

COLT : UN PROJET COLLABORATIF PRÉCURSEUR DE LA MÉDECINE DE PRÉCISION EN TRANSPLANTATION PULMONAIRE

Antoine Magnan

24 septembre 2026

POURQUOI TRAVAILLER EN RÉSEAU

1. PAR DÉFINITION DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE ET CLINIQUE

Les questions de recherche sont de plus en plus complexes

> Rareté des patients éligibles aux essais

> Biomarqueurs complexes

L'Interdisciplinarité est devenue la règle / complémentarité des équipes

> Equipes cliniques / Unités de recherche

> Biostats / Data scientists

Les appels à projet demandent plusieurs équipes

> PHRC

> ANR

> Horizon Europe

Mutualisation des compétences rares, des platefomes et équipements, diminution de (certains) coûts

Concurrence internationale

« Si on pouvait le faire tout seul on l'aurait déjà fait »

POURQUOI TRAVAILLER EN RÉSEAU

2. POUR GAGNER EN QUALITÉ

Populations d'études plus larges : + de données, + de collections

> Résultats plus robustes

> Puissance statistique, qualité des données

Regards croisés sur les activités de recherche

> Intelligence collective

> Contrôles qualités

Plus de visibilité, meilleurs journaux, plus d'impact

Transfert vers l'innovation: partenariats public-privé

DIFFÉRENTS TYPES DE RÉSEAUX DE RECHERCHE

Locaux

> Le plus souvent informels

> GHT

> GIRCI

> Appels à projets régionaux

> Clusters

> Fédérations Hospitalo-Universitaires (FHU)

Nationaux

F-CRIN FRENCH CLINICAL RESEARCH INFRASTRUCTURE NETWORK

PLAN NATIONAL MALADIES RARES 4 2025 2030
DES TERRITOIRES VERS L'EUROPE

> F-CRIN

> Maladies rares

> **Cohortes et biocollections**

> Réseaux thématiques de recherche et de soins (RTRS)

> Programmes et équipements prioritaires de recherche (PEPR)

FRANCE 2030

Internationaux

> Réseaux / Consortiums Européens

SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME

FAIBLESSES ET LIMITES

1. INHÉRENTES AU CONCEPT DE RÉSEAU

Complexité administrative

> Gestion contractuelle

> Coordination chronophage

> Réunions multiples

> Les forts et les faibles

Dilution des responsabilités

> Qui décide ?

> Qui a la responsabilité scientifique ?

> Partage de la PI

Risque de conformisme scientifique: logique de consensus, peu de prise de risque

FAIBLESSES ET LIMITES

2. SELON LE TYPE DE RÉSEAU ET LES CIRCONSTANCES

Interdisciplinarité difficile

> Langages différents: SHS, Maths, …

> Cultures académiques différentes

Inégalités entre partenaires:

> dominance des grandes institutions

> Visibilité inégale des partenaires

Hétérogéneité des pratiques

Qualité des données inégale

LE BON RÉSEAU

Gouvernance claire

> Rôle de chacun bien défini
> Leadership équilibré
> Règles de décision

Qualité méthodologique

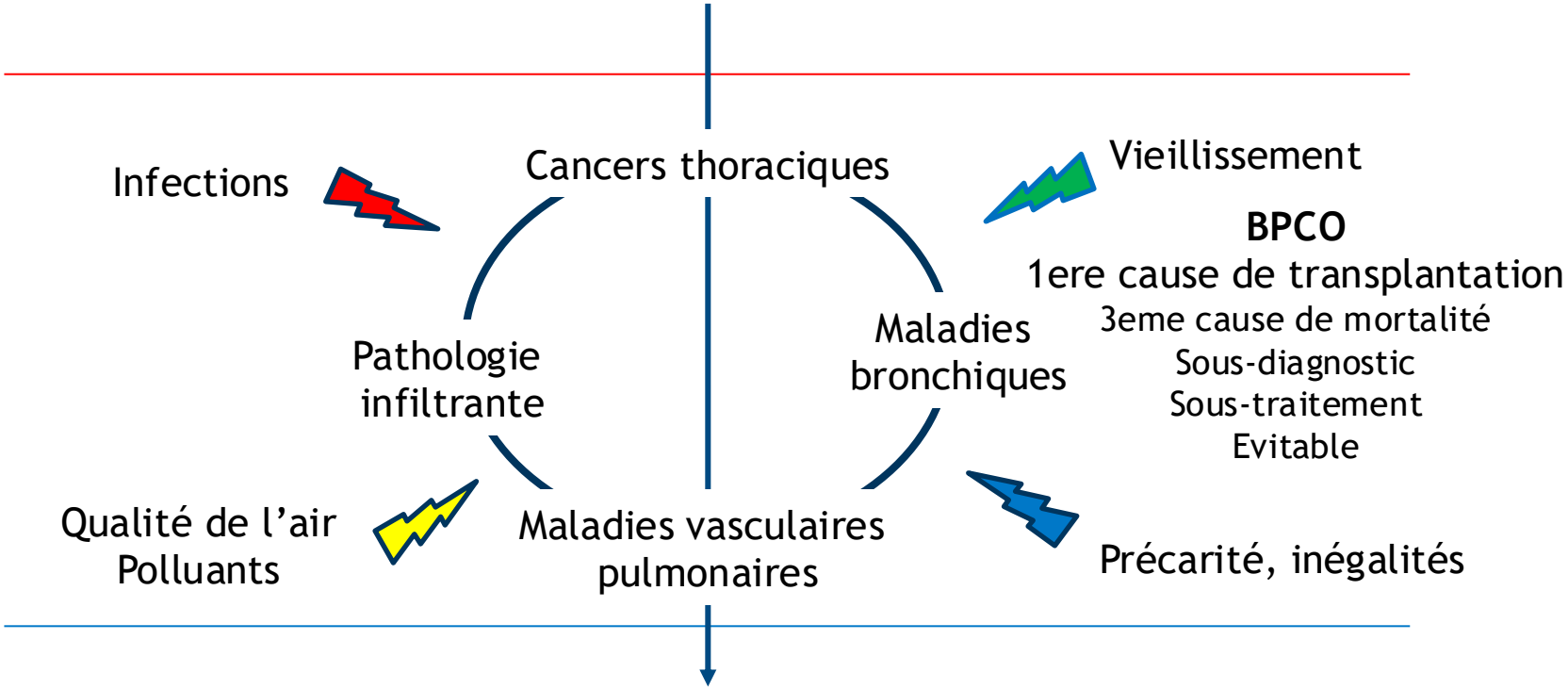
> Protocoles harmonisés, « Strandard operating procedures » (SOPs)
> Data management robuste et professionnalisé
> Prélèvements homogènes dans des CRB certifiés
> Formation des équipes

Culture collaborative

> Confiance
> Transparence
> Reconnaissance

LA VULNÉRABILITE PULMONAIRE AUGMENTE AU XXIÈME SIÈCLE

Changement climatique et évolutions démographiques



Augmentation du fardeau des maladies respiratoires

La pneumologie (médicale et chirurgicale) doit s'adapter

LA PNEUMOLOGIE EST EN PLEINE MUTATION

Des raisons de s'inquiéter

Augmentation du fardeau de la pathologie respiratoire chronique

Pénurie de pneumologues, Morcellement de la spécialité

Contrainte économique

Complotisme, Addictions

« Incertitudes » politiques, géopolitiques

Migrations, crise de la natalité, vieillissement
Concurrence internationale

Des raisons d'espérer: vers la pneumologie prédictive

Médecine personnalisée:
- Biothérapies dans les maladies bronchiques chroniques
- Traitements personnalisés des cancers qui rejoignent les maladies chroniques

Dépistage
- du cancer pulmonaire =
- de la BPCO et des autres maladies chroniques

Vaccinations: VRS: bronchiolites du nourrisson et pneumopathies du sujet âgé.

Sciences des données de santé
Intelligence Artificielle
Biomarqueurs composites

La pneumologie de précision devient possible
grâce à la caractérisation de populations cibles

Les opportunités de la pneumologie de précision

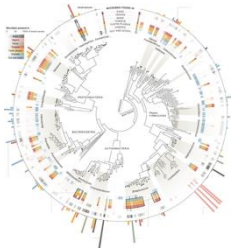


Révolution numérique

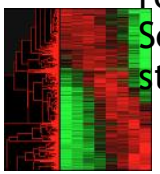
- Traitement du signal
- Multi-connections
- Intégration et analyse des grandes masses de données: Modélisation
- Modernisation et interopérabilité des systèmes d'information



Microbiote



Cytométrie, Génotypage et Génomique:
Couts effondrés
Plateformes diagnostiques / recherche
Séquençage de l'ARNm devenu un standard

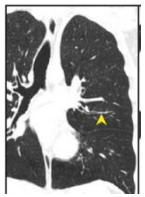




Entrepôts de données de santé



Imagerie
Multimodale, 3D,
Inoffensive, précise,
non invasive



Exposome, Homics



Etc...

AI

PRINCIPES DE LA MÉDECINE 4P, PERSONNALISÉE, DE PRÉCISION, SYSTÉMIQUE, GÉNOMIQUE… (RENVERSÉE)

Générer les données de l'organisation moléculaire/cellulaire/tissulaire de l'organisme dans sa globalité (systémique), sans à priori, sans hypothèse



AI

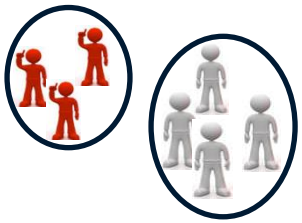
AI

« Faire cohorte», de sorte que chaque individu « identique » aux autres puisse être comparé à tous les autres



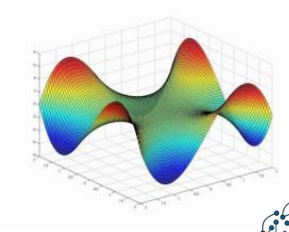
COHORTS

Identifier autant phénotypes que nécessaire



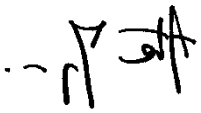
PHENOTYPES

Grâce à plusieurs mesures successives dans le temps, intégrer les données: modéliser l'organisme, système



AI

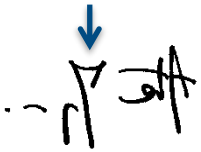
Obtenir les signatures complexes capables de prédire le devenir du « système », spontanément et après perturbation (traitement, prise en charge, prévention)



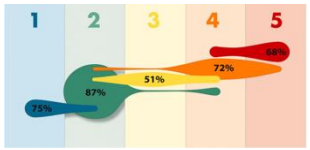
AI

Prédire, pour prévenir





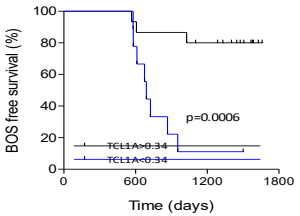
Signature complexe



Phénotype,
sous-groupe



Répondeur
(ou pas)



Bon pronostic
(ou pas)



Risque élevé
(ou pas)





AI

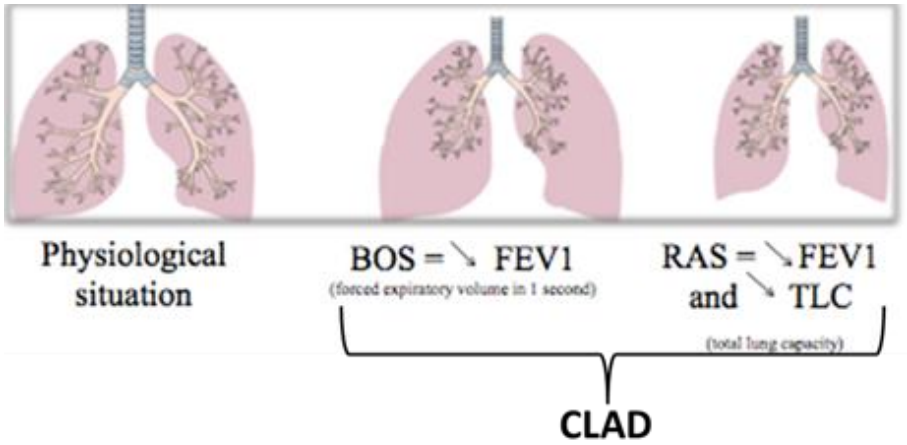
INCERTITUDE

PROBLÉMATIQUE DE COLT: PRÉDIRE LA DYSFONCTION CHRONIQUE DU GREFFON

- Greffe pulmonaire: traitement des insuffisances respiratoires chroniques terminales: Mucoviscidose, BPCO, Fibrose pulmonaire, Hypertensions pulmonaires

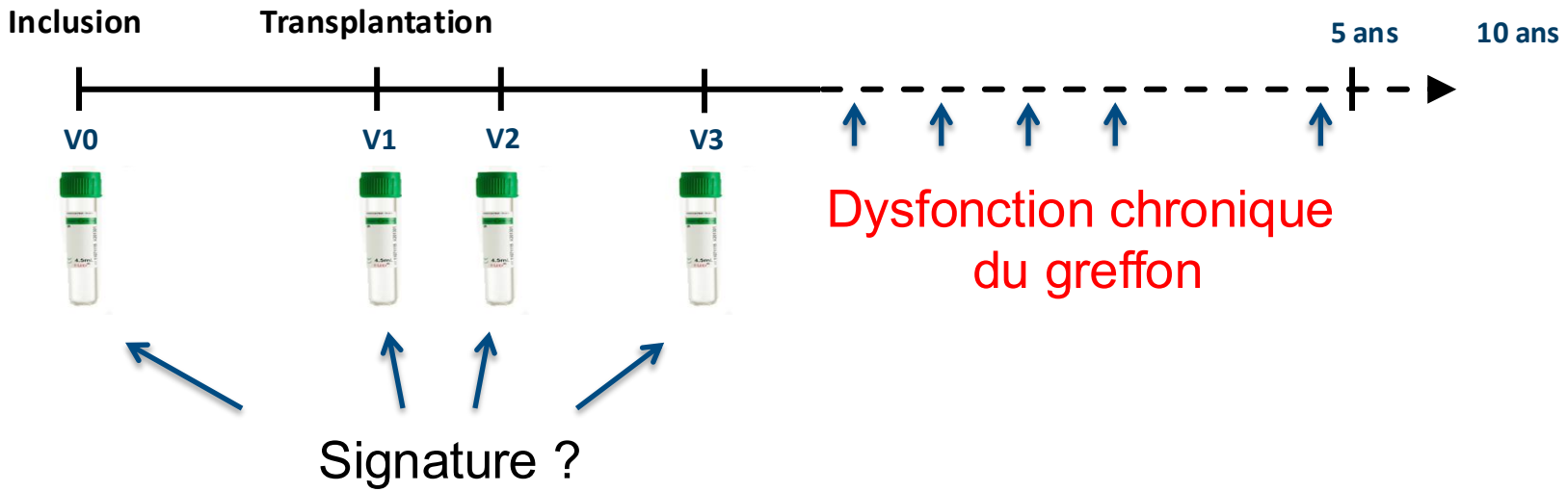
- En augmentation en raison de l'incidence croissante des maladies respiratoires sévères, de l'élargissement des indications et des nouvelles techniques

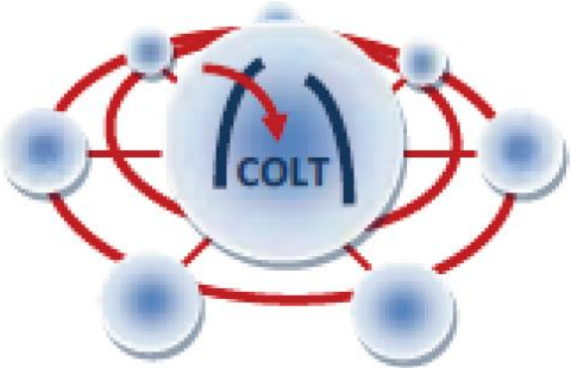
- 50% des patients transplantés vont développer une dysfonction chronique (CLAD) dans les 5 ans post transplantation

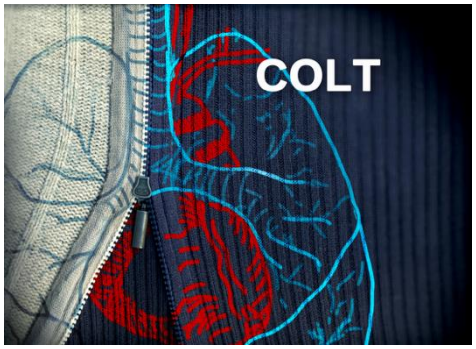


Prédire le CLAD avant la survenue des premiers symptômes, pour se donner les moyens de le prévenir.

