulation by NF- κ B Inhibition in a Mouse Model of Chronic Colitis. *The Journal of Immunology*. 2007;179(10):6988-7000. doi:10.4049/jimmunol.179.10.6988
54. Tan SYX, Zhang J, Tee WW. Epigenetic Regulation of Inflammatory Signaling and Inflammation-Induced Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10. doi:10.3389/fcell.2022.931493
55. Singh M, Jackson KJL, Wang JJ, et al. Lymphoma Driver Mutations in the Pathogenic Evolution of an Iconic Human Autoantibody. *Cell*. 2020;180(5):878-894.e19. doi:10.1016/j.cell.2020.01.029
56. Singh M, Louie RHY, Samir J, et al. Expanded T cell clones with lymphoma driver somatic mutations in refractory celiac disease. Published online March 18, 2024. doi:10.1101/2024.03.17.24304320
57. Henderson NC, Rieder F, Wynn TA. Fibrosis: from mechanisms to medicines. *Nature*. 2020;587(7835):555-566. doi:10.1038/s41586-020-2938-9
58. Le Maître M, Guerrier T, Collet A, et al. Characteristics and impact of infiltration of B-cells from systemic sclerosis patients in a 3D healthy skin model. *Front Immunol*. 2024;15. doi:10.3389/fimmu.2024.1373464
59. Sanges S, Tian W, Dubucquoi S, et al. B-cells in pulmonary arterial hypertension: friend, foe or bystander? *European Respiratory Journal*. 2024;63(4):2301949. doi:10.1183/13993003.01949-2023
60. Sanges S, Guerrier T, Duhamel A, et al. Soluble markers of B cell activation suggest a role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.954007
61. Forestier A, Guerrier T, Jouvray M, et al. Altered B lymphocyte homeostasis and functions in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):244-255. doi:10.1016/j.autrev.2017.10.015
62. Chepy A, Vivier S, Bray F, et al. Effects of Immunoglobulins G From Systemic Sclerosis Patients in Normal Dermal Fibroblasts: A Multi-Omics Study. *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.904631
63. Chepy A, Bourel L, Koether V, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V. Can Antinuclear Antibodies Have a Pathogenic Role in Systemic Sclerosis? *Front Immunol*. 2022;13. doi:10.3389/fimmu.2022.930970
64. Koether K, Besnard V, Sandig H, et al. Autoantibodies are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2023;61(5):2102381. doi:10.1183/13993003.02381-2021
65. Juge PA, Solomon JJ, van Moersel CHM, et al. MUC5B promoter variant rs35705950 and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease survival and progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(5):996-1004. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.07.002
66. Deraison C, Bonnart C, Langella P, Roget K, Vergnolle N. Elafin and its precursor trappin-2: What is their therapeutic potential for intestinal diseases? *Br J Pharmacol*. 2023;180(2):144-160. doi:10.1111/bph.15985
67. Baghdassarian H, Blackstone SA, Clay OS, et al. Variant *STAT4* and Response to Ruxolitinib in an Autoinflammatory Syndrome. *N Engl J Med*. 2023;388(24):2241-2252. doi:10.1056/NEJMoa2202318
68. Heller C, Moss AC, Rubin DT. Overview to Challenges in IBD 2024–2029. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30(Supplement_2):S1-S4. doi:10.1093/ibd/izae092
69. Battat R, Chang JT, Loftus E V., Sands BE. IBD Matchmaking - Rational Combination Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Published online July 2024. doi:10.1016/j.cgh.2024.05.051
70. Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(4):307-320. doi:10.1016/S2468-1253(22)00427-7
71. Blauvelt A, Gudjonsson J, Matheson R, et al. LB1703 High induction dosing of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Interim results from the phase 2 KNOCKOUT study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2023;143(9):B16. doi:10.1016/j.jid.2023.06.077
72. Whitley SK, Li M, Kashem SW, et al. Local IL-23 is required for proliferation and retention of skin-resident memory T_H 17 cells. *Sci Immunol*. 2022;7(77). doi:10.1126/sciimmunol.abq3254
73. Dickson D, Johnson J, Bergan R, Owens R, Subbiah V, Kurzrock R. The Master Observational Trial: A New Class of Master Protocol to Advance Precision Medicine. *Cell*. 2020;180(1):9-14. doi:10.1016/j.cell.2019.12.009
74. Martin JC, Chang C, Boschetti G, et al. Single-Cell Analysis of Crohn's Disease Lesions Identifies a Pathogenic Cellular Module Associated with Resistance to Anti-TNF Therapy. *Cell*. 2019;178(6):1493-1508.e20. doi:10.1016/j.cell.2019.08.008
75. Thomas T, Friedrich M, Rich-Griffin C, et al. A longitudinal single-cell atlas of anti-tumour necrosis factor treatment in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol*. 2024;25(11):2152-2165. doi:10.1038/s41590-024-01994-8

