

Rapport d'activité 2021



IHU
Ican

Fondation pour l'Innovation
en Cardiométabolisme
et Nutrition



SOMMAIRE



PORTRAIT DE L'IHU ICAN

Regards croisés
Chiffres clés
Écosystème de l'IHU
Les maladies métaboliques
Les quatres piliers de l'IHU ICAN
Les équipes de recherche
Les équipes cliniques
La gouvernance

LES FAITS MARQUANTS

Kick off MAESTRIA
Nouveau Conseil Scientifique
Adhésion à French Health Care
Renouvellement du Directeur Général
Nouvelle identité graphique
Amorçage de la politique de mécénat

DES PLATEFORMES DE RECHERCHE ET D'INVESTIGATION CLINIQUE

ICAN Clinical Investigation
ICAN Imaging
ICAN BioCollection
ICAN I/O
ICAN Omics
ICAN BioCell

DES AXES SCIENTIFIQUES INNOVANTS

Imagerie Cardiométabolique
Nouvelles interfaces
Maladies Rares
COVID-19 et maladies métaboliques

DES PROJETS PHARES ET STRUCTURANTS

Imagerie cardiovasculaire
Cardiologie
Rythmologie
Foie métabolique
Maladies rares

P53

P54

P60

P62

P66

P71

P4

P6

P11

P12

P13

P14

P18

P19

P20

DES PARTENARIATS POUR ACCÉLÉRER L'INNOVATION

P73

FORMER AU CARDIOMÉTABOLISME

P77

Living Lab Junior

P78

MASTER CEC

P79

Camp d'hiver CMDO

P79

BILAN SOCIAL ET FINANCIER

P80

Bilan social

P81

Bilan financier

P82

PUBLICATIONS

P84

P23

P24

P25

P25

P26

P27

P28

P29

P30

P34

P36

P37

P38

P40

P43

P44

P47

P51

P52





Portrait de l'IHU ICAN





REGARDS CROISÉS



Stéphane Hatem
Directeur Général



Stéphane BARRITAULT
Secrétaire général

Quel bilan feriez-vous de l'année 2021 pour l'IHU ICAN ?

STÉPHANE HATEM L'année 2021 a été charnière pour l'IHU ICAN. Le lancement de projets européens majeurs : MAESTRIA, CRMAI qui s'appuient sur l'ensemble des savoir-faire et de l'expertise de l'IHU ICAN, l'ont engagé dans les axes stratégiques des Big data, de l'IA, de l'imagerie, du

dialogue entre les organes et les nouveaux parcours de soins. L'IHU est aujourd'hui centré autour de projets scientifiques transversaux qui mobilisent les équipes que ce soit sur les aspects opérationnels ou scientifiques.

La période compliquée de l'IHU est derrière nous. En 2021, notre nouveau secrétaire général, Stéphane Barritault a achevé la refonte de la gouvernance de l'IHU, renforcé les liens

avec nos fondateurs et mis en place la nouvelle trajectoire financière. Sous son impulsion, l'ICAN est devenu un partenaire actif de l'alliance IHU France qui regroupe 6 des IHUs. Cette alliance vise à donner aux IHUs toute leur place dans le plan investissements d'avenir et « France 2030 » pour le volet santé.

En 2021, l'IHU s'est structuré autour de 3 piliers : une communauté soudée,

des projets structurants de recherche translationnelle et un positionnement solide dans l'écosystème des maladies cardiovasculaires et métaboliques. Fort de tout ce travail accompli, c'est sereinement que nous préparons l'évaluation des IHUs de la première vague annoncée pour 2023. En 2022, nous poursuivons le travail de structuration de l'IHU et le maillage avec nos fondateurs avec comme objectif la maturation de nouveaux projets d'envergure, de partenariats internationaux et de nouveaux parcours de soins.

STÉPHANE BARRITAULT Un travail de fond, moins visible mais néanmoins très important, a été réalisé pour fluidifier les circuits internes et apporter plus de transparence dans la gestion financière de l'IHU afin d'établir un suivi analytique très précis des projets. Cet aspect était absolument indispensable avec la multiplication des projets de grande envergure portés par les équipes de l'IHU.

Quels ont été les défis pour l'IHU ICAN en cette période de crise sanitaire prolongée en 2021 pour les équipes médicales et les équipes scientifiques ?

STÉPHANE HATEM Le premier grand défi est lié au fait que bon nombre des membres actifs de l'IHU, investigateurs cliniciens, ont été absorbés par la prise en charge des patients covid avec une réorientation des



LE LANCEMENT DE PROJETS EUROPÉENS MAJEURS QUI S'APPUIENT SUR L'ENSEMBLE DES SAVOIR-FAIRE ET DE L'EXPERTISE DE L'IHU ICAN.

Stéphane Hatem



activités hospitalières. Leur moins grande disponibilité a eu un impact sur la vie de l'IHU. Le deuxième défi a été d'accompagner nos cliniciens et chercheurs dans ce contexte si particulier. Pour cela nous avons participé au dépôt de projets scientifiques pour faire progresser la compréhension de la pathogénie de l'infection SARS-COV-2 et améliorer la prise en charge des patients notamment ceux souffrant de maladies cardio métaboliques, diabète, obésité, plus à risque de développer des formes graves de Covid-19. L'expertise de nos équipes en imagerie a été déterminante pour mener ces actions.

STÉPHANE BARRITAULT Comme toutes les institutions et organismes, il a fallu se réorganiser à tous les niveaux avec le recours quasi-systématique au télétravail

et l'organisation à distance des réunions. Mais finalement l'impact a été assez limité car l'ensemble des personnels est resté très mobilisé et la vie de l'IHU s'est poursuivie. La crise sanitaire a eu des effets de déstabilisation car comme partout il y a une culture de l'urgence et de l'instantanée qui s'est renforcée et en même temps nous avons été confrontés à des retards sur le lancement de certains projets de recherche hors projets Covid-19. Le grand défi a été de restabiliser le processus et l'organisation face à cette nouvelle donne. Il y a eu une mobilisation absolument importante et formidable de l'ensemble des équipes de l'IHU qui ont su poursuivre avec détermination leur engagement dans les projets et activités avec parfois peu de visibilité.



**L'ENSEMBLE
DES PERSONNELS
EST RESTÉ
TRÈS MOBILISÉ."**

Stéphane Barrिताult

L'IHU ICAN se place parmi les meilleurs centres de recherche sur le cardiométabolisme, quels sont ses principaux atouts ?

STÉPHANE HATEM Le premier atout est sans contexte sa communauté d'experts dans différents domaines qui permet de répondre aux défis de ces maladies qui sont des maladies multidisciplinaires, multi-approches et qui demandent une prise en charge tout au long de la vie. Elles ne peuvent pas se résumer à une spécialité ou à une ou deux questions scientifiques. L'IHU



L'IHU POSSÈDE AUJOURD'HUI UNE CHAÎNE D'EXPERTISES ET DE SAVOIR-FAIRE POUR LE MONTAGE DE PROJETS SCIENTIFIQUES, DE LA CONCEPTION DU PROJET À LA MISE EN PLACE D'ÉTUDE EN PASSANT PAR LE RÉGLEMENTAIRE ET LA RECHERCHE DE FINANCEMENT."

Stéphane Hatem

ICAN est un facilitateur et un accélérateur de ces interactions entre les équipes et les disciplines et a permis le montage de projets scientifiques et de parcours de soins interdisciplinaires.