La Transplantation Pulmonaire : un démonstrateur pour la médecine prédictive



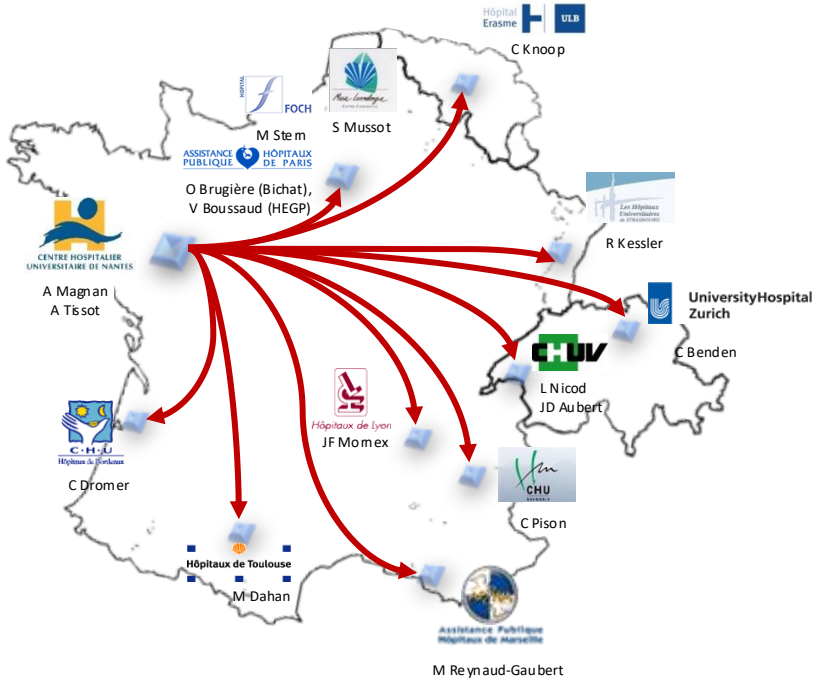






11 centres,
10 ans

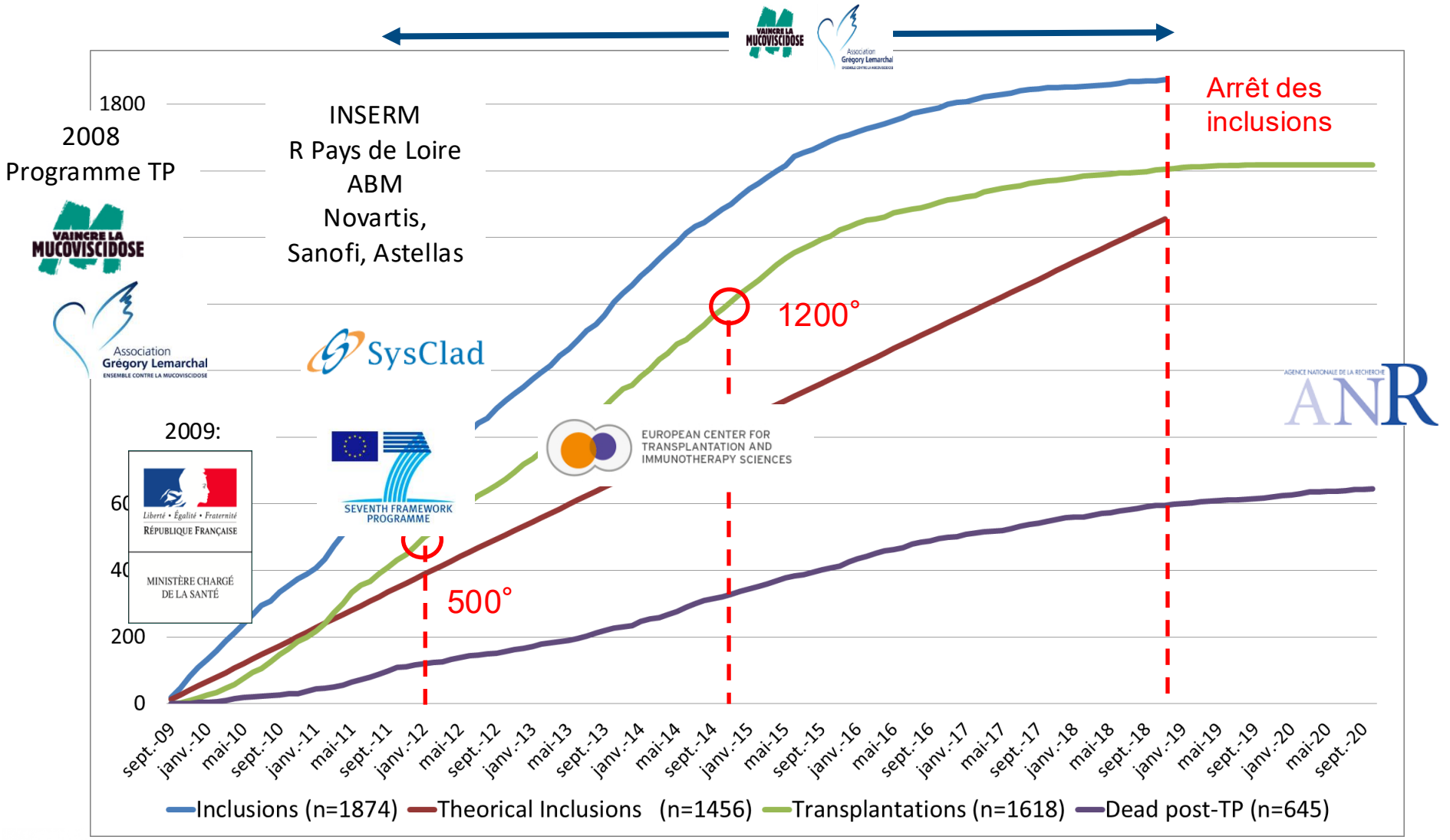
beaucoup de financements,
Un soutien constant des associations



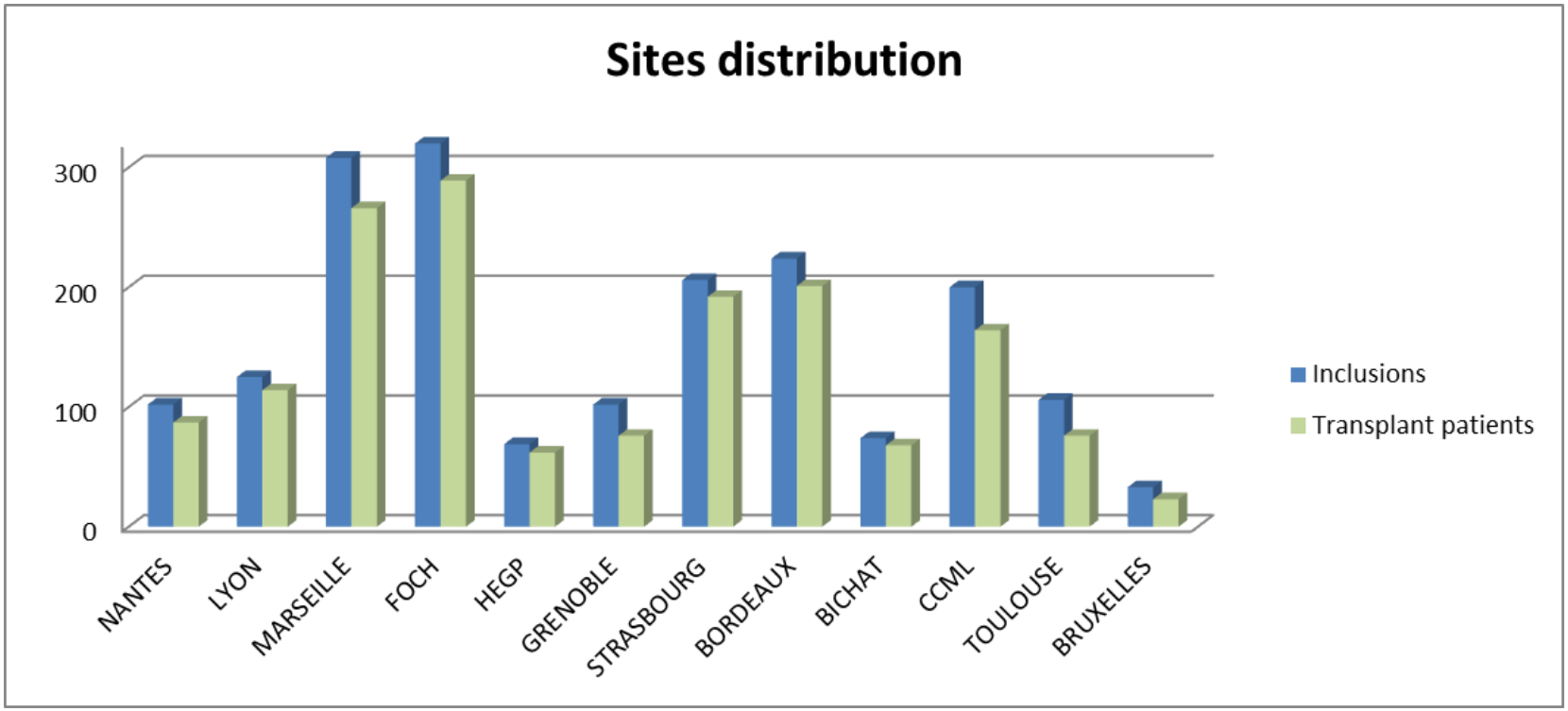
PHRC 2009, ABM, Région PDL, Inserm, NOVARTIS, Astellas, SANOFI

COLT en février 2021

Inclusions: 1874 – Transplantés: 1618



Répartition des patients par centre



- Après adjudication, 20% des patients de la cohorte COLT on développé un CLAD dans les 3 ans suivant la greffe.

LES ÉCHANTILLONS COLLECTÉS DANS COLT

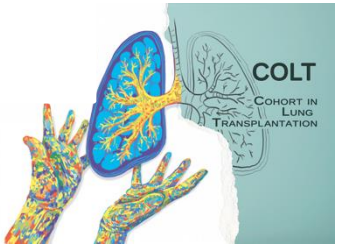
140 000 échantillons stockés dans la cohorte COLT

Sang total (pour extraction ADN)	Sang total (pour extraction d'ARN)	Biopsies	ADN	Lavages Brochoalvéolaires (LBA)	Cellules	Plasma	Sérum
2962	8411	3267	532	10814	11979	61288	40964

Ont représenté plus de 40% des échantillons stockés au CRB de Nantes

Stockage au CRB permet une garantie de la qualité de la conservation des échantillons et le respect de la réglementation sur leur utilisation.

Résultats



Immunome

Pain M, Am J Transplant 2017
Royer Respir Res 2017
Durand M,Lacoste P, JHLT 2018
Brossaud, Am J Transplant 2019
Nemska, Transplantation 2021
Brugière JHLT 2022
Carlier FM, ERJ 2025
Brugière, Transplantation 2025

Transcriptome

Chesné J, Plos One 2014
Danger R, Royer PK Frontiers Immunol 2018

Exposome

Benmerad M
Eur Respir J 2017

Microbiome

Mouraux, JACI 2017
Bernasconi, AJRCCM 2016

Clinicome

Koutsokera A, Front Med 2017
Tissot A, ERJ Open Res 2025
Leveque M, Respir Med Res 2025
Reucherand B EJTCS 2025
Raynaud M, JHLT 2025



Génétique

Sandot A, ERJ Open Res 2025
Brocard S, Eur J Hum Genet 2025
Brocard S, JHLT 2026

RÉSULTATS COLLATÉRAUX



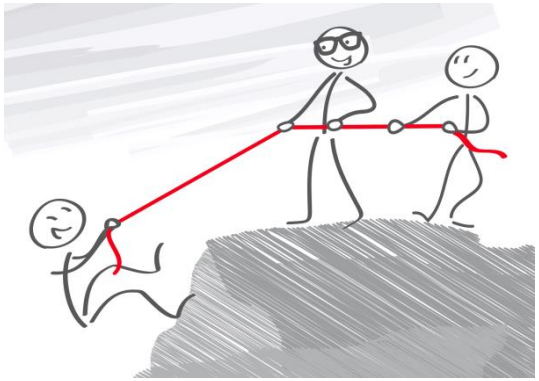


Le pari : la confiance
Seule façon de faire avancer la recherche translationnelle
Investissement à long terme



La vie : des hauts et des bas

- Réseau de chirurgiens, pneumologues, chercheurs.
- Homogénéisation des pratiques
- Attraction à la transplantation pulmonaire de nouveaux labos (S Brouard, V Siroux…)
- Résultats, publications
- Longues attentes…
- Creux de financements…



La transmission:
Création d'une communauté de praticiens et de chercheurs sur deux générations

COLT: Une aventure collective

Cohort Of Lung Transplantation-COLT (associating surgeons; anaesthetists-intensivists; physicians, research staff) ***Bordeaux*:** J. Jougon, J.-F. Velly; H. Rozé; E. Blanchard, C. Dromer; ***Bruxelles*:** M. Antoine, M. Cappello, M. Ruiz, Y. Sokolow, F. Vanden Eynden, G. Van Nooten; L. Barvais, J. Berré, S. Brimioulle, D. De Backer, J. Créteur, E. Engelman, I. Huybrechts, B. Ickx, T. J.C. Preiser, T. Tuna, L. Van Obberghe, N. Vancutsem, J.-L. Vincent; P. De Vuyst, I. Etienne, F. Féry, F. Jacobs, C. Knoop, J.L. Vachiéry, P. Van den Borne, I. Wellemans ; G. Amand, L. Collignon, M. Giroux; ***Grenoble*** E. Arnaud-Crozat, V. Bach, P.-Y. Brichon, P. Chaffanjon, O. Chavanon, A. de Lambert, J.-P. Fleury, S. Guigard, R. Hacini, K. Hireche, A. Pirvu, P. Porcu; P. Albaladejo, C. Allègre, A. Bataillard, D. Bedague, E. Briot, M. Casez-Brasseur, D. Colas, G. Dessertaine, M. Durand, G. Francony, A. Hebrard, M.R. Marino, B. Oummahan, D. Protar, D. Rehm, S. Robin, M. Rossi-Blancher; C. Augier, P. Bedouch, A. Boignard, H. Bouvaist, E. Brambilla, A. Briault, B. Camara, J. Claustre, S. Chanoine, M. Dubuc, S. Quétant, J. Maurizi, P. Pavèse, C. Pison, C. Saint-Raymond, N. Wion; C. Chérion; ***Lyon*** R. Grima, O. Jegaden, J.-M. Maury, F. Tronc; C. Flamens, S. Paulus; J.-F. Mornex, F. Philit, A. Senechal, J.-C. Glérant, S. Turquier; D. Gamondes; L. Chalabresse, F. Thivolet-Bejui; C Barnel, C. Dubois, A. Tiberghien; ***Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou*** F. Le Pimpec-Barthes, A. Bel, P. Mordant, P. Achouh; V. Boussaud; R. Guillemain, D. Méléard, M.O. Bricourt, B. Cholley ; V. Pezella; ***Marseille*:** G. Brioude, X.B. D'Journo , C. Doddoli. P. Thomas, D. Trousse ; S. Dizier, M. Leone, L. Papazian; F. Bregeon, B. Coltey, N. Dufeu, H. Dutau, S. Garcia, JY. Gaubert, C. Gomez, S. Laroumagne, A. Nieves, L, C. Picard, F. Rey, M. Reynaud-Gaubert, JM. Rolain, E. Sampo[illegible] ***ntes*** O. Baron, P. Lacoste, C. Perigaud, J.C. Roussel; I. Danner, A Haloun A. Magnan, A Tissot; T. Lepoivre, M. Treilhaud; K. B[illegible]rd, R. Danger, J. Loy, M. Morisset, M. Pain, S. Pares, D. Reboulleau, P.-J. Royer ; ***Le Plessis Robinson, Hôpital Mar***[illegible]tevelle, D. Fabre, E. Fadel, O. Mercier, S. Mussot; F. Stephan, P. Viard; J. Cerrina, P. Dorfmuller, S. Feuillet M. Ghigna, Ph. Herv[illegible] Le Pavec, V. Thomas de Montpreville; L. Lamrani; ***Paris, Hôpital Bichat*** Y. Castier, P. Mordant, P. Cerceau, P. Augustin, S. Jean-Baptiste, S. Boudinet, P. Montravers ; O. Brugière, G. Dauriat, G. Jébrak, H. Mal, A. Marceau, A.-C. Métivier, G. Thabut, E. Lhuillier, C. Dupin, V. Bunel; ***Strasbourg*** P. Falcoz, G. Massard, N. Santelmo; G. Ajob, O. Collange O. Helms, J. Hentz, A. Roche; B. Bakouboula, T. Degot, A. Dory, S. Hirschi, S. Ohlmann-Caillard, L. Kessler , R. Kessler, A. Schuller; K. Bennedif, S. Vargas; ***Suresnes*** P. Bonnette, A. Chapelier, P. Puyo, E. Sage; J. Bresson, V. Caille, C. Cerf, J. Devaquet, V. Dumans-Nizard, ML. Felten, M. Fischler, AG. Si Larbi, M. Leguen, L. Ley, N. Liu, G. Trebbia; S. De Miranda, B. Douvry, F. Gonin, D. Grenet, A.M. Hamid, H. Neveu, F. Parquin, C. Picard, A. Roux, M. Stern; F. Bouillioud, P. Cahen, M. Colombat, C. Dautricourt, M. Delahousse, B. D'Urso, J. Gravisse, A. Guth, S. Hillaire, P. Honderlick, M. Lequintrec, E. Longchampt, F. Mellot, A. Scherrer, L. Temagoult, L. Tricot; M. Vasse, C. Veyrie, L. Zemoura; ***Toulouse*** J. Berjaud, L. Brouchet, M. Dahan; F. Le Balle, O. Mathe ; H. Benahoua, A. Didier, A.L. Goin, M. Murris; L. Crognier, O. Fourcade.

Patients

Swiss Transplant Cohort Study-STCS ***Genève-Lausanne*** T. Krueger, H.B. Ris, M. Gonzalez; J.-D. Aubert, L.P. Nicod, B.J. Marsland, T.C. Berutto, T. Rochat, P. Soccal, Ph. Jolliet, A. Koutsokera, C. Marcucci, O. Manuel; E. Bernasconi, M. Chollet, F. Gronchi C Courbon; Zurich S. Hillinger, I. Inci, P. Kestenholz, W. Weder; R. Schuepbach, M. Zalunardo; C. Benden, U. Buergi, L.C. Huber; B. Isenring, M.M. Schuurmans; A. Gaspert, D. Holzmann, N. Müller, C. Schmid, B. Vrugt, T. Rechsteiner.

SME and Platforms ***Biomax, Germany*** A. Fritz, D. Maier; ***Finovatis, Lyon, France*** K. Deplanche, D. Koubi; ***GATC, Germany*** F. Ernst, T. Paprotka, M. Schmitt, B. Wahl; **Novasdicovery, Lyon, France** J.-P. Boissel, G. Olivera-Botello; ***Prométhée Proteomics Platform, Grenoble, France*** C. Trocmé, B. Toussaint, S. Bourgoin-Voillard, M. Séve; ***Inserm U823, Université Grenoble Alpes, Grenoble*, France** M. Benmerad, V. Siroux, R. Slama;

European Institute for Systems Biology & Medicine, Lyon, France C. Auffray, D. Charron, D. Lefaudeux, J. Pellet

PLUTO

Prediction of Lung Transplantation Outcome

Une infrastructure multicentrique à promotion Foch dédiée au devenir du greffon pulmonaire

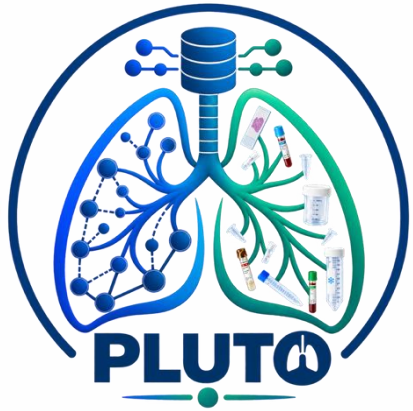


BASE DE DONNÉES

Données cliniques longitudinales multicentriques

Une base commune pour regrouper et harmoniser les données des patients transplantés pulmonaires.

→ Identifier des cohortes et permettre le développement de projets de recherche au sein du consortium.





BIOCOLLECTION

Biocollection prospective multicentrique

Une collection biologique construite sur mesure à partir des besoins scientifiques des membres du consortium.

→ Mettre à disposition des ressources biologiques adaptées aux différentes questions de recherche.

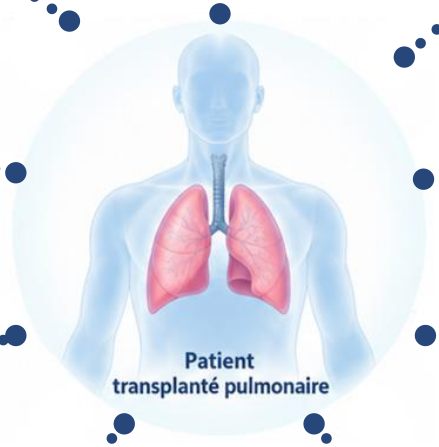
Données cliniques + **Échantillons biologiques**

= Une ressource commune pour les projets du consortium en transplantation pulmonaire

*Dans la continuité de la dynamique multicentrique initiée avec **COLT***

Une biocollection construite autour des projets scientifiques du consortium

9 sous-projets, une même ambition : améliorer le devenir du greffon pulmonaire



PLUTO-TTV

Torque teno virus (TTV) comme biomarqueur de l'immunosuppression et des complications post-greffe pulmonaire

PBMC — Plasma EDTA

DNA-CLAD

ddDNA comme biomarqueur de survenue/aggravation du CLAD et alternative aux biopsies transbronchiques protocolaires

Plasma cfDNA

NExoTrans

Rôle des neutrophiles dans les mécanismes de la défaillance primaire du greffon pulmonaire

Sang EDTA — Plasma EDTA — Sérum

Sophia-Antipolis

Transcriptomique spatiale sur cellule unique pour étudier les mécanismes du rejet chronique avec bronchiolite oblitérante

Biopsies (FFPE) — Explants pulmonaires

Bio-CLAD-PCE

Biomarqueurs de la réponse à la photophorèse au cours de la dysfonction chronique du greffon pulmonaire

PAXgene RNA — Sang EDTA — Plasma EDTA — Sérum — Plasma héparine — Plasma cfDNA

ENVOL

Etude des mécanismes d'alloreconnaissance médiée par les cellules NK en transplantation pulmonaire

PBMC — PAXgene DNA — Plasma héparine

MARVEL-B

Analyse des vésicules sécrétées par les LB pour identifier des biomarqueurs du CLAD

Plasma EDTA

Myco-CLAD

Evaluation de l'association entre la survenue de CLAD et le profil mycobiotique

LBA — Expectorat — Selles

MIPHO-CLAD

Analyse des microvésicules chez les transplantés pulmonaires traités par PCE pour identifier des biomarqueurs de dysfonction chronique du greffon

Plasma PP

CONCLUSIONS: LA RECHERCHE EN RÉSEAU, C'EST SANS FIN

- L'avenir de la médecine personnalisée repose sur les cohortes / bases de données adossées à des biocollections.
- C'est cher et il faut des programmes nationaux pour ces projets
- La structuration des CRB certifiés est une réussite française qui permet Fr Bionet.
- La transplantation pulmonaire est un démonstrateur pour les maladies chroniques respiratoires