76. Zhang F, Jonsson AH, Nathan A, et al. Deconstruction of rheumatoid arthritis synovium defines inflammatory subtypes. *Nature*. 2023;623(7987):616-624. doi:10.1038/s41586-023-06708-y
77. Dou DR, Zhao Y, Belk JA, et al. Xist ribonucleoproteins promote female sex-biased autoimmunity. *Cell*. 2024;187(3):733-749.e16. doi:10.1016/j.cell.2023.12.037
78. Scholaert M, Peries M, Braun E, et al. Multimodal profiling of biostabilized human skin modules reveals a coordinated ecosystem response to injected mRNA-1273 COVID-19 vaccine. *Allergy*. Published online August 19, 2024. doi:10.1111/all.16273
79. Jardet C, David A, Braun E, et al. Development and characterization of a human Th17-driven ex vivo skin inflammation model. *Exp Dermatol*. 2020;29(10):993-1003. doi:10.1111/exd.14160
80. Santos AJM, van Unen V, Lin Z, et al. A human autoimmune organoid model reveals IL-7 function in coeliac disease. *Nature*. 2024;632(8024):401-410. doi:10.1038/s41586-024-07716-2
81. Biel C, Martinec O, Sibering B, et al. Extending the viability of human precision-cut intestinal slice model for drug metabolism studies. *Arch Toxicol*. 2022;96(6):1815-1827. doi:10.1007/s00204-022-03295-1

Annexe 6. Curriculum Vitae des trois porteurs du PEPR Transcend-ID

Prof. Anthony BUISSON, MD, PhD

Current local affiliation/Position:

- Professor of Gastroenterology, Clermont Auvergne University (UCA) (since 2021)
- Head of Inflammatory bowel disease Unit, University Hospital Estaing, Clermont-Ferrand, France (since 2018)
- Member of the management team, INSERM U1071, “*Microbes, Intestine, Inflammation and Susceptibility of the host*” (M2iSH), Clermont Auvergne University, USC-INRA 2018, Clermont-Ferrand, France (Since 2020)
- President of research and innovation department (“DRCI”) of Clermont-Ferrand University Hospital (since 2021)
- Vice-President Research of board of Directors (“*Directoire*”) of Clermont-Ferrand University Hospital (since 2021)

Current national affiliation/ Position:

- Member of the scientific committee of “*Comité National de Coordination de la Recherche*” (CNCR) (Since 2024)
- Scientific councillor of Hcéres (« *Haut comité d’évaluation de la recherche en santé* ») (Since 2022)
- Head of the scientific committee of the GETAID (*Groupe d’études thérapeutiques des affections inflammatoires digestives*) (Since 2023)
- President of Interregional group of clinical research and innovation (“GIRCI”) AuRA (1st JAN 2025)
- Member of the executive board of French national society of Gastroenterology (SNFGE) (Since 2023)

Current international affiliation/position:

- ECCO (European Crohn’s and Colitis Organization) national representative (Since 2022)
- UEG (United European Gastroenterology) national representative (Since 2023)
- Alumni of University of Chicago, Chicago, IL, USA (Since 2018)

Education/Training:

INSTITUTION AND LOCATION	DEGREE	Completion Date	FIELD OF STUDY
Medical School, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont Auvergne University (UCA)	M.D.	2012	Medical school
Inflammatory bowel disease (IBD) advanced fellowship, Nancy University Hospital (Pr Peyrin-Biroulet)	-	2012	IBD
Master in Genetics and cellular physiology, UCA (Pr Darfeuille-Michaud)	Master	2012	Biology
Ph.D., Doctorate in Microbiology, UCA (Pr Barnich)	Ph.D.	2016	Microbiology
IBD advanced clinical research, University of Chicago, IL, USA (Pr David T Rubin)	-	2017	IBD
Accreditation to supervise research (HDR), UCA	HDR	2018	IBD

Previous professional appointments:

INSTITUTION AND LOCATION	POSITION	Date
Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France	Gastroenterology fellow	2008-2012
Nancy University Hospital, Nancy, France	IBD advanced fellow	2011-2012
University Hospital Estaing, Clermont-Ferrand, France	Assistant Professor	2012-2014
UMR 1071 INSERM/UCA, Clermont-Ferrand, France,	“Poste d’accueil INSERM”	2014-2016
University Hospital Estaing, Clermont-Ferrand, France	Associate Professor	2016-2017
IBD center, University of Chicago Medicine, Chicago, IL, USA	Visiting Associate Professor	2017-2018
University Hospital Estaing, Clermont-Ferrand, France	Head of IBD Unit	2018-...
Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont Auvergne University (UCA)	Gastroenterology Professor	2021-...
Clermont Auvergne University (UCA)	Head of teaching department	2019-2021

Publications :

- 155 original publications since 2012 including 62 as 1st, last or corresponding author, H-index = 40 (Google Scholar) since 2012
- Reviewer for high-impact journal (> 25 different journals) including Lancet Gastroenterol Hepatol, Gastroenterology, Gut...

Peer-review selected oral lectures :

- 48 oral lectures in gastroenterology meetings with peer-review selection since 2012 including 19 at international meetings (ECCO meeting = 10, UEGW = 4, DDW = 7) and 31 at the annual meeting of the French National Society of Gastroenterology (SNFGE)
- Invited lecture in USA, Australia, Luxembourg, Belgium, Italy, Jordan, Morocco

Awards :

(2014) French National Medical research institute (Inserm) award (poste d’accueil); (2015) Young researcher award of French National Society of Gastroenterology; (2017) Best oral lecture, UEG week, Barcelona, 2017; (2022) Best oral presentation, ECCO meeting, virtual, 2022 (2022) Best oral lecture, UEG week, Vienna, 2022; (2024) Best oral lecture, UEG week, Vienna, 2024

Grants:

> 5 000 000 € of research grants since 2016 including 1 PHRCn, 4 PHRCi, 1 PRCi (ANR), France 2030 (TLE Santé numérique) and grants from Crohn’s colitis Foundation of America (CCFA), SNFGE, AFA Crohn-RCH, and pharmaceutical companies (Abbvie, Celltrion Healthcare, Galapagos, Janssen, Lessaffre, Lilly, Pfizer, Takeda, Sandoz ...)

Nadine CERF-BENSUSSAN, MD, PhD

Current local affiliation/Position:

- Research director of Exceptional Class (DRCE) at Inserm, Emeritus since July 2023
- Director Laboratory of Intestinal Immunity, INSERM UMR1163-Institut Imagine. Université Paris-Cité

Education/Training:

INSTITUTION AND LOCATION	DEGREE	Completion Date	FIELD OF STUDY
Medical Studies Université Paris 5 Internat des Hôpitaux de Paris (38th)	MD	1981 1978	Medicine
PhD in Immunology. Université Paris 7	PhD	1981 1987	Medicine Immunology

Previous professional appointments:

INSTITUTION AND LOCATION	POSITION	Date
- Residency in Pediatrics	IHP	1978-1984
- Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston	Research fellow:	1981-1983
- Poste d'accueil INSERM	Research fellow	1985-1986
- INSERM U132 Pr C. Griscelli, Hôpital Necker, Paris	CR1 Inserm	1987-1994
- INSERM U 429 Pr A. Fischer, Hôpital Necker, Paris'	DR2 Inserm	1995-1997
- Director of the INSERM Laboratory Interactions between intestinal epithelium and the immune system	Lab Director – Inserm	1998-2024