Le second atout est la mise à disposition de cohortes de patients. Un immense travail a été réalisé durant ces 10 premières années d'existence pour structurer des cohortes et registres de patients atteints de maladies métaboliques, depuis les aspects réglementaires jusqu'à

la valorisation. Ce capital extrêmement précieux est ouvert à l'ensemble de notre communauté de cliniciens et de chercheurs. C'est aussi grâce aux cohortes que l'IHU a été à l'initiative et à la réalisation de projets novateurs académiques ou industriels. Un autre atout, nos plateformes de recherche et nos plateaux techniques qui offrent des expertises uniques en imagerie IRM chez l'homme, métabolique et lipidomique, reprogrammation des cellules somatiques et organoïdes accessibles au monde académique et industriel. Notre plateau d'imagerie ICAN Imaging entièrement dédié à la recherche cardiovasculaire sur l'homme est unique

en France. Notre plateforme OMICS lipidomiques et métabolomiques est également de tout premier plan pour les projets de recherche en cardiométabolisme. En 2021, nous avons créé la plateforme I/O pour l'analyse et l'intégration de données multi-omiques et cliniques, pour répondre aux besoins croissants des chercheurs. Mais probablement que l'atout majeur très spécifique de l'IHU ICAN est d'être aujourd'hui une chaîne d'expertises et de savoir-faire pour le montage de projets scientifiques, de la conception du projet à la mise en place d'études en passant par le réglementaire et la recherche de financement. Cette chaîne permet une vraie coordination et un vrai pilotage des projets qui s'avèrent être déterminants pour l'utilisation des données de santé et d'intelligence artificielle, la nouvelle frontière de la recherche biomédicale translationnelle. Nos succès récents notamment, projets européens partenariats public/privé, valident totalement cette stratégie.

STÉPHANE BARRITAUT À mon arrivée en avril 2021, un des premiers atouts que j'ai remarqué est la place pivot de l'ICAN dans le paysage de la recherche sur le cardiométabolisme. La capacité de l'IHU à maîtriser des projets complexes portant sur l'ensemble des étapes de la recherche clinique et fondamentale française et à obtenir des financements en fait un atout pour sa communauté scientifique. L'IHU ICAN, avec une recherche d'excellence ancrée autour d'une thématique précise à l'image de ce qui se fait dans les meilleurs centres de recherche mondiaux, peut clairement être identifié parmi les acteurs qui comptent dans le domaine cardiométabolique. Cette visibilité et cette cohérence sont des atouts pour notre communauté, pour monter des projets public/privé et un atout sur lequel les fondateurs peuvent également s'appuyer. Le second atout que je voudrais mettre en avant est la grande capacité de l'IHU à pouvoir accompagner les projets de la

communauté, de les rendre plus audacieux et parfois de pouvoir réaliser des projets qui n'auraient pas pu se structurer sans l'accompagnement des équipes de l'ICAN sur les aspects réglementaires, financiers, structurels.

Notre taille et notre façon de fonctionner nous permettent d'être réactifs et agiles pour répondre aux impératifs des besoins des investigateurs et des fondateurs. Ce rôle moteur d'accélération est une des raisons d'être de l'IHU.

Quels sont les prochains grands projets et défis de l'IHU ICAN ?

STÉPHANE HATEM Nous allons amplifier les nouvelles orientations stratégiques engagées dès 2020 : génération et utilisation des données de santé notamment celles générées par l'imagerie et les approches Omics.

Deux projets phares sont à noter: le premier atlas de référence d'imagerie en cardiométabolisme en France et le développement de jumeaux numériques en santé. Le premier projet sera mené avec notre partenaire et fondateur, l'INSERM. Il s'agit de constituer le premier atlas de référence en imagerie cardiovasculaire en population saine qui va inclure une population

jeune, à partir de 20 ans, ce qui est tout à fait exceptionnel. Une première phase pilote sera entièrement menée à l'IHU et sur le site de la Pitié Salpêtrière puis une deuxième phase permettra l'extension de l'atlas au niveau national.

Le second défi à relever, c'est de participer au développement de la santé numérique en France notamment au travers des technologies des jumeaux numériques pour mieux prédire les processus physiopathologiques qui aboutissent aux



IL S'AGIT DE CONSTITUER LE PREMIER ATLAS DE RÉFÉRENCE EN IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE EN POPULATION SAINE."

Stéphane Hatem



maladies cardiométaboliques et pour une médecine de précision et d'amont. Ce projet est piloté par Dassault Systèmes et y participent 5 autres IHUs. Le projet ambitieux engagé en 2021 de mise en place de la première plateforme numérique d'aide au diagnostic de la fibrillation atriale (H2O2O MAESTRIA) va totalement se déployer. Tout ce travail de l'IHU ICAN doit contribuer à faire émerger une vraie filière sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques en France sur laquelle pourront s'appuyer tout un tissu d'industriels, de biotech, d'entreprises du numérique et de la santé. Et comme tous les autres IHUs de la première vague, l'ICAN va être réévalué en 2023 avec un enjeu pour tous qui est l'affectation de financements structurels. Il s'agit d'ouvrir un nouvel horizon pour franchir une nouvelle étape dans le développement des projets scientifiques des IHUs. Cette évaluation arrive pour l'ICAN au moment où nous avons fini de consolider notre trajectoire scientifique, notre gouvernance et notre efficience. L'ensemble des facteurs permettant le développement de l'IHU est désormais réuni et totalement déployé. Le renouvellement du label IHU va beaucoup mobiliser les équipes mais il faudra également rester mobilisé au quotidien pour mener les projets scientifiques et cliniques.

STÉPHANE BARRITAUT Pour accomplir tous ces projets et relever le défi que représente la lutte contre les maladies du cardiométabolisme, il faudra s'assurer que les ressources soient suffisantes pour répondre aux ambitions fixées. Il s'agit là d'un enjeu crucial pour dérouler le projet scientifique de l'IHU et concrétiser les projets dans un avenir proche. Un deuxième défi est de structurer au sein de l'IHU une démarche qualité visant à améliorer encore nos process et la façon dont nous pouvons répondre aux projets portés par la communauté. Le troisième défi que je vois, est le maintien d'une trajectoire financière viable, pérenne pour assurer le développement des

innovations. L'IHU a mis en place en 2021 une stratégie de mécénat pour contribuer au financement de ses innovations. Le mécénat doit devenir une ressource à part entière du financement des projets dans les prochaines années. La question du renouvellement de l'IHU et de l'obtention de financements

structurels guidera la trajectoire financière de l'IHU et la façon dont les futurs projets pourront être réalisés. Un autre défi majeur à relever pour les équipes est de rendre les maladies métaboliques visibles. Le concept de maladies du cardiométabolisme (MCM) est encore peu lisible du grand public. Pourtant les MCM sont la première cause de maladies chroniques et responsables de tant de décès en France. Pour lutter contre les MCM (diabète, obésité, MCV et NASH), il faut développer de nouvelles approches pluridisciplinaires et globales. C'est pour mieux communiquer et être plus visible sur ces sujets de santé publique que l'IHU ICAN a décidé en 2021 de changer d'identité visuelle. Il est primordial de faire émerger les MCM auprès du grand public. Communiquer sur les interactions entre le diabète et l'obésité ou entre le diabète et les maladies cardiovasculaires (MCV) ou les MCV et la NASH permettra une prise de conscience sur la gravité de ces maladies et l'importance de la recherche pour comprendre les mécanismes d'apparition et de progression et améliorer la prise en charge des patients. Encore une fois l'ICAN est ici totalement dans son rôle de sensibilisation pour mieux prévenir les MCM. Travailler sur la visibilité des maladies métaboliques c'est travailler sur la prévention primaire et secondaire de la première cause de maladies chroniques en France.



POUR LUTTER CONTRE LES MCM (DIABÈTE, OBÉSITÉ, MCV ET NASH) IL FAUT DÉVELOPPER DE NOUVELLES APPROCHES PLURIDISCIPLINAIRES ET GLOBALES.

Stéphane Barritault

CHIFFRES CLÉS 2021

6 millions d'euros
de budget

53 collaborateurs

**RECHERCHE
FONDAMENTALE
ET APPLIQUÉE**

221 chercheurs

**11 équipes
de recherche**

7 plateformes
de recherche scientifique de pointe

**5765 publications
scientifiques**
dont 169 avec un impact factor > à 10

30 brevets
en portefeuille

**SOINS ET
RECHERCHE
CLINIQUE**

168 médecins

12 équipes cliniques

**1 Plateau
d'Investigation
Clinique**

spécialisé en cardiométabolisme
et nutrition

**1 Plateau d'Imagerie
cardiométabolique**

(IRM et Core Lab) dédié à la recherche
clinique

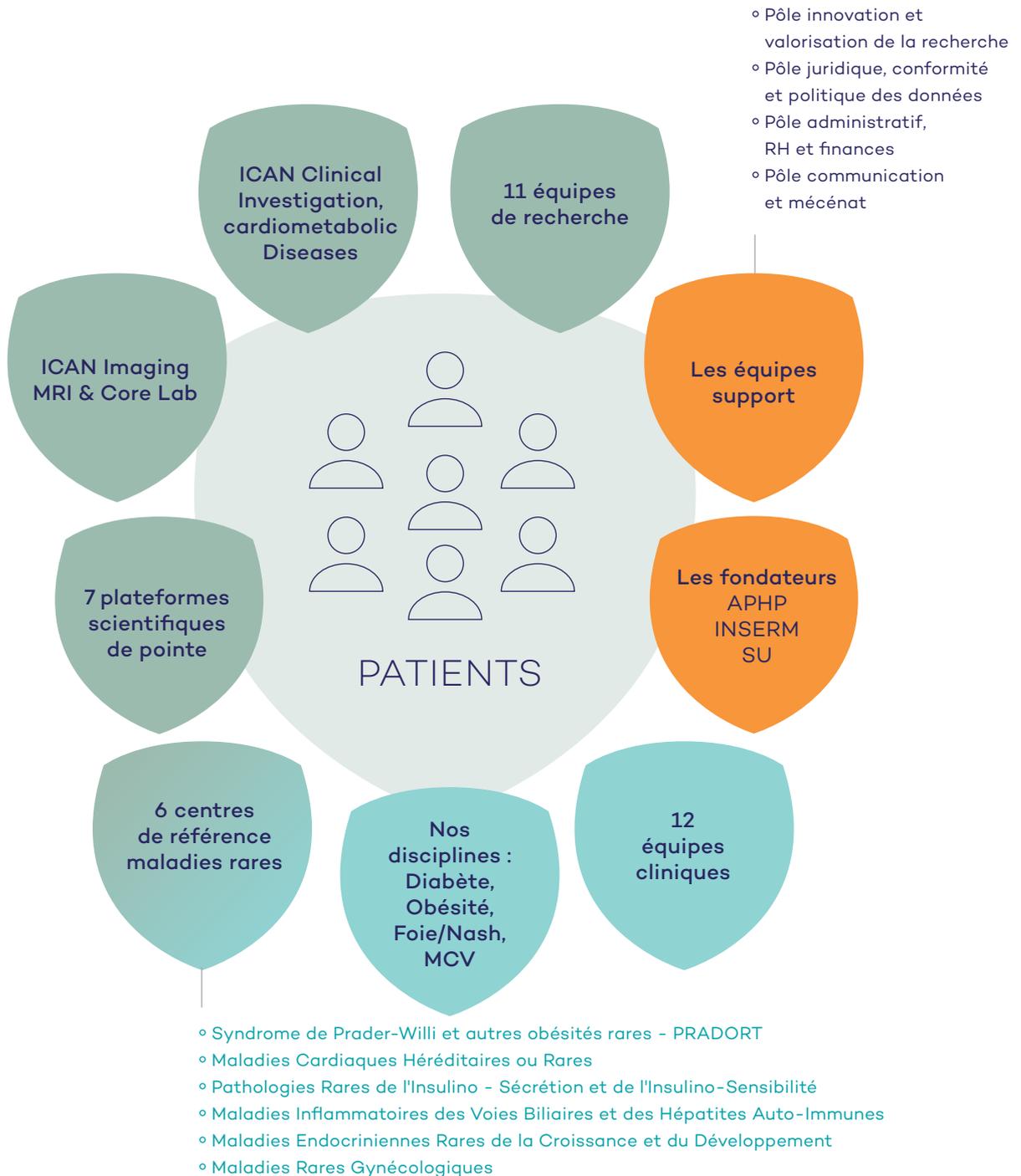
55 études cliniques

en cours dont 27 industrielles
et 28 académiques

6
centres de référence maladies rares

> ÉCOSYSTÈME DE L'IHU

L'IHU ICAN est situé au cœur du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière et travaille en étroite collaboration avec les équipes de ses membres fondateurs pour mener des projets scientifiques innovants à fort impact.



LES MALADIES MÉTABOLIQUES

Les maladies métaboliques ne cessent de progresser partout dans le monde. Il s'agit de la première cause de maladies chroniques.



Les maladies du cœur et des vaisseaux

1^{ère} cause de mortalité dans le monde avant 65 ans, 17,7 millions de décès par an dans le monde, représentant 31 % de la mortalité dans le monde toutes causes confondues. Les femmes représentent 54 % des décès. Les maladies du cardiométabolisme sont des facteurs de risque de développer des formes graves de nombreuses autres maladies, ce qui fut le cas de la Covid-19.

Pour faire face à ces enjeux de santé publique l'IHU ICAN développe un modèle innovant de recherche translationnelle qui met les nouvelles interfaces entre les organes au centre de sa recherche : cœur, microbiote, tissu adipeux, foie, système immunitaire sont des voies très prometteuses pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la formation des maladies du cardiométabolisme.



Le diabète

Depuis 1980, le nombre de cas a quadruplé dans le monde, 1 personne sur 20 à l'échelle de la planète est diabétique. C'est la 9^e cause de décès dans le monde (1,5 million de décès par an) et le nombre de décès dus au diabète a augmenté de 70 % depuis 2000. En France, plus de 3,7 millions de personnes prennent un traitement contre le diabète. Il s'agit d'une maladie qui entraîne de nombreuses complications: cécité, insuffisance rénale, amputations des membres inférieurs, insuffisance cardiaque...



L'Obésité

À l'échelle mondiale le nombre de personnes obèses a triplé depuis 1975, 13 % des adultes sont obèses dans le monde et 39 % en surpoids. En France l'obésité concerne 17% des adultes. Cette pathologie touche également de plus en plus les enfants et les adolescents. Chez les moins de 18 ans elle concerne 16 % des garçons et 18 % des filles.



Les maladies du foie (Stéatose Hépatique Non Alcoolique)

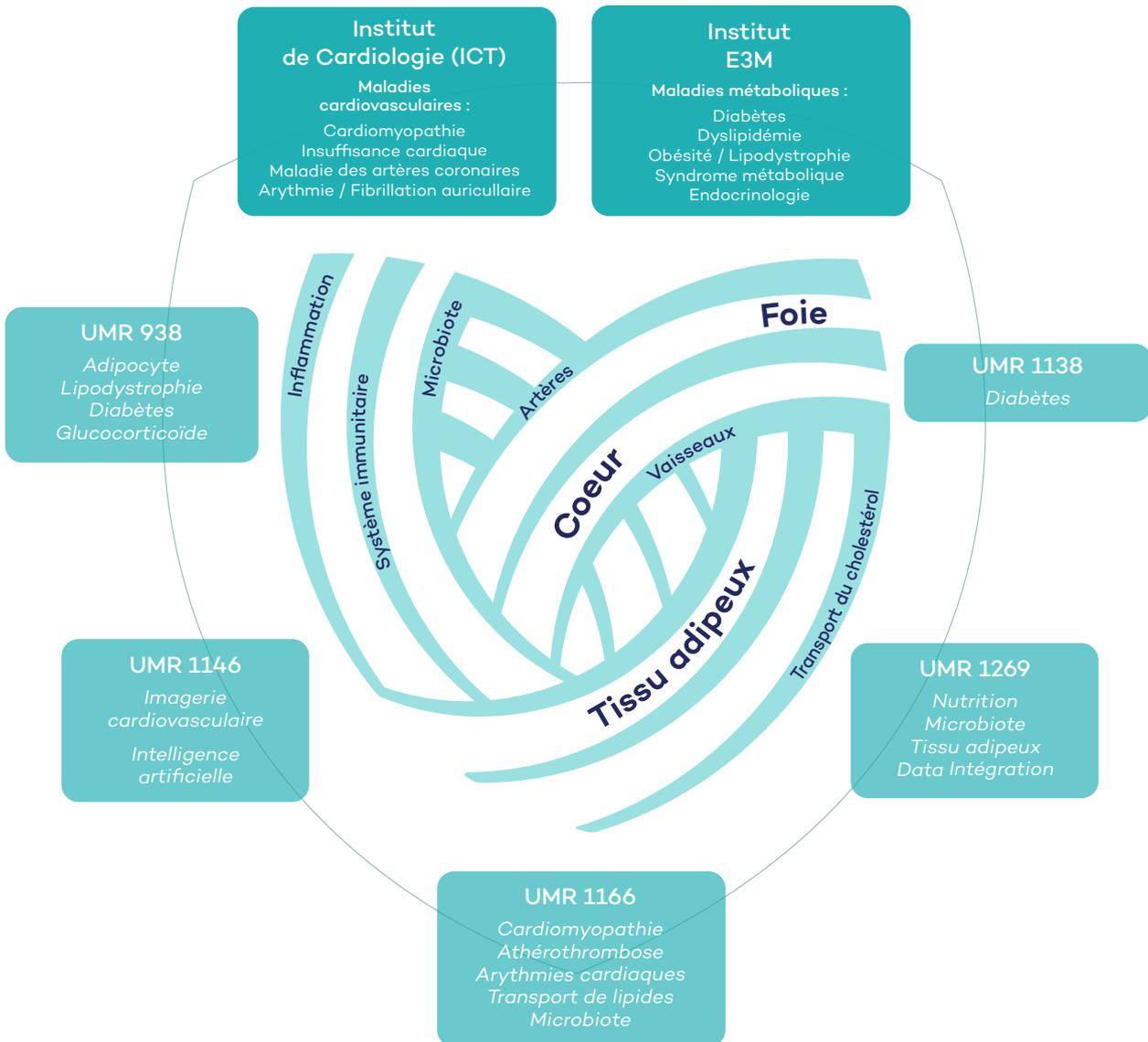
Aussi appelée « maladie du foie gras » ou « maladie du soda », la stéatohépatite non alcoolique ou « NASH » (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) est une maladie chronique due à l'accumulation de graisse dans le foie (stéatose), associée à des facteurs de risque métaboliques (obésité, diabète de type 2...), mais non liée à une consommation excessive d'alcool. La NASH est une maladie en évolution constante dans le monde. Le nombre d'individus

atteints de stéatose métabolique est en forte progression et continuera d'augmenter dans les années à venir, notamment en raison de la recrudescence des cas de diabète de type 2 et d'obésité à travers le monde. 18 % de la population adulte en France sont concernés (25 % dans le monde, 32 % aux Etats-Unis).

LES 4 PILIERS DE L'IHU ICAN

1/ Une communauté pluridisciplinaire de recherche fondamentale et médicale répartie sur des sites d'excellence :

Depuis 2012, une communauté d'experts travaille ensemble sous l'égide de l'IHU ICAN au bénéfice des patients



2/ Des plateformes scientifiques et des plateaux d'investigation de pointe

Les plateformes scientifiques



Les plateaux d'investigation



[Découvrez les plateformes page 29](#)

Les collaborations



SCAI regroupe un éventail stratégique de disciplines de l'intelligence artificielle moderne au cœur de Paris à Sorbonne Université mais aussi à Sorbonne Université Abu Dhabi. Son objectif est de contribuer de manière significative à l'excellence de la recherche et à la formation interdisciplinaires en intelligence artificielle en favorisant les échanges entre enseignants-chercheurs, chercheurs, étudiants et partenaires industriels. SCAI travaille en étroite collaboration avec les équipes de l'ICAN.

[En savoir plus page 74](#)



MetaGenoPolis (MGP) est une unité INRAE, experte en science du microbiote appliquée à la nutrition et la santé. L'expertise de MGP en analyse du microbiote intestinal et son rôle dans la santé et la maladie sont internationalement reconnus par la communauté scientifique depuis 2010. MetaGenoPolis travaille en collaboration avec les équipes de l'IHU ICAN qui est un de ses membres fondateurs.

[En savoir plus page 75](#)

3/ Les cohortes cliniques

- Plus de 40 000 patients et volontaires sains inclus dans des cohortes cliniques
- Population générale, prévention primaire, maladies métaboliques, maladies rares et greffes...
- Données longitudinales avec un suivi supérieur à 10 ans pour certains registres

LES COHORTES

Cohorte FH-CALC
(hypercholestérolémie)
270 patients



Cohorte SUPAT - PCV
(Prévention CV)
25 000 patients



Cohorte METACARDIS
800 malades
Extension européenne
> 2 000 malades



Cohorte FRAMES
(stéatose métabolique)
500 patients
Extension Europe
EpOS / Litmus
> 8 000 patients



Filière Nationale CARIOGEN
2 660 patients CMH
3 210 patients CMD
1 000 patients ARVC
Extension Europe ERN



Cohorte FASTRHAC
(FA)
300 malades



Cohorte ATLANTIS
(TAVI)
1 500 malades



Cohorte de transplantation
Cœur et Foie
> 1 000 patients



Biocollection



Nutrition



Biopsies



Cardiovasculaire



MRI CT Scan



Optique



Données
longitudinales



Monitoring



ECG



Ultrasons



Métabolique

4/ Des projets structurants

- 28 Grands projets collaboratifs dont 2 réseaux transatlantiques et 8 initiatives européennes
- 3 projets européens coordonnés par des chercheurs de l'ICAN (METACARDIS, MAESTRIA et CMRAI)

L'IHU ICAN a développé une expertise de pointe dans le montage de projets académiques et l'accompagnement des projets industriels depuis le design et l'implémentation des études jusqu'à la valorisation de la recherche en passant par le réglementaire et la recherche de financements.

STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE

Major Collaborative projects

FP7 FLIP
 IMI SAFE-T
 H2020 EpOS
 IMI2 LITMUS
 ISR HOTSUFR
 IMI2 EU-PEARL

NUTRITION

Major Collaborative projects

F-CRIN FORCE NETWORK
 FP7 METACARDIS
 Leducq Microbiome



BIOMARQUEURS CARDIOMETABOLIQUES

Grands projets collaboratifs

PSPC PACIFIC
 RHU CHOPIN
 ISR FH CALC
 International Lab (John Hopkins)
 EIT CMR^{AI}
 EMPIR CARDIOMET
 ISR ICARD

CARDIOPATHIES

Major Collaborative projects

FP7 CULPRIT-SHOCK
 FP7 BESTAGEING/MON4STRAT
 Leducq Cardiac Regeneration
 PSPC CALYPSO
 RHU CARMMA
 H2020 CATCH-ME
 H2020 MAESTRIA
 IMI COMBACTE-MAGNET
 IMI2 CARDIATEAM
 ERN GUARD-Heart
 International Lab (Mt Sinai)
 Horizon Europe HORUS

LES ÉQUIPES DE RECHERCHE

11 équipes de recherche expertes en cardiométabolisme

Unité de recherche 1166 sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques

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.

- **Équipe 1** - Génomique et Physiopathologie des Maladies du Myocarde
Pr Philippe CHARRON
- **Équipe 2** - Athéromatose et Pharmacologie Appliquée
Pr Jean-Philippe COLLET
- **Équipe 3** - Plasticité Moléculaire et Cellulaire dans les Maladies Cardiovasculaires
Sophie NADAUD et Elise BALSE
- **Équipe 4** - Métabolisme Lipidique Cellulaire et Systémique dans les Maladies Cardiometaboliques
Wilfried Le GOFF
- **Équipe 5** - Phagocytes mononucléaires dans les maladies cardiometaboliques
Philippe LESNIK

UMR 1146 - Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) CNRS - INSERM Équipe - Imagerie Cardiovasculaire Nadjia 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
Pr Bruno FÈVE
- **Équipe 11** - Maladies fibroinflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie dirigée **Pr Chantal HOUSSET**
- **Équipe 12** - Système IGF, croissance fœtale et postnatale
Pr Irène NETCHINE

UMR 1138 - Centre de Recherche des Cordeliers Équipe Maladies métaboliques, diabète et co-morbidités Fabienne FOUFELLE

UMR 1269: Nutrition et obésités : approches systémiques (nutriomics) Pr Karine CLÉMENT

LES ÉQUIPES CLINIQUES

L'IHU ICAN fédère des experts cliniques de renommée internationale.

DÉPARTEMENT MÉDICO-UNIVERSITAIRE (DMU) ARCHIMEDE

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 Pr Christian FUNCK BRENTANO

Centre de recherche en Nutrition Humaine (CRNH) Pr Jean-Michel OPPERT

UNITÉ D'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE ET THORACIQUE ICT (DMU DIAMENT)

Pr Alban REDHEUIL

L'ICT est l'unité de cardio-radiologie de la Pitié Salpêtrière, dédiée à l'imagerie cardiaque, vasculaire et thoracique. L'équipe est investie en recherche dans la cadre de la plateforme IRM et du Core Lab imagerie de l'IHU ICAN et plusieurs de ses médecins sont membres de longue date de l'équipe cardiovasculaire du Laboratoire d'imagerie biomédicale LIB (INSERM/CNRS).

Équipe de rythmologie



LA GOUVERNANCE

L'IHU est piloté par un conseil d'administration (CA)

Il définit sa politique générale. Il est composé de 13 membres, 3 membres fondateurs, 5 personnalités qualifiées, 3 représentants du monde économique et 2 représentants élus par les enseignants chercheurs.

Composition du CA

Thierry TUOT, Président du conseil d'administration - Conseiller d'Etat

Représentants des fondateurs

Gilles BLOCH, Président directeur général de l'INSERM

Nathalie DRACH-TEMAM, Présidente de Sorbonne Université

Martin HIRSCH, Directeur général AP-HP (remplacé par Nicolas Revel en juillet 2022)

Invités permanents

Elli CHATZOPOULOU, Directrice du département partenariats et relations extérieures INSERM

Milan LAZAREVIC, AP-HP, direction de la recherche clinique et de l'innovation / directeur adjoint par intérim

Bruno RIOU, Doyen de la faculté de médecine Sorbonne Université

Personnalités qualifiées

Catherine BOILEAU, PU-PH AP-HP,

Claudine CANALE, Présidente Association Les Poids Plumes

Ehrlich DUSKO STANISLAV, Directeur de recherche INRA

Jessica LEYGUES, CEO MEDICEN, Paris Région

Représentants du monde économique

Laurence COMTE-ARASSUS, GE Healthcare, Directrice Générale, FBFA zone, Représentante du SNITEM

Pierre SONIGO, SEBIA, Directeur R&D et affaires médicales

Philip JANIAC, Directeur Général de Corteria Pharmaceuticals

Représentants des chercheurs et des enseignants-chercheurs

Bruno FEVE, Directeur d'unité et du Centre de recherche CRSA - UMR 938

Corinne FRERE, MCU-PH, Hématologie Biologique, AP-HP

Direction Générale et Comité direction

Le Pr Stéphane Hatem est le directeur général de l'IHU ICAN depuis 2018. Il a été renouvelé dans ses fonctions par le CA du 16 décembre 2021 à l'unanimité. 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 et il est secondé par un secrétaire général, en charge de la gestion opérationnelle de l'Institut. Ce duo à la direction de l'IHU est accompagné par un comité de direction composé de 6 membres.

Pr Stéphane Hatem, Directeur Général

Stéphane Barritault, Secrétaire Général

Stéphane Commans, Responsable du pôle Innovation et Valorisation de la recherche

Ludovic Le Chat, Responsable du pôle plateformes et Business Développement

Jeanne Haidar, Responsable du Plateau d'Investigation Clinique

Maud Decraene, Responsable du pôle Juridique, Conformité et Politique des données

Stéphanie Lapous, Responsable du pôle Administratif, RH et Finances

Francine Trocmé, Responsable du pôle Communication et Mécénat

Le comité exécutif (COMEX)

Il 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.

Pr Fabrizio ANDREELLI, Endocrinologie et métabolisme

Pr Judith ARON-WISNEWSKY, Endocrinologie et métabolisme

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

Dr Olivier Bourron, Diabétologie (membre en 2022)

Pr Alain COMBES, Médecine intensive-réanimation

Dr Antonio Gallo, Prévention des maladies cardiovasculaires (membre en 2022)

Pr Estelle GANDJBAKHCH, Cardiologie et maladies vasculaires

Pr Richard ISNARD, Cardiologie et maladies vasculaires

Mathilde LEFEVRE, Directrice de la recherche AP-HP Sorbonne Université, remplacée en 2022 par **Loïc CARBADILLO**

Philippe LESNIK, Biologie de l'athérosclérose

Pr Irène NETCHINE, Physiologie - Explorations fonctionnelles pédiatriques

Pr Vlad RATZIU, Gastro-entérologie et hépatologie

Pr Alban REDHEUIL, Imagerie cardiovasculaire

I Conseil de l'IHU

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 Archimède, 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. Le conseil de l'IHU 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.

Pr Zahir AMOURA, Chef du service de médecine interne de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Elise BALSE, Chef de l'équipe Plasticité Moléculaire et Cellulaire dans les Maladies Cardiovasculaires – UMR 1166

Pr Eric BRUCKERT, Chef du service d'endocrinologie, métabolisme et prévention des maladies cardiovasculaire

Pr Philippe CHARRON, Chef de l'équipe de recherche génomique et physiopathologie des maladies du Myocarde UMR 1166 et Directeur du centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires

Pr Laurent CHICHE, Chef du service de Chirurgie cardiovasculaire de l'hôpital Saint Antoine

Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE, Chef du service d'endocrinologie, de diabétologie et de médecine de la reproduction de l'hôpital Saint-Antoine

Pr Karine CLEMENT, Chef de l'UMR 1269 Nutriomics - Nutrition et obésités

Pr Ariel COHEN, Chef du service de cardiologie de l'hôpital Saint Antoine

Pr Jean-Philippe COLLET, Chef d'unité cardiologie Interventionnelle de l'Institut de Cardiologie du GH PSL, Chef équipe 2 Athérombose et pharmacologie appliquée - UMR 1166

Pr Alain COMBES, Chef du département de réanimation de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Pr Bruno FEVE, Directeur de l'unité de recherche 938 – centre de recherche Saint-Antoine

Fabienne FOUFELLE, Chef de l'équipe maladies métaboliques, diabète et comorbidités – UMR 1138 centre de recherche des cordeliers

Pr Christian FUNCK-BRENTANO, Responsable du centre d'investigation Clinique (CIC) Paris-est

Pr Agnès HARTEMANN, Responsable du service de diabétologie de l'IE3M
Pr Chantal HOUSSET, Chef de l'équipe Maladies fibroinflammatoires d'origine métabolique et biliaire du foie - Unité de recherche 938 – centre de recherche Saint-Antoine

Pr Richard ISNARD, Chef du DMU ARCHIMEDE

Nadjia KACHENOURA, Chef d'équipe imagerie cardiovasculaire UMR 1146

Wilfried LE GOFF, Chef d'équipe Métabolisme lipidique cellulaire dans les maladies cardiovasculaires – UMR 1166

Pr Laurence LEENHARDT, Chef de l'unité fonctionnelle de pathologies thyroïdiennes et tumorales endocrines

Pr Pascal LEPRINCE, Chef du Département de Chirurgie Cardiaque de l'Institut de Cardiologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Philippe LESNIK, Chef de l'équipe Phagocytes mononucléaires dans les maladies métaboliques – UMR 1166

Pr Gilles MONTALESCOT, Chef du département de cardiologie de l'Institut de Cardiologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Sophie NADAUD, Chef de l'équipe Plasticité Moléculaire et Cellulaire dans les Maladies Cardiovasculaires – UMR 1166

Pr Irène NETCHINE, Chef de l'équipe Système IGF, croissance fœtale et postnatale - Unité de recherche 938 – centre de recherche Saint-Antoine

Pr Jean-Michel OPPERT, Chef du service de nutrition de l'institut E3M et du centre de recherche en nutrition humaine (CRNH)

Pr Christine POITOU BERNERT, Nutrition - Centre de référence Obésités Rares Génétiques

Pr Alban REDHEUIL, Chef d'unité imagerie cardiovasculaire de l'Institut de Cardiologie du Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Pr Bruno RIOU, Doyen de la faculté de médecine

Pr Philippe TOURAINE, Chef du service d'endocrinologie et médecine de la reproduction

Pr Corinne VIGOUROUX, Centre de référence des pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS)

Le conseil scientifique

Le conseil scientifique a été renouvelé en décembre 2021 pour s'enrichir de personnalités scientifiques reconnues dans les domaines de recherche de l'IHU ICAN et ainsi apporter un regard expert, critique et constructif sur la stratégie scientifique de l'ICAN. Il est composé de 6 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 André CARPENTIER, Directeur de l'axe de recherche « Diabète, obésité et complications cardiovasculaires, Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke, Canada

Pr Arnold VON ECKARDSTEIN, Biochimie clinique, médecine de laboratoire et de pathologie, Centre universitaire de médecine de laboratoire et de pathologie (UZL), Suisse
Pr Arnold Lesley HOYLES, Professeure de microbiote et de biologie des systèmes Université de Nottingham Trent Royaume-Uni

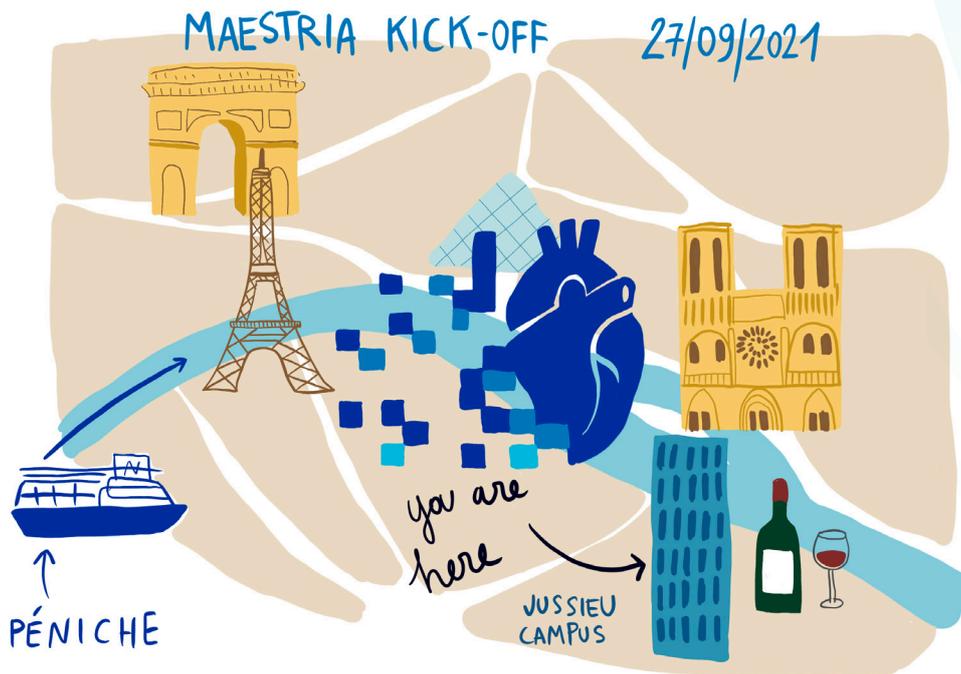
Pr Michaël RODEN, Professeur d'endocrinologie et de maladies métaboliques, Hôpital universitaire de Düsseldorf, Allemagne

Pr Karin SIPIDO, Professeur de médecine et responsable de la cardiologie expérimentale, Université de Louvain, Belgique

Pr Rozemarijn VLIEGENTHART, Radiologue et professeur d'imagerie cardiothoracique, Centre médical universitaire de Groningue, Pays-Bas

Les faits marquants





KICK OFF MAESTRIA

MAESTRIA (Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation), est un projet de recherche innovant rassemblant 18 partenaires d'Europe, des États-Unis et du Canada qui a été sélectionné dans le cadre de l'appel à projet H2020 Research and Innovation Actions sur le diagnostic numérique. Le lancement de ce projet a eu lieu en présence de tous les partenaires à Paris les 27 et 28 septembre 2021.

Coordonné par le Pr Stéphane Hatem, directeur de l'IHU-ICAN et de l'unité de recherche Inserm UMR_S1166 à Sorbonne Université, le projet MAESTRIA vise à développer et valider la première plateforme numérique de diagnostic intégratif de la cardiomyopathie auriculaire. En associant des données d'imagerie multimodales aux données physiologiques (omics, cliniques...) des patients, cette plateforme sera capable d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin d'obtenir une précision de diagnostic améliorée. Elle augmentera l'efficacité et l'efficience des traitements en permettant une meilleure prévention des complications de la cardiomyopathie auriculaire, telles que la

fibrillation auriculaire et les accidents vasculaires cérébraux, deux problèmes de santé majeurs.

Ce projet s'articule autour de trois axes stratégiques :

- Diagnostic personnalisé et parcours de soins innovants pluridisciplinaires
- Stratification du risque chez les patients atteints de Fibrillation Atriale
- Déploiement d'une plateforme de diagnostic numérique au niveau européen.

En savoir plus page 54

NOUVEAU SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

En 2021, l'ICAN s'est doté d'un nouveau conseil scientifique ou Scientific Advisory board (SAB) toujours aussi prestigieux. Six Scientifiques, impliqués dans la recherche sur le cardiométabolisme, de renommée internationale composent désormais le nouveau SAB. Le SAB participe à la définition de la stratégie scientifique de l'ICAN et évalue sa performance scientifique.

Pr André CARPENTIER,
Université de Sherbrooke
— **Canada** —
(nouveau membre)

Pr Arnold VON ECKARDSTEIN,
**Centre universitaire
de médecine de
laboratoire et de pathologie –
UZL**
— **Suisse** —

Pr Lesley HOYLES,
Nottingham Trent University
— **Royaume-Uni** —
(nouveau membre)

Pr Michaël RODEN,
**Université Heinrich
Heine de Düsseldorf**
— **Allemagne** —

Pr Karin SIPIDO,
Université de Louvain
— **Belgique** —
(nouveau membre)

Pr Rozemarijn VLIEGENTHART,
**Centre médical universitaire
de Groningue**
— **Pays-Bas** —

ADHÉSION À L'ASSOCIATION FRENCH HEALTH CARE

Pour soutenir le développement de son rayonnement à l'international et renforcer la construction de collaborations académiques et industrielles à l'étranger, l'IHU ICAN a adhéré en décembre 2021 à l'association French Healthcare.



Cette association vise à fédérer sous une bannière unique tous les acteurs de l'écosystème de la santé français pour promouvoir ensemble leurs savoir-faire, technologies et innovations à l'international. C'est dans ce cadre que la direction de l'IHU a présenté le modèle de l'IHU ICAN à un cycle de conférences organisé courant janvier 2022 dans le cadre de la quinzaine Recherche et Innovation en santé lors de l'exposition universelle de Dubaï.



LE CONSEIL D'ADMINISTRATION A RENOUVELÉ À L'UNANIMITÉ LE PR STÉPHANE HATEM EN TANT QUE DIRECTEUR GÉNÉRAL DE L'IHU ICAN

Le Conseil d'Administration du 16 décembre 2021 a renouvelé à l'unanimité le Pr Stéphane Hatem dans ses fonctions de directeur général de l'IHU ICAN, pour un nouveau mandat de quatre ans.

Le Pr Stéphane Hatem, PU-PH et directeur de l'unité de recherche Inserm UMR_S1166 maladies cardiovasculaires et métaboliques, dirige l'IHU ICAN depuis 2018.

Lors de ses 4 premières années de mandat, Stéphane Hatem a reconstitué une équipe de direction et structuré un nouveau projet scientifique pour repositionner l'IHU ICAN comme l'acteur incontournable dans le cardiométabolisme afin de mener des recherches académiques mais également de grands projets industriels. Des programmes de recherche ambitieux, en partenariat avec des industriels,

ont été lancés (EIT Health, H2020) et l'ICAN a initié des collaborations très prometteuses avec des partenaires privés (CorWave, Siemens, Imageens...).

Aujourd'hui avec ce nouveau mandat de 4 ans, Stéphane Hatem a pour ambition de développer le rayonnement de l'ICAN à l'international et d'accélérer les partenariats académiques et industriels pour développer une nouvelle approche des maladies du cardiométabolisme et ainsi répondre à cet enjeu de santé publique majeur.



Les maladies du cardiométabolisme sont en pleine croissance partout dans le monde. Les équipes de l'IHU ICAN développent des projets, nationaux et internationaux, pluridisciplinaires innovants pour mieux comprendre les interactions entre les organes et les tissus et ainsi mieux contrôler les mécanismes métaboliques qui influencent l'apparition et l'évolution des maladies cardiométaboliques."

Stéphane Hatem

NOUVELLE IDENTITÉ DE MARQUE POUR L'IHU ICAN

L'IHU ICAN a fait le grand saut en termes de communication en 2021 en faisant évoluer son identité de marque : nouveau logo, nouvelle charte graphique, nouvelle identité, nouveau site internet. Après plusieurs mois de travail collaboratif, la nouvelle identité visuelle de l'IHU a pu voir le jour.



Interdisciplinarité
Interconnexion
Flux des données / datas



Bouclier / blason : Excellence
Statutaire et rassurant



Cardiométabolisme

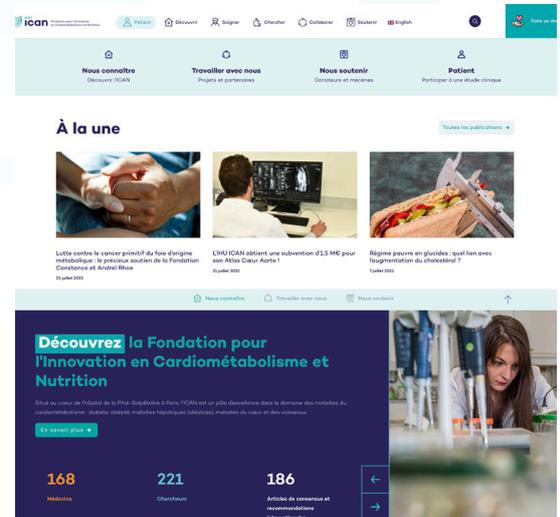


La nouvelle identité graphique reflète le rôle central des équipes de l'ICAN pour favoriser les collaborations et interactions entre la recherche académique et la recherche privée, entre les disciplines pour accélérer le développement d'une approche globale et personnalisée des maladies du cardiométabolisme.

Le nouveau logo est la pièce centrale de la nouvelle plateforme de marque de l'IHU ICAN.

La nouvelle identité offre à la fois plus de place au label IHU et au statut de Fondation de l'ICAN. En effet, le label IHU est positionné dès le premier niveau de lecture pour montrer l'excellence du projet de recherche porté par les équipes. La dénomination usuelle vient rappeler les domaines d'interventions « cardiométabolisme et nutrition » comme dans la précédente version mais elle exprime 2 éléments supplémentaires importants et identifiants : fondation et innovation. Le sigle, en forme de bouclier, symbolise la volonté de protéger les individus sains et les malades grâce à des programmes innovants de la recherche fondamentale à la recherche clinique.

Notre nouveau site internet www.ihuican.org est l'aboutissement de ce travail de structuration des outils de communication. Il met en avant les forces qui composent l'IHU, exprime la richesse des actions me-



nées par ses experts et permet aux partenaires potentiels de découvrir rapidement l'étendue de l'offre de services de l'IHU. Ce nouveau site permet également de soutenir l'ICAN grâce à un formulaire de don intégré. Il est découpé en 5 menus principaux très explicites pour permettre aux visiteurs de trouver facilement l'information dont ils ont besoin : Découvrir, Soigner, Chercher, Collaborer, Soutenir.

Ces menus sont complétés par une page patient afin de les informer sur les projets de recherche en cours. Ils peuvent ainsi trouver les informations nécessaires sur les études auxquelles ils participent.



2021 AMORÇAGE DE LA POLITIQUE DE MÉCÉNAT

Les maladies du cardiométabolisme représentent un enjeu de santé publique en France mais également partout dans le monde. En 2021, avec la création de l'IHU ICAN, les pouvoirs publics ont permis l'émergence d'un nouvel outil pour faire face aux défis que représentent la prise en charge de ces maladies : diabète, obésité, NASH, maladies du cœur et des vaisseaux, maladies d'empreinte.

Un centre d'excellence comme l'ICAN permet de concentrer les expertises médicales et scientifiques afin de mener des projets d'envergure qui visent à mieux comprendre les interactions entre les organes, la genèse et la progression des maladies métaboliques et à pour ambition de développer une médecine de précision dans le cardiométabolisme.

Pour mener ses missions, l'ICAN noue des partenariats académiques et industriels, collabore avec les meilleures équipes et a engagé une politique de mécénat afin d'accélérer, soutenir et souvent de rendre possible les projets innovants portés par ses équipes. Le soutien des mécènes se révèle indispensable pour mener à bien des projets et études pilotes permettant d'atteindre une preuve de concept, et permet aux chercheurs de gagner du temps sur les demandes de financement au profit de la recherche.

La fondation ICAN, les entreprises partenaires et les mécènes participent, ensemble, à l'émergence d'une prise en charge globale et sur-mesure des maladies du cardiométabolisme. Avec le soutien des donateurs et mécènes, la fondation ICAN peut jouer son rôle d'accélérateur de découvertes et les transformer en actions concrètes au bénéfice du patient.

Les équipes sont reconnaissantes aux mécènes qui les accompagnent dans cette belle aventure au service de la science et des patients. Leur engagement de la première heure est une très belle marque de confiance.

BIOTRONIK, BOSTON SCIENTIFIC, CRÉDIT AGRICOLE ILE DE FRANCE MÉCÉNAT, ENTREPRENEURS AND GO, FEDERATION FRANCAISE DE CARDIOLOGIE, LA LIGUE CONTRE LA CARDIOMYOPATHIE, MEDTRONIC, MICROPORT

En 2021, pour cette première année de lancement de sa politique de mécénat, l'IHU a collecté 225 000 euros. Cette somme est affectée à des projets de recherche innovants.

Les dons servent à développer des programmes ambitieux sur les axes prioritaires :

- **Imagerie** pour identifier de nouveaux biomarqueurs des maladies métaboliques pour améliorer la prévention, le diagnostic, le suivi de l'efficacité des traitements
- **Données, IA et cohortes** pour construire des programmes de recherche robustes, collaboratifs, innovants dans le respect de la réglementation
- **Biologie des maladies cardiométaboliques**, des nouvelles interfaces : cœur, microbiote, tissu gras, cholestérol, foie pour comprendre les mécanismes de développement et de progression des maladies cardiométaboliques
- **Maladies rares** : maladies d'empreinte.

Pour en savoir plus sur la politique de mécénat de l'IHU ICAN : www.ihuican.org

Des plateformes de recherche et d'investigation clinique



ICAN CLINICAL INVESTIGATION

Présentation du plateau

Situé dans les locaux de l'IE3M (Institut d'Endocrinologie des Maladies du Métabolisme et de Médecine Interne) au cœur du site de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, ICAN Clinical Investigation est un plateau d'investigation clinique dédié à la recherche biomédicale. Expertes dans les maladies du cardiométabolisme, les équipes d'ICAN Clinical Investigation accompagnent les promoteurs académiques ou industriels dans le montage de leurs projets sur le volet clinique et contribuent au bon déroulement des essais cliniques, de l'étape de faisabilité et de la sélection d'un des centre jusqu'à la clôture du projet. Grâce à son emplacement unique au sein du plus grand hôpital public d'Europe, ICAN Clinical Investigation est l'interlocuteur privilégié pour coordonner les différents services présents au sein de la Pitié-Salpêtrière et de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) pour mener des projets innovants de recherche clinique académique et industrielle.

Collaborations

Le plateau d'investigation clinique collabore avec plusieurs équipes cliniques de la Pitié Salpêtrière et de Saint-Antoine. Les médecins investigateurs issus des services de réanimation, cardiologie, endocrinologie, hépatologie, nutrition ou encore imagerie cardiothoracique lui font confiance pour gérer et mener à bien leurs études. Les études peuvent aussi bien concerner des pathologies fréquentes ou des maladies rares.

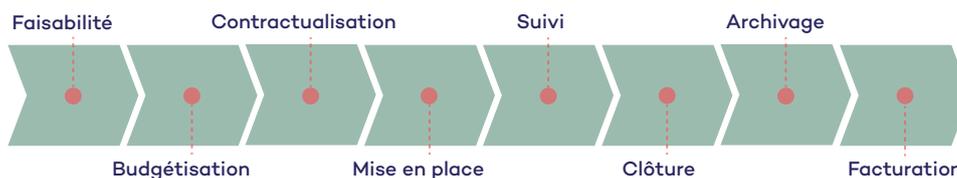
EN 2021 LE PLATEAU A COLLABORÉ À 53 ÉTUDES DONT :

Etude FH-CALC

Etude des calcifications coronaires chez les sujets atteints d'hypercholestérolémie familiale autosomique dominante hétérozygote.

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une maladie génétique autosomique dominante caractérisée par des concentrations plasmatiques élevées de cholestérol LDL. L'hypercholestérolémie familiale est induite par au moins trois conditions génétiques distinctes dues à des mutations dans les gènes: (1) du

CHAÎNE D'INTERVENTIONS DE ICAN CLINICAL INVESTIGATION





récepteur aux particules LDL, (2) de l'apolipoprotéine B et (3) de la proprotéine convertase subtilisine / kexine 9. Le phénotype clinique résultant de ces mutations est variable et il existe des formes «hétérozygotes» (heHF) et des formes «homozygotes» (hoHF).

Ce projet entre dans le cadre plus large du vieillissement prématuré du système cardiovasculaire avec des conséquences sur le développement de complications cardiovasculaires telles que les calcifications vasculaires.

La population concernée par l'étude sont les patients asymptomatiques atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote génétiquement déterminée. Le projet de recherche clinique FH-CALC a été conçu pour mettre en évidence des altérations infracliniques de l'arbre vasculaire afin d'améliorer le traitement de l'heHF et de prévenir les complications à long terme de cette maladie.

L'objectif principal est d'évaluer la prévalence d'un calcium coronaire élevé (> 75e percentile selon la population de référence MESA) chez une population de patients asymptomatiques atteints d'hypercholestérolémie familiale à l'aide de la tomodensitométrie cardiaque pour identifier de nouveaux marqueurs de dysfonctionnement myocardique et artériel afin de proposer une prévention adaptée.

Il s'agit d'une recherche nationale avec 2 centres parisiens AP-HP : l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière et l'Hôpital Saint-Antoine.

Entre juin 2018 et juin 2021, 260 patients ont été inclus sur le site de la Salpêtrière sur 300 au total. L'étude a duré 3 ans et malgré les confinements liés au Covid, elle n'a pas eu besoin d'être prolongée pour atteindre ses objectifs.

Le projet permettra de contribuer à une amélioration des connaissances concernant l'hypercholestérolémie et son retentissement.



d'athérosclérose précoce. Cependant, il est observé en clinique et en imagerie une importante hétérogénéité des complications vasculaires des patients HF. Elle ne peut pas être simplement expliquée par la présence d'autres facteurs de risque cardiovasculaires (tabac, hypertension artérielle, diabète) ou par des différences dans l'efficacité et/ou l'observance thérapeutique.

C'est à partir de ce constat que l'étude SAFIR vise à identifier de nouveaux marqueurs génétiques responsables d'une protection cardiovasculaire chez les patients présentant une Hypercholestérolémie Familiale (HF).

Étude SAFIR

Etude des phénotypes de patients de Familles présentant une hypercholestérolémie génétique - SAFIR; Etude Génétique en soins courants, Multicentrique en Cas-Témoin.

Les maladies cardiovasculaires athéromateuses (infarctus du myocarde), accident vasculaire cérébral (AVC), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) représentent une cause majeure de morbi-mortalité en Europe. Parmi les facteurs de risque cardiovasculaire, l'augmentation du cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (LDLC) joue un rôle central dans le développement et la progression de l'athérosclérose. Les statines, qui diminuent les concentrations de LDL-C, ont démontré leur effet bénéfique sur la réduction du risque cardiovasculaire dans de nombreuses études randomisées.

L'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HF) expose par l'ampleur de ses perturbations biologiques (élévation majeure et prolongée « tout au long de la vie » du LDL-C) à un risque très élevé

L'objectif principal de l'étude SAFIR est donc d'identifier les facteurs génétiques athéroprotecteurs chez ces patients, ce qui permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour le traitement des maladies CV et de l'HF. Par ailleurs, SAFIR a pour ambition de permettre l'identification de nouveaux biomarqueurs de protection CV, qui seront des outils



utiles pour le développement d'une médecine personnalisée pour la prise en charge des dyslipidémies.

Il s'agit d'une étude multicentrique nationale comprenant 8 centres (Nantes, Paris Pitié Salpêtrière et St Antoine, Marseille, Dijon, Lyon, Rennes, Toulouse, Lille). La constitution de la cohorte a été réalisée dans les grands centres de référence en lipidologie, participant à la constitution du registre Français des HF sous l'égide de la Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose (NSFA). L'objectif était de recruter au moins 200 sujets probants et apparentés HF indemnes de toutes complications cardiovasculaires et avec un score calcique coronaire bas et en miroir de recruter au moins 400 sujets probants et apparentés HF à haut risque cardiovasculaire, afin d'identifier chez la population dite « indemne » des marqueurs génétiques d'intérêt. De plus, afin de pouvoir discriminer les gènes d'intérêts et/ou pathogènes pour l'hypercholestérolémie familiale, il était impératif de recruter dans ces familles des apparentés non atteints d'hypercholestérolémie familiale (1 à 2 par famille), soit au total 600 patients. Entre mars 2018 et mai 2021, l'IHU ICAN a inclus 149 patients dont 62 HF indemnes et s'est classé premier au niveau national en termes de recrutement sur le projet SAFIR.

L'étude SAFIR s'inscrit dans un programme de recherche plus large appelé CHOPIN (CHOLEsterol Personalized Innovation) qui offre l'avantage de regrouper, au sein d'un consortium de 15 partenaires des expertises complémentaires pour les analyses à la fois génétiques, lