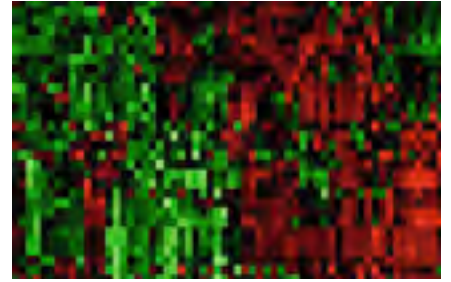
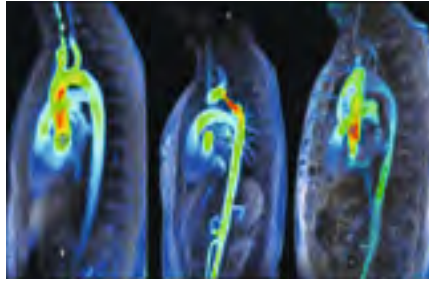
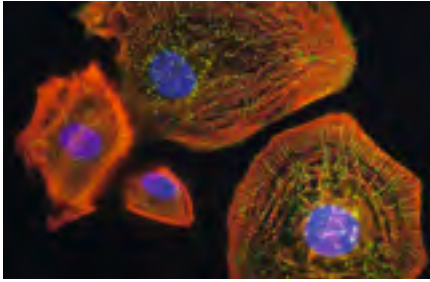

RAPPORT D'ACTIVITÉ

2018 / 2020



MALADIES CARDIOMÉTABOLIQUES CHRONIQUES



INVENTER
LA MÉDECINE
DE DEMAIN

TABLE DES MATIÈRES

LE MESSAGE DU DIRECTEUR GÉNÉRAL	4
L'IHU-ICAN, 10 ANS D'INNOVATION	5
IHU : UN MODÈLE UNIQUE	6
GOVERNANCE	8
DE LA RECHERCHE AUX SOINS	12
Les domaines d'activité de l'IHU-ICAN : le décloisonnement des disciplines	13
Axe 1. Nouvelles interfaces entre maladies métaboliques et maladies cardiovasculaires	19
1. Microbiote intestinal	19
2. Tissu adipeux	20
3. Cholestérol	21
4. Foie	22
Axe 2. Les maladies du cardiométabolisme : les maladies d'une vie	23
1. Empreinte parents/enfant comme facteur de prédisposition de la trajectoire de vie	23
2. Accompagner le passage de l'enfance à la vie adulte	24
3. Gestion des épisodes aigus pour améliorer les phases chroniques	25
4. Lipides circulants d'origine hépatique comme prédicteur du diabète de type 2	26
5. Réparation de la dysfonction du pancréas endocrine chez la personne diabétique par la chirurgie bariatrique	27
6. Des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes des lipodystrophies	28
7. L'IHU-ICAN au plus près du quotidien des malades	29
Axe 3. Des nouvelles approches multi organes pour de nouveaux biomarqueurs	30
1. L'imagerie IRM, un outil essentiel dans cette approche multi organes	30
2. Identifier de nouveaux biomarqueurs des maladies métaboliques à l'aide d'approches OMICS	32
3. Les iPS : des modèles cellulaires très innovants	34
PARTENARIATS	35
ICAN le lien entre partenaires académiques et partenaires industriels	36
Zoom sur le partenariat CorWave	37
Zoom sur le partenariat avec Siemens Healthineers	38
FORMATION	39
VIE DE L'ICAN	43
Les temps forts	44
COV ICAN, la première campagne de collecte de fonds de l'IHU-ICAN	46
RESSOURCES HUMAINES ET BILAN FINANCIER	47
ANNEXES : PUBLICATIONS	52



PR. STÉPHANE HATEM

MESSAGE DU DIRECTEUR GÉNÉRAL

Les maladies cardiovasculaires liées au diabète, à l'athérosclérose, à l'obésité ou aux maladies du foie comme la NASH, sont en pleine croissance en France comme dans l'ensemble des pays développés ; elles sont aujourd'hui regroupées sous le concept de maladies cardiométaboliques. Il existe aussi des bases scientifiques à ce concept constituées par les nombreuses interfaces entre le métabolisme et les organes : microbiote, tissu adipeux, système immunitaire. Ainsi, on est passé d'une médecine centrée sur un organe à une approche globale et systémique des maladies cardiométaboliques. Les progrès technologiques, notamment ceux de l'imagerie médicale, et les progrès de la connaissance scientifique rendent l'étude de ces interfaces possible et permettent cette vision intégrative et systémique. L'imagerie médicale permet l'étude de ces interfaces. Après l'anatomie statique et la physiologie d'un organe, l'imagerie est capable de voir de plus en plus finement la composition et la biologie des tissus comme leur profil métabolique, le stress oxydant. L'essor des OMICs, notamment la métabolomique et les progrès dans l'analyse des big data appliqués à la médecine ont contribué largement à l'approche systémique et multidisciplinaire de ces maladies. Pour la recherche il s'agit d'un changement d'échelle. Pour la médecine c'est la nécessité de réinventer les parcours de soins et de développer les outils pour une médecine de précision des maladies cardiométaboliques.

L'IHU-ICAN a été créé pour relever ces challenges. Implanté dans un écosystème unique, d'unités de recherche, de services médicaux dédiés aux maladies cardiométaboliques, qui représente une communauté de 400 médecins et chercheurs de l'AP-HP, de l'INSERM et de Sorbonne-Université,

l'IHU-ICAN est structuré autour de trois piliers : des plateformes de recherche à la pointe de la technologie, des cellules opérationnelles de montage de projets et de partenariats public/privé et une fondation de recherche publique qui permet réactivité et fluidité. L'IHU-ICAN a été précurseur dans l'étude des relations entre le microbiote de la flore intestinale et les maladies cardiométaboliques, dans la découverte du rôle joué par le tissu gras



**Trois piliers :
des plateformes
de recherche à la pointe
de la technologie, des
cellules opérationnelles
de montage de projets
et de partenariats public/
privé et une fondation
de recherche publique
qui permet réactivité
et fluidité.**

autour du cœur dans la survenue d'arythmies ou encore l'intrication maladie du foie et athérosclérose. Les équipes qui animent l'IHU-ICAN sont positionnées tout le long du parcours de vie des maladies cardiométaboliques, depuis l'empreinte des parents sur le fœtus, le passage de l'adolescence à l'âge adulte jusqu'aux épisodes aigus qui

trop souvent révèlent la progression des maladies cardiométaboliques. Plusieurs parcours de soins pour les patients ont été mis en place pour une prise en charge globale, par exemple, depuis le diagnostic d'une stéatose du foie (NASH) jusqu'à son impact sur la progression de l'athérosclérose des artères. Les équipes de l'IHU créent de nouveaux algorithmes qui permettent à l'imagerie clinique de voir au-delà de la structure de l'organe. Ces algorithmes sont ensuite validés chez les patients grâce à une plateforme d'imagerie unique en Ile-de-France, dédiée à la recherche chez l'homme. Fort de son organisation, de ses moyens d'investigation, de sa communauté, l'IHU est entièrement mobilisé pour faire progresser la connaissance sur les maladies du cardiométabolisme et accélère l'avènement d'une médecine de précision au bénéfice des patients.

L'IHU-ICAN 10 ANS D'INNOVATION

RECHERCHE

5 167

ARTICLES PUBLIÉS

dont 270 dans le 1 %
des articles les plus cités

186 ARTICLES
DE CONSENSUS ET
RECOMMANDATIONS
INTERNATIONALES

8
PLATEFORMES
TECHNOLOGIQUES
D'EXCELLENCE

12 ÉQUIPES
DE RECHERCHE

1 IRM
dédiée à la recherche
en imagerie chez l'homme
(plateforme unique
en Ile-de-France)

SOINS

168

MÉDECINS

4 PARCOURS DE SOIN
innovants

42 572
PATIENTS
inclus dans des registres,
cohortes ou études cliniques

6 CENTRES
de référence maladies rares

1 PLATEAU
D'INVESTIGATION CLINIQUE
spécialisé dans les maladies
du cardiométabolisme
et de la nutrition

PARTENARIATS

9,5 m€

**DE FINANCEMENT
industriel**

29
BREVETS DÉPOSÉS

28
PROJETS PARTENARIAUX
D'AMPLEUR

36,8 m€
DE FINANCEMENT
par appel d'offre

IHU UN MODÈLE UNIQUE

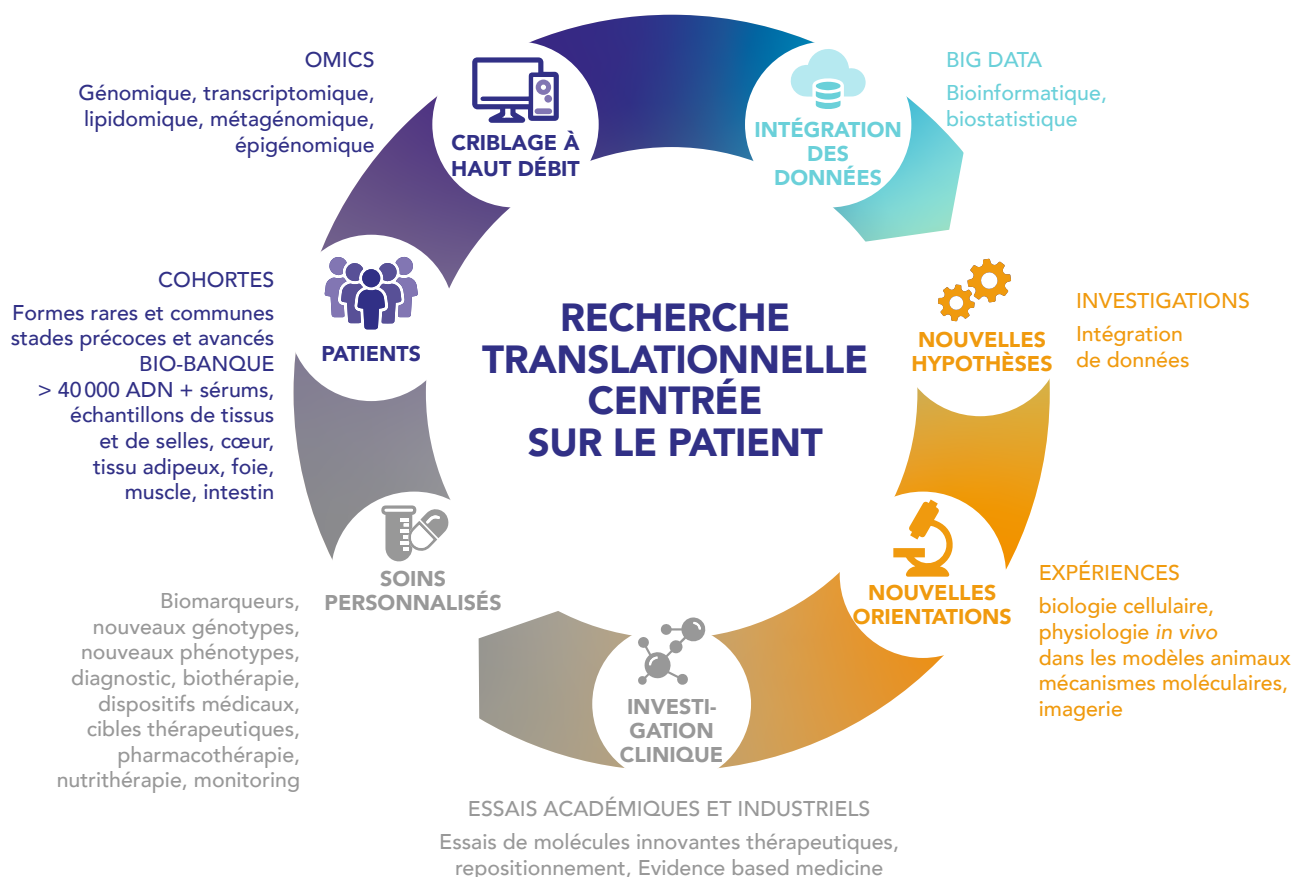


2019 marque une étape clé dans le parcours de l'IHU-ICAN avec le renouvellement de son label « Institut Hospitalo-Universitaire ». L'ICAN est un lieu d'excellence scientifique et médicale, sa mission est d'accélérer les progrès de la recherche pour inventer la médecine de demain, les futurs traitements et les nouvelles pratiques dans le cardiométabolisme et la nutrition. L'IHU-ICAN est une Fondation de Coopération Scientifique dont les trois membres fondateurs sont : l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Directeur Général Martin HIRSCH), Sorbonne Université (Président Jean CHAMBAZ), l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Président Directeur Général Gilles BLOCH). Ils définissent en collaboration avec l'ICAN la trajectoire de l'IHU.



IHU

UN MODÈLE UNIQUE



Pour accélérer la lutte contre les maladies cardiométaboliques, l'IHU-ICAN se mobilise pour traduire les découvertes scientifiques en applications cliniques concrètes pour les patients.

La force de l'ICAN est de concentrer les meilleurs experts cliniciens des maladies du cardiométabolisme et de la nutrition et des équipes de recherche de haut niveau pour élaborer des programmes de recherche innovants. L'ICAN intègre à la fois des activités de recherche fondamentale, de recherche translationnelle et de recherche clinique. Ce continuum de la recherche s'appuie sur les plateformes technologiques de l'ICAN et sur un réseau de cliniciens de renommée internationale pour accélérer les innovations : découvertes de biomarqueurs, évaluation de médicaments innovants, de nouvelles thérapies ou de nouveaux dispositifs médicaux pour les patients atteints de maladies cardiométaboliques et de la nutrition.

GOUVERNANCE

L'IHU est piloté par un **conseil d'administration** (CA) qui définit sa politique générale. Il est composé de 16 membres, 6 membres fondateurs, 5 personnalités qualifiées, 3 représentants du monde économique et 2 représentants élus par les enseignants chercheurs. Le CA est présidé par Monsieur Thierry Tuot, Conseiller d'Etat.

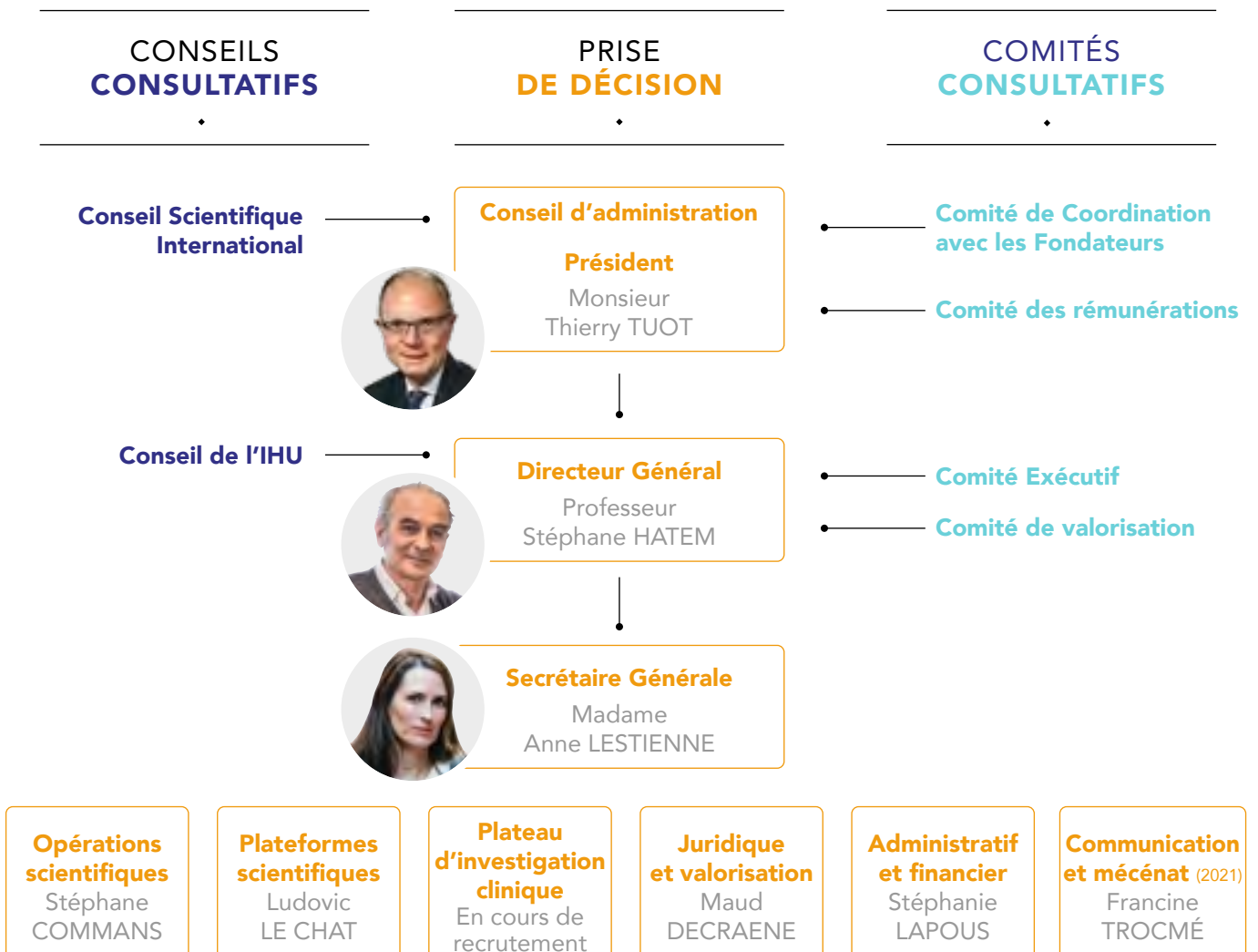
Le directeur général, est nommé pour 4 ans par le président du conseil d'administration, parmi les candidats proposés par le CA. Le directeur général assure la conduite générale de l'IHU il est secondé par un secrétaire général en charge de la gestion opérationnelle de l'Institut.

Le comité exécutif (COMEX) de l'IHU est composé du directeur général, du secrétaire général, des responsables de pôles internes de l'IHU et d'un représentant de la communauté par axe stratégique. Le directeur du Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière et le directeur médical du DMU sont des invités permanents. Le COMEX est

chargé d'assister le directeur général notamment sur la définition de la stratégie de l'IHU et des orientations scientifiques, mais aussi sur tous les aspects du pilotage.

Le conseil de l'IHU est composé du directeur général de l'IHU, du secrétaire général, du doyen de la faculté de médecine Sorbonne Université, des directeurs et responsables d'équipes des UMRs impliquées dans l'ICAN, du directeur médical du DMU Archimede, des chefs de service de ce DMU impliqués dans les activités cliniques d'ICAN. Le président du conseil de l'IHU est le directeur général de l'IHU. Il a pour objectif de renforcer la cohésion interne de la communauté médicale et scientifique de l'IHU et de permettre une fluidité de l'information entre les équipes pour assurer une cohérence d'ensemble.

Le conseil de l'IHU a vocation à permettre un échange et un partage sur les orientations stratégiques et la politique scientifique de l'IHU.



LE MESSAGE DE LA SECRÉTAIRE GÉNÉRALE



Anne Lestienne
à pris ses fonctions
en tant que secrétaire
générale de l'IHU-ICAN
le 2 janvier 2019.

La période 2018-2020 a été marquée par une réflexion de fond sur le positionnement stratégique de l'IHU et sur ses missions. J'ai, d'ailleurs, rejoint l'ICAN en 2019 pour accompagner l'IHU dans ce projet de restructuration. Toutes les équipes, à la fois scientifiques et dans les fonctions supports, se sont mobilisées pour donner une nouvelle impulsion à l'IHU-ICAN et redéfinir une trajectoire ambitieuse à la hauteur de l'excellence de sa communauté de chercheurs et de médecins et des enjeux de santé publique que représentent les maladies du cardiométabolisme en France mais également dans l'ensemble des pays développés.

L'ICAN, en concertation avec ses fondateurs, a ainsi choisi de se recentrer sur son rôle d'hub en devenant le trait d'union indispensable entre sa communauté scientifique et médicale et les acteurs industriels : aide au montage de projets, sécurisation réglementaire, circuits courts, expertise des responsables de plateformes technologiques sont des forces essentielles

pour mener à bien les missions de l'ICAN. Les plateformes ont su se réinventer pour être au plus proche des besoins des investigateurs. En outre, trois axes prioritaires ont été identifiés et sont désormais le moteur de nombreux projets : l'IRM, le plan cohortes et l'offre à destination des entreprises pour dynamiser la recherche partenariale dans le secteur cardiométabolique. Ces transformations en profondeur que les collaborateurs ont su mener, ont permis la réalisation de beaux succès comme

l'obtention d'un financement européen H2020 pour le projet Maestria : Machine Learning Artificial Intelligence Early Detection Stroke Atrial. L'actualisation du projet de l'IHU s'est également accompagnée d'une mise à jour de la trajectoire financière



L'ICAN, en concertation avec ses fondateurs, a ainsi choisi de se recentrer sur son rôle d'hub.

pluriannuelle, afin d'intégrer les évolutions et de les décliner très concrètement sur le plan budgétaire. L'objectif est de gagner en efficacité et de fonctionner en parfaite adéquation avec un projet stratégique et une trajectoire économique mis à jour. Je suis heureuse d'avoir contribué à ces évolutions de grande envergure aux côtés de la communauté de l'IHU-ICAN pour construire ensemble la médecine de demain dans les maladies du cardiométabolisme.

LE CONSEIL D'ADMINISTRATION 2020

Thierry TUOT

Président du conseil
d'administration
Conseiller d'Etat

Gilles BLOCH

Président directeur général
de l'INSERM
Fondateur

Jean CHAMBAZ

Président de Sorbonne Université
Fondateur

Eli CHATZOPOULOU

Directrice du département
partenariats et relations extérieures
INSERM
Fondateur

Martin HIRSCH

Directeur général AP-HP
Fondateur

Marc HUMBERT

PU-PH AP-HP
Fondateur

Bruno RIOU

Doyen de la faculté de médecine
Sorbonne Université
Fondateur

Catherine BOILEAU

PU-PH AP-HP
Personnalité qualifiée

Claudine CANALE

Présidente Association
Les Poids Plume
Personnalité qualifiée

Stanislav DUSKO EHRlich

Directeur de recherche INRA
Personnalité qualifiée

Bruno FEVE

Directeur d'unité et de Centre
de recherche CRSA - UMR 5938
Représentant enseignants
chercheurs

Philip JANIak

Directeur de la recherche
cardiovasculaire SANOFI
Monde Economique

Stéphane ROQUES

CEO - MEDICEN
Personnalité qualifiée

Pierre SONIGO

Directeur R&D et affaires médicales
Monde économique



THIERRY TUOT

PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION



Comme toutes les jeunes pousses, ICAN a pu faire douter de la viabilité de son avenir. Le regard rétrospectif que ce rapport permet désormais de jeter sur sa croissance montre que le futur de notre IHU est désormais fermement assuré et que son projet se déploie avec vigueur. Ces deux dernières années ont été celles de la normalisation, d'une gestion devenue rigoureuse, transparente et efficace ; de la consolidation, en recentrant le projet de l'institut sur ses fondamentaux ; de l'investissement, par l'acquisition de l'IRM de recherche unique en son genre qui est l'atout maître de notre action ; de l'intégration, ICAN ayant aux côtés de ses fondateurs, en étroite collaboration de chaque instant avec eux, trouvé sa voie, sa spécificité, et le chemin de sa plus-value. En dépit de la crise sanitaire

(à la résolution de laquelle il contribue pour l'avenir) l'IHU est resté mobilisé, actif ; il a démontré que son projet était valide et trouvé, en France, en Europe, des partenaires fiables, avec lesquels il écrit, en acteur majeur reconnu, une page essentielle de la recherche médicale. Il doit sa réussite à l'indéfectible soutien – qui n'est pas un pari, mais un choix rationnel d'avenir – de ses membres fondateurs, Sorbonne Université, l'AP-HP et l'INSERM. Il doit son succès d'abord à ses équipes, ardentes, unies, mobilisées, professionnelles et imaginatives, dont la créativité et la rigueur font la puissance de l'outil qu'elles ont construit. À leurs côtés, le conseil d'administration continuera de soutenir, et promouvoir une action dont les années à venir démontreront encore plus la valeur.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE

Le conseil scientifique de l'ICAN est composé de 5 personnalités extérieures, hautement reconnues par la communauté scientifique internationale, dans le domaine du cardiométabolisme et de la nutrition. Cet organe de gouvernance scientifique, désigné par le conseil d'administration est consulté sur les grandes orientations scientifiques et le programme d'action annuel de l'IHU. Le conseil scientifique évalue également la performance scientifique de la Fondation. Il est très engagé dans la vie scientifique de l'ICAN et y joue un rôle fondamental.



**Pr. Rozemarijn
Vliegenthart**
Pays Bas



**Pr Martin
Bennett**
Royaume-Uni



**Pr Stéphane
Herzig**
Allemagne



**Dr David
Savage**
Royaume-Uni



**Pr Arnold
Von Eckardstein**
Suisse



ROZEMARIJN Vliegenthart

RADIOLOGUE CARDIO-THORACIQUE - UNIVERSITÉ DE GRONINGEN - PAYS BAS

ICAN is a unique research institute due to its multidisciplinary approach to a central and complex morbidity problem, cardiometabolic diseases, and broad research scope, from basic research to implementation, using state-of-the-art techniques. A particular strength of this world-wide leading institute is the involvement of experts from different fields, including clinic, -omics and imaging, in research projects, leading to new insights on pathophysiology, biomarkers and potential targets for treatment or response evaluation. Importantly, ICAN has a central focus on the patient, patient journey, and prevention. Lastly, I think a key component that helps to anchor the research findings and techniques is the ICAN education and teaching program for future colleagues in research and clinic.

L'ICAN est un institut de recherche unique en raison de son approche multidisciplinaire d'un problème de morbidité central et complexe : les maladies cardiométaboliques et de son large champ de recherche, de la recherche fondamentale à la recherche clinique, en utilisant des techniques de pointe. L'un des points forts de cet institut de renommée mondiale est l'interdisciplinarité et la collaboration d'experts de différents domaines, notamment des cliniciens, de l'omique et de l'imagerie, à des projets de recherche, qui permettent d'obtenir de nouvelles connaissances sur la physiopathologie, les biomarqueurs et les cibles potentielles des traitements ou l'évaluation de leur efficacité. Il est important de noter que l'ICAN est centré autour du patient, son parcours et la prévention. Enfin, je pense qu'un élément clé qui contribue à ancrer les résultats et les techniques de recherche est le programme d'éducation et d'enseignement d'ICAN pour les futurs professionnels de santé ou chercheurs.

DE LA RECHERCHE AUX SOINS



LES DOMAINES D'ACTIVITÉ DE L'IHU-ICAN 2020

LES ÉQUIPES CLINIQUES

DÉPARTEMENT MÉDICO-UNIVERSITAIRE (DMU) ARCHIMEDE

Dirigé par le Pr Richard ISNARD

Le DMU ARCHIMEDE regroupe les services et unités impliqués dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires et métaboliques aiguës et chroniques ainsi que de certaines pathologies rares du Groupe Hospitalier Universitaire Sorbonne Université. Ce DMU répond à un objectif de cohérence de l'offre de soins dans ces pathologies au niveau de l'Est Parisien et d'amélioration des parcours de soins au sein d'équipes qui ont un long passé de collaboration entre elles et une forte visibilité locale, nationale et internationale.

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

INSTITUT DE CARDIOLOGIE

- Département de cardiologie
Pr Gilles MONTALESCOT
- Département de chirurgie thoracique
et cardiovasculaire Pr Pascal LEPRINCE
- Département de médecine intensive réanimation
Pr Alain COMBES
- Service de chirurgie vasculaire
Pr Laurent CHICHE

INSTITUT E3M

- Service de diabétologie
Pr Agnès HARTMANN
- Service d'endocrinologie et médecine
de la reproduction Pr Philippe TOURAINE
- Service d'Endocrinologie, Métabolisme
et Prévention des Maladies Cardiovasculaires
Pr Eric BRUCKERT
- Unité fonctionnelle de pathologies thyroïdiennes
et tumorales endocrines
Pr Laurence LEENHARDT
- Service de Médecine Interne
Pr Zahir AMOURA
- Service de Nutrition
Pr Jean-Michel OPPERT

Groupe Hospitalier Saint-Antoine

- Service de cardiologie Pr Ariel COHEN
- Service d'endocrinologie, de diabétologie
et de médecine de la reproduction
Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE

Centre d'Investigation Clinique (CIC) Paris-Est

Dirigé par le Pr Christian FUNCK BRENTANO

Le Centre d'Investigation Clinique (CIC) Paris-Est est entièrement dédié à la conception, la réalisation, l'analyse et la publication de recherches cliniques en physiopathologie et pharmacologie. Les thématiques prioritaires du CIC appartiennent aux domaines de la cardiologie, de l'endocrinologie et des maladies métaboliques, en particulier le diabète.

Centre de recherche en Nutrition Humaine (CRNH)

Dirigé par le Pr Jean-Michel OPPERT

Le CRNH a pour objectif de coordonner et harmoniser des programmes de recherche en nutrition humaine, et en particulier pour tout ce qui concerne les comportements alimentaires humains, leurs déterminants et leurs conséquences ; de contribuer aux actions d'enseignement, de formation, de promotion, d'expertise ou d'éducation nutritionnelle ; de contribuer au transfert de technologie entre secteurs hospitalier, laboratoires de recherche et industrie. Il a pour mission d'assurer le phénotypage/génotypage des conduites alimentaires et du statut nutritionnel et énergétique pour les études de populations, les essais d'intervention et les études physiologiques et physiopathologiques.

LES CENTRES DE RÉFÉRENCE

Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares Paris (filiale CARDIOGEN)

dirigé par le Pr Philippe CHARRON

Le Centre de Référence pour les maladies cardiaques héréditaires ou rares, est labellisé depuis 2014 par le Ministère de la Santé comme centre d'excellence dans la prise en charge clinique, la recherche et la formation (<http://www.cardiogen.aphp.fr>). Il concerne plus particulièrement les Cardiomyopathies d'une part et les Troubles du rythme/conduction d'autre part. Le centre est structuré sous la forme d'un réseau pluridisciplinaire et d'un plateau technique permettant d'assurer une prise en charge médicale globale optimale. Il est adossé à une forte activité de recherche notamment en lien avec l'UMR1166_SU/Inserm.

Centre Spécialisé et Intégré de l'Obésité Ile-de-France Centre

Partenaire ICAN : Pr Christine POITOU-BERNERT

Centre expert dans la génétique de l'obésité, il a pour objectif de reconnaître et prendre en charge les formes obésités liées à des maladies rares ou des facteurs génétiques.

Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement

Partenaire ICAN : Pr Philippe TOURAINÉ

Ce centre de référence regroupe 5 centres constitutifs dont celui de la Pitié-Salpêtrière, mais aussi des centres de compétence à travers la France. Ce sont plus de 2500 patients qui sont aujourd'hui inclus dans le centre de la Pitié-Salpêtrière présentant des pathologies rares du développement hypophysaire ou des tumeurs rares de la zone hypothalamo-hypophysaire comme le crâniopharyngiome mais aussi des déficits enzymatiques surrénaliens à l'origine d'une hyperplasie congénitale des surrénales, des anomalies du développement sexuel ou des pathologies ovariennes acquises comme l'insuffisance ovarienne primitive.

Centre de Référence des Maladies Rares Gynécologiques

Partenaire ICAN : Pr Philippe TOURAINÉ

Ce centre regroupe 4 centres constitutifs dont celui de la Pitié-Salpêtrière, mais aussi des centres de compétence à travers la France. Ce sont près de 2500 patients qui sont

aujourd'hui inclus dans le centre de la Pitié, présentant des anomalies du développement vagino-utérin, de complications gynécologiques de maladies de la coagulation, des patientes présentant un suivi gynécologique particulier dans le cadre de maladies de système comme le lupus ou l'histiocytose ; mais également les patientes du centre de maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement nécessitant un suivi gynécologique particulier; enfin des patientes présentant des pathologies mammaires bénignes rares. Ce centre vient d'obtenir le financement pour la rédaction d'un PNDS (Programme National de Soins) et pour la mise en place de programmes d'éducation thérapeutique.

Centre de référence Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et des Hépatites Auto-immunes

Partenaire ICAN : Pr Chantal HOUSSET

Le centre de référence maladie rare « Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires (MIVB)-H » de la filière FILFOIE et de l'ERN Rare-Liver coordonne 31 centres de référence ou de compétence. Il dispose d'une base de données monocentrique de 1500 patients atteints de cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, lithiase biliaire intra-hépatique génétique (LPAC) ou hépatite auto-immune. Il participe aux grands projets collaboratifs internationaux du domaine et a des partenariats industriels.

Centre de référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS)

dirigé par le Pr Corinne VIGOUROUX

Le périmètre d'expertise de ce centre comprend les syndromes d'insulino-résistance sévère, incluant les syndromes lipodystrophiques et les syndromes de vieillissement accéléré, les diabètes néonataux, les diabètes monogéniques et les diabètes syndromiques de l'enfant et de l'adulte. Le réseau PRISIS a une mission de recours, de recherche, d'expertise, d'enseignement, de formation, et de coordination des soins en lien avec la filière des maladies rares endocriniennes (FIRENDO) et les associations de patients.

LES ÉQUIPES DE RECHERCHE

Unité de recherche 1166 sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques

dirigée par le Pr Stéphane HATEM

Créée en 2014, cette unité mixte de recherche est entièrement dévolue à la recherche sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques autour de quatre axes principaux : athéromatose et maladies coronariennes, génomique des cardiomyopathies et de l'insuffisance cardiaque, fibrillation atriale et arythmies cardiaques, lipides et maladies vasculaires athérosclérotiques. L'UMR est animée par 5 équipes.

- **Équipe 1 - Génomique et Physiopathologie des Maladies du Myocarde**
dirigée par le Pr Philippe CHARRON
Étude des variants génétiques des cardiomyopathies et des canalopathies.
Transfert à la clinique au moyen de tests génétiques et du séquençage à haut débit.
- **Équipe 2 - Athéromatose et Pharmacologie Appliquée**
dirigée par le Pr Jean-Philippe COLLET
Étude des maladies cardiovasculaires principalement liées à l'athéromatose depuis les stratégies thérapeutiques jusqu'à l'éducation préventive.
Expertises en l'épidémiologie cardiovasculaire, essais cliniques randomisés.
- **Équipe 3 - Plasticité Moléculaire et Cellulaire dans les Maladies Cardiovasculaires**
dirigée par le Dr Sophie NADAUD et le Dr Elise BALSE
Bases moléculaires et cellulaires des maladies cardiovasculaires.
Expertise en biologie moléculaire électrophysiologie cellulaire et imagerie moléculaire.
- **Équipe 4 - Métabolisme Lipidique Cellulaire et Systémique dans les Maladies Cardiometaboliques**
dirigée par le Dr Wilfried Le GOFF
Métabolisme cellulaire et systémique des lipides et des lipoprotéines.
Approches translationnelles et des outils analytiques.
- **Équipe 5 - Phagocytes mononucléaires dans les maladies cardiometaboliques**
dirigée par le Dr Philippe LESNIK
Système immunitaire notamment rôle joué par les phagocytes mononucléaires dans le développement des maladies métaboliques et cardiovasculaires.

UMR 1146 - Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) CNRS - INSERM

- **Équipe - Imagerie Cardiovasculaire**
dirigée par Nadja KACHENOURA, DR INSERM
Développement de nouveaux biomarqueurs d'imagerie cardiaque et vasculaire alliant phénotypes cardiovasculaires. Développement et validation de logiciels de traitement d'images cardiaques et vasculaires Artfun : rigidité artérielle, Mimosa : géométrie 3D aortique ; CardFlow : fonction diastolique à partir d'images de vélocimétrie, Cardio-track : déformation myocardique multi-cavités à partir d'images ciné standard.

Unité de recherche 938

Centre de Recherche Saint-Antoine

3 des 13 équipes de cette Unité font partie de l'IHU-ICAN

- **Équipe 9 - Lipodystrophies, adaptations métaboliques et hormonales, et vieillissement**
dirigée par le Pr Bruno FÈVE
Étude des mécanismes physiopathologiques des lipodystrophies d'origine génétique, ou acquises lors de l'infection par le VIH ou d'un traitement par les glucocorticoïdes, ainsi que les troubles de la reproduction associés. Etude *in vivo* (modèles animaux, cohortes de patients) et *in vitro* des liens entre lipodystrophies, insulino-résistance, vieillissement du tissu adipeux, et maladies de la reproduction.
- **Équipe 11 - Maladies fibroinflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie**
dirigée par le Pr Chantal HOUSSET
Étude des défauts génétiques du transporteur de phosphatidylcholine ABCB4, responsables des maladies héréditaires, les mécanismes de mort cellulaire qui favorisent l'inflammation et la fibrose hépatiques au cours de la NAFLD, et les sous populations de myofibroblastes hépatiques impliqués dans la fibrose et le stroma du cholangiocarcinome.
- **Équipe 12 - Système IGF, croissance fœtale et postnatale**
dirigée par le Pr Irène NETCHINE
Étude de la physiopathologie de la croissance fœtale liée à des pathologies d'empreinte chez des patients nés petits pour l'âge gestationnel ou présentant une croissance excessive. Etude chez les patients, modèles de souris, et approche iPS.



UMR 1138 - Centre de Recherche des Cordeliers

- **Équipe Maladies métaboliques, diabète et co-morbidités dirigée par Fabienne FOUFELLE**

Compréhension des mécanismes impliqués dans le développement de la résistance à l'insuline dans le foie, le tissu adipeux et les muscles squelettiques et dans l'altération de la sécrétion d'insuline par les cellules Bêta pancréatiques du diabète de type 2. L'équipe étudie les mécanismes contribuant à la perturbation de la signalisation insulinaire (résistance à l'insuline) et comment se constitue au niveau moléculaire l'inflammation dans le foie et le tissu adipeux des individus obèses, un mécanisme qui participe à l'insulino-résistance locale et systémique.

UMR 1269 - Unité de recherche : Nutrition et obésités : approches systémiques (nutriomics)

dirigée par le Pr Karine CLÉMENT

Cette unité de recherche mène de nombreuses recherches fondamentales et translationnelles dans le domaine de

l'obésité et des troubles métaboliques associés. Elle vise à explorer les perturbations du dialogue inter-organes et particulièrement le rôle du tissu adipeux et de l'intestin, le microbiote, dans ces dialogues et à identifier de nouveaux moyens de stratifier la maladie et de nouvelles thérapies afin d'améliorer la santé cardiométabolique.

Les 5 thèmes principaux de l'équipe sont :

- Progression de l'obésité et complications associées : rôle du microbiote intestinal
- L'intestin, acteur clé des troubles métaboliques
- Remodelage du tissu adipeux
- Biologie des systèmes et intégration des données
- Traduire notre recherche fondamentale au profit des patients

UMS 37 - Unité Mixte de Service dirigée par Stéphane Le CROM

Les plateformes de l'UMS PASS proposent des expertises en cytométrie, protéomique, génomique et gestion des échantillons.

LES PLATEFORMES

Grâce au programme d'investissement d'avenir dont a bénéficié l'IHU-ICAN, l'institut a structuré, sous la forme de plateformes scientifiques, une offre de service unique pour accélérer la recherche sur les maladies du cardiométabolisme. Les 8 plateformes scientifiques et le plateau d'investigation clinique soutiennent la mission de recherche de la communauté scientifique et médicale de l'IHU. Ils sont ouverts aux collaborations industrielles. L'innovation est au cœur de leur fonctionnement et leur complémentarité est un facteur d'accélération des projets scientifiques. L'IHU-ICAN a développé des moyens opérationnels et humains exceptionnels pour structurer les conditions nécessaires à l'émergence d'une prise en charge multidisciplinaire des maladies du cardiométabolisme. Aujourd'hui, l'IHU-ICAN est en mesure de proposer une expertise humaine de haut niveau et des services performants à forte valeur ajoutée scientifique.

Coordinateur des plateformes : Ludovic LE CHAT, Ph.D.
Responsable plateau clinique : Recrutement en cours

8 PLATEFORMES
ET **1** PLATEAU D'INVESTIGATION
CLINIQUE

dédiés au service de l'innovation

Le plateau d'investigation clinique



ICAN INVESTIGATION

Situé au 1^{er} et au 6^e étage de l'Institut E3M de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, le plateau d'investigation clinique est dédié à la recherche biomédicale. Son but est de contribuer au bon déroulement des essais cliniques mais aussi d'aider les promoteurs et les investigateurs à participer aux protocoles de recherches cliniques académiques ou de l'industrie pharmaceutique, de l'étape de faisabilité jusqu'à la clôture du projet et cela grâce à ses équipes spécialisées.

ÉQUIPE

- Responsable adjoint plateau : Choukri TRIQUI
- Médecin Recherche Clinique : Dr Raluca PAIS
- Infirmier en Recherche Clinique : Thomas MAUREL

- 9 techniciens d'étude clinique :
Selma ABID, Anissa BOUABDALLAH,
Stéphanie COMBET, Hanane GUERMOUDI,
Hayet IDDIR, Valentine LEMOINE, Madjid OUDIHAT,
Sophie SAUN, Carole BERNHARDT
- 1 manipulatrice radio : Christel DE LIRA

Les plateformes scientifiques



ICAN IMAGING

Ican Imaging est la première et l'unique plateforme d'imagerie humaine dédiée à la recherche clinique cardiovasculaire et métabolique en Ile de France. Elle comprend ICAN Imaging platform et son équipe spécialisée dans l'IRM cardiovasculaire et ICAN Imaging Core Lab, une équipe spécialisée dans le traitement des données générées.

ÉQUIPE

- Responsable scientifique : Pr Alban REDHEUIL,
Nadjia KACHENOURA, DR INSERM
- Responsable : Khaoula BOUAZIZI, Ph.D.
- Ingénieurs : Ali KILINC, Mohamed ZARAI
- Manipulateurs et techniciens d'imagerie :
Mikaël PRIGENT, Philippe RATURAT, Patrick LAHADY,
Romain ULLIAC



BIO-ICAN

L'ICAN dispose d'un Centre de Ressources Biologiques dédié. Le CRB Bio-ICAN, certifié NF S 96-900 et ISO 9001, constitue des collections de matériel humain (sérum, plasma, urine, selles, tissus, ARN ADN, cellules ...) dans le cadre de projets de recherche fondamentale, translationnelle ou clinique. Le CRB assure la chaîne de traitement : réception, préparation, mise à disposition et conservation des échantillons et accompagne les investigateurs dans la préparation de leur projet afin de les aider à anticiper toutes les questions qui pourront se poser sur la constitution de leur collection. Le CRB Bio-ICAN collabore avec de nombreux projets académiques et industriels.

ÉQUIPE

- Responsable : Sara CIPRIANI, Ph.D.
- Techniciens : Jean-Baptiste BLOND, Ludivine HARMAND,
Rania MAKROUF



ICAN Analytics est composée de 2 plateformes de pointe qui répondent aux besoins émergents dans la recherche sur le cardiométabolisme. Elle a pour objectif d'identifier de nouveaux biomarqueurs dans le domaine du cardiométabolisme et de la nutrition afin d'améliorer la prévention et de personnaliser les traitements.

Plateforme de métabolomique

Cette plateforme met à disposition un savoir-faire humain et une expertise technologique à la pointe de la recherche sur le métabolisme. Les services proposés permettent de quantifier et profiler en haut-débit l'ensemble des molécules appartenant au métabolome.

ÉQUIPE

- Responsable : Farid ICHOU, Ph.D.
- Responsable scientifique : Philippe LESNIK, DR INSERM
- Data Scientist : Maharajah PONNAIAH, Ph.D.
- Technicien : Sora LECOCQ

Plateforme de lipidomique

Cette plateforme propose des technologies de pointe telles que la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse ou liquide qui nous permettent de garantir des analyses quantitatives et ultra-sensibles sur des centaines d'espèces lipidiques dans diverses matrices biologiques.

ÉQUIPE

- Responsable : Marie LHOMME, Ph.D.
- Responsable scientifique : Anatol KONTUSH, DR INSERM
- Data Scientist : Maharajah PONNAIAH, Ph.D.
- Technicien : Sora LECOCQ



La plateforme iPSICAN propose un service encore très rare en France. Elle a pour objectif de développer de nouveaux modèles cellulaires pour la recherche sur les maladies du cardiométabolisme. Elle est dédiée à la reprogrammation de cellules adultes en cellules-souches pluripotentes induites et en leur différenciation en différents modèles cellulaires (cardiomyocytes, adipocytes, ...).

ÉQUIPE

- Responsable : Vincent FONTAINE, Ph.D.
- Responsable scientifique : Éric VILLARD, Ph.D.
- Assistante ingénieure : Sibylle MARTEAU



Grâce à un important parc d'équipements, CYTO ICAN propose des techniques de tri de cellules, de caractérisation et d'analyse cellulaire. Pour gagner un temps précieux dans la mise en place du projet de recherche, l'équipe de la plateforme accompagne les investigateurs dès l'étape de la préparation des échantillons. La plateforme est accessible en autonomie pour donner plus de souplesse aux porteurs de projets.

ÉQUIPE

- Responsable : Florence DEKNUYDT, Ph.D.
- Ingénieur d'étude : Aurélie GESTIN



ICAN HUMAN HepCell produit des préparations de tissus et des cellules de foie humain et développe des modèles *in vitro* de pathologies hépatiques. Elle est spécialisée dans la recherche préclinique pour le développement de modèles cellulaires et tissulaires humains en culture primaire dans l'objectif d'étudier les mécanismes moléculaires des maladies chroniques du foie (stéatose, NASH, fibrose, cirrhose...) et de tester l'efficacité des molécules thérapeutiques proposées par les industries pharmaceutiques avant de les évaluer en clinique.

ÉQUIPE

- Responsable : Lynda AOUDJEHANE, Ph.D.
- Responsables scientifiques : Pr Filomena CONTI, Pr Chantal HOUSSET
- Technicienne : Lisa Alcaide DESCHAMPS



La plateforme pré-clinique de l'ICAN, située sur le site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, permet la réalisation du phénotypage métabolique dans le domaine des maladies du cardiométabolisme et de la nutrition (obésité, diabète, dyslipidémie, NASH, maladies du cœur...) dans le cadre de projets académiques. Elle permet notamment de mesurer l'insulino-résistance *in vivo* et d'analyser la composition corporelle.

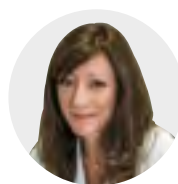
ÉQUIPE

- Responsable : Amélie LACOMBE
- Responsable scientifique : Thierry HUBY, Ph.D

AXE 1

NOUVELLES INTERFACES ENTRE MALADIES MÉTABOLIQUES ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES

MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES



Dr J. ARON-WISNEWSKY
Maitre de conférence des universités -
Praticien Hospitalier Service de Nutrition -
Pôle cardiométabolisme

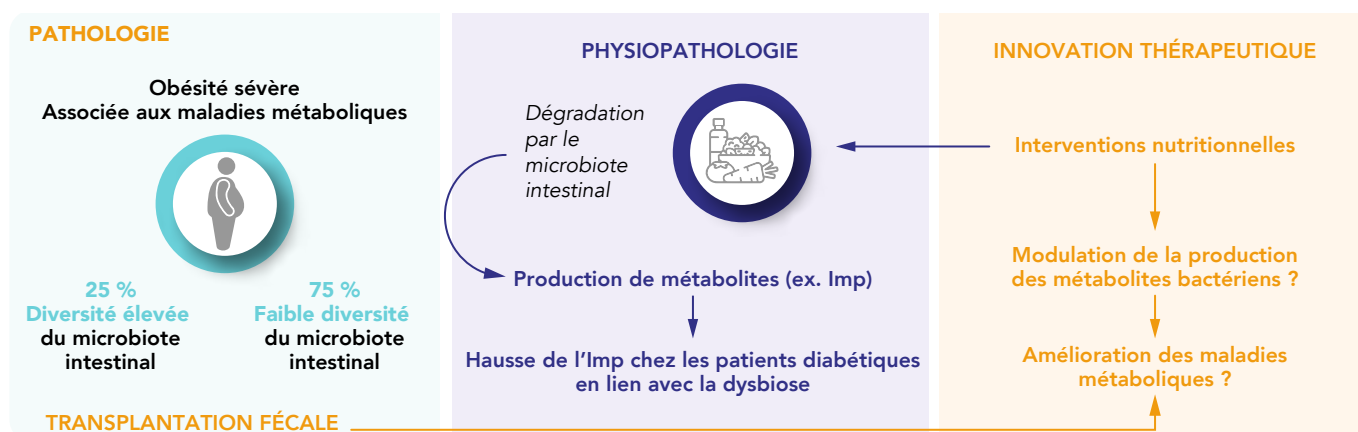
Le microbiote, une piste prometteuse

L'équipe nutriomique dirigée par le Pr Karine Clément a contribué à l'identification des relations entre les maladies cardiométaboliques (CMD) et le microbiote intestinal et notamment à mieux comprendre comment la dysbiose intestinale favorise les maladies métaboliques (Aron-Wisniewsky et al Nature reviews hepatol gastro 2019 ; Aron-Wisniewsky et al Gastroenterology 2020, Aron-Wisniewsky et al Gastroenterology 2021). La richesse génétique microbienne (MGR) est abaissée au cours de l'obésité et des maladies métaboliques (Aron-Wisniewsky Gut 2018), avec une prévalence accrue dans les formes les plus sévères d'obésité. Alors que les études murines avaient démontré une augmentation de la perméabilité intestinale au cours de l'obésité ou après un régime gras, chez l'homme, la barrière intestinale n'est que subtilement compromise chez la personne obèse à jeun. En revanche, elle s'altère sous régime lipidique (Genser J Pathol 2018). A l'inverse, une richesse microbienne élevée est associée à des habitudes alimentaires saines (Dao Front Physiol 2019). La chirurgie bariatrique, qui fait perdre du poids et améliore les maladies métaboliques, modifie la composition du microbiote et augmente la diversité génétique micro-

biote sans toutefois permettre de revenir aux niveaux des patients de corpulence normale (Aron-Wisniewsky Gut 2018). La cohorte MétaCardis constituée dans le cadre d'un projet Européen FP7 et cofinancée par l'IHU-ICAN, a permis de montrer qu'un traitement par statine améliore la baisse de la diversité microbienne génétique chez des patients atteints de maladies cardiométaboliques (Vieira-Silva S et al Nature 2020). Par ailleurs, le microbiote intestinal produit des métabolites à partir de la dégradation des aliments ingérés. Certains de ces métabolites sont impliqués dans les maladies métaboliques. Ainsi, l'imidazole propionate issu du métabolisme bactérien à partir de certains nutriments est augmenté chez les patients diabétiques de type 2 et associé à la présence d'une dysbiose microbienne (Molinaro et al Nature communication 2020).

Les avancées pour les patients

Ces travaux de recherche ont abouti à la mise en place d'études d'intervention nutritionnelles visant à évaluer l'impact de l'alimentation d'une part sur la dysbiose du microbiote et la production de métabolite comme l'imidazole propionate et d'autre part sur l'équilibre glycémique des patients atteints de diabète de type 2 (projet Européen JPI). Des projets d'innovation thérapeutique vont débiter prochainement notamment de transplantation fécale, sous la forme de capsules orales, qui pourraient améliorer l'équilibre glycémique de patients diabétiques (PHRC nationale Drifter Investigatrice principale Dr Aron-Wisniewsky).



TISSU ADIPEUX : NOUVELLE INTERFACE ENTRE CARDIOMÉTABOLISME ET MALADIES CARDIOVASCULAIRES



Pr Stéphane HATEM
 Directeur de l'unité 1166 sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques,
 Directeur général de l'IHU-ICAN



Dr Elise BALSE
 Maître de conférence Sorbonne Université
 UMR 1166 - Plasticité moléculaire et cellulaire
 dans les maladies cardiovasculaires

L'IHU-ICAN, pionnier dans la description du rôle du tissu gras dans les maladies cardiométaboliques

Le tissu gras est une des principales interfaces entre le métabolisme et les organes en général, le cœur et les vaisseaux en particulier.

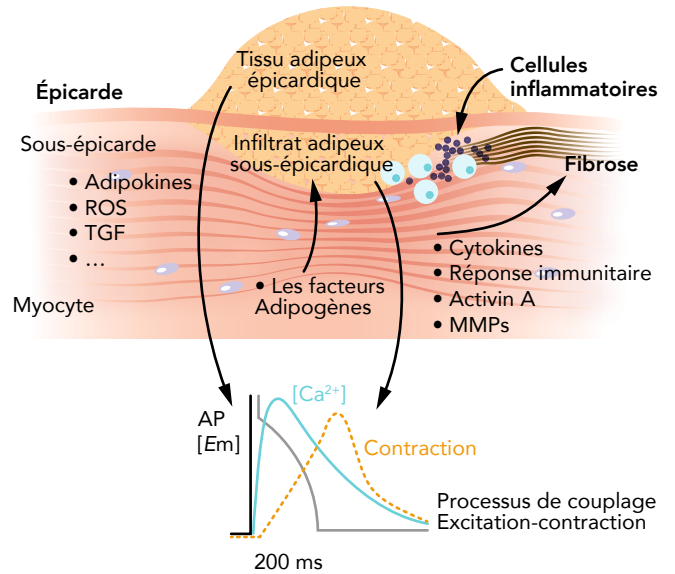
Les équipes de l'IHU-ICAN ont été pionnières dans la description du rôle joué par le tissu gras autour du cœur dans le risque de survenue de la plus fréquente des arythmies cardiaques, la fibrillation auriculaire. Ils ont montré que ce tissu gras pouvait dans certaines circonstances favoriser la fibrose du myocarde auriculaire, un mécanisme des arythmies (Ventecleft et al Eur Heart J 2016).

Ces équipes ont identifié l'origine de ce tissu gras cardiaque qui provient de la différenciation des cellules progénitrices résidentes dans le feuillet externe du cœur, l'épicaarde. Le recrutement de cellules progénitrices et leur différenciation en cellules adipeuses survient lors de différents stress cardiaques : surcharge de travail ou stress métabolique (Suffee et al. Circ Res 2020). Ces découvertes ont ouvert de nouvelles perspectives de recherche sur les arythmies cardiaques et notamment sur l'impact des maladies métaboliques, obésité, syndrome métabolique, diabète, sur l'accumulation de tissu gras cardiaque et son activité biologique (Chua W et al. BMC Cardiovasc Disord. 2019).

De nouvelles perspectives de recherche

Un autre axe de recherche vise à déterminer si le tissu gras cardiaque peut être un biomarqueur de la progression du remodelage du myocarde et de la formation du substratum de la fibrillation auriculaire? Pour répondre à cette

CONSÉQUENCE DE L'ACCUMULATION DE TISSU GRAS CARDIAQUE SUR LE RISQUE D'ARYTHMIE CARDIAQUE



question, les équipes de l'IHU ont montré que l'étude fine de la déformation de la paroi des oreillettes analysées par imagerie IRM et grâce à des logiciels développés par les chercheurs du LIB (Laboratoire d'Imagerie Biomédicale), renseigne sur le degré d'infiltration du myocarde par le tissu gras et la fibrose et ainsi sur la progression du substratum de la fibrillation auriculaire (Hubert Radiology 2018). Ces travaux sur le développement de la biologie du myocarde atriale, la progression du substratum de la fibrillation auriculaire se poursuivent dans le cadre d'un large consortium européen H2020 MAESTRIA (dirigé par le Pr Stéphane Hatem).

QUEL EST LE RÔLE DU CHOLESTÉROL DANS LES ÉVÈNEMENTS CORONARIENS ?



Maryse GUERIN
Directrice
de recherche
UMR_S 1166



Pr Johanne SILVAIN
Cardiologue



Pr Éric BRUCKERT
Endocrinologie,
Métabolisme
et Prévention
des Maladies
Cardio-vasculaires

Responsable d'un centre expert sur l'hypercholestérolémie familiale

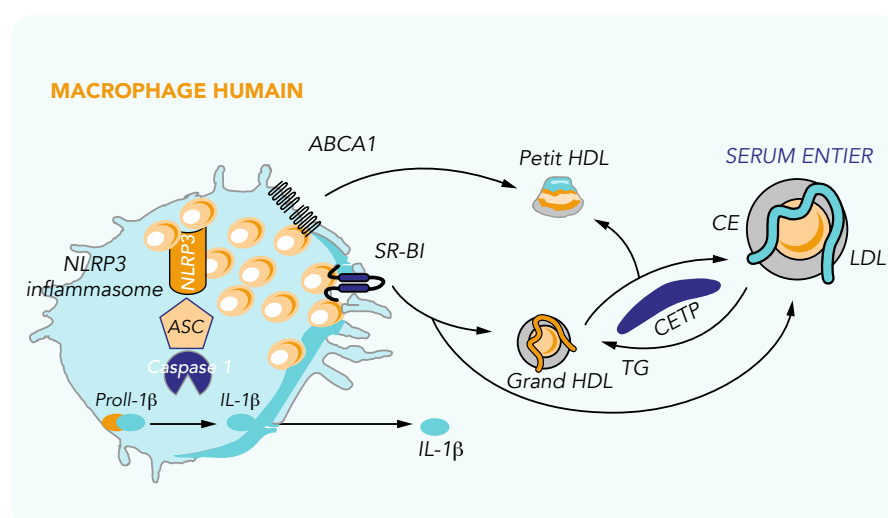
Malgré des progrès thérapeutiques importants, le cholestérol reste un facteur de risque majeur de survenue d'athérosclérose des artères et notamment d'évènement coronarien. Le Pr Eric Bruckert anime une équipe qui est référente dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires liées au cholestérol notamment l'hypercholestérolémie familiale une des maladies génétiques les plus fréquentes responsable de maladies cardiovasculaires atteignant des patients jeunes. Cette équipe contribue fortement à l'évolution des pratiques médicales en établissant les recommandations publiées par les sociétés savantes européennes (eur Heart J 2020)

Depuis de nombreuses années, les chercheurs de l'IHU-ICAN (équipe 4 et 5 UMR1166) étudient le transport du cholestérol depuis son absorption

digestive, son métabolisme dans le foie et jusqu'aux échanges avec les cellules de l'organisme. Leurs travaux ont contribué à établir le rôle d'athéro-protection des particules de HDL, dit « le bon cholestérol ». Une découverte importante est que le rôle athéro-protecteur des HDL n'est pas lié seulement à leur concentration circulante (HDL-C) mais aussi à leur fonction biologique. Les HDL contrôlent la voie inverse du transport du cholestérol (RCT), c'est à dire le mouvement centripète du cholestérol libre des tissus périphériques comme la paroi vasculaire, vers le foie. L'étape initiale du RCT est la sortie, « l'efflux », de cholestérol vers les accepteurs extracellulaires de cholestérol tels que les HDL et l'apoA1. Une altération des mécanismes d'efflux de cholestérol conduit à une accumulation de cholestérol dans les cellules myéloïdes qui active l'inflammasome NLRP3 et induit la production d'IL-1 β , ce qui augmente l'accumulation et la rétention de neutrophiles dans les plaques athérosclérotiques. Grâce à une collaboration entre les chercheurs fondamentalistes

et les chercheurs cliniciens de l'institut de cardiologie, Johanne Silvain, Gilles Montalescot et avec l'aide du groupe Action (www.action-coeur.org), il a été montré que la capacité d'efflux de cholestérol du sérum est indépendamment associée à la survie à court et à long terme chez les patients post-infarctus du myocarde.

Ainsi, la capacité d'efflux de cholestérol du sérum pourrait être un biomarqueur permettant d'identifier les patients avec un risque élevé de mortalité précoce après une occlusion coronaire aiguë. Les travaux récents de ces chercheurs démontrent que des concentrations élevées d'IL-1 β à l'admission sont associés à un risque accru de mortalité cardiovasculaire à 3 mois chez les patients post-infarctus du myocarde. Une concentration élevée d'IL-1 β permet d'identifier les patients présentant un risque de mortalité précoce post-infarctus qui devraient bénéficier d'un traitement plus adapté associant des agents hypolipémiants et inhibiteurs de l'inflammation.



LE FOIE, PLAQUE TOURNANTE DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET METABOLIQUES : LE RÔLE DE LA NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis)



Dr Raluca PAIS
Gastro-entérologue
et hépatologue



Pr Vlad RATZIU
Gastro-entérologue
et hépatologue

La stéatopathie métabolique du foie ou la NAFLD, (acronyme anglais – Non Alcoholic Fatty Liver Disease) touche environ 25% de la population générale et est la première cause de maladie chronique du foie. Les enjeux de Santé Publique sont majeurs avec des coûts annuels de prise en charge très élevés. La NAFLD est une maladie multi systémique située au centre des pathologies cardiométaboliques en relation étroite avec la résistance à l’insuline et la dysfonction du tissu adipeux. Le spectre de la NAFLD couvre deux entités dont l’évolution et le pronostic sont différents : la stéatose isolée et la stéatohépatite (NASH - non alcoholic steatohépatitis).

La NASH est associée à une progression vers la cirrhose et ses complications hépatiques (carcinome hépatocellulaire) et aussi à des maladies cardiovasculaires et au diabète de type 2. Au sein de l’ICAN et sous l’impulsion du Pr Vlad Ratziu, des équipes de recherche et des services cliniques ont développé une activité de recherche translationnelle « *from bench to bed side* », multidisciplinaire impliquant les cardiologues, les radiologues et les nutritionnistes et qui s’appuie sur des cohortes, uniques nationales et internationales, de patients.

Une activité de recherche translationnelle fructueuse et collaborative

- L’IHU est partenaire du Consortium Européen Horizon 2020, EPoS - Elucidating Pathways of Steatohepatitis) et coordonne l’étude multicentrique internationale HOTSURFER qui vise à mieux comprendre l’histoire naturelle, les facteurs de progression et les comorbidités de la NASH. Ainsi, l’équipe a identifié la relation entre la

NAFLD et les lésions d’athérosclérose précoce coronaire, celle entre la NASH et la sarcopénie et le bénéfice de la chirurgie bariatrique chez les patients avec NASH et fibrose avancée.

- Les équipes de l’IHU-ICAN ont validé de nouvelles classifications histologiques pour la NASH et montré que l’atteinte histologique du foie corrèle avec le phénotype clinique.

- L’IHU-ICAN participe au projet Européen LITMUS (Fonds Européens IMI2) ayant pour but de développer des biomarqueurs pour le diagnostic et la surveillance des patients avec NAFLD.

- L’IHU participe, en tant que leader pour la NASH, à l’élaboration d’un nouveau modèle d’essais thérapeutiques dans le cadre du consortium Européen EU-PEARL (European Patient Centric Clinical Trial Platform) (Fonds IMI2 et EFPIA) avec pour objectifs d’améliorer le design des essais cliniques et d’accélérer le développement des différentes molécules en impliquant les patients dans ces essais thérapeutiques.

La clinique NASH : première structure hospitalière de prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de stéatose métabolique

Toute cette activité de recherche bénéficie aux patients au travers de la mise en place d’un **centre de référence unique en France** pour la prise en charge pluridisciplinaire des patients avec stéatose métabolique : la clinique NASH.

Il s’agit de la **première structure hospitalière de prise en charge multidisciplinaire** organisée en un circuit patient unifié et fluide réalisé dans le cadre d’une hospitalisation de jour avec des explorations complémentaires de pointe :

- **Exploration hépatique** (sévérité de l’atteinte hépatique déterminée par des méthodes non-invasives).
- **Exploration cardio-vasculaire** (Score Calcique coronaire pour identifier les lésions précoces d’athérosclérose) et évaluation du risque cardiovasculaire.
- **Exploration métabolique** (détermination de la composition corporelle par DXA, évaluation de l’insulinorésistance et des comorbidités métaboliques).
- Chaque patient bénéficie également d’une consultation d’éducation thérapeutique, d’une évaluation diététique et d’une consultation médicale de synthèse et d’un suivi à 6 mois avec évaluation de l’amélioration du statut métabolique et de la mise en place des mesures diététiques et d’activité physique.

CLINIQUE NASH : UN PARCOURS PATIENT PLURIDISCIPLINAIRE ET PERSONNALISÉ



AXE 2

LES MALADIES DU CARDIOMÉTABOLISME : LES MALADIES D'UNE VIE

Le processus physiopathologique qui aboutit à la survenue de maladies cardiovasculaires et du métabolisme commence très tôt dans la vie. En plus du génotype qui pour chaque individu détermine ses facteurs de risque, la relation parents-foetus, moins bien connue, peut jouer un rôle déterminant, par exemple, dans la survenue du diabète. L'autre caractéristique est l'existence d'une longue phase cliniquement silencieuse où agissent le mode de vie, la nutrition et les comorbidités. Puis le plus souvent, c'est un épisode aigu qui révèle l'avancée du processus physiopathologique et fait basculer un individu sain dans le groupe patient souffrant de maladies chroniques.

Les enjeux sont de pouvoir identifier et intervenir tôt sur les étapes de ce continuum physiopathologique, éviter le développement silencieux d'une maladie chronique, mieux prendre en charge les épisodes aigus, et tout faire pour que les patients gardent une bonne qualité de vie.

EMPREINTE PARENTS/ENFANT COMME FACTEUR DE PRÉDISPOSITION DE LA TRAJECTOIRE DE VIE



Pr Irène NETCHINE

Pédiatre

Directrice de l'unité de recherche
INSERM U938, CRSA, Système IGF,
croissance fœtale et post-natale

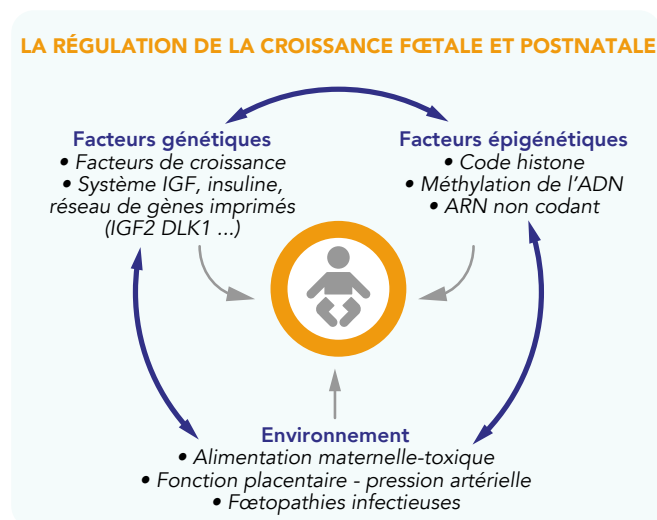
Les troubles de l'empreinte représentent un groupe de maladies rares, qui affectent fréquemment la croissance fœtale et / ou post-natale, la fonction placentaire, l'homéostasie du métabolisme et le comportement. Ainsi, les foetus en insuffisance pondérale ont un risque plus élevé de développer des dépôts de graisse viscérale et une résistance à l'insuline pendant la période post-natale (concept de l'origine développementale de la santé et des maladies). De l'autre côté du spectre, la macrosomie est associée à une hyper-insulinémie du nouveau-né, une augmentation de l'adiposité et une organomégalie.

La croissance intra-utérine déterminante dans la trajectoire de l'enfant

Avec le soutien de l'IHU-ICAN, nous avons montré dans un modèle préclinique qu'un retard de croissance intra-utérin détermine le gain de poids, la résistance à l'insuline et l'hypertension artérielle à l'âge adulte et que la nutrition en début de vie est un facteur majeur de cette programmation mère-foetus (Saget et al., Mol Met 20). Lors d'un retard

de croissance, des signatures moléculaires peuvent être détectées dans les organes avant l'apparition des signes cliniques de maladies métaboliques. Il existe notamment une accumulation anormale dans le sang de certains ARNs non codants, les microARN, qui pourraient constituer des biomarqueurs circulants prédictifs de maladies métaboliques et permettre une médecine d'amont et de précision. Un autre biomarqueur concerne le diagnostic de retard de croissance intra utérin.

La détection des foetus qui naissent petits pour l'âge gestationnel (PAG) dès la grossesse améliore le pronostic fœtal et néonatal mais il n'existe pas à ce jour de bon biomarqueur



de restriction fœtale pendant la grossesse. Le facteur pré-adipocytaire PREF1 aussi appelé Delta-like homologue 1 (DLK1), est un ligand transmembranaire non canonique de la voie Notch. Nous venons de montrer que le taux sanguin maternel de DLK1 est significativement diminué chez les femmes enceintes à 36 semaines de gestation qui donneront naissance à un nouveau-né avec un retard de croissance (Pham et al, soumis).

Mieux comprendre pour mieux soigner

Les équipes de l'IHU-ICAN ont constitué des cohortes de patients atteints de formes rares et extrêmes de maladies du tissu adipeux liées le plus souvent à un mécanisme moléculaire unique qui peut permettre de mieux comprendre la physiopathologie des formes fréquentes et multifactorielles des maladies métaboliques. Ainsi, des anomalies touchant les interactions entre la chromatine et certains facteurs de transcription pourraient être dans les lipodystrophies associées aux mutations lamin A / C, ou le retard de croissance rare du syndrome de Silver-Russell.

La technologie des iPSCs, notamment utilisée sur la plateforme iPS de l'ICAN, permet à partir de cellules somatiques obtenues chez un patient de reprogrammer une cellule souche capable de se différencier ensuite en cellules matures mésenchymateuses et permet une

approche originale pour étudier les conséquences des maladies d'empreinte dans différents tissus. Ainsi, l'équipe développe un modèle d'iPSc provenant de patients présentant un syndrome de Silver-Russell ainsi que ceux présentant le syndrome en miroir avec croissance excessive, le syndrome de Beckwith Wiedemann (BWS). L'intérêt est ensuite de différencier ces iPSc en chondrocytes et en adipocytes.



ACCOMPAGNER LE PASSAGE DE L'ENFANCE À LA VIE ADULTE



Pr P. TOURAINE
Chef du service
d'endocrinologie
et médecine
de la reproduction

Il existe plus de 500 maladies métaboliques et endocriniennes. Il s'agit pour beaucoup de maladies rares (incidences allant de 15 pour 100 000 à moins de 1 pour 1 000 000) avec des tableaux cliniques très divers, mais ayant pour point commun de débuter dans l'enfance et de nécessiter une prise en charge médicale à vie.

Initié en 2017 par le Pr Touraine, chef de service en endocrinologie et médecine de la reproduction, le projet TRANSEND part d'un constat simple, celui du trop grand nombre de patients « perdus de vue » lors de

leur 'transition', c'est-à-dire lors de leur passage en secteur adulte, après une enfance dans le milieu très protecteur de l'hôpital pédiatrique. Les multiples raisons (envie d'avoir une vie normale, lassitude vis-à-vis de leur traitement) qui expliquent ces ruptures de prise en charge trouvent aujourd'hui une réponse avec le programme TRANSEND et son espace non médicalisé dédié, situé au premier étage d'IE3M.

L'ambition de ce programme est d'accompagner et de donner leur autonomie aux jeunes de 15 à 25 ans, porteurs de maladies chroniques et qui démarrent leur suivi en tant qu'adultes dans les services d'endocrinologie, diabétologie et nutrition d'IE3M.

Animé par une coordinatrice de parcours de soins, TRANSEND a

accompagné plus de 630 patients en 4 ans, en recevant plus de 95% d'entre eux pour des entretiens individuels. Dans 30% des cas, un second accueil a été effectué, à la demande du médecin, pendant les périodes d'hospitalisation en hôpital de jour ou de semaine.

Enfin, plus de 300 patients ont pu bénéficier via TRANSEND, d'un rendez-vous chez une diététicienne, un psychologue ou une assistante sociale. Ce programme a récemment fait la démonstration de son efficacité avec plus de 88% de patients en transition régulièrement suivis en secteur adulte (Le Roux et al., 2020).



GESTION DES ÉPISODES AIGUS POUR AMÉLIORER LES PHASES CHRONIQUES

Les maladies cardiométaboliques (CMD) sont souvent révélées par des épisodes aigus de dysfonctionnement des organes. Au-delà d'agir comme des indicateurs pronostiques vitaux, ces épisodes aigus déterminent l'évolution dans le temps de la progression des CMD et de la qualité de vie pendant les phases chroniques.



Pr Alain COMBES
Département médecine intensive
réanimation



Pr Pascal LEPRINCE
Département de chirurgie thoracique
et cardiovasculaire

L'INNOVATION AU SERVICE DES PATIENTS EN GRANDE DÉFAILLANCE CARDIAQUE



Les équipes de l'IHU-ICAN ont profondément transformé le pronostic des épisodes aigus en développant une expertise unique en assistance circulatoire et ventilatoire. Le Pr Alain Combes avec son équipe de réanimation médicale est un des leaders internationaux dans le traitement des défaillances cardio-respiratoires par l'utilisation des techniques d'oxygénation extracorporelle des

membranes (ECMO). Cette équipe a mené un essai clinique international et multicentrique historique EOLIA (Combes NEJM 2018 ; Goligher JAMA 2018) qui a permis de définir l'utilisation de ces techniques d'assistance circulatoire et d'oxygénation extracorporelle dans la prise en charge des patients en grande défaillance cardiaque compliquant la phase aiguë d'un infarctus du myocarde.

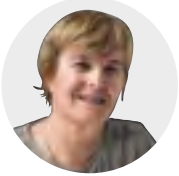
L'équipe développe aussi des projets de recherche translationnelle sur les mécanismes des œdèmes généralisés chez les patients pris en charge en réanimation pour défaillance cardiaque majeure. Ils ont montré qu'il se produit une fuite de la barrière endothéliale des vaisseaux qui entraîne le passage du plasma du compartiment vasculaire vers les tissus. Plusieurs protéines ont été identifiées comme responsables de cette fuite vasculaire, l'une d'elle est, aujourd'hui, la cible d'un essai thérapeutique chez l'homme.

UNE RECHERCHE DE POINTE ET COLLABORATIVE POUR AMÉLIORER LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS EN GRANDE DÉFAILLANCE CARDIAQUE

Le service de chirurgie cardiaque dirigé par le Pr Pascal Leprince est le premier en France en terme d'activité clinique et, notamment, de la prise en charge des défaillances cardiaques terminales, par transplantation cardiaque grâce au développement des techniques d'assistance circulatoire.

En 2019, l'équipe du Pr Pascal Leprince a mis en place le projet CALYPSO de partenariat public privé entre l'IHU-ICAN, le CHRU de Lille et la société CorWave : avec l'aide de la Banque Publique d'investissement (BPI). Ce projet vise à améliorer les systèmes d'assistance cardio circulatoire permanents destinés aux patients en grande défaillance cardiaque. L'idée originale est que ce système de pompe reproduise le caractère pulsatile du flux sanguin comme c'est le cas pour l'écoulement du sang dans l'organisme afin de minimiser l'activation de la coagulation et de la formation des caillots. Il s'agit d'un projet mené depuis le banc d'essai jusqu'au patient et qui nécessite le développement d'un modèle ovin d'assistance mono-ventriculaire gauche pulsatile.

LIPIDES CIRCULANTS D'ORIGINE HÉPATIQUE COMME PRÉDICTEUR DU DIABÈTE DE TYPE 2



Fabienne FOUFELLE
 Chef d'équipe Inserm 1138
 Metabolic diseases, diabetes
 and co-morbidities
 Centre de Recherche des Cordeliers



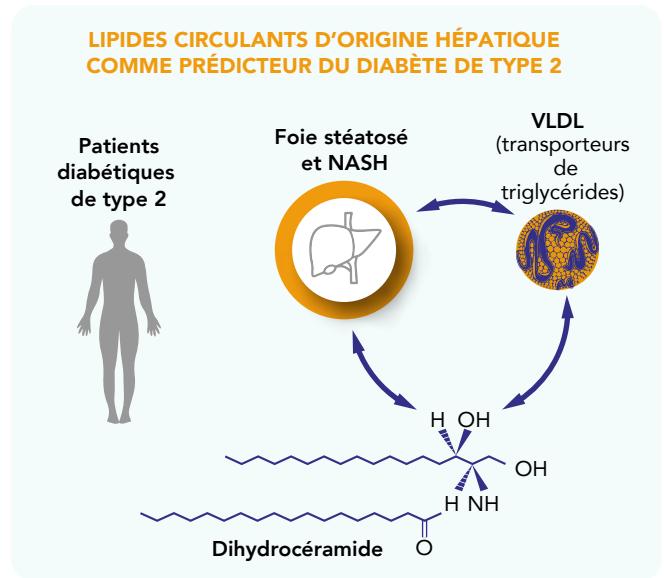
Dr Olivier BOURRON
 Service d'endocrinologie
 et de métabolisme

Les dihydrocéràmides sont des composés lipidiques de la famille des sphingolipides. Il s'agit de constituants majeurs de toutes les cellules, présents notamment dans leurs membranes, et qui interviennent dans de nombreux aspects de la biologie cellulaire comme la prolifération et la survie.

Des études précédentes des équipes de diabétologie cliniques et fondamentales de l'IHU-ICAN avaient montré que les dihydrocéràmides sont parmi les meilleurs prédicteurs de la survenue du diabète de la maturité de type 2, caractérisé par une augmentation des concentrations plasmatiques de ces composés lipidiques, véritable biomarqueur de la maladie.

Maintenant, l'équipe a essayé de comprendre pourquoi les dihydrocéràmides sont associés au risque de diabète. Leurs travaux ont permis de mettre en évidence une corrélation entre le taux sanguin de dihydrocéràmides et des biomarqueurs d'une autre maladie métabolique, la NAFLD : Steatostest et Fatty Liver index (FLI) pour la stéatose hépatique et NASHtest pour la NASH. Plus les marqueurs de stéatose ou de NASH augmentent, plus les concentrations de dihydrocéràmides circulants sont élevées. Ce sont certains transporteurs sanguins de triglycérides synthétisés par le foie, les VLDL, qui sont en jeu. En cas de stéatose hépatique ou de NASH, les patients sécrètent des VLDL enrichies en dihydrocéràmides. Ces

résultats permettent de comprendre l'effet prédictif des DhCer sur la survenue du DT2 puisque les patients avec stéatose présentent un risque accru de DT2 et la surproduction de VLDL est une des caractéristiques de la dyslipidémie diabétique. Il reste à comprendre le rôle de cet enrichissement en DhCer dans la synthèse ou la sécrétion des VLDL.



Carlier Aurélie, Phan Franck, Szpigiel Anais, Hajduch Eric, Salem Joe-Elie, Gautheron Jérémie, Le Goff Wilfried, Guérin Maryse, Lachkar Floriane, Ratziu Vlad, Hartemann Agnès, Ferré Pascal, Foufelle Fabienne*, Bourron Olivier*

*Contributions égales

Dihydroceramides in Triglyceride-Enriched VLDL Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity in Type 2 Diabetes. Cell Rep Med. 2020 Dec 22;1(9):100154.

RÉPARATION DE LA DYSFONCTION DU PANCRÉAS ENDOCRINE CHEZ LA PERSONNE DIABÉTIQUE PAR LA CHIRURGIE BARIATRIQUE



Pr Fabrizio ANDREELLI

Service d'endocrinologie et de
métabolisme INSERM UMRS1269,
Sorbonne Université

Dès les années 1990, il a été prouvé que la chirurgie bariatrique (Roux-en-Y ou RYGBP, technique qui exclut la majeure partie de l'estomac, le duodénum et le jéjunum proximal du circuit alimentaire) pouvait en quelques jours, avant toute perte de poids significative, améliorer voire faire disparaître le Diabète de Type 2 (DT2) avec des effets spécifiques sur la sécrétion d'insuline.

Pour mieux comprendre cette observation, une chirurgie bariatrique mise au point par le Pr Fabrizio ANDREELLI a été réalisée chez des souris Ob/Ob (modèle murin de DT2). De façon intéressante, dans ce modèle, le diabète disparaissait en post-opératoire malgré la persistance de l'obésité grâce à une amélioration significative de la sécrétion d'insuline *in vivo*, une plus grande quantité d'insuline dans les îlots pancréatiques et une amélioration de la fonctionnalité des îlots pancréatiques *in vitro*. Cette restauration de la sécrétion d'insuline dépendait des changements d'expression de 27 microARNs non codants (miRNAs) impliqués dans la régulation de 193 gènes importants pour la fonctionnalité des cellules bêta pancréatiques. Il a ensuite été montré que la guérison du DT2 chez l'homme après chirurgie était corrélée avec l'expression des 4 miRNAs identifiés chez la souris Ob/Ob comme centraux dans la régulation des gènes impliqués dans la réparation des îlots pancréatiques.

Les résultats de cette étude permettent de conclure que la chirurgie bariatrique peut rétablir la sécrétion d'insuline, indépendamment de toute perte de poids, en restaurant des fonctions clés impliquées dans la sécrétion d'insuline grâce à 4 miRNAs fondamentaux identiques chez l'homme et la souris. Cette signature traduit probablement des mécanismes de réparation du pancréas endocrine similaire dans ces deux espèces.

TECHNIQUE DU BYPASS GASTRIQUE CHEZ L'HUMAIN ET CHEZ LA SOURIS



Fig. 1A

Technique du bypass gastrique chez l'humain

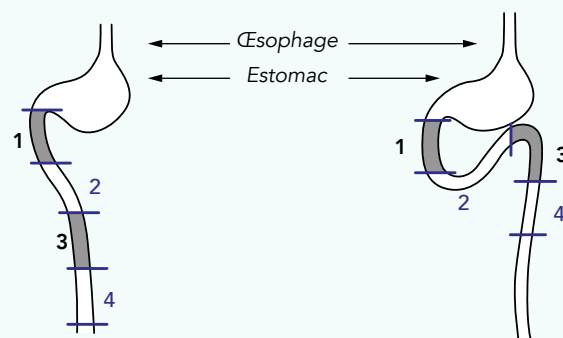


Fig. 1B

Equivalent murin développé par le Pr. Fabrizio Andreelli

Références :

A surrogate of Roux-en-Y gastric bypass (the enterogastro anastomosis surgery) regulates multiple beta-cell pathways during resolution of diabetes in ob/ob mice. Chloé Amouyal, Julien Castel, Claudiane Guay, Amélie Lacombe, Jessica Denom, Stéphanie Migrenne-Li, Christine Rouault, Florian Marquet, Eleni Georgiadou, Theodoros Stylianides, Serge Luquet, Hervé Le Stunff, Raphael Scharfmann, Karine Clément, Guy A. Rutter, Olivier Taboureau, Christophe Magnan, Romano Regazzi, Fabrizio Andreelli. *EbioMedicine* 2020 Jul 30;58:102895. DOI : 10.1016/j.ebiom.2020.102895

DES AVANCÉES MAJEURES DANS LA COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES DES LIPODYSTROPHIES

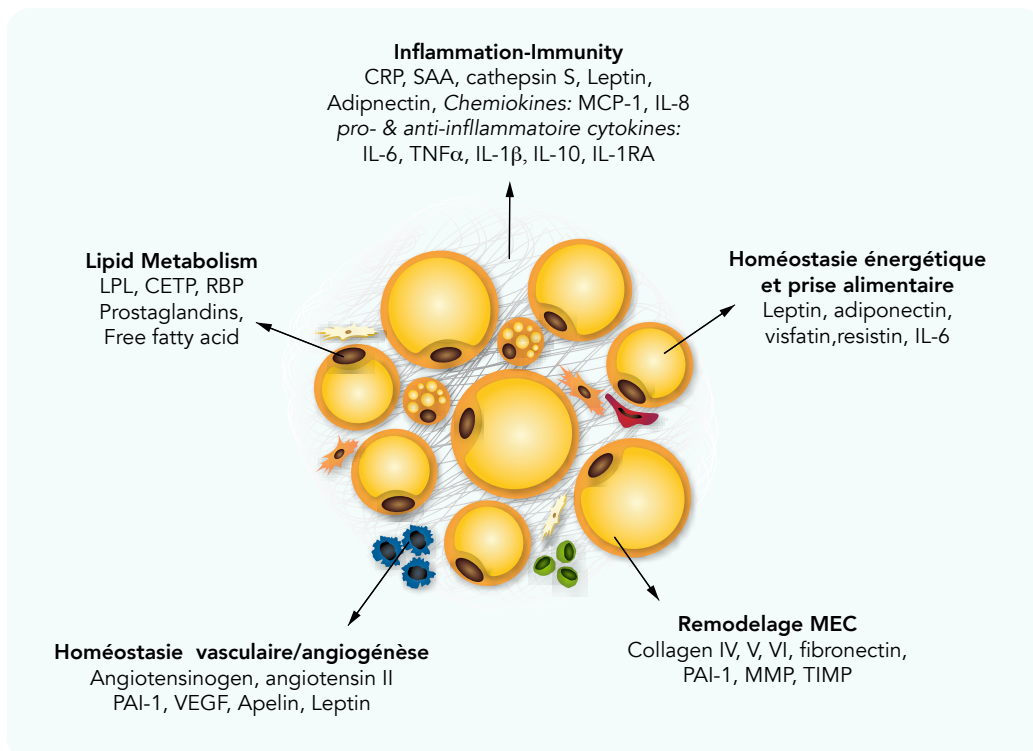


Bruno FÈVE
 Chef d'équipe Inserm UMR_S938
 Lipodystrophies, adaptations métaboliques et hormonales, et vieillissement

L'équipe « Lipodystrophies, adaptations métaboliques et hormonales, et vieillissement » étudie les formes génétiques et acquises des lipodystrophies, en y incluant leurs conséquences sur les adaptations métaboliques systémiques et sur le vieillissement, et leur impact sur la fertilité et les fonctions de reproduction. Nous développons résolument une approche transversale comprenant la physiopathologie moléculaire et cellulaire, le diagnostic génétique, les déterminants cliniques et biologiques qui influencent le pronostic métabolique, endocrinien, et cardio-vasculaire, et l'étude de nouvelles stratégies thérapeutiques qui visent à prévenir ou à traiter les lipodystrophies.

Au cours des 3 dernières années, nous avons notamment :

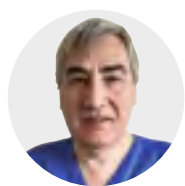
- **identifié de nouvelles entités moléculaires** responsables de formes génétiques de lipodystrophies ou de lipomatoses, en lien étroit avec le Centre de Référence des Maladies Rares PRISIS ;
- **montré pour la première fois le rôle métabolique** délétère sur le tissu adipeux des inhibiteurs d'intégrase, largement employés dans le traitement de l'infection VIH ;
- **documenté le rôle de la signalisation glucocorticoïde** dans l'adaptation du tissu adipeux et du pancréas endocrine en situation de résistance à l'insuline ;
- **caractérisé** le premier modèle spontané du rongeur de syndrome des ovaires polykystiques et son lien étroit avec le phénotype métabolique.



L'IHU-ICAN AU PLUS PRÈS DU QUOTIDIEN DES MALADES POUR SOULAGER LES PATIENTS SOUFFRANT DU PIED DIABÉTIQUE

Les plaies chroniques du pied et l'amputation sont des complications graves du diabète, des épisodes aigus dans la vie des patients. En 2012, le pied diabétique a touché environ 350 000 personnes en France, 15 % des diabétiques et a entraîné 28 000 hospitalisations, ce qui représente 3 milliards d'euros de dépenses annuelles attribuables au diabète.

L'IHU-ICAN met en œuvre plusieurs projets autour du pied diabétique pour améliorer la prise en charge des malades.



Dr Georges HA VAN

Spécialiste en médecine physique et réadaptation
Responsable de l'Unité de podologie en diabétologie
Président du Groupe de Travail « Le pied diabétique »
de la Société Francophone du Diabète

Le projet de chaussures de décharge intelligente

La mise en décharge des plaies du pied diabétique est le traitement le plus urgent car il permet de stopper l'aggravation des plaies. 90% des plaies du pied diabétique sont indolores en raison de la neuropathie diabétique. La mauvaise observance du port de la décharge est principalement due à l'absence de douleur malgré la plaie, comparée aux inconvénients très visibles de la chaussure de décharge : mauvaise tolérance esthétique, gêne occasionnée, limitation de la marche secondaire, chaussure différente côté décharge...

Une nouvelle paire de chaussures de décharge a été mise au point par le Dr Georges Ha Van pour pallier ces inconvénients. En collaboration avec des étudiants Ingénieurs de Sorbonne Université, il améliore cette nouvelle paire de chaussures de décharge grâce à l'installation de capteurs de pression qui rendent la chaussure « intelligente » en vérifiant en permanence son observance, garante de la cicatrisation des plaies plantaires.

Réflexion autour d'un dispositif médical destiné à la prévention des ulcères de pieds chez les patients à risque

Le problème de la récurrence des plaies du pied diabétique est récurrent dans le monde : 40% de récurrence la première année après cicatrisation selon 19 études internationales. Cette cicatrisation des plaies n'est donc qu'une rémission et non une guérison pour les patients.

Un outil de prévention de récurrence des plaies efficace serait un bénéfice important pour améliorer la qualité de vie des patients. Dans cet objectif une semelle connectée capable d'alerter le patient sur la future survenue d'une plaie est en développement en collaboration avec un partenaire industriel travaillant avec le Dr Ha Van.

Étude COVIPIED

Le réseau de cliniciens constitué par le Dr Georges Ha Van a également bénéficié en 2020 du support d'ICAN pour la mise en œuvre d'un projet sur l'impact du 1^{er} confinement lié à l'apparition du coronavirus et de la COVID 19 sur la durée de cicatrisation des plaies de pieds.

Le Dr Georges Ha Van coordonne une étude nationale rétrospective multicentrique de plaies du pied diabétique qui vise à mesurer l'effet du confinement sur le délai de cicatrisation des plaies de pied des patients suivis dans les services hospitaliers. Le principe de l'étude est de comparer l'évolution à 6 mois de plaies du pied diabétique ayant entraîné une consultation entre le 1^{er} février et le 16 mars des années 2019 (année « contrôle ») et 2020 (année pendant laquelle il y a eu un confinement strict du 16 mars au 11 mai 2020).

Cette étude rétrospective porte sur plus de 1 000 patients dans 7 centres français multidisciplinaires de prise en charge du pied diabétique.

Le pied de Charcot ou neuroarthropathie diabétique est une forme rare et particulière de pied diabétique neuropathique.

Le groupe de cliniciens présidé par le Dr Ha Van a permis de cartographier et de réaliser l'état des lieux de la prise en charge nationale du pied de Charcot afin de l'identifier de façon plus précoce et de le traiter de façon plus innovante.

L'accompagnement de l'ICAN ouvre de nombreuses possibilités de structuration et de création de valeur ajoutée grâce aux partenariats dont il facilite la mise en œuvre.

AXE 3

DES NOUVELLES APPROCHES MULTI ORGANES POUR DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS

L'IMAGERIE IRM, UN OUTIL ESSENTIEL DANS CETTE APPROCHE MULTI ORGANES



Pr Alban REDHEUIL

Responsable Imagerie cardiovasculaire et Thoracique ICT de la Pitié-Salpêtrière
Responsable scientifique clinique de la plateforme d'imagerie - IHU ICAN

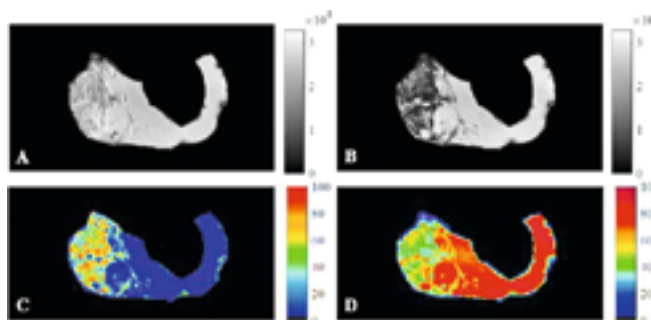


Nadja KACHENOURA

Responsable de l'Équipe d'Imagerie Cardiovasculaire - Laboratoire d'Imagerie Biomédicale ; Responsable scientifique méthodologie de la plateforme d'imagerie - IHU ICAN

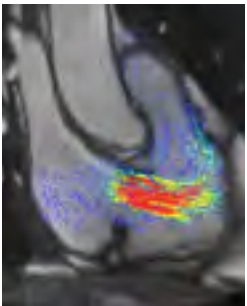
Après plusieurs décennies d'amélioration constante de l'imagerie visant à mieux visualiser l'anatomie et à quantifier la fonction de divers organes, émerge aujourd'hui l'imagerie de caractérisation tissulaire *in vivo* de la perfusion, de la fibrose, de la graisse, de l'inflammation et du métabolisme. La notion nouvelle de « biomarqueur » d'imagerie s'installe aujourd'hui avec force et le phénotypage avancé permis par les techniques telles que l'IRM, le scanner, la scintigraphie, les ultrasons ou l'imagerie optique permettent aujourd'hui d'ouvrir des fenêtres d'exploration inédites chez l'homme dans le champ des maladies cardiométaboliques. L'IHU ICAN, qui s'appuie sur l'expertise en radiologie cardiovasculaire du Pr Alban Redheuil et de l'équipe de recherche de l'INSERM dirigée par Nadja Kachenoura, a fait le choix d'investir significativement sur cet axe avec l'acquisition d'une IRM dédiée à la recherche en imagerie cardiovasculaire chez l'homme. Cet outil, adapté aux études en imagerie de population, permet, couplé aux technologies d'IA, et aux données omiques de développer de nouvelles stratégies diagnostiques, d'évaluation pronostique et de prise en charge personnalisée des patients.

Imagerie tissulaire non invasive pour remplacer la biopsie ?



Les nouvelles techniques de cartographie tissulaire en IRM permettent de détecter et de quantifier de façon *non invasive* et sans risque pour le patient la présence de fibrose interstitielle ou cicatricielle au sein du myocarde mais également de l'œdème présent dans les processus inflammatoires ou ischémiques. La perfusion du myocarde au repos ou sous stress pharmacologique ainsi que la quantité et la qualité de la graisse myocardique et épicaudique peuvent être également analysées. Ces biomarqueurs d'imagerie sont particulièrement intéressants pour caractériser les effets de l'hypertension artérielle, du diabète ou de l'obésité sur le myocarde. Ainsi l'étude ICARD permettra de mettre en lumière l'effet de la dapagliflozine sur la fonction et la composition myocardique dans le cadre de l'insuffisance cardiaque chez des sujets diabétiques ou non. Ces nouveaux biomarqueurs tissulaires permettent également un diagnostic plus précoce et une évaluation plus pertinente de la sévérité de nombreuses cardiomyopathies. La cohorte METACARDIS constituée grâce à l'Europe et l'IHU ICAN, a permis de mettre en place une étude ancillaire : METACARDIS-MRI, pour identifier des signatures myocardiques IRM correspondant à différents stades des maladies cardiométaboliques.

Imagerie fonctionnelle du myocarde : interaction fluide-structure

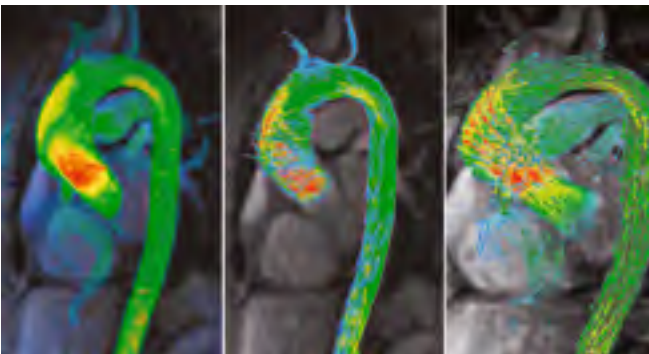


L'oreillette gauche, le ventricule gauche et l'aorte constituent une chaîne de maillons interdépendants sur le plan structurel et fonctionnel. L'équipe ICAN Imagerie a mis en place des outils de traitement d'image pour pouvoir quantifier ce couplage en IRM cardio-vasculaire. Ainsi le lien entre fonction contrac-

tile mesurée *in vivo* en IRM et l'infiltration fibro-graisseuse quantifiée en histologie sur prélèvement chirurgical de l'oreillette a pu être démontré (Huber A., Radiology). Ce type d'approche confrontant l'imagerie multimodale à l'histologie et la biologie du myocarde va se poursuivre dans le cadre d'un projet européen H2020, MAESTRIA.

Âge cardiovasculaire et risque aortique ?

L'équipe ICAN imagerie a développé de nouveaux biomarqueurs de l'âge des artères, un facteur pronostic majeur de mortalité et de survenue des maladies et d'événements cardiovasculaires. En effet, la rigidité aortique mesurée en IRM est corrélée à la mortalité et aux événements cardiovasculaires graves en population générale (Redheuil A. et al. Hypertension, JACC). De même, les mesures 3D de

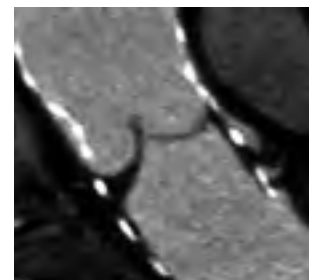


l'aorte s'avèrent supérieures aux mesures 2D pour détecter des altérations précoces de la géométrie aortique (Dietenbeck et al. JMRI). Toutefois ces marqueurs de rigidité ou de géométrie ainsi que les nouveaux indices dérivés du flux sanguin intra-aortique tels que la pression, les forces de cisaillement, et la distribution spatio-temporelle des vortex doivent maintenant être validés dans le contexte de l'anévrisme de l'aorte. C'est l'objectif d'un projet européen EIT Health, qui débutera prochainement, mené avec 5 partenaires européens pour établir la capacité des biomarqueurs multi-paramétriques d'IRM à améliorer la prise de décision thérapeutique et la prise en charge de l'anévrisme de l'aorte.

Cardiologie structurale et interventionnelle et imagerie

Le Core Lab ICAN a réalisé l'analyse en scanner de la plus importante cohorte de sujets post-TAVI (implantation percutanée de valve aortique) dans le cadre de l'étude internationale ATLANTIS menée par le groupe Action (Pr Jean-Philippe Collet, Pr Gilles Montalescot).

L'étude FH-CALC en cours vise à quantifier les composantes de la plaque coronaire chez des sujets présentant une hypercholestérolémie familiale.



IDENTIFIER DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS DES MALADIES MÉTABOLIQUES À L'AIDE D'APPROCHES OMICS



Marie LHOMME
Responsable plateforme lipidomique

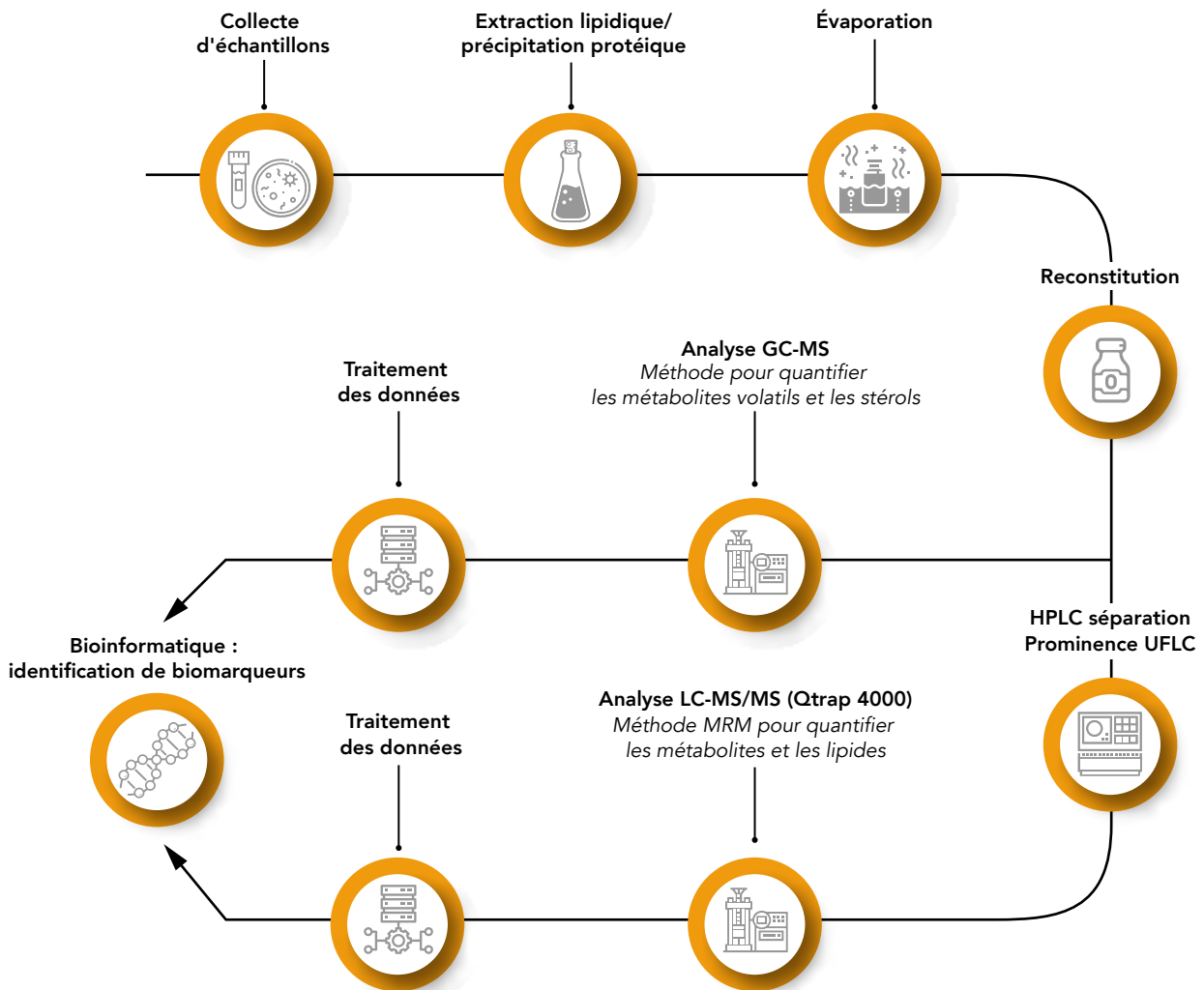


Farid ICHOU
Responsable plateforme métabolomique

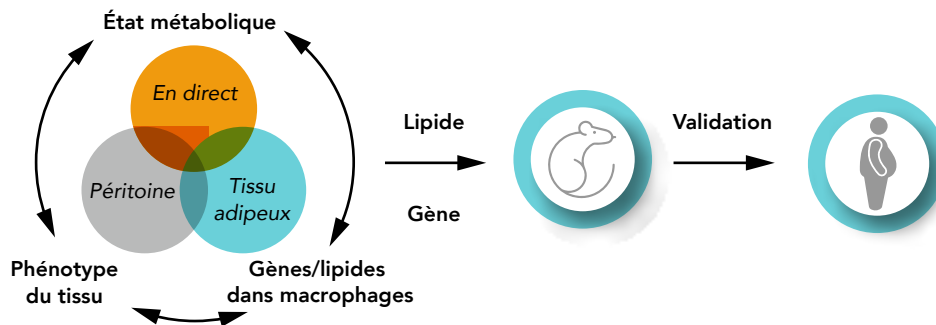
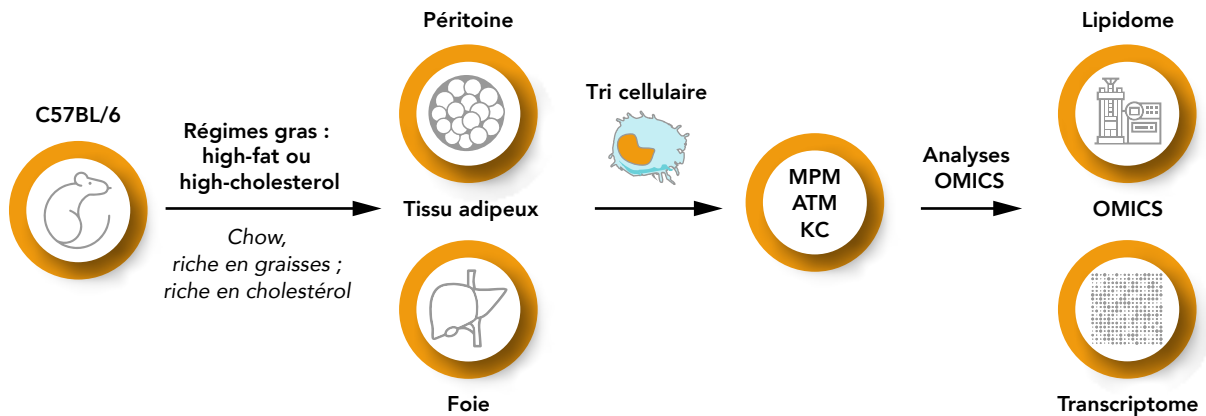
Dans le domaine des Big Data, après la génomique, la protéomique, sont apparues la métabolomique et la lipidomique, c'est-à-dire l'étude de l'ensemble des molécules liées aux métabolismes et à la composition en lipide des organes et du plasma. De nombreux travaux ont montré que cette signature moléculaire change au cours des maladies cardiométaboliques et qu'elle peut être utilisée comme biomarqueur ou cible thérapeutique. L'exemple est le lien entre le profil lipidique du sérum et le risque de la progression de l'athérosclérose des artères.

De nombreux facteurs modifient cette signature métabolique et lipidique comme le sexe, la composition corporelle, l'âge, le mode de vie ce qui rend son étude difficile. L'IHUCAN a développé des approches innovantes holistiques

PROCESSUS ANALYTIQUE MÉTABOLOMIQUE/LIPIDOMIQUE



**PROJET METAMACS :
RÔLE DES MACROPHAGES TISSulaires DANS LES MALADIES MÉTABOLIQUES LIÉES AUX LIPIDES**



qui ont consisté à cribler un large ensemble de molécules, des métabolites très polaires aux lipides très apolaires grâce à la combinaison de la chromatographie (liquide ou gazeuse) couplée à la technologie de spectrométrie de masse (LC-HRMS, LC-MS/MS et GC-MS). Pour l'intégration et l'analyse des données, une méthode d'intégration multi-omique dédiée permettant de discriminer entre différents phénotypes métaboliques, appelée DIABLO a été mise en place.

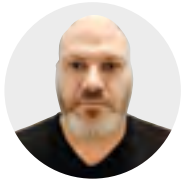
Ainsi, trois types d'études ont été développées : (i) l'analyse métabolomique globale pour la découverte de nouveaux biomarqueurs (LC-HRMS), (ii) le profilage lipidique complexe (LC-MS/MS), (iii) les approches ciblées pour des voies métaboliques spécifiques (LC-MS/MS et GC-MS). Ces méthodes ont été validées dans un grand nombre de matrices biologiques (plasma, tissu, fèces, bactéries, cellules, compartiments intracellulaires...).

Cette méthodologie a été mise au profit du projet intégratif et multidimensionnel MetaMacs. En effet, des données de transcriptomique, métabolomique/lipidomique et de

phénotypage ont été collectées à partir de plusieurs compartiments (tissus du foie, tissus adipeux et péritoine), macrophages résidents et plasma dans des modèles d'obésité et d'athérosclérose.

Cette expertise métabolomique et lipidomique de la plateforme ICANalytics a été appliquée aussi à l'étude du rôle du microbiote dans le développement de l'obésité et le métabolisme du cholestérol. L'équipe a également étudié les changements induits par une restriction calorique dans la sensibilité à l'insuline en utilisant une approche intégrative multi-omique et sur différents compartiments biologiques (Sérum, urine et matière fécale). Maintenant, les équipes de l'IHU-ICAN grâce à ces expertises s'attaquent à la plasticité métabolique et lipidique du codeur et de son rôle joué au cours des cardiopathies associées au diabète ou de la fibrillation atriale.

LES IPS : DES MODÈLES CELLULAIRES TRÈS INNOVANTS



Vincent FONTAINE
Responsable plateforme iPSICAN

La possibilité de développer à partir de cellules adultes, des cellules-souches pluripotentes (inducible Pluripotent Stem cells) c'est-à-dire capables de se différencier en d'autres types de cellules adultes a révolutionné l'étude des mécanismes moléculaires des maladies humaines. Cette approche est particulièrement adaptée aux maladies d'origine génétique. Dans ce cas, les cellules adultes, en particulier les cellules sanguines, sont prélevées sur des donneurs malades porteurs de mutations génétiques.

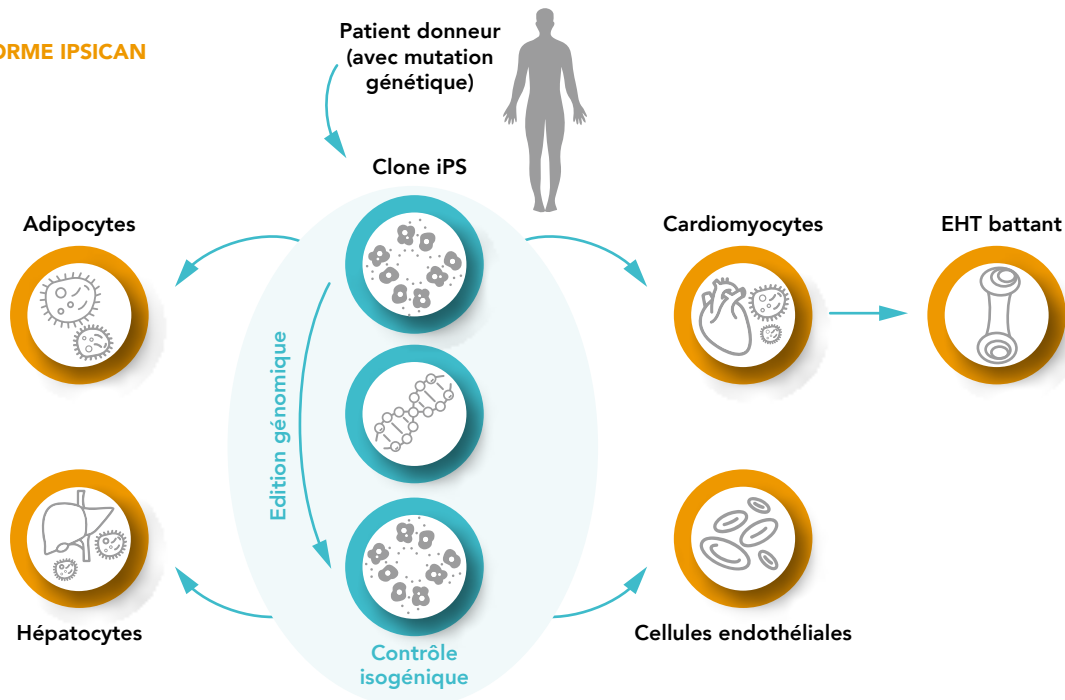
La plateforme iPSICAN s'est spécialisée dans la production et la modification génétique des cellules iPS appelées édition génomique et dans leur différenciation en cellules hautement différenciées comme les cardiomyocytes, les cellules endothéliales, les adipocytes, les hépatocytes et les cellules intestinales. Des pseudo-tissus, appelés

organoïdes, sont générés *in vitro* pour former du muscle cardiaque battant ou des cryptes intestinales. Pour réaliser un organoïde cardiaque, les cardiomyocytes sont inclus dans un mélange hydrogel et de fibrine. Cette organoïde cardiaque va permettre la mise en place d'interactions complexes entre ces cellules et de pouvoir par la suite étudier certains paramètres physiologiques comme le potentiel d'action et le rythme cardiaque.

iPSICAN gère aussi la génération de clones iPS modifiés génétiquement à l'aide de la technologie Crispr/CAS9 qui permet d'insérer des matrices correctrices dans le génome afin de retirer une mutation et ainsi de générer des clones isogéniques ayant le même fond génétique que le clone muté contrôlé.

L'étude clinique appelée « iPS-CARDIOGEN », qui concerne des familles atteintes de cardiomyopathie hypertrophique génotypées, a servi de base pour l'établissement d'une collection de lignées d'iPSc de patients souffrant de cardiomyopathie. En collaboration avec le laboratoire SANOFI, l'ICAN-iPS a établi par édition génomique des lignées contrôles isogéniques, révertées pour une mutation causale du gène codant la myosine cardiaque (MYH7) (Fontaine et coll. Stem Cell report, 2021).

EXPERTISES DE LA PLATEFORME IPSICAN



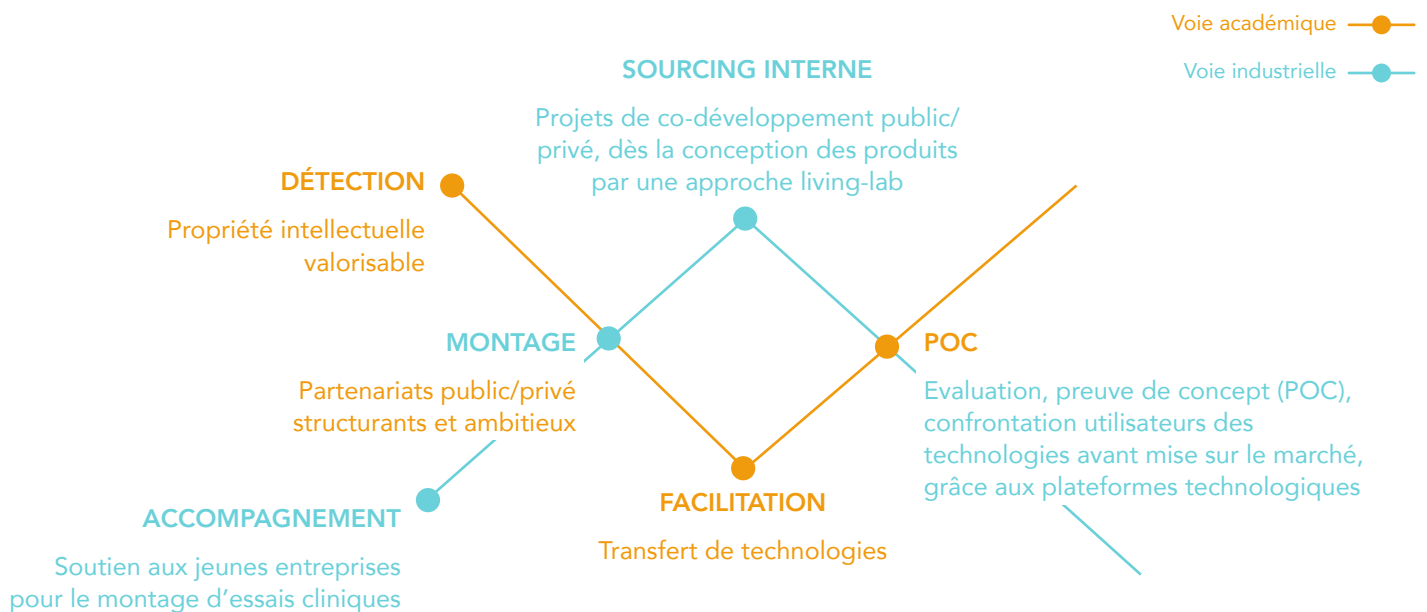
PARTENARIATS





ICAN LE LIEN ENTRE PARTENAIRES ACADÉMIQUES ET PARTENAIRES INDUSTRIELS

Grâce à son approche intégrée, pendant la période 2018-2020, l'IHU-ICAN a mis en place toutes les synergies nécessaires à son projet partenarial qui s'articule autour de l'identification de l'innovation et de la concrétisation des partenariats. L'année 2019 a été marquée par la mise en place d'une approche à 360° des partenariats par l'ICAN, avec une offre modulable selon les besoins. Cette offre plurielle va de la co-innovation à l'accompagnement au développement de produits en adéquation avec les besoins du marché et à son intégration dans des parcours de soins innovants.



SYNERGIES DU SOUTIEN À LA RECHERCHE

L'accélération des partenariats est rendue possible grâce à l'intégration de deux pôles stratégiques de l'IHU-ICAN : le pôle opérations scientifiques et le pôle juridique & valorisation ; l'IHU bénéficie également des expertises de ses fondateurs (Sorbonne Université, INSERM, AP-HP).

IHU-TRACK

L'ICAN a été le premier IHU à mettre en place un fast-track réglementaire avec l'URC (Unité de Recherche Clinique) de la Pitié-Salpêtrière. Coordonné par un chef de projet URC-DRCI, dédié aux projets de sa communauté scientifique, la validation des dossiers réglementaires est ainsi accélérée et les montages sont faits en collaboration entre l'ICAN et l'URC.

GUICHET UNIQUE

L'IHU-ICAN a mis en place « un guichet unique » pour les projets R&D, ouvrant la porte vers l'ensemble des expertises. L'ICAN est devenu un facilitateur d'accès à ses expertises, technologies et à sa communauté interne. Ainsi, l'IHU simplifie les processus contractuels pour les études à promotion académique ou l'utilisation de son plateau d'investigation clinique fait ainsi gagner un temps précieux à tous ses partenaires.



ZOOM SUR LE PARTENARIAT CORWAVE

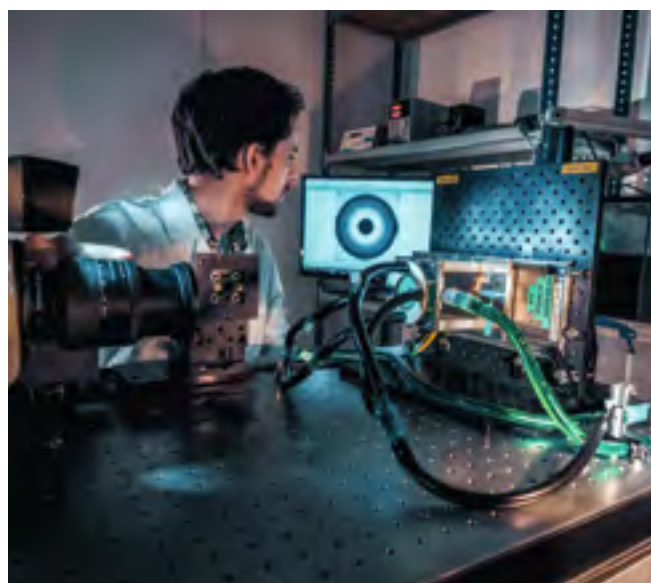
Cette approche à 360° dans la construction des projets est parfaitement illustrée par la construction du programme CALYPSO porté par la société CorWave

CorWave est une société française de haute technologie qui développe des pompes cardiaques implantables innovantes, en utilisant une technologie de rupture : la membrane ondulante. Cette technologie brevetée, inspirée par la nature, est capable de reproduire un pouls et des vitesses d'écoulement du sang similaires à ceux d'un cœur sain, visant ainsi réduire les risques de complications associées aux pompes actuelles.

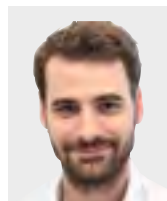
CorWave a donc choisi de s'entourer d'acteurs majeurs dans le domaine cardiaque à l'image de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP, de l'Institut de Cardiométabolisme et de Nutrition (ICAN) ainsi que du CHRU de Lille.

Le programme CALYPSO a pour ambition d'optimiser puis de valider en clinique le dispositif CorWave LVAD développé par CorWave grâce à l'expertise très pointue en cardiologie des professionnels de santé de l'AP-HP et des membres de la communauté de l'IHU-ICAN. Les équipes de l'ICAN apportent dans CALYPSO l'expertise nécessaire à l'analyse de l'inflammation en cytométrie et en chromatographie ainsi que les données produites par les pompes actuelles afin d'étudier l'ensemble des interactions qui peuvent influencer le fonctionnement des pompes implantables et provoquer des effets indésirables.

Le programme CALYPSO doit permettre de valider cette technologie de pointe pour apporter une réponse aux personnes porteuses d'une insuffisance cardiaque qui développent des complications suite à l'implantation de pompes cardiaques. Le consortium CALYPSO a pour vocation de placer ses membres en pôle position dans le domaine du traitement de l'insuffisance cardiaque terminale.



LOUIS DE LILLERS
DIRECTEUR GÉNÉRAL DE CORWAVE



« L'expertise de l'ICAN a été sollicitée dans le cadre du PSPC CALYPSO. Il a un rôle central dans la mise sur pieds d'études cliniques qui doivent nous donner des informations importantes pour optimiser au mieux notre produit avant qu'il soit mis à disposition des patients. L'enjeu est à terme de sauver les patients en insuffisance cardiaque avancée et de leur offrir la vie la plus normale possible »

ZOOM SUR NOTRE PARTENARIAT AVEC SIEMENS HEALTHINEERS

Siemens Healthineers souhaite favoriser l'innovation scientifique et médicale pour soutenir le développement de la médecine de précision et la transformation des parcours de soins.

SIEMENS Healthineers a souhaité collaborer avec les équipes de l'ICAN pour accompagner le développement de la filière d'imagerie cardiovasculaire. En mettant à la disposition des équipes de l'ICAN des ressources humaines et technologiques pendant 5 ans afin de créer des synergies entre leurs expertises.

En particulier, grâce à la technologie du « *Compressed sensing* », SIEMENS Healthineers travaille avec les équipes de l'IHU pour développer de nouvelles séquences d'acquisition d'images plus rapides pour améliorer le confort des patients lors des examens IRM (réduisant le temps passé dans la machine et le nombre d'apnées nécessaires pour acquérir des images cardiaques de bonne qualité ce qui permettra à

plus de patients âgés de bénéficier de ce type d'examens performants.

Les équipes travaillent également sur l'amélioration de modèles de jumeaux digitaux cardiaques utilisés dans la préparation des interventions afin d'améliorer la prise de décision médicale pluridisciplinaire.

L'imagerie médicale occupe une place croissante dans le secteur de la santé. Les progrès des techniques d'imagerie permettent désormais de détecter les maladies plus tôt et plus précisément, pour un traitement plus ciblé, moins invasif et une surveillance étroite de la réponse thérapeutique. Pour aller plus loin, l'ICAN a fait le choix d'investir significativement dans ce domaine avec l'acquisition d'une IRM à la pointe de la technologie entièrement dédiée à la recherche en imagerie sur l'homme. Ce choix ambitieux permet de donner un coup d'accélérateur à la recherche en imagerie cardiométabolique. L'un des



grands défis de l'imagerie cardiaque est d'obtenir des images de qualité d'un organe en mouvement constant.

L'association avec SIEMENS Healthineers est un atout supplémentaire pour développer des travaux innovants en imagerie cardiométabolique au bénéfice des patients.



AGNÈS MALGOUYRES,
RESPONSABLE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE, SIEMENS HEALTHINEERS FRANCE



Siemens Healthineers a été choisi par l'IHU-ICAN pour équiper sa plateforme «ICAN Imaging Core Lab» avec l'IRM Magnetom SOLA, opérationnel depuis le début de l'année 2020.

Au-delà de l'installation de ce système, l'IHU-ICAN et Siemens Healthineers souhaitent établir ensemble un véritable partenariat clinico-scientifique. Basé sur la complémentarité de l'expertise médicale de l'IHU-ICAN et de la compétence technologique de Siemens Healthineers, ce partenariat s'est concrétisé en 2020 au travers de deux candidatures couronnées de succès à deux appels à projets européens : EIT Health et Horizon 2020.

Le premier projet, CMRAI (EIT HEALTH) est dédié aux pathologies de l'aorte, qui sont aujourd'hui sous-diagnostiquées, pour lequel Siemens Healthineers va développer des techniques d'acquisition de données IRM ultra-rapides.

Le second projet, MAESTRIA (Horizon 2020), vise à construire et à valider la première plateforme numérique de diagnostic intégrative pour la cardiomyopathie auriculaire. Il impliquera la construction et la mise au point par Siemens Healthineers du jumeau numérique (*Digital Twin*) des oreillettes cardiaques. Ces travaux feront suite aux développements d'ores et déjà opérationnels de jumeau numérique des ventricules.

Siemens Healthineers est fier de travailler aux côtés du Pr Stéphane Hatem et du Pr Alban Redheuil dans un contexte aussi innovant et prometteur. Ce partenariat illustre également la volonté de Siemens Healthineers de préparer dès aujourd'hui la santé de demain.

Example of LDL, HDL and coronary heart disease (CHD) risk

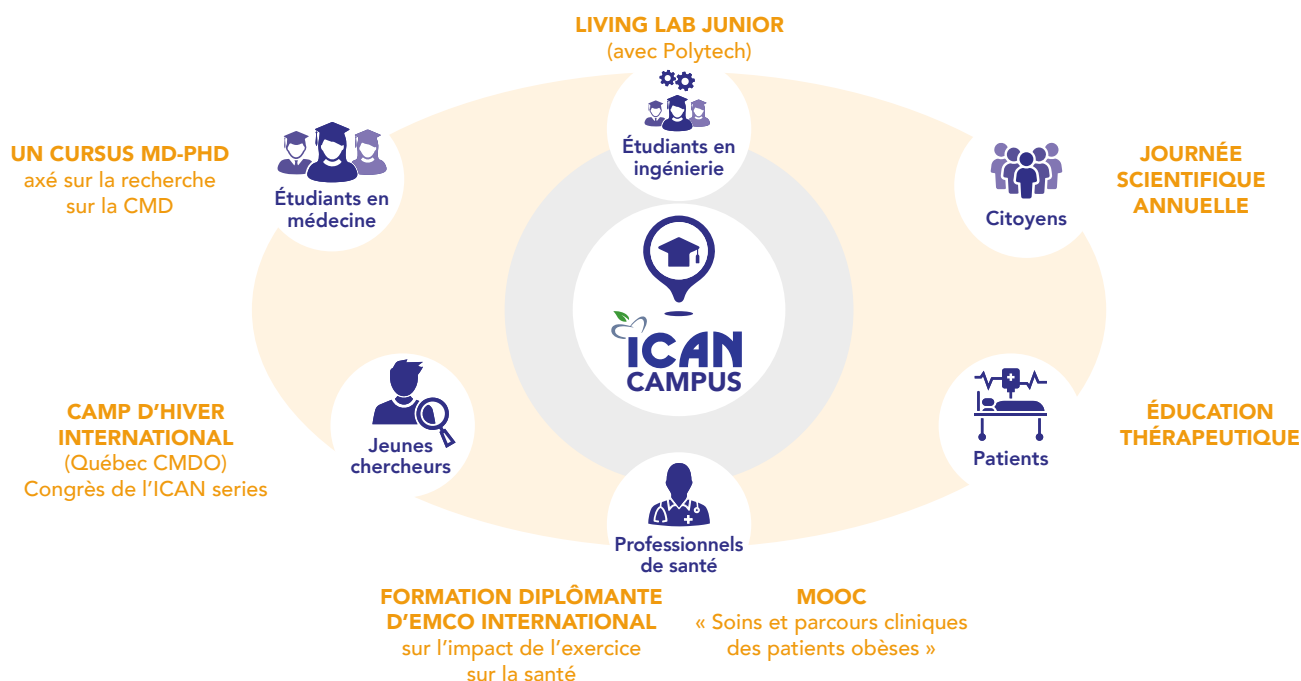
FORMATION



ICAN CAMPUS

Le partage des connaissances auprès de la communauté scientifique et médicale mais également auprès du grand public fait partie intégrante des missions de l'IHU-ICAN. Une meilleure compréhension des maladies cardiométaboliques et les progrès réalisés dans les traitements de ces maladies rendent indispensable de diffuser rapidement cette nouvelle expertise en santé pour améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie. En effet, le décloisonnement des disciplines et les progrès technologiques obligent à repenser l'organisation de l'offre de soins pour les patients atteints de maladies cardiométaboliques et de graves troubles de la nutrition.

L'IHU-ICAN met en place des outils très pratiques pour transmettre la connaissance scientifique et médicale et favoriser les collaborations partenariales.



MOOC

Le Dr Judith Aron et le Pr Jean-Michel Oppert ont créé en 2018 le premier MOOC (*Massive Open Online Course* ou cours ouverts en ligne et massivement accessibles) consacré à la prise en charge de la personne obèse. Il s'adresse particulièrement aux médecins et aux personnels de santé qui prennent en charge ces patients (kinésithérapeutes, diététiciens, chirurgiens, infirmières à domicile, mais aussi gynécologues par exemple), aussi bien en formation initiale que continue.

Ces messages clés présentés sous forme de vignettes de quelques minutes, sont délivrés aux apprenants, qui se

retrouvent ensuite pour discuter entre eux et avec le médecin en charge de répondre à leurs questions en rapport avec le cours.

Ce dispositif a pour objectif d'accompagner les professionnels de santé dans la prise en charge de leurs patients obèses et les effets attendus sont bien au rendez-vous puisque parmi les utilisateurs du MOOC :

- 60% confirment avoir appris des choses
- 30% ont changé leur regard sur l'obésité
- 10% souhaiteraient aller plus loin dans les connaissances

LIVING LAB JUNIOR

L'ICAN intervient auprès des étudiants ingénieurs de POLYTECH Sorbonne et du Master 1 SESI dans le cadre de leur projet de stage de second semestre dont l'objectif est de proposer des réponses aux défis médicaux rencontrés par les cliniciens de la communauté de l'ICAN dans leur pratique quotidienne. Ce travail collaboratif met l'expertise scientifique et clinique de l'ICAN et l'expertise des étudiants ingénieurs au service du patient afin d'améliorer leur qualité de vie. Ces projets, rythmés par le calendrier scolaire, sont très stimulants pour les étudiants qui travaillent sur des dispositifs très concrets qui vont peut-être changer la vie des patients.



2018/2019

• Une chaussure de décharge à l'étude

Un prototype de chaussure de décharge intelligente à destination de patients souffrant de plaies de pieds, une complication grave du diabète, a été conçu par les étudiants de Polytech. L'objectif d'un tel projet est d'améliorer les dispositifs médicaux actuels en permettant de manière discrète de signifier au patient qu'il exerce une pression sur sa plaie. En effet, le Dr Georges Ha Van, praticien expert du pied diabétique exerçant dans le service de diabétologie du Pr Hartemann en est sûr, la cause de ces plaies est mécanique, et c'est donc une observance rigoureuse de la suppression des appuis qui permet la guérison. Or, ces patients ne sentent pas la douleur de ces plaies à cause de la neuropathie dont ils souffrent également. En conséquence, ils ne sont pas alertés de la dégradation de leurs plaies ce qui entraîne parfois des situations dramatiques allant jusqu'à l'amputation du patient. Trouver de nouveaux dispositifs de prise en charge du pied diabétique est un enjeu important pour améliorer significativement la qualité de vie des malades.

• Détection de la somnolence diurne

La somnolence diurne est un symptôme important et méconnu d'une apnée du sommeil, pathologie fréquente chez les personnes en surpoids. Les apnées du sommeil sont très coûteuses à diagnostiquer car elles nécessitent souvent une nuit d'hospitalisation (ou le prêt d'un appareillage complexe) pour être identifiées de manière

formelle. L'interrogatoire clinique permettant d'identifier le risque chez les patients pourrait donc se compléter d'un dispositif capable d'objectiver les somnolences diurnes dont les patients n'ont pas toujours conscience, malgré leur caractère dangereux, notamment au volant. Le travail sur la somnolence diurne se poursuit entre les chercheurs de Sorbonne Université, les cliniciens du département « respiration, réanimation, réhabilitation, sommeil » (R3S) et les endocrinologues de la communauté ICAN.

En 2019/2020

• La détection de crampes musculaires chez les patients sous statines

La douleur dans les jambes est une cause habituelle d'arrêt d'un traitement hypocholestérolémiant par statine, un des piliers de la prise en charge de l'athérosclérose des artères, alors que ces douleurs ne sont pas toujours attribuables au traitement. Les équipes de l'IHU-ICAN et les étudiants de POLYTECH ont travaillé ensemble autour d'un prototype de dispositif innovant, portable, non invasif, et capable de détecter la crampe musculaire et/ou la contraction douloureuse chez les patients rapportant des douleurs musculaires. Il s'inscrit dans le contexte des solutions de la télémédecine basées sur l'évaluation intelligente de grandes quantités de données récoltées par des capteurs exploités et analysées par des méthodes de l'intelligence artificielle (IA).

ICAN LE RÉSEAU CMDO



L'ICAN a établi depuis 2014 de forts liens avec le Réseau québécois de recherche sur la santé cardiométabolique, le diabète et l'obésité (CMDO) avec l'objectif de créer un partenariat stratégique et durable entre la France et le Québec sur la formation à la recherche dans le domaine de la santé cardiométabolique, diabète et obésité. Ce programme transatlantique permet chaque année de faire travailler ensemble des jeunes professionnels de la recherche venant de l'IHU-ICAN et l'ensemble des universités du Québec en sol canadien.

Ces rencontres inter-universitaires stimulent la collaboration entre les laboratoires transatlantiques. Les rencontres lors des congrès scientifiques (ICAN series et réunions scientifiques de CMDO) augmentent le rayonnement et la portée des travaux de tous et stimulent les collaborations.



CAMP d'hiver

Le camp d'hiver, qui se déroule chaque année en février, en dehors de la période de la crise sanitaire, est l'occasion d'une semaine de formation intensive en ateliers interactifs avec des conférenciers de renommée internationale.

Grâce aux précieux moments de convivialité qu'il offre, le camp d'hiver est un espace privilégié pour le réseautage, qui ouvre aux participants de nouvelles opportunités postdoctorales outre-Atlantique dans le domaine de la recherche fondamentale, clinique et épidémiologique dans le domaine de la santé cardiométabolique.



PR ANDRÉ CARPENTIER

DIRECTEUR DU RÉSEAU CMDO

LUCIEN JUNIOR BERGERON, PHD

DIRECTEUR ADJOINT DU RÉSEAU CMDO



Depuis 2014, la communauté du CMDO a le privilège d'accueillir la relève scientifique de la France (ICAN) lors d'un échange étudiants qui va bien au-delà du transfert de connaissances. Durant les activités entourant le camp d'hiver, une activité phare de notre réseau, des amitiés sont créées, menant pour certains à des collaborations scientifiques soutenues et ayant un effet levier incroyable pour la recherche du CMDO à l'international. Cette semaine francophone québécoise est souvent une étape marquante pour nos campeurs, qu'ils soient de la France ou du Québec, combinant une expérience culturelle à une immersion scientifique multidisciplinaire de premier plan. Longue vie à cet échange étudiant au bénéfice de la recherche internationale au CMDO.

INFORMATIONS SUR LE RÉSEAU CMDO : lucien.junior.bergeron@rrcmdo.ca



THE MEETING OF LEADERS
IN RESEARCH EXCELLENCE
& YOUNG TALENTS
IN CARDIOMETABOLISM
AND NUTRITION

VIE DE L'ICAN

ÉVÉNEMENTIEL

LES TEMPS FORTS

ICAN SERIES

Un congrès international unique

L'IHU-ICAN organise chaque année l'unique congrès international dédié aux maladies cardiométaboliques et à la nutrition. C'est grâce à ses interventions de qualité que cet événement est devenu incontournable dans le paysage de la recherche.

En 2019, la sixième édition des ICAN Series a été consacrée aux « interfaces des maladies cardiométaboliques : définition de nouveaux paradigmes ». ICAN Series a permis de rassembler des conférenciers de renom et mondialement reconnus dans la recherche fondamentale

et clinique et des jeunes chercheurs dans un lieu splendide : « Le Palais de la Porte Dorée ».

Cette série de conférences a commencé il y a seulement six ans et c'est grâce à des universitaires dévoués qu'elle est devenue rapidement une institution dans le domaine des troubles cardiométaboliques et liés à la nutrition. Les présentations étaient à la fois fascinantes et engageantes, elles ont suscité des discussions intéressantes entre nos groupes de recherche et les participants à la conférence.



Présentation de poster des jeunes chercheurs.



Remise des prix jeunes chercheurs.



Présentation de Xavier Prieur maître de conférence Université de Nantes.



TABLE RONDE

La recherche académique et industrielle face aux nouveaux enjeux

l'IHU-ICAN en partenariat avec Medice, a organisé un symposium avec les principaux leaders d'opinion académiques et industriels.

Ce symposium avait pour but de déterminer si les récentes découvertes pouvaient être exploitées et de créer de nouvelles interactions pour aider les principaux industriels à identifier la prochaine vague de solutions innovantes et pertinentes contre les maladies cardiométaboliques.

Organisé autour d'une table ronde, les leaders industriels tels que Servier, AstraZeneca, Siemens et Sanofi ont pu échanger avec les plus grands spécialistes du cardiométabolisme.

Fort de plus de 150 auditeurs, cet événement a été une vraie réussite pour l'ensemble des intervenants et des participants, et a permis d'amorcer de prometteurs partenariats.



LA PARISIENNE

Chaque année, l'IHU-ICAN fait partie des 300 entreprises qui participent à la course La Parisienne.

C'est l'occasion pour les participants de passer de supers moments entre pique-nique de préparation à l'événement et jour de course.

Une occasion unique pour se rencontrer et échanger dans une ambiance mêlant sport, santé et fête.

COV ICAN

LA PREMIÈRE CAMPAGNE DE COLLECTE DE FONDS DE L'IHU-ICAN

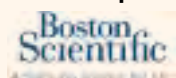
Pour accélérer les innovations issues de la recherche au bénéfice des personnes atteintes de maladies cardiométaboliques, l'IHU-ICAN souhaitait faire appel à la générosité du public pour développer ses ressources privées. C'est désormais chose faite ! La crise de la COVID-19 a finalement accéléré le processus. L'IHU-ICAN a lancé sa première campagne de collecte de fonds en août 2020 pour financer des programmes de recherche innovants contre la COVID-19.

En effet, les personnes atteintes de maladies de longue durée (diabète, obésité, maladies cardiovasculaires ...) présentent un risque accru de développer des formes graves de la COVID-19. Les équipes de médecins et de chercheurs de l'ICAN se sont donc mobilisées pour lancer très rapidement des programmes de recherche afin de mieux comprendre les interactions entre la COVID-19 et les maladies du cardiométabolisme. Cette campagne a permis de commencer à faire connaître l'IHU-ICAN comme un acteur de la collecte de fonds auprès du public.

Les dons collectés contribuent au financement du projet COVID_CT mené par le Pr Alban Redheuil. Ce projet vise à mieux comprendre les facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et à réduire le nombre de décès grâce à l'analyse de données collectées en imagerie et à l'utilisation de l'intelligence artificielle pour créer des algorithmes prédictifs.

L'ICAN remercie ses mécènes historiques pour leur soutien essentiel à la recherche menée par les équipes de l'institut

 **BIOTRONIK**
excellence for life

 **Boston Scientific**
Advancing science for life™

 **Medtronic**

RESSOURCES **HUMAINES** ET BILAN **FINANCIER**



ICAN

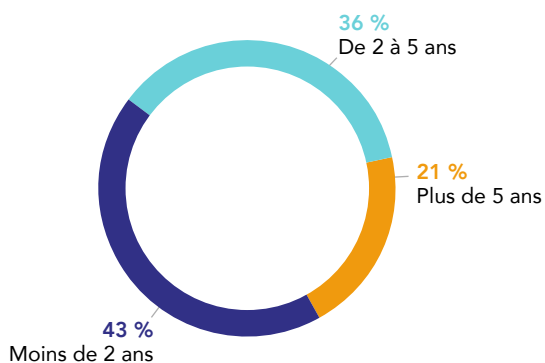
RESSOURCES HUMAINES 2020

44
SALARIÉS
ICAN

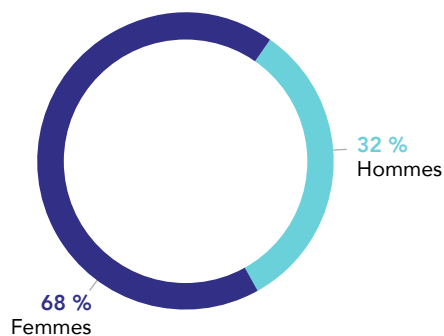
68%
DE FEMMES

32%
D'HOMMES

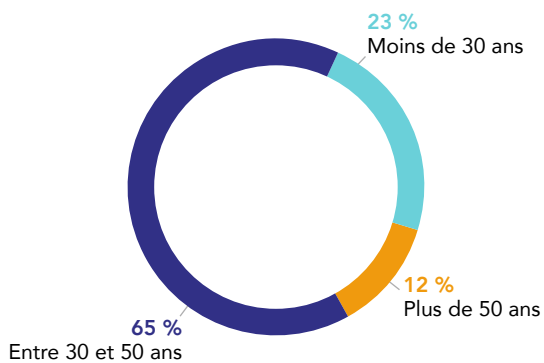
EFFECTIFS PAR
TRANCHE D'ANCIENNETÉ



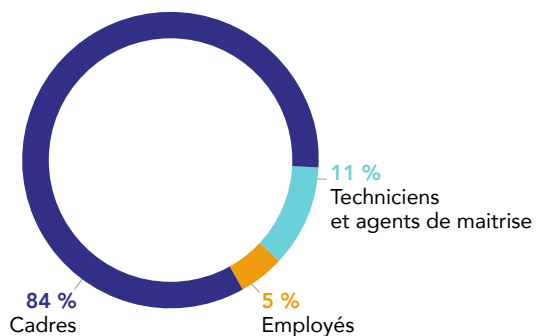
RÉPARTITION
DES EMBAUCHES PAR STATUT ET GENRE



EFFECTIFS PAR TRANCHE D'ÂGE



EMBAUCHES PAR STATUT





Face à l'enjeu de définir un modèle économique visant l'autonomie financière plus rapidement que les autres IHU, une profonde réflexion a été engagée depuis 2 ans sur le cœur des missions de l'IHU. Ceci a permis de dégager une orientation claire pour l'avenir : l'ICAN doit continuer le recentrage sur sa plus-value en tant que carrefour d'accès, mutualisé et fluide, à l'offre scientifique de sa communauté de médecins et de chercheurs pour les acteurs du tissu économique. C'est dans ce contexte qu'évolue notre politique de gestion financière. Les collaborations industrielles, européennes et internationales sont développées et le volume de prestations des plateformes de biologie de l'ICAN se densifie.

Stéphanie Lapous

Responsable administrative et financière

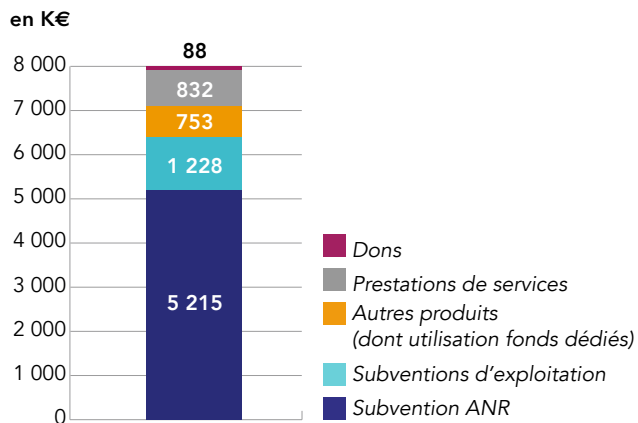


COMPTES DE RÉSULTAT 2018 - 2020

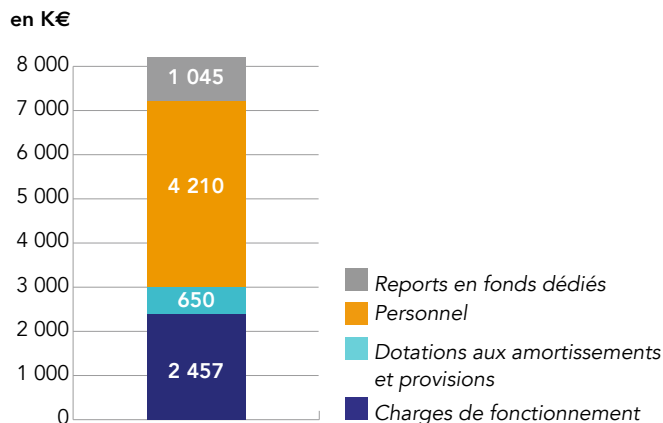
COMPTE DE RÉSULTATS EN K€	2018	2019	2020
Prestations de services	831 063	1 501 479	1 363 462
Subventions d'exploitation	1 228 273	703 593	869 880
Dons	88 000	71 000	99 858
Subvention ANR	5 215 288	2 083 062	4 640 211
Autres produits (dont utilisation fonds dédiés)	753 420	975 319	976 486
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION	8 116 044	5 334 453	7 949 897
Charges de fonctionnement	(2 457 080)	(2 093 480)	(1 605 475)
Dotations aux amortissements et provisions	(650 289)	(539 330)	(672 472)
Personnel	(4 210 264)	(4 224 996)	(2 989 132)
Reports en fonds dédiés	(1 045 362)	(766 320)	(2 628 900)
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	(8 362 995)	(7 624 126)	(7 895 979)
RÉSULTAT D'EXPLOITATION	(246 951)	(2 289 673)	53 918
Résultat financier	59 843	25 028	5 497
Produits financiers	59 843	25 675	5 497
Charges financières	-	(647)	-
Résultat courant avant impôts	(187 108)	(2 264 645)	59 415
Produits exceptionnels	3 204 870	41 436	196 940
Charges exceptionnelles	(523 452)	(212 836)	(1 500)
Résultat exceptionnel	2 681 418	(171 400)	195 440
TOTAUX			
TOTAL DES PRODUITS	11 380 757	5 401 564	8 152 334
TOTAL DES CHARGES	(8 886 447)	(7 837 609)	(7 897 479)
RÉSULTAT NET	2 494 310	(2 436 045)	254 856

Il est important de noter que l'exercice 2018 s'est clôturé par un résultat très excédentaire de 2,5 M €. Ce résultat est obtenu grâce à un produit exceptionnel de 2,7 M € dû à une régularisation comptable. Une modification du règlement financier de l'ANR a fait passer les frais de gestion comptabilisés pour l'IHU de 4 à 8%. Ce produit exceptionnel est compensé sur l'exercice 2019 par une déclaration moindre des coûts éligibles à l'ANR, conduisant à un résultat négatif sur cet exercice.

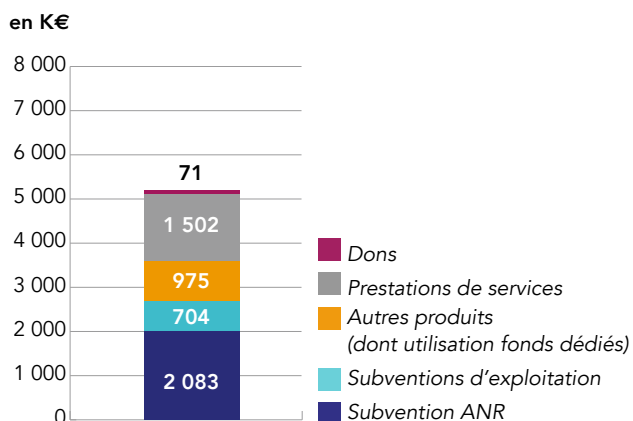
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION 2018
8 116 K€



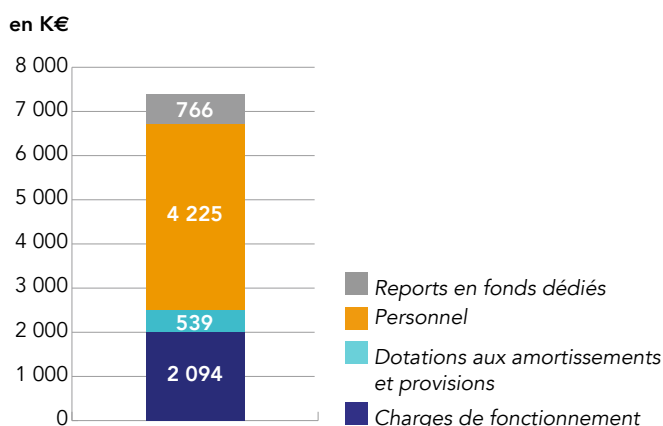
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION 2018
8 362 K€



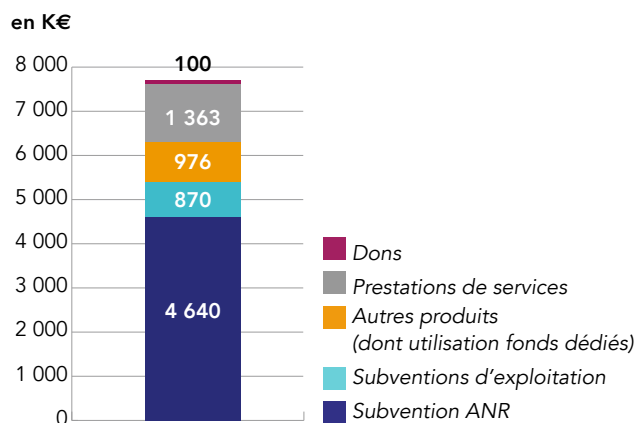
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION 2019
5 335 K€



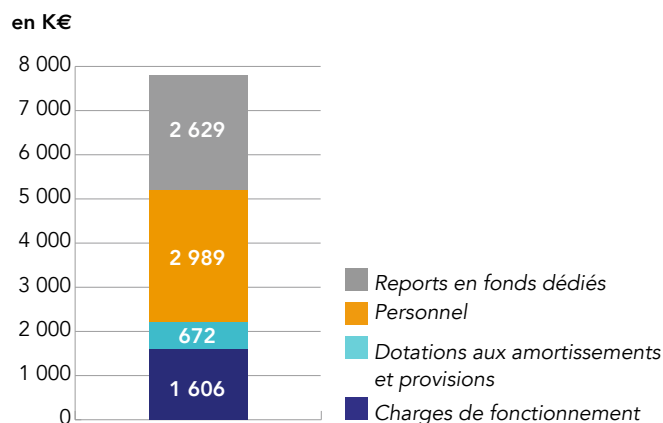
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION 2019
7 624 K€



TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION 2020
7 949 K€

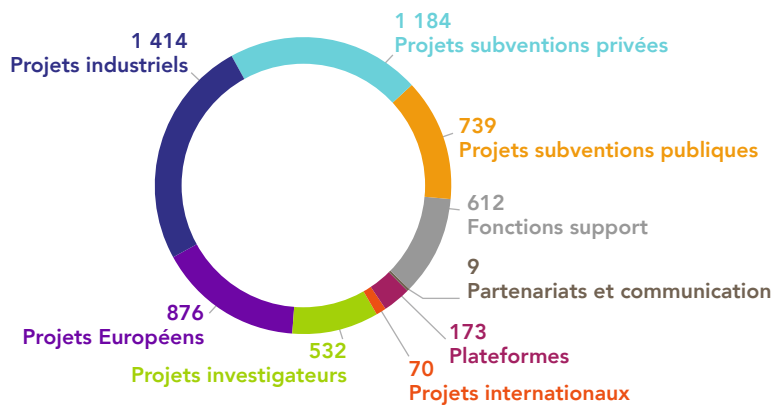


TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION 2020
7 896 K€



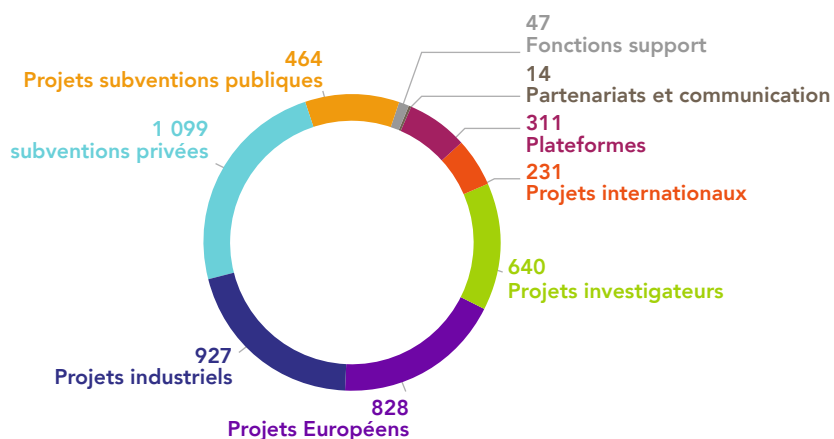
RESSOURCES PAR TYPE DE PROJET 2018

5 609 K€



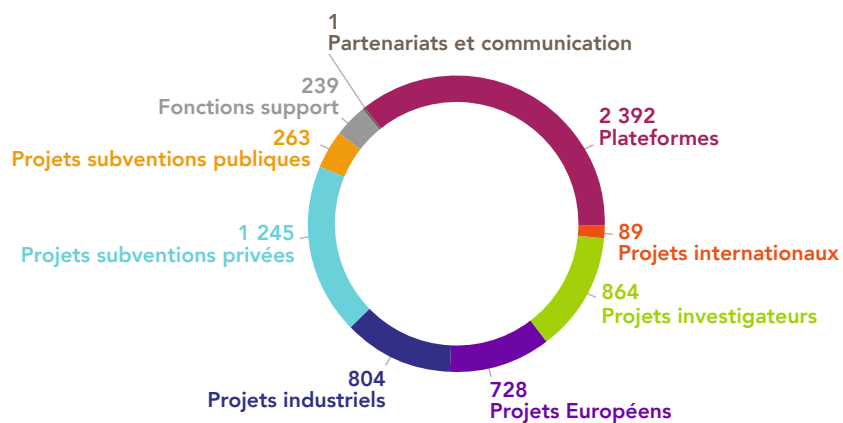
RESSOURCES PAR TYPE DE PROJET 2019

4 561 K€



RESSOURCES PAR TYPE DE PROJET 2020

6 625 K€





ANNEXE
PUBLICATIONS
MAJEURES

PUBLICATIONS MAJEURES 2018 - RAPPORT ANR

1. Lemoine S, Kemgang A, Ben Belkacem K, Straube M, Jegou S, Corpechot C; Saint-Antoine IBD Network, Chazouillères O, Housset C, Sokol H. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019 Apr 19
2. Pais R, Redheuil A, Cluzel P, Ratzu V, Giral P. Relationship Among Fatty Liver, Specific and Multiple-Site Atherosclerosis, and 10-Year Framingham Score. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1453-1463
3. Dalle H, Garcia M, Antoine B, Boehm V, Do TTH, Buyse M, Ledent T, Lamazière A, Magnan C, Postic C, Denis RG, Luquet S, Fève B, Moldes M. Adipocyte Glucocorticoid Receptor Deficiency Promotes Adipose Tissue Expandability and Improves the Metabolic Profile Under Corticosterone Exposure. *Diabetes*. 2019 Feb;68(2):305-317
4. Aron-Wisniewsky J, Prifti E, Belda E, Ichou F, Kayser BD, Dao MC, Verger EO, Hedjazi L, Bouillot JL, Chevallier JM, Pons N, Le Chatelier E, Levenez F, Ehrlich SD, Dore J, Zucker JD, Clément K. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut*. 2019 Jan;68(1):70-82
5. Guerin M, Silvain J, Gall J, Darabi M, Berthet M, Frisdal E, Hauguel-Moreau M, Zeitouni M, Kerneis M, Lattuca B, Brugier D, Collet JP, Lesnik P, Montalescot G. Association of Serum Cholesterol Efflux Capacity With Mortality in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 25;72(25):3259-3269
6. Bandet CL, Mahfouz R, Véret J, Sotiropoulos A, Poirier M, Giussani P, Campana M, Philippe E, Blachnio-Zabielska A, Ballaire R, Le Liepvre X, Bourron O, Berkeš D, Górski J, Ferré P, Le Stunff H, Fougère F, Hajduch E. Ceramide Transporter CERT Is Involved in Muscle Insulin Signaling Defects Under Lipotoxic Conditions. *Diabetes*. 2018 Jul;67(7):1258-1271
7. Salem JE, Waintraub X, Courtillot C, Shaffer CM, Gandjbakhch E, Maupain C, Moslehi JJ, Badilini F, Haroche J, Gougis P, Fressart V, Glazer AM, Hidden-Lucet F, Touraine P, Lebrun-Vignes B, Roden DM, Bachelot A, Funck-Brentano C. Hypogonadism as a Reversible Cause of Torsades de Pointes in Men. *Circulation*. 2018 Jul 3;138(1):110-113
8. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975
9. Charron P, Elliott PM, Gimeno JR, Caforio ALP, Kaski JP, Tavazzi L, Tendera M, Maupain C, Laroche C, Rubis P, Jurcut R, Calò L, Heliö TM, Sinagra G, Zdravkovic M, Kavaliuniene A, Felix SB, Grzybowski J, Losi MA, Asselbergs FW, García-Pinilla JM, Salazar-Mendiguchia J, Mizia-Stec K, Maggioni AP; EORP Cardiomyopathy Registry Investigators. The Cardiomyopathy Registry of the EURObservational Research Programme of the European Society of Cardiology: baseline data and contemporary management of adult patients with cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2018 May 21;39(20):1784-1793
10. Huber AT, Lamy J, Rahhal A, Evin M, Atassi F, Defrance C, Lebreton G, Clément K, Berthet M, Isnard R, Leprince P, Cluzel P, Hatem SN, Kachenoura N, Redheuil A. Cardiac MR Strain: A Noninvasive Biomarker of Fibrofatty Remodeling of the Left Atrial Myocardium. *Radiology*. 2018 Jan;286(1):83-92

PUBLICATIONS MAJEURES 2019 - RAPPORT ANR

1. Vieira-Silva S et al., Statin Therapy Is Associated With Lower Prevalence of Gut Microbiota Dysbiosis, *Nature*, 2020, 581 (7808) p310-315 - PMID: 32433607
2. Suffee N et al., Reactivation of the Epicardium at the Origin of Myocardial Fibro-Fatty Infiltration During the Atrial Cardiomyopathy, *Circulation Research*, 2020, 126 (10), p1330-1342 - PMID: 32175811
3. Lattuca B et al., Antithrombotic Therapy for Patients With Left Ventricular Mural Thrombus, *Journal of the American College of Cardiology*, 2020, 75 (14), p1676-1685 - PMID: 32273033
4. Feng M et al., Free Cholesterol Transfer to High-Density Lipoprotein (HDL) Upon Triglyceride Lipolysis Underlies the U-shape Relationship Between HDL-cholesterol and Cardiovascular Disease, *European Journal of Preventive Cardiology*, 2019, 2047487319894114, online ahead of print - PMID: 30125370
5. Pais R et al., Relationship Among Fatty Liver, Specific and Multiple-Site Atherosclerosis, and 10-Year Framingham Score, *Hepatology*, 2019, 69 (4), p1453-1463 - PMID: 30125370
6. Thuillot M et al., External Validation of Risk Factors for Malignant Ventricular Arrhythmias in Lamin A/C Mutation Carriers, *European Journal of Heart Failure*, 2019, 21 (2), p253-254 - PMID: 30623531
7. Kayser BD et al., Elevated Serum Ceramides Are Linked With Obesity-Associated Gut Dysbiosis and Impaired Glucose Metabolism, *Metabolomics*, 2019, 15 (11), 140 - PMID: 31605240
8. Prifti E et al., Interpretable and Accurate Prediction Models for Metagenomics Data, *Gigascience*, 2020, 9 (3) g1aa010 - PMID: 32150601
9. Huber AT et al., Comparison of MR T1 and T2 Mapping Parameters to Characterize Myocardial and Skeletal Muscle Involvement in Systemic Idiopathic Inflammatory Myopathy (IIM), *European Radiology*, 2019, 29 (10), p5139-5147 - PMID: 30847587
10. Bellicha A et al., Increasing Physical Activity in Adult Women With Prader-Willi Syndrome: A Transferability Study, *Journal of Applied Research Intellectual Disabilities*, 2020, 33 (2), p258-267 - PMID: 31578803

PUBLICATIONS MAJEURES 2020 - RAPPORT ANR

1. Majdi A, Aoudjehane L, Ratzu V, Islam T, Afonso MB, Conti F, Mestiri T, Lagouge M, Fougelle F, Ballenghien F, Ledent T, Moldes M, Cadoret A, Fouassier L, Delaunay JL, Aït-Slimane T, Courtois G, Fève B, Scatton O, Prip-Buus C, Rodrigues CMP, Housset C, Gautheron J. Inhibition of receptor-interacting protein kinase 1 improves experimental non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2020 Apr;72(4):627.PMID:31760070
2. Bréchet N, Hajage D, Kimmoun A, Demiselle J, Agerstrand C, Montero S, Schmidt M, Luyt CE, Lebreton G, Hékimian G, Flecher E, Zogheib E, Levy B, Slutsky AS, Brodie D, Asfar P, Combes A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to rescue sepsis-induced cardiogenic shock: a retrospective, multicentre, international cohort study. *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):545. PMID:32828186
3. Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, Nielsen T, Aron-Wisnewsky J, Chakaroun R, Forslund SK, Assmann K, Valles-Colomer M, Nguyen TTD, Proost S, Pifti E, Tremaroli V, Pons N, Le Chatelier E, Andreelli F, Bastard JP, Coelho LP, Galleron N, Hansen TH, Hulot JS, Lewinter C, Pedersen HK, Quinquis B, Rouault C, Roume H, Salem JE, Søndertoft NB, Touch S; MetaCardis Consortium, Dumas ME, Ehrlich SD, Galan P, Gøtze JP, Hansen T, Holst JJ, Køber L, Letunic I, Nielsen J, Oppert JM, Stumvoll M, Vestergaard H, Zucker JD, Bork P, Pedersen O, Bäckhed F, Clément K, Raes J. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature.* 2020 May;581(7808):310.PMID:32433607.
4. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, Cabrejo L, Cha JK, Ducrocq G, Giroud M, Guidoux C, Hobeau C, Kim YJ, Lapergue B, Lavallée PC, Lee BC, Lee KB, Leys D, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Pico F, Samson Y, Sibon I, Steg PG, Sung SM, Touboul PJ, Touzé E, Varenne O, Vicaute É, Yelles N, Bruckert E; A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *Treat Stroke to Target Investigators. NEnglJMed.* 2020 Jan 2;382(1):9. PMID:31738483
5. Carlier A, Phan F, Szpigel A, Hajduch E, Salem JE, Gautheron J, Le Goff W, Guérin M, Lachkar F, Ratzu V, Hartemann A, Ferré P, Fougelle F*, Bourron O. Dihydroceramides in TG-Enriched VLDL Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity in Type 2 Diabetes. *Cell Rep Med.* 2020 Dec 22;1(9):100154.PMID:33377125
6. Suffee N, Moore-Morris T, Jagla B, Mougnot N, Dilanian G, Berthet M, Proukhnitzky J, Le Prince P, Tregouet DA, Pucéat M, Hatem SN. Reactivation of the Epicardium at the Origin of Myocardial Fibro-Fatty Infiltration During the Atrial Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2020 May 8;126(10):1330.PMID:32175811
7. Silvain J, Kerneis M, Zeitouni M, Lattuca B, Galier S, Brugier D, Mertens E, Procopi N, Suc G, Salloum T, Frisdal E, Le Goff W, Collet JP, Vicaute E, Lesnik P, Montalescot G, Guerin. IL-1 β and Risk of Premature Death in Patients With Myocardial Infarction. *M. J Am Coll Cardiol.* 2020 Oct 13;76(15):1763.PMID:32861811
8. Mosbah H, Vatier C, Boccara F, Jéru I, Lascols O, Vantighem MC, Fève B, Donadille B, Sarrazin E, Benabbou S, Inamo J, Ederhy S, Cohen A, Neraud B, Richard P, Picard F, Christin-Maitre S, Redheuil A, Wahbi K, Vigouroux C. Looking at New Unexpected Disease Targets in LMNA-Linked Lipodystrophies in the Light of Complex Cardiovascular Phenotypes: Implications for Clinical Practice. *Cells.* 2020 Mar 20;9(3):765.PMID:32245113

9. Barilla S, Liang N, Mileti E, Ballaire R, Lhomme M, Ponnaiah M, Lemoine S, Soprani A, Gautier JF, Amri EZ, Le Goff W, Venteclef N, Treuter E. Loss of G protein pathway suppressor 2 in human adipocytes triggers lipid remodeling by upregulating ATP binding cassette subfamily G member 1. *Mol Metab.* 2020 Dec;42:101066.PMID:32798719
10. Govaere O, Cockell S, Tiniakos D, Queen R, Younes R, Vacca M, Alexander L, Ravaioli F, Palmer J, Petta S, Boursier J, Rosso C, Johnson K, Wonders K, Day CP, Ekstedt M, Orešič M, Darlay R, Cordell HJ, Marra F, Vidal-Puig A, Bedossa P, Schattenberg JM, Clément K, Allison M, Bugianesi E, Ratziu V, Daly AK, Anstee QM. Transcriptomic profiling across the NAFLD spectrum reveals gene signatures for steatohepatitis and fibrosis. *Sci Transl Med.* 2020 Dec 2;12(572):eaba4448. PMID:33268509

Responsable de la publication : Pr Stéphane Hatem

Rédaction : IHU ICAN

Conception : t̄cgraphite

Impression : DBPrint

Crédits Photos : IHU-ICAN, Siemens Healthineers France, CorWave SA, CMDO, Dybopixel, FMSSUS, kasto/Fotolia, endostock, Win Nondakowit, Gorodenkoff Productions OU, Ulf, Martine A Eisenlohr/stock.adobe.com.

Suivez l'IHU-ICAN sur les réseaux sociaux

 @IHUICAN

 @ICAN_Institute

 IHU ICAN



Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
47-83, boulevard de l'Hôpital - 75013 Paris
Pavillon Claude Bernard
communication@ican-institute.org