Publications: 245 in PubMed, H index 92 (Google Scholar). Citations 32959 (12369 since 2019)

Senior Editor: Mucosal Immunology 2016-, Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology 2021-2024

Reviewer: Journals Science, Nature, Nature Immunology, Immunity, Gastroenterology, Gut

Grants: ERC, Denmark, Finland, Germany, Israel, Italy, Norway, Switzerland, UK

Prizes, distinctions, awards:

- 1990: Prize Charles Debray (Gastroenterology)
- 2001: Prize Rosa Lamarca (Recherche clinique, Fondation pour la Recherche Médicale)
- 2005: DR1 Inserm
- 2012: DRCE Inserm
- 2006-2017: Contracts for translational Research Hôpitaux de Paris (2006-2009: Study of severe forms of celiac disease) /
- 2010-2013: Multidisciplinary approach of severe enteropathies in adults
- 2014-2017: Innovative approaches for diagnosis and treatment of dysimmune intestinal diseases.
- 2014-2019: Advanced ERC Grant
- 2013: Chevalier dans l'ordre de la Légion d'honneur
- 2014: Research Prize INSERM
- 2017: Distinguished Scientific Achievement Award from the Society for Mucosal Immunology
- 2018: Mäki Tampere Celiac Prize
- 2023: Grand Prix Inserm

Research administration and participation to scientific boards:

- 1993-99, 2005-2008, 20101-15: Councillor Europe, Society for Mucosal Immunology
- 1998-2002: Scientific board University Paris 6, Inserm representative National Commission Inserm CSS7 (for nomination and assessment of Inserm researchers)
- 2004-2006: Scientific board Necker Faculty
- 2006- 2012 Member of the Director board of Federative Research Institute Necker
- 2008-2012: National Commission INSERM CSS6
- 2008-2016: Member of the Director Board of Institut Imagine
- 2011-2015: Board ISSCD International Society for the Study of Celiac disease
- 2014- 2020: Vice-Director Federative Research Structure Necker-Enfants Malades
- 2014- : Expert for Institut Thématique Multiorganisme Circulation-Metabolisme-Nutrition
- 2016- 2024: Coordinator of INSERM Transversal Program on Microbiota: The Intestinal Ecosystem: a Key Determinant in Health and Disease »
- 2017- 2024: Member Scientific Council Inrae MICA department
- 2024- : President Scientific Advisory board Institute INFINITE, Lille, France
- 2024- : Member Scientific Committee IMPACT SANTE

Organization of international Congresses (as main organizer):

- 1- 10th International Congress on Celiac Disease, Paris-Institut Pasteur June 2-5 2002
- 2-15th International Congress of Mucosal Immunology Faculté des Saint Pères, Paris July 5-9, 2011
- 3- Workshop Microbiota in Health and disease: from correlation to causality, I.Cochin, Paris, Oct 17-18, 2018
- 3- 18th International Congress on Celiac Disease, Paris September 5-7, 2019
- 4- Immunogenomics of Disease: accelerating to Patient's Benefit, Sanger Campus, Cambridge-UK Feb 2019 and 2021 (virtual)
- 5- Final Symposium Inserm Program: the Microbiota, a key determinant in Health and Disease October 28-29, 2024

Grants: depuis 2014

ERC-Advanced 2014-2019, 2 ANR 2019 (PI) 4 ANR (associated), 2 Team FRM (PI), 1 PLBIOINCa, (PI) Collaborations industrielles (PI Bioaster, Calypso) Association François Aupetit, Association Française des Intolérants au Gluten, Fondation Princesse Grace,

Prof. Luc MOUTHON, MD, PhD

Current local affiliation/Position:

- Professor of Internal Medicine, Université Paris Cité (UPC) (since 2004)
- Head Internal Medicine Department, Cochin hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP) (since 2019)
- Head Reference Centre for rare systemic autoimmune anautoinflammatory diseases of Ile de France, East and West (Since 2014)
- Head of the Competence Centre for Hereditary Immune Deficiencies affiliated to CEREDIH (since 2017)
- Research Group on vascular autoimmune diseases in Team 16 INSERM UMRS 1138 Cordeliers Research Center
- Co-Director Labex Inflamex (since 2014); Co-director, Off-site Institute of Immunology and Immunopathology, UPC (since 2022)
- Director of the Master 2 Inflammation and Inflammatory Diseases (IMI) (Université Paris Cité) (since 2013)
- Coordinator of the University diploma "Systemic autoimmune Diseases", UPC (since 2014).
- Elected member of the Faculty Commission, Faculty of Health, UPC (since 2023) and of the Academic Senate, UPC (since 2023).
- Chairman of the Commission for the Fair Prescription of Normal Human Immunoglobulins (since 2014).

Current national affiliation/ Position:

- President of the French National Society of Internal Medicine (SNFMI) (since 2022)
- DGOS and DGESIP mission to monitor the third cycle of medical studies (since 2020).
- Coordinator of the Steering Committee of the LiSA Learning Framework for second cycle of medical studies (since 2022).
- Member administrative council French Vasculitis Study Group (since 2004) and French Scleroderma Study Group (since 2023)
- President of the Foundation for Internal Medicine, Fondation de France (since 2024).

Current international affiliation/position:

- Steering committee member. Scleroderma Patient-centered Intervention Network (SPIN) (since 2010).
- Member of the Scleroderma Clinical Trial Consortium (SCTC) (since 2004-)
- Health Care Provider for the European Reference Network (ERN) ReConnet (Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases) (since 2017).

Education/Training:

INSTITUTION AND LOCATION	DEGREE	Completion Date	FIELD OF STUDY
Medical School, Cochin Faculty of medicine,		1988	Medical school
Master's degree in Biological and Medical Sciences, Immunology. Paris V	Master	1988	Immunology
Master 2 immunology, Pasteur Institute and University Paris V	Master Ph.D.	1992	Immunology
PhD Immunology. University of Paris VII	MD	1996	Immunology
Specialization in Internal medicine, Université Paris V	HDR	1996	Internal Medicine
Accreditation to Supervise Research. University Paris XIII.		2001	Internal Medicine
Graduated from the School of Management of Hospital Physicians (EMAMH).		2019	Management

Previous positions:

- University Lecturer, Hospital Practitioner (MCU-PH) in Clinical Immunology, University of Paris Nord (1999-2003).
- Co-director of the "Neutrophils and vasculitis" team, Inserm U1016, Institut Cochin (2010-2018).
- Coordinator of the Internal Medicine and Clinical Immunology specialty diploma in Ile de France (2013-2023).
- President of the National College of Teachers of Internal Medicine (CEMI) (2014-2022)
- Coordinator (2015-2018) – Founding President (2018-2024) of the National Coordination of Medical Teachers' Colleges (CNCEM).
- Secretary General of the Collegiate Church of Internal Medicine of Ile de France (2014-2021)
- Member of the HCERES jury for the evaluation of Reims (January 2023) and Strasbourg University Hospital (May 2023).

Publications :

- 767 publications indexed Pubmed as of March 12, 2024. Factor H = 99 (Scopus). H-factor = 94 (Google Scholar). 34187 citations
- Coordinator of 11 books in internal medicine including the "Traité de Médecine"
- writing of more than 130 book chapters.
- Reviewer for high-impact journal (> 15 different journals in the last 10 years)

Prizes, distinctions, awards :

- Jacques Oudin Prize, French Society of Immunology (2009); Scientific Excellence Award (2011-2016; 2016-2020); Inserm interface contract (2011-2015); PU-PH Exceptional Class second level (2024); Maureen Sauvé Inspiration Award SPIN (2021).

Congress organization (president-co-president):

- Co-president, of the 9th International Congress on Autoimmunity, Nice, March 2014; Scientific committee, International Workshop on Scleroderma Research since 2011 (every 2 years); Co-président, 70ème SNFMI congress 2014.