

FHU « TARGET »

Contrôle de la réponse inflammatoire aiguë inadaptée : Innovation diagnostique et thérapeutique pour une médecine de précision

I. Présentation du projet et des partenaires

Responsable scientifique	Pr Julie HELMS - Médecine Intensive-Réanimation Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)
Mots clés	Médecine de précision ; vectorisation ; sepsis ; greffe ; anaphylaxie ; point-of-care ; biostatistiques ; bioinformatique ; intelligence artificielle ; entrepôt de données en santé
Autres équipes cliniques	Pr MEZIANI, Dr Hamid MERDJI, Dr Julien DEMISELLE, Dr Anaïs CURTIAUD - Médecine Intensive-Réanimation
	Dr Anne-Sophie GUILBERT, Dr Charlie DE MELO, Dr Michael LEVY - Réanimation Pédiatrique
	Pr Laurent MAUVIEUX, Dr Laurent SATTLER - Laboratoire d'Hématologie et d'Hémostase
	Pr Laurence KESSLER, Dr Luc RAKOTOARISOA - Endocrinologie, diabétologie et nutrition
	Pr Romain KESSLER, Dr Benjamin RENAUD-PICARD - Pneumologie
	Pr Anne OLLAND - Chirurgie thoracique
	Dr Nans FLORENS - Néphrologie
	Pr Olivier HUCK - Département de Parodontologie
	Dr Charles TACQUARD - Anesthésie-Réanimation NHC
	Dr François SEVERAC - Groupe Méthodes en Recherche Clinique (GMRC)
Pr Eric SAULEAU, Dr Joris MULLER – Service de Santé publique	
Unités de recherche	Pr Florence TOTI, Dr Cyril AUGER, Dr Gilles KAUFFENSTEIN, Pr Thierry VANDAMME - Nanomédecine régénérative, INSERM UMR 1260 - Faculté de Médecine de Strasbourg (Fédération de Médecine Translationnelle - FMTS)
	Dr Laurence CHOULIER - Laboratoire de Bioimagerie & Pathologies, UMR CNRS 7021
	Dr Hélène DUMORTIER - Immunologie, Immunopathologie et Chimie Thérapeutiques - UPR 3572
	Dr Pierre MANGIN, Dr Catherine STRASSEL - Établissement Français du Sang (EFS) – UMR1255
	Pr Siamak BAHRAM, Dr Nans FLORENS - Immuno-rhumatologie moléculaire (INSERM UMR1109) - FMTS
	Dr Karim BOUZAKRI - Centre Européen de l'Étude du Diabète (CeeD), Diabète et thérapeutique (DIATHEC) - UR 7294
Pr Ovidiu ERSEN, Dr Hervé BULOUE - Institut de Physique et Chimie des Matériaux de Strasbourg (IPCMS) - UMR CNRS 7504	
Partenaires académiques	Interface avec le Projet SENS/ UDS – Pr Eric SAULEAU
	Dr Catherine SCHUSTER - Référente Scientifique Inserm Grand Est
	Pr Maxime LEHMANN, directeur de l'École Doctorale 414
Pôle compétitivité	BioValley France, Madame Caroline DREYER
Collaborations nationales et internationales	Dr Eduardo ANGLAS-CANO, Université Paris Cité - INSERM U-1140, Innovative Therapies in Haemostasis, Paris
	Dr Laurent PLAWINSKI - Laboratoire Physique des Deux Infinis de Bordeaux, CNRS UMR 5797
	Infections bactériennes invasives/CNR méningocoque et Haemophilus, Institut Pasteur, Paris
	CDSS lab Montreal (https://chusj-sip-ia.ca/homeEn)
	RHU RECORDS et IHU PROMETHEUS, Pr Djillali Annane
Réseaux de recherche	F-CRIN CRICS-TRIGGERSEP (https://www.crics-triggersep.org/)
	Réseau F-CRIN INI-CRCT (https://inicrct.fr/)
	French Intensive Renal Network (FIRN)
Associations	Association d'Aide aux Insuffisants Respiratoire d'Alsace, Association, Association France Santé, Association France Sepsis, Association Française des Diabétiques, Association France Rein
Fondation	Fondation FORCE (https://fondation-force.fr/), Pr Jean SIBILIA
Partenaires industriels	STAGO, Maruishi Pharma, Octapharma, Bayer, Eli Lilly, Astra Zeneca, Theradial, InSimo

II. Contexte scientifique et clinique

L'état inflammatoire aigu est une réponse physiologique de défense naturelle déployée par l'organisme lors d'une infection (sepsis bactérienne, virale, parasitaire, ou fongique) – **inflammation non stérile** - ou d'une **réaction inflammatoire stérile** déclenchée en l'absence de pathogène (anaphylaxie, ischémie-reperfusion associée à la circulation extracorporelle – CEC – ou à la transplantation). Lorsque la réponse inflammatoire est excessive, elle augmente de manière significative la morbidité et la mortalité chez les adultes et les enfants [1, 2], avec de graves conséquences médico-économiques et sanitaires [3]. Le projet multidisciplinaire TARGET vise à analyser le contexte pathologique de la réponse inflammatoire aiguë. Dans ce chapitre, quelques exemples emblématiques seront contextualisés (sepsis adulte et pédiatrique, transplantation, circulation extra-corporelle).

a) Impact médicosocial et sanitaire des états inflammatoires mal contrôlés

Le sepsis, exemple canonique d'inflammation non stérile sévère, est associé à une morbi-mortalité importante nécessitant l'admission en réanimation. Il affecte de manière disproportionnée les plus vulnérables avec chaque année 50 millions de cas (3,4 millions en Europe) et 11 millions de décès (0,68 million en Europe). Cette épidémiologie met en évidence l'impact des inégalités socio-économiques sur l'incidence et le pronostic du sepsis. Avec la croissance et le vieillissement de la population mondiale, le nombre de cas doublera d'ici 2050. En France, l'incidence du sepsis en 2019 était de 403 cas pour 100 000, la mortalité de 23 %, l'incapacité de 15%, et le coût d'environ 16 000 € par patient. Chez 75% des survivants, de nouvelles pathologies sont détectées à 3 ans, avec un coût de 6,8 milliards d'euros/an. En 2020, l'OMS a déclaré le sepsis comme une priorité de santé mondiale et a exhorté au développement de stratégies préventives et curatives et à une prise en charge clinique plus efficace. La greffe d'îlots pancréatiques induit une réaction inflammatoire stérile précoce prothrombotique et une ischémie-reperfusion aiguë responsable de la destruction de 50% des îlots dans les heures suivant l'injection. La perte progressive de l'insulino-indépendance obtenue en greffant l'équivalent de 2 à 3 pancréas humains aboutit à seulement 30% des patients insulino-indépendants à 5 ans. En France, cette greffe est récemment devenue une thérapeutique de soin courant pour le traitement du diabète de type 1 à haute variabilité glycémique. En 2023, 37 allogreffes d'îlots pancréatiques ont été réalisées, dont 13 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

b) Des mécanismes inflammatoires communs

Le sepsis, la greffe d'organes, l'anaphylaxie et la CEC impliquent des mécanismes inflammatoires communs qui impactent la vascularisation viscérale. Ainsi, la vasculo-compétence de l'endothélium, strictement contrôlée et spécifique à l'organe, est perdue en réponse à l'inflammation [4]. Dans le sepsis, le couplage entre coagulation et la réponse inflammatoire au pathogène, appelé immunothrombose, est caractérisée par une activation systémique excessive de la coagulation et une insuffisance fibrinolytique, conduisant à la microthrombose disséminée [1]. Parallèlement, l'endothélium devenu inflammatoire est caractérisé par un phénotype thrombogénique, avec développement chez 40% des patients d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), responsable du doublement de la mortalité chez l'adulte et l'enfant. Les microvésicules (MVs) proinflammatoires d'origine endothéliale sont des effecteurs autocrines décrits dans les maladies parodontales [5], comme dans d'autres formes de sepsis, et des médiateurs systémiques de l'inflammation.

Dans la greffe - comme dans l'anaphylaxie ou au cours des CEC - l'inflammation endothéliale conséquence de l'ischémie-reperfusion initiale, survient en contexte stérile, oblitère la perfusion du greffon et conduit à la perte progressive de sa fonction. Ainsi, la réaction inflammatoire déclenchée par le contact des îlots avec le sang portal appelée IBMIR conduit à des événements localisés de coagulation limitant la revascularisation intra-insulaire et l'efficacité du greffon [6]. Les cytokines libérées lors de l'IBMIR favorisent une transition endothélio-mésenchymateuse et la perte de l'endothélium intra-insulaire. De même, après transplantation pulmonaire, la dysfonction chronique du greffon est associée à des agressions inflammatoires répétées contre l'épithélium bronchique, réduisant les capacités de régénération de l'épithélium, de la sécrétion de protéines protectrices et augmentant la sécrétion de facteurs profibrotiques et proinflammatoires [7]. L'axe cardio-rénal est également sensible à l'inflammation stérile qui favorise des dysfonctions à long terme dans diverses pathologies, incluant l'ischémie-reperfusion rénale et l'infarctus du myocarde. Une compréhension plus intégrée des agressions inflammatoires constitue donc un enjeu majeur de santé publique pour développer des traitements ciblés, en particulier des mécanismes aigus susceptibles de favoriser le maintien d'épithélium et endothélium inflammés.

Les mécanismes et la persistance des niches thrombo-inflammatoires, notamment dans le sepsis, restent mal compris. Les médiateurs de l'inflammation et la coagulation induisent des réponses cellulaires exacerbées avec

libération de vésicules extracellulaires, exosomes et microvésicules de membrane plasmique (MVs), ces dernières s'accumulant dans les réseaux macromoléculaires, tels les NETs (pièges extracellulaires des neutrophiles) ou la fibrine en formation, favorisant ainsi la concentration des acteurs de l'immunothrombose, comme observé dans les maladies parodontales [5]. Les interactions entre MVs, NETs, fibrine ou agrégats leuco-plaquettaires constituent un domaine de recherche clé pour identifier les mécanismes de l'immunothrombose, et sont une source potentielle d'identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans l'inflammation aiguë. Parallèlement, le couplage entre inflammation aiguë et activation de la coagulation généré par le sepsis, l'anaphylaxie ou les assistances circulatoires indique que l'hémostase cellulaire représente une cible thérapeutique d'intérêt. Par exemple, le contrôle de la réponse plaquettaire devrait limiter la formation de thrombi riches en plaquettes et fibrine dans la microcirculation altérant la perfusion des organes. Les antiplaquettaires disponibles augmentant le risque de saignement, de nouvelles approches pharmacologiques ciblant la réponse inflammatoire plaquettaire apparaissent donc nécessaires.

L'épithélium bronchique constitue un cas particulier de surface d'interaction subissant des agressions répétées liées aux pathogènes ou aux particules aériennes. L'inflammation de l'épithélium broncho-alvéolaire favorise la transition mésenchymateuse avec un endothélium thrombogénique et un épithélium profibrotique [7, 8].

c) Périmètre scientifique de la FHU, au regard du contexte régional, national et international

La FHU TARGET vise à se positionner à l'avant-garde de la recherche translationnelle dans les domaines biologique, diagnostique, thérapeutique et santé publique. Les états inflammatoires aigus peuvent partager des caractéristiques cliniques et physiologiques, mais différer par leurs signaux génomiques, métaboliques, immunitaires et dans leurs mécanismes moléculaires influençant le cours de la maladie, le pronostic et la réponse au traitement. Les avancées en « omique » et en intelligence artificielle (IA) sont clés pour l'adaptation des thérapies aux traits individuels et à l'environnement. La FHU est un outil particulièrement adapté pour amplifier nos résultats et concrétiser des percées précliniques et cliniques par des collaborations interdisciplinaires dans une approche de Médecine de Précision intégrative et optimisée.

Contexte régional

Le projet TARGET est construit sur des données de recherche existantes et des essais en cours pour développer une médecine personnalisée et des thérapies innovantes, en associant :

- Un groupe de 7 services cliniques adultes et pédiatriques avec une expertise reconnue dans la gestion des états inflammatoires aigus et la réalisation d'essais cliniques institutionnels et industriels.
- Un groupe collaboratif de chercheurs étudiant la biologie, l'épidémiologie et la santé publique.
- Un groupe de l'IPCMS développant l'utilisation des techniques d'apprentissage automatique pour le développement de protocoles d'analyse de données à haute fréquence.
- Des collaborations avec des industriels impliqués dans le diagnostic ou le médicament.
- Le soutien de BioValley France.

La FHU a pour objectif de relever les défis liés au contrôle de la réponse inflammatoire aiguë, en intégrant l'expertise en recherche fondamentale et clinique de l'Université, en promouvant une recherche translationnelle au CHU de Strasbourg et en favorisant son développement au sein du Groupement Hospitalier de Territoire. Le projet s'inscrit dans les axes immunité-inflammation-infection et transplantation de la Fédération de Médecine Translationnelle (FMTS), en lien avec les Instituts Thématiques Interdisciplinaires TransplantEx NG et InnoVec, et l'Institut du Médicament de Strasbourg (IMS), pour créer un pôle d'excellence collaboratif centré sur le patient, englobant les soins, la recherche et la formation. Cette initiative intègre la dimension socio-économique pour valoriser la recherche, accélérer les études précliniques, et transférer les avancées technologiques dans la pratique grâce à des programmes interdisciplinaires de formation. Au niveau régional, la FHU s'appuiera sur le dynamisme de la région Grand-Est en recherche biomédicale et de biotechnologies. Le projet bénéficiera aussi du soutien de BioValley France, un pôle de compétitivité dédié aux sciences de la vie, facilitant les partenariats avec les entreprises locales et les institutions de recherche.

Contexte national et international

La FHU renforcera la visibilité nécessaire pour attirer des cliniciens et scientifiques de haut niveau, répondre aux appels à projets compétitifs, structurer des programmes et des plateformes biologiques et cliniques, ainsi que collaborer avec des partenaires industriels et créer des entreprises dérivées. Sa portée plus large amplifiera notre

stratégie de valorisation de la recherche translationnelle aux HUS et favorisera la promotion de 6 jeunes hospitalo-universitaires impliqués dans ce programme.

Sur les plans national et international, la FHU TARGET s'intégrera dans les réseaux de recherche français tels que les réseaux CRICS-TRIGGERSEP (F-CRIN), INI-CRCT (F-CRIN), TREPID, PICURe, FIRN et GERAP, renforçant la synergie entre les équipes de recherche. Les réseaux de recherche clinique favoriseront notamment un recrutement efficient et multicentrique des patients dans les essais cliniques et garantiront une traçabilité et des procédures communes pour les traitements pré-analytiques des échantillons et la création de registres. Le projet s'associera à d'autres initiatives nationales pour maximiser l'impact de la recherche translationnelle et accélérer la mise en œuvre de nouvelles approches thérapeutiques. Ainsi, la FHU TARGET interagira étroitement avec le RHU RECORDS et l'IHU PROMETHEUS portés par le Pr Annane, le réseau GRAGIL européen pour la transplantation d'ilots et le groupe Spiesser pour la transplantation rénale.

Les membres de la FHU sont impliqués dans des réseaux universitaires et comités scientifiques de nombreuses sociétés savantes (SRLF, ESICM, ISTH, ISEV, FSEV, GGRC, SFH, SFD, SFNDT, SFT, SFP, GFRUP, GPIP, SFTH, SFAR*), ce qui permettra l'influence nationale et internationale pour l'évolution des recommandations. L'engagement dans des sociétés savantes contribuera également à la diffusion des avancées scientifiques pour l'amélioration des pratiques cliniques de stratification et de prise en charge des patients.

III. Objectifs scientifiques et cliniques

Les objectifs de TARGET seront développés dans 8 *work packages* (WP) articulés en WP de recherche translationnelle et WP de recherche clinique. La FHU explorera deux contextes d'inflammation, non stérile (sepsis) et stérile (greffe, anaphylaxie, CEC, ischémie-reperfusion). TARGET identifiera les mécanismes clés de la rupture homéostatique, communs et spécifiques aux pathologies, pour établir les cibles thérapeutiques pertinentes de l'âge et de la condition du patient. En soutien de l'approche comparative des états inflammatoires, le consortium multidisciplinaire apporte un accès au suivi longitudinal et transversal de cohortes pédiatriques et adultes (sepsis, anaphylaxies péri-opératoires, greffes d'ilots, poumon, rein, CEC), qui alimenteront la recherche translationnelle. De nouveaux modèles précliniques, plus pertinents et adaptés aux hypothèses seront établis. Grâce au support des plateformes de biologie et d'imagerie, d'analyse biostatistique et l'utilisation de technologies d'intelligence artificielle et banque de données, la détermination et l'analyse de biomarqueurs pertinents seront réalisées avec pour but ultime la validation de tests de type point-of-care (POC) et de nouveaux traitements.

La compétitivité repose sur l'expertise propre et l'organisation en réseau, et sur un mécanisme d'appels incrémentaux et adaptatifs maintenant l'objectif translationnel de la recherche des 8 WP. Les équipes sont rompues à la collection des échantillons et à leur analyse dans le respect de l'éthique (MIPIL, STABILO, SENESHOCK, ECMOstase, PlasmaFaisa, Biobanque de transplantés rénaux et donneurs vivants, Cohorte post-AKI...), et à la contribution assidue aux registres nationaux ou locaux de suivi des patients, un atout clé pour la recherche de facteurs prédictifs du rejet. En greffe pulmonaire, les cohortes COLT et le projet multicentrique national PLUTO (11 centres, 2 équipes de recherche) visent à améliorer le diagnostic de précision des dysfonctions de greffon. PLUTO s'inscrit dans la continuité des études monocentriques de monitoring du rejet de transplantation pulmonaire et d'ilots pancréatiques (cohortes MIPIL et MIBO), initiées de longue date avec l'UMR1260, et centrées sur la valeur des MVs circulantes pour le diagnostic de la dysfonction du greffon, avec plusieurs publications et soutenances de diplômes académiques de médecins et scientifiques encadrés par l'équipe (M2 et doctorats).

Le projet TARGET fédère de nombreuses entités membres du pôle de compétitivité BioValley France que sont les HUS, l'Université, l'INSERM, le CNRS ou encore le Centre Européen Etude du Diabète. BioValley France sera donc naturellement un partenaire de la FHU pour apporter son expertise ainsi que son réseau dans les phases de valorisation et de dissémination des résultats issus des travaux de recherche qui seront engagés. En particulier, BioValley France pourra contribuer à identifier des acteurs privés ou des associations de patients de son réseau, faire de la mise en relation ou encore contribuer à certaines réunions de structuration de la démarche partenariale et de dissémination des résultats pour identifier des leviers de développement (sélection d'appels à projets compétitifs).

PROGRAMME DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE : Identifier les mécanismes de perte du contrôle homéostatique

Ce programme est construit pour identifier les mécanismes clés de la rupture du contrôle homéostatique selon l'âge du patient, les stades de l'inflammation aiguë. En nous appuyant sur nos travaux antérieurs, nous détaillerons

*SRLF : Société de Réanimation de Langue Française, ESICM : European Society of Intensive Care Medicine, ISTH : International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISEV : International Society for Extracellular Vesicles, FSEV : Société Française des vésicules extracellulaires, SFH : Société Française d'Hématologie, SFD : Société Francophone du diabète, SFNDT : Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation, SFT : Société Française de Transplantation, SFP : Société Française de Pédiatrie, GFRUP : Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques, GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, SFTH : Société Française de Thrombose et d'Hémostase

la cartographie des facteurs de dérégulation de la thrombo-inflammation, caractériserons les endotypes moléculaires et cellulaires, identifierons les cibles pertinentes pour des interventions novatrices, les confirmerons en préclinique, puis en clinique. L'effet bénéfique des greffes combinées îlots pancréatiques/poumons sera intégré à l'approche comparative, par l'implication des patients atteints du diabète de la mucoviscidose.

WP1) Caractériser les endotypes des états inflammatoires aigus et les cibles associées pour une médecine de précision.

Les cibles subcellulaires, cellulaires et macromoléculaires seront étudiées pour intégrer le rôle des niches thrombo-inflammatoires. Ainsi, les médiateurs solubles ou subcellulaires de l'inflammation, comme les cytokines ou les MVs convoyant des activités enzymatiques, les variations de leurs réservoirs circulants et tissulaires, et leurs interactions avec les échafaudages macromoléculaires associés à la thrombo-inflammation (réseau de fibrine, collagène, facteurs von Willebrand, NETs...) seront l'objet de modèles précliniques innovants [4, 9]. Les équipes impliquées maîtrisent les cocultures cellulaires en 3D (organoïdes, sphéroïdes) qui seront implémentés en organes/organoïdes sur puce intégrant la microfluidique pour le criblage de médicaments avec adressage spécifique. Ces modèles offrent une analyse fine du microenvironnement cellulaire et seront également adaptés pour l'étude d'explants afin de tenir compte du microenvironnement tissulaire pathologique spécifique à chaque patient. Par ailleurs, dans un contexte pulmonaire, l'impact des MVs sera distingué dans des sphéroïdes caractéristiques, soit du compartiment aérien, soit du compartiment vasculaire pulmonaire (transition épithélio-mésenchymateuse alvéolaire vs. transition endothélio-mésenchymateuse).

Les modèles cellulaires représentatifs des systèmes étudiés (cardiomyocytes, cellules endothéliales, cellules tubulaires rénales), ainsi que des modèles de souris génétiquement modifiées disponibles dans les équipes (ischémie reperfusion rénale et cardiaque, constriction trans-aortique, sepsis) seront exploités.

Pour identifier la signature inflammatoire, nous utiliserons des outils omiques de dernière génération (protéomique sur des ligands spécifiques, transcriptomique spatiale, *single cell/nucleus transcriptomique*) via la plateforme GENOMAX (INSERM UMR1109). L'axe IL33/ST2, crucial dans les interactions cardio-rénales, sera un exemple canonique pour valider ces techniques et l'impact des thérapies basées sur les siRNA et les aptamères bloquant le récepteur soluble ST2 (cf. WP2). Au niveau moléculaire, nous quantifierons les activités enzymatiques portées par les MVs, notamment les activités ectonucléotidases régulatrices de la réponse thrombo-inflammatoire locale et le contenu en miRNA des MVs et exosomes pour établir une cartographie jusqu'ici incomplète [9].

WP2) Vectoriser les molécules thérapeutiques pour les adresser aux structures défaillantes, réduire la toxicité et augmenter l'efficacité thérapeutique.

L'approche innovante pour la conception d'outils théranostiques s'appuie sur notre expertise des vésicules extracellulaires (MVs) comme effecteurs intercellulaires [10, 11]. Des vecteurs nanoparticulaires seront développés, des MVs standardisées de cellules souches mésenchymateuses aux propriétés anti-inflammatoires et antifibrinolytiques [12] seront utilisées comme navettes pharmacologiques (cargo), vectorisées par des aptamères pour l'adressage de molécules thérapeutiques [13-15]. Un aptamère anticoagulant anti-thrombine sera ancré dans la membrane des MVs, combinant ainsi à l'action fibrinolytique des MVs la propriété anticoagulante et facilitant l'adressage au site du thrombus où se forme la thrombine. L'efficacité fibrinolytique des MVs thérapeutiques sera standardisée à l'aide de trousse de mesure (kit) utilisant des structures macromoléculaires de fibrine/NETs. La dose de MVs thérapeutiques sera déterminée par compétition avec des MVs de souris septiques en CIVD (souris transgéniques TM^{Pro/Pro}, UMR 1260) avant confirmation avec des MVs de patients atteints de CIVD septique. La survie des souris, la correction de la coagulopathie et de l'insuffisance fibrinolytique seront évaluées.

Dans des modèles animaux, des aptamères fluorescents [16] seront utilisés pour décrypter les mécanismes des interactions entre structures macromoléculaires et les surfaces cellulaires défaillantes par imagerie intravitale. L'ensemble fait déjà l'objet de deux contrats doctoraux dans l'UMR1260. Nous utiliserons également des ADC (*antibody-drug conjugates*) développés par l'équipe U1255, ciblant spécifiquement les thromboses pour apporter une anticoagulation localisée tout en réduisant le risque hémorragique.

Ces différentes approches permettront d'établir des tests diagnostiques pour l'évaluation des traitements, notamment des MVs thérapeutiques. L'approche théranostique bénéficiera également au pré-conditionnement du greffon applicable à la greffe d'îlots et à la greffe pulmonaire, nécessitant un traitement ciblé des lignées cellulaires endommagées.

Par ailleurs, les siRNA et les aptamères, conçus pour inhiber la protéine soluble ST2, clé dans le remodelage cardiaque et la fibrose, bénéficieront des compétences d'évaluation *in vitro* et *in vivo*, pour établir leur efficacité, en combinaison avec Tozorakimab, un anticorps anti-IL33.

WP3) Valider les nouvelles thérapies dans des modèles adaptés. L'efficacité des thérapies et de leurs adressages sera validée grâce à des techniques d'imagerie avancée (confocale, *spinning-disk*, microscopie à nappe de lumière, microscopie biphotonique), de transcriptomique et protéomique à haut débit, *single cell* et à résolution spatiale, couplées à des analyses de bioinformatique et de biologie intégrative pour visualiser et quantifier les inter-interactions cellulaires et en nous appuyant sur notre expertise en chirurgie de la souris, les modèles animaux de pathologies à inflammation aiguë (sepsis avec/sans CIVD, insuffisance rénale aiguë, ischémie avec/sans reperfusion coronaire, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque obstructive, anaphylaxie, CEC).

La contribution des plaquettes et de leur degré d'activation, de la phase contact - identifiée chez les patients sous ECMO [17]- et de la réponse immunitaire dans l'amplification de la réponse inflammatoire aiguë stérile, sera particulièrement scrutée dans les chocs anaphylactiques, la CEC et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques. En effet, l'étude observationnelle de l'anaphylaxie péri-opératoire est initiée (NCT04825158), une autre chez les patients sous CEC est en cours d'élaboration. En parallèle, différents modèles animaux utilisant des techniques innovantes comme la microscopie intravitale biphotonique pulmonaire seront exploités pour les études pharmacologiques. Nous développons des modèles d'AVC ischémique chez la souris, couplés à des techniques d'imagerie intravitale et de microscopie pour l'étude du rôle plaquettes dans la thrombo-inflammation cérébrale. Parmi les nouveaux traitements de la réponse plaquettaire (anticorps et modulateurs) et de la coagulation (inhibiteurs de la phase contact) capables de limiter les événements thrombo-inflammatoires cérébraux, nous avons identifié la GPIb plaquettaire comme cible d'intérêt. Grâce à un contrat de maturation (SATT Conectus), l'impact de modulateurs de la GPIb sera vérifié chez la souris exprimant la GPIb humanisée.

Une autre piste sera l'inhibition de la NETose, responsable d'une activation excessive de la coagulation par émission de NETs thrombogènes, et d'une insuffisance fibrinolytique, grâce à la DNase soluble/vectorisée par des nanoparticules antioxydantes ou des inhibiteurs tel que le glenzocimab (anti-GPVI) dans un modèle murin transgénique de CIVD septique et chez l'homme (STAGO et Maruishi Pharma) (voir WP4 et WP5).

Parallèlement à l'identification des cibles (WP1), des tests diagnostiques type POC seront développés pour la médecine de précision du greffon (voir WP4). Des sphéroïdes de cocultures de cellules constitutives d'îlots ou de tissu pulmonaire seront ainsi valorisés. L'UMR 1260 maîtrise aussi la formation d'organoides pulmonaires de tissu de patients pour l'étude comparative du statut inflammatoire et de la réponse à l'infection. Le but ultime est de réaliser leur vascularisation (UPR 3572) afin de modéliser les mécanismes d'interactions des vésicules thérapeutiques avec les vaisseaux des organes ischémiques consécutivement aux réactions inflammatoires aiguës, en incluant un paramètre de microfluidique ou microvascularisation.

WP4) Développer, valider et transférer sur le marché des tests diagnostiques et tests POC ciblant la réponse immuno-inflammatoire et endothéliale. En lien avec les laboratoires de biologie du CHU et le cas échéant des partenariats industriels, nous développerons 1) des POC pour la stratification des endotypes facilitant les interventions ciblées et personnalisées, i) des POC pour la stratification des endotypes facilitant les interventions ciblées et personnalisées, et 2) des biomarqueurs spécifiques de l'efficacité des thérapeutiques qui font défaut dans la CIVD septique autant que dans la dysfonction du greffon d'îlots. Dans le sepsis comme au dans la perte de greffon, le besoin est réel car l'incapacité à diagnostiquer précocement et à prédire les stades d'évolution complique l'interprétation des études cliniques, conduisant à un sous-diagnostic et une prise en charge retardée.

Une collaboration fructueuse avec l'entreprise française STAGO (2 brevets, 2 licences), spécialisée dans l'hémostase, permettra de développer et valider un test de quantification de la fluorescence des neutrophiles (NEUT-SFL) comme biomarqueur prédictif précoce de la CIVD septique (brevet n° WO2017129895, licencié par STAGO) pour la stratification des patients, des interventions personnalisées et la mesure de l'efficacité des traitements, dans le cadre d'une étude prospective sur cytomètre de flux d'hématologie soutenue par STAGO. De nouveaux biomarqueurs impliqués dans la fibrinolyse pour le diagnostic précoce de la CIVD (brevet n° PCT/EP2020/079518, licencié par STAGO) et tests correspondants sont prévisibles à plus long terme. Enfin, nous validerons les D-dimères comme biomarqueur prédictif du risque hémorragique chez les patients sous ECMO, grâce à une étude de validation (ECMOstase) soutenue par STAGO [17-19].

Un autre objectif sera le développement d'un POC utilisable au cours du choc anaphylactique, qui caractérisera l'état d'activation plaquettaire via l'analyse de marqueurs spécifiques des plaquettes, tels que le PF4 ou

l'expression des GP de surface, pour identifier les patients éligibles aux traitements identifiés dans le WP3. Nous envisageons également la création d'une start-up d'évaluation des traitements anti-GPIIb comme anti-thrombotiques dans l'AVC ischémique (voir WP3), en collaboration avec l'EFS. Enfin, nos travaux sur la fonction hémostatique et thrombotique des plaquettes, combinés à notre expertise en microfluidie, permettront de développer un POC original pour évaluer le risque hémorragique et thrombotique des patients en réanimation.

PROGRAMME DE RECHERCHE CLINIQUE, DE SANTÉ PUBLIQUE ET DE PRÉVENTION

WP5) Évaluer les thérapies innovantes au sein d'essais cliniques avec stratification selon les phénotypes et endotypes. Des designs adaptatifs seront privilégiés pour la conduite des essais cliniques dans les différentes cohortes adultes et pédiatriques. L'approche bayésienne d'analyse des données sera systématique afin d'optimiser la taille d'échantillon, l'allocation dynamique des patients dans les différents bras de traitement, ou la planification d'analyses intermédiaires vérifiant l'efficacité, la futilité ou la sécurité. Les hypothèses et rationnels d'études seront guidés par nos données antérieures (BREVETS 2 & 3) et celles des WP1 à 4. Plusieurs études déjà financées (3 études randomisées contrôlées : 1 PREPS et 2 PRHC interrégionaux ; et 2 études RIPH3 avec partenaires industriels) seront initiées dès l'obtention des autorisations réglementaires. Au sein de la FHU, la participation avérée à de nombreux réseaux cliniques atteste de la faisabilité d'études mono- et multicentriques.

L'exemple canonique des stratégies déjà développées aux HUS pour l'étude de l'inflammation non stérile est la CIVD septique, conséquence de la dérégulation de l'immuno-thrombose qui est la 1^{ère} ligne de défense contre les pathogènes. L'équipe a démontré l'impact des neutrophiles activés dans l'hypercoagulabilité et l'insuffisance fibrinolytique de la CIVD, consécutives à l'émission des NETs composés d'ADN décondensé, une surface d'interaction macromoléculaire exposant de l'élastase active qui oblitère la formation de plasmine, enzyme clé de la fibrinolyse et limite donc la lyse des microthrombi [20-22]. Grâce à l'obtention d'un PHRC interrégional (2024) et une collaboration avec l'industriel japonais Maruishi Pharma, nous conduirons un essai de phase IIb multicentrique chez des patients septiques avec CIVD, en double aveugle, randomisé, contrôlé par placebo, pour évaluer l'efficacité d'un traitement pharmacologique ciblant l'élastase par le Sivelestat, un inhibiteur utilisé au Japon dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Nous évaluerons l'efficacité du Sivelestat à restaurer la fibrinolyse par la quantification du taux plasmatique de plasminogène fonctionnel, c'est-à-dire activable en plasmine, la correction de la CIVD, définie par un score SIC < 4 et/ou une normalisation de la fluorescence des neutrophiles grâce au test de diagnostic NEUT-SFL développé sur l'instrument de comptages cellulaires de routine par STAGO (WP4). Le rationnel clinique s'appuie sur les données d'une méta-analyse de 2050 patients dans 15 études montrant une réduction de la morbidité et de la mortalité chez les patients atteints de SDRA modérés à sévères.

Parallèlement à la stratégie pharmacologique, une approche à plus court terme par supplémentation/correction des concentrations sanguines de plasminogène fonctionnel, est initiée en partenariat avec l'industriel Octapharma, spécialisé dans le développement de produits pharmaceutiques dérivés du sang. L'étude pilote indique un bénéfice potentiel de la transfusion de plasma humain, avec restauration de la fonction fibrinolytique dans la CIVD septique. L'étape ultime consiste en une étude randomisée contrôlée multicentrique qui sera initiée pour évaluer l'efficacité combinée d'un traitement anticoagulant par héparine non fractionnée et de supplémentation fibrinolytique par plasma, avec un critère composite (mortalité / non-résolution de la coagulopathie à J7 de la CIVD).

Dans une démarche symétrique, des financements de type PHRC seront demandés pour les études cliniques dédiées à l'inflammation stérile, notamment pour évaluer l'efficacité d'un anticorps anti-IL33 pour réduire l'incidence de la fonction retardée du greffon rénal et des événements cardiovasculaires majeurs (MACE) associés. Les données étant potentiellement transposables au contexte de chirurgie cardiaque d'insuffisance rénale aiguë et de MACE à long terme feront l'objet de demandes de recherche clinique propres. En transplantation d'îlots pancréatiques, les études monocentriques initiales seront poursuivies au niveau national dans un projet ANR/DGOS déposé pour cartographier les vésicules extracellulaires dans la poche transfusionnelle et déterminer les cibles et conditions d'un reconditionnement du greffon pour réduire l'inflammation aigüe initiale et limiter la perte progressive à 1 an.

WP6) Créer des filières intégrées pour l'évaluation longitudinale et multimodale des patients. Notre objectif est de créer une dynamique autour de la prise en charge des pathologies post-inflammatoires, tant à la phase aiguë qu'à long terme, notamment des risques cardiaques, vasculaires et rénaux qui ne sont pas correctement appréhendés. À l'aide de technologies d'IA au sein des services et de l'entrepôt de données en santé (EDS) des HUS, nous détecterons les épisodes présentant un intérêt de suivi longitudinal, tels que les insuffisances rénales

aiguës sévères (KDIGO 3), les infarctus du myocarde de type 2, la perte du greffon et les états de chocs. Le *machine learning* permettra aussi d'intégrer la filière de soin en s'adossant à des registres et biobanques, aboutissant au concept de centre d'évaluation longitudinale et multimodale des patients, notamment pour l'exploration du risque cardio-rénal. Cette approche favorise un dialogue direct avec les acteurs du soin ambulatoire pour améliorer les filières ville-hôpital. La clinique d'évaluation intégrera des nouveaux métiers de santé (infirmières de pratique avancée - IPA, protocoles de coopération IDE) et s'adossera à de nouvelles formations (WP8).

Dans ce cadre, nous travaillerons avec l'IPCMS au développement d'un protocole utilisant des techniques d'IA (mécanisme d'attention, segmentation, intelligence artificielle générative...) mis en œuvre récemment pour le contrôle rétroactif en temps réel de la croissance de biomatériaux en phase liquide. En prenant appui sur les données des capteurs biomédicaux et sur celles de l'EDS des HUS, ces outils seront utilisés pour le criblage et la détection d'épisodes aigus chez les patients en surveillance continue. Ces outils ainsi que des modèles de génération de langage seront testés dans la perspective de proposer en temps réel des messages textuels directement adressés au personnel médical. Nous développerons : (i) une méthode d'apprentissage profond pour identifier, en temps réel des pathologies à partir des différentes données médicales, (ii) un système d'IA générative pour produire en temps réel des messages d'alerte sur la base des résultats de l'analyse réalisée par le réseau neuronal profond, (iii) un modèle d'attention corrélant données médicales et de connaissance descriptives de la pathologie pour prédire l'évolution de la maladie à partir de signaux faibles détectés dans les images médicales.

WP7) Impliquer des associations de patients dans la recherche et s'ouvrir à la société. L'évaluation du *QUALY (Quality-Adjusted Life Year)* comme indicateur crucial d'efficacité des interventions médicales sera intégré dans les études cliniques avec une implication des parents pour les patients pédiatriques. Au-delà de l'évaluation personnalisée de l'impact global des traitements sur la qualité de vie ajustée en fonction de la santé, les associations de patients prendront une part active au cours de l'élaboration des essais cliniques et pour déterminer la faisabilité/qualité des différents end-points.

WP8) Promouvoir l'enseignement et la formation (voir Paragraphe IV).

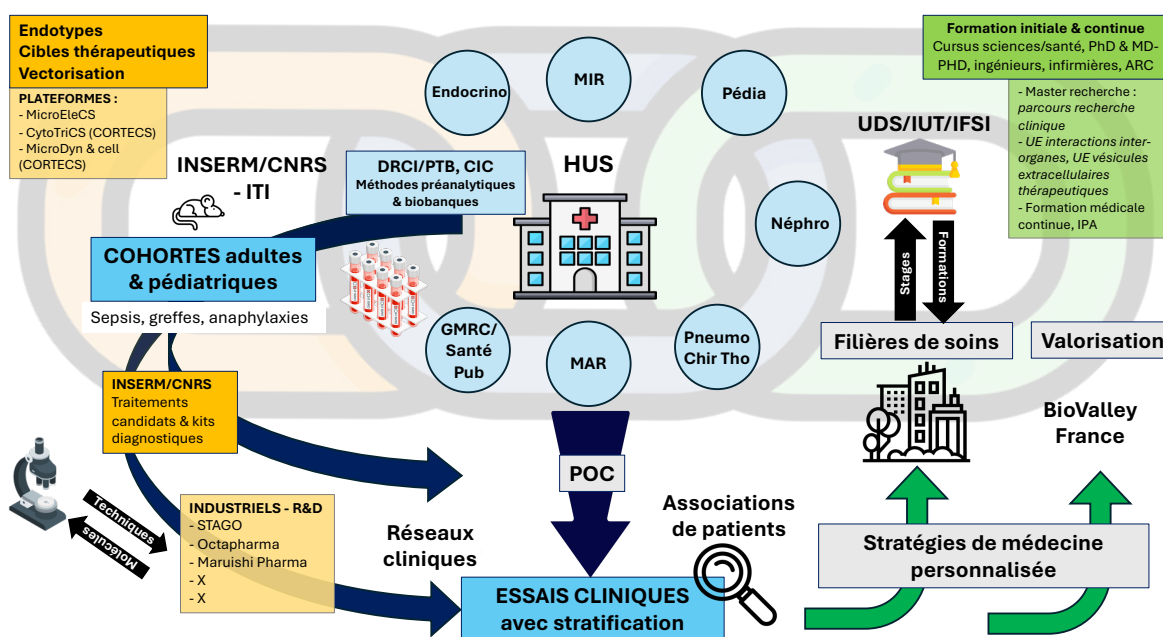
IV. La formation à/par la recherche et l'attractivité (WP8)

Impact sur la formation et implication des étudiants : En complément des enseignements théoriques dispensés par les membres de la FHU, experts académiques ou industriels, participant aux Masters Pharmacologie et Toxicologie (UE Science du médicament) et International Master of Biomedicine, nous organiserons des séminaires et ateliers thématiques transdisciplinaires ouverts aux scientifiques juniors et professionnels de la santé, incluant praticiens et infirmiers, notamment les étudiants de 3^{ème} année d'IFSI participant au Diplôme Universitaire Réanimation et Urgences Vitales. L'approche multidisciplinaire et l'intégration des bases de données seront accessibles dans l'UE X-omique et Bio-informatique du Master Intelligence en Données en Santé. Les étudiants de l'Unistra de tous cursus, les élèves ingénieurs et les étudiants en double cursus, seront accueillis dans ces formations et leurs séminaires. La FHU participera au projet SENS de la maquette de formation en santé.

Nouveaux modules d'enseignement proposés : La FHU proposera des programmes de formation pour les professionnels de la santé, et de découverte des problématiques nouvelles en santé pour les autres étudiants. Cette initiative vise à transférer la connaissance des avancées technologiques dans la pratique, grâce à des enseignements interdisciplinaires organisés en modules spécifiques. Les outils d'apprentissage en ligne et d'autoformation seront proposés pour faciliter l'acquisition et la remise à jour de compétences chez les techniciens, ingénieurs, infirmières et cliniciens. En collaboration avec les associations de patients, des capsules courtes centrées sur la conception, la fabrication, le contrôle qualité et l'administration des traitements, seront proposées pour favoriser la compréhension éclairée de la prise en charge. Ainsi, la FHU a pour objectif d'étendre l'offre de formation à toute personne concernée par la recherche biomédicale dans le domaine de l'inflammation aiguë et de la médecine de précision. Nous proposons la création d'une UE de master dédiée aux interactions inter-organes en situations pathologiques, avec un focus particulier sur l'axe cœur-rein, en formation initiale ou continue, notamment pour les IPA. Les équipes de recherche clinique et expérimentale de la FHU constituent des terrains d'accueil naturels pour les stages de découverte de la recherche. Nous espérons ainsi augmenter la visibilité de l'importance du dialogue inter-organes dans les situations inflammatoires aiguës et les risques à long terme sur l'homéostasie. La faisabilité d'une proposition pédagogique innovante est attestée par l'engagement dans l'évaluation & le

développement de simulateurs virtuels adaptés pour formation des étudiants en médecine, notamment initiée par le service de transplantation pulmonaire (RNI 2022 – HUS N°8809, DRCI). En résumé, les atouts pédagogiques de la FHU seront déterminants pour promouvoir de manière novatrice l'étude du dialogue inter-organes dans les situations inflammatoires aiguës et des risques à long terme sur l'homéostasie.

Attractivité scientifique et clinique : Pour maintenir l'attractivité pour une recherche clinique d'excellence, la FHU soutiendra une démarche intégrée de professionnalisation de l'ensemble des acteurs de la filière du soin et de la recherche. Nous proposons la création d'UEs de « Recherche Clinique » avec pour but ultime la création d'un parcours de Master 2 au sein de la mention Recherche en Biologie en Santé, avec mutualisation d'UEs ouvertes aux autres parcours et dans les autres cursus de l'Unistra du consortium santé. Ce parcours formera les étudiants issus des filières scientifiques et de santé à la réalisation, gestion et coordination de projets de recherche clinique. Les enseignements aborderont la méthodologie de la recherche clinique, l'organisation et les aspects réglementaires de la recherche clinique académique et privée, la pharmacologie, ainsi que les études précliniques. La faisabilité est attestée par la vision des enseignants de la FHU impliqués dans les pathologies associées à l'inflammation aiguë incontrôlée et qui participent activement à la formation du premier au troisième cycle. Par exemple, le service d'Endocrinologie Diabète et Nutrition des HUS a créé le DU Diabète-Greffe, dispensant dès la rentrée 2024 une formation à la greffe de pancréas d'îlots pancréatiques pour le traitement du diabète de type 1. La FHU facilitera également le recrutement, le financement et l'accueil d'étudiants en Master 2 et d'un étudiant en thèse d'université tous les deux ans, recrutés sur des thématiques transversales de la FHU, qu'ils soient issus des filières scientifiques ou de santé (incluant les doubles cursus). En créant un environnement propice aux échanges interdisciplinaires autour de sa thématique, la FHU imprimera une dynamique transdisciplinaire incluant doctorants et post-doctorants, cliniciens, hospitalo-universitaires et chercheurs scientifiques de haut niveau, renforçant ainsi l'attractivité scientifique et clinique de notre institution.



V. La dynamique structurante et la gouvernance de la FHU

La FHU constitue une opportunité exceptionnelle d'articuler les connaissances cliniques, de biochimie moléculaire et cellulaire, et de conception du médicament dans un programme interdisciplinaire innovant avec accès privilégié aux technologies et installations de pointe. La faisabilité est soutenue par le savoir-faire clinique, scientifique et méthodologique des partenaires impliqués, les objectifs, hypothèses et ressources seront concertés avec les équipes de recherche.

- Partenaires et Collaborations : La dynamique structurante de la FHU s'appuie sur des relations étroites avec le RHU RECORDS et l'IHU PROMETHEUS, des collaborations de recherche nationales et internationales essentielles, certaines de longue date ayant abouti à des concepts mécanistiques novateurs (UMR U-1140, CNRS UMR 5797, Institut Pasteur, CDSS lab Montréal), et les réseaux d'investigation clinique nationaux et

internationaux. Ainsi, le réseau CRICS-TRIGGERSEP, regroupant 40 hôpitaux en France et en Belgique, contribue par l'inclusion de patients, la collecte d'échantillons, le partage de données et l'implémentation de soins innovants. De même, les réseaux national TREPID et européen GRAGIL de transplantateurs d'îlots pancréatiques entretiennent une diffusion étroite des savoirs et recommandations. La FHU est en collaboration avec des partenaires industriels comme STAGO, Maruishi Pharma, Octapharma, Bayer, Eli Lilly, Astra Zeneca soutiendra le développement de nouveaux tests diagnostiques et d'essais cliniques. La FHU s'inscrit enfin en étroite collaboration avec le projet SENS pour les étudiants en santé.

- **Plateformes Technologiques** : La FHU bénéficie des infrastructures de l'UMR 1260 et de ses 3 plateformes labellisées CoRTeCs, UMR_S1255, UMR7021, et UPR 3572. La plateforme MicroEleCS offre des technologies avancées telles la CLEM, la tomographie EM, la cryo-EM. La plateforme CytoTriCS, de l'UMR_S1255 labellisée par le réseau CORTECS, est équipée de cytomètres de flux et de trieurs de cellules essentiels. Les plateformes d'imagerie PIQ-QuES (UMR7021) et PIC-STRA (CRBS) membres du réseau France Bioimaging, proposent des outils optimisés pour répondre à des problématiques ciblées grâce à diverses techniques de microscopie.

- **Gouvernance de la FHU** : Elle repose sur un comité de pilotage paritaire composé de deux cliniciens (Pr Julie Helms et Dr Nans Florens), deux chercheurs (Dr Pierre Mangin et Pr Florence Toti), et deux représentants des partenaires académiques (Dr Catherine Schuster et Pr Maxime Lehmann) se réuniront tous les deux mois, pour piloter la stratégie scientifique, identifier les besoins logistiques et de gestion quotidienne, et coordonner la réponse aux appels à projets. Le comité désignera un coordinateur trésorier de la FHU chargé de la gestion des ressources.

- **Suivi et Évaluation** : Des indicateurs de performance clés seront identifiés pour suivre les progrès de la FHU (voir section VI). Deux séminaires annuels transversaux et transdisciplinaires rassembleront les partenaires de la FHU pour présenter les évolutions des travaux. En résumé, la FHU TARGET repose sur une collaboration étroite entre partenaires académiques et industriels, soutenue par des infrastructures technologiques avancées et une gouvernance paritaire. Cette organisation à dynamique structurante apportera un fort potentiel d'impact clinique et méthodologique pour le développement de projets de recherche translationnelle innovants.

VI. Financements, faisabilité, retombées attendues

a) Faisabilité : données préliminaires

De nombreux travaux translationnels ont déjà été initiés grâce à des collaborations de recherche translationnelle préexistantes entre services et chercheurs composant la FHU, ayant produit plusieurs publications, dépôts de brevets et l'obtention de deux fonds de maturation de la SATT Conectus. Ce thésaurus garantit la faisabilité des WP translationnels et de recherche clinique du projet TARGET. Cinq études cliniques déclarées et financées sont dans l'attente des autorisations légales. De plus, de nombreux financements publics (dont 1 ANR 238 k€, 1 PREPS 530 k€, 2 PHRCI 600 k€, 1 fonds de maturation 650 k€ et 1 fonds de prématuration 60 k€) ou privés (industriels via des conventions de collaboration avec les HUS ; associations 230 k€), soutenant la démarche stratégique de la FHU, ont été obtenus en amont de la réponse à cet AAP, soulignant la capacité initiale de la FHU à financer les études de preuves de concept et d'investigation clinique. Enfin, des partenariats avec les ITI Transplantex NG et InnoVec et collaborations privilégiées avec les certaines plateformes technologiques et d'analyse statistique et d'imagerie sont déjà un soutien pour les projets initiés par les membres de la FHU (Figure).

b) Financements liés à la labellisation de la FHU

Organisme	Financement	Postes de dépense
HUS	35 K€ par an	- Personnel : un doctorant sur un projet transversal pour une durée de 3 ans
INSERM	20 K€ par an	- Création de modules de formations (WP8) - Organisation de séminaires transversaux (WP8) - Frais de fonctionnement de la FHU
HUS	70 K€	Mise à disposition d'un chef de projet rattaché à la DRCI
HUS	20 K€	Promotion du volet clinique (WP5)
Université		Financement « année recherche » pour des étudiants en médecine de 3 ^{ème} cycle pour une année Master 2 ou de doctorat scientifique

c) Retombées attendues

- **Impact sur les appels à projets (AAP)** : Grâce à son consortium de cliniciens et chercheurs et ses ressources logistiques, la FHU TARGET candidate à des AAP transversaux. La gouvernance de la FHU définira sa stratégie

scientifique, soutenue par BioValley France pour identifier les leviers de développement. La FHU TARGET prévoit le dépôt d'au moins 5 projets/an à l'échelon régional, national (France 2030) ou européen par ses équipes cliniques et médico-techniques, en complément des appels à projets de recherche translationnelle. L'objectif de financement dans le champ thématique de la FHU sur la période de labellisation est fixé à 3 millions d'euros, c'est-à-dire un doublement des fonds actuellement levés sur la thématique ces 2 dernières années.

- **Impact sur l'attractivité** : La FHU permettra l'encadrement au niveau Master (stages, Année recherche) et l'encadrement doctoral de thèse de sciences des étudiants des filières de santé ou scientifiques, et double cursus. Au moins 5 étudiants en Master 2 et 8 étudiants en thèse de sciences seront encadrés sur des thématiques de la FHU pendant le mandat. La FHU soutiendra la promotion des jeunes hospitalo-universitaires et encouragera les candidatures aux contrats jeunes chercheurs (ATIP-AVENIR, etc.) et les demandes de contrats d'interface et postes d'accueil INSERM, renforçant ainsi le continuum soin-recherche et la recherche translationnelle.

- **Impact sur les inclusions de patients** : Le rythme d'inclusion de patients dans les études ECMOstase, Hémostase, SivelSep, ReDIS et TéléRéa ExVielistrans (WP5) est estimé dans l'échéancier (section VII), par pathologies et selon les capacités de recrutement des services. À mi-parcours, la plupart des études auront recruté plus de 50% des patients prévus. Certaines associations de patients contactées ont accepté de participer au projet.

- **Impact sur les publications** : Entre 2024 et 2028, nous anticipons une augmentation d'au moins 5% par an du nombre de publications et privilégierons les publications associant un grand nombre de partenaires de la FHU.

- **Impact global du projet** : Les perspectives d'application médicale (nouveaux tests diagnostiques, traitements innovants, médecine personnalisée) et/ou de santé publique (filières de soins), ainsi que les perspectives d'application industrielle et R&D, sont détaillées tout au long de ce document (section III et figure 1, notamment).

Bibliographie

1. Helms J, et al (2023) How to manage coagulopathies in critically ill patients. *Int Care Med* 49: 273-290
2. Schlapbach LJ, et al (2024) International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 331:665-674
3. Rudd KE, et al (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395: 200-211
4. Florens N, et al (2023) Interleukin-33 Mediates Cardiomyopathy After Acute Kidney Injury by Signaling to Cardiomyocytes. *Circulation* 147: 746-758
5. Bugueno IM, et al (2020) Porphyromonas gingivalis triggers the shedding of inflammatory endothelial microvesicles that act as autocrine effectors of endothelial dysfunction. *Sci Rep* 10: 1778
6. Amoura L, et al (2020) Assessment of plasma microvesicles to monitor pancreatic islet graft dysfunction: Beta cell- and leukocyte-derived microvesicles as specific features in a pilot longitudinal study. *Am J Transplant* 20: 40-51
7. Kelly FL, et al (2012) Epithelial clara cell injury occurs in bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant* 12: 3076-3084
8. Pain M, et al (2014) Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev* 23: 118-130
9. Eltzschig HK, et al (2012) Purinergic signaling during inflammation. *N Engl J Med* 367: 2322-2333
10. Boisramé-Helms J, et al (2014) Pharmacological modulation of procoagulant microparticles improves haemodynamic dysfunction during septic shock in rats. *Thromb Haemost* 111: 154-164
11. Plawinski L, et al (2023) Distinguishing Plasmin-Generating Microvesicles: Tiny Messengers Involved in Fibrinolysis and Proteolysis. *Int J Mol Sci* 24(2):1571.
12. Cheng Y, et al (2020) Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy for Sepsis. *Front Immunol* 21:11: 647
13. Zheng D, et al (2023) Advances in extracellular vesicle functionalization strategies for tissue regeneration. *Bioact Mater* 11:25:500-526.
14. Liu M, et al, (2021) Overview of the Therapeutic Potential of Aptamers Targeting Coagulation Factors. *Int J Mol Sci* 22(8):3897.
15. Mercier MC, et al, (2017) Selection of Nucleic Acid Aptamers Targeting Tumor Cell-Surface Protein Biomarkers. *Cancers (Basel)* 9(6):69.
16. Fechter P, et al, (2019) RNA Aptamers Targeting Integrin alpha5beta1 as Probes for Cyto- and Histofluorescence in Glioblastoma. *Mol Ther Nucleic Acids* 17: 63-77
17. Helms J, et al, (2024) Fibrinolysis as a causative mechanism for bleeding complications on ECMO: a pilot observational prospective study. *Anesthesiology* 141(1):75-86.
18. Helms J, et al, (2023) Dynamic longitudinal increase in D-dimers: an early predictor of bleeding complications in ECMO. *Int Care Med* 49(11):1416-1417.
19. Helms J, et al, (2023) Exploring elevated D-dimer in ECMO patients: a path to understanding. *Intensive Care Med* 49: 1569-1570
20. Delabranche X, et al, (2017) Evidence of Netosis in Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Shock* 47: 313-317
21. Stiel L, et al (2016) Neutrophil Fluorescence: A New Indicator of Cell Activation During Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med* 44: e1132-e1136
22. Barbosa da Cruz D, et al (2019) DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma. *FASEB J* 33: 14270-14280

Echéancier	Sept 24	Mars 25	Sept 25	Mars 26	Sept 26	Mars 27	Sept 27	Mars 28	Sept 28	Mars 29	Sept 29
WP1 - Endotypes - Cibles thérapeutiques											
Cohortes sepsis adulte/pédiatrique (dt biomarqueurs CIVD)		Analyses									
Cohortes greffés foyers pancréatiques		Inclusions			Suivi de 2 ans						
Constitution cohorte anaphylaxies péri-opératoires		Inclusions									
Création cohorte CEC		Autorisations		Inclusions							
Interactions cardio-rénales - axe IL33/ST2											
Rôle des plaquettes – GPIIb / thrombo-inflammation											
Modulation expression sST2											
Protocole MIBO (cohorte COLT- transplantation pulmonaire)		Analyses									
Étude PRELUD (patients transplantés pulmonaires)		Analyses									
WP2 - Vectorisation											
Aptamères bifonctionnels - CSM MVs / CIVD								Valorisation des kits		Transfert sur le marché	
Vésicules thérapeutiques / îlots pancréatiques											
ADC / thromboses											
WP3 – Valider nouveaux traitements / modèles											
Aptamères bifonctionnels / modèle murin KO de CIVD		CREMEAS									
GPIIb / AVC											
WP4 – Développement test diagnostique/POC et transfert											
Biomarqueur CIVD –NEUT-SLF			Cohorte de validation								
Start-up GPIIb / AVC ischémique											
POC choc anaphylactique											
Validations / cohortes pédiatriques											Développement POC
WP5 – Essais cliniques											
Cohorte validation D-dimère/ ECMO (ECMOstase)		CE, CPP		Inclusions			Analyses				
Cohorte validation NEUT-SLF/ CIVD		CE, CPP		Inclusions			Analyses				
RCT SiveSep (PHRCi)					Inclusions						
RCT ReDIS (PHRCi)		CE, CPP				Inclusions				Analyses	
RCT TéléRéa (PREPS)		CE, CPP				Inclusions				Analyses	
RCT HoPla						CE, CPP					Analyses
Protocole PLUTO (cohorte COLT)						Inclusions					
WP6 – Filières soins											
IA/EDS : détection des événements d'intérêt											
Filière AKI-choc											
Filière gériatrique - ReDIS											
Screening au fil de l'eau											
WP7 – Ouverture société / associations patients											
Implication associations de patients / essais cliniques											
QUALY populations adulte / pédiatrique											
WP8 – Formations et enseignements											
UE de master interactions inter-organes											
UEs, puis parcours de M2 « Recherche Clinique »											
DU Diabète-Greffe											

AKI : acute kidney injury, AVC : accident vasculaire cérébral, CE : comité d'éthique, CEC : circulation extracorporelle, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée, CPP : comité de protection des personnes, CSM : cellules souches mésenchymateuses, DU : diplôme universitaire, KO : knock out, M2 : master 2, MVs : microvésicules, POC : point-of-care, RCT : étude randomisée contrôlée, UE : unité d'enseignement, WP : work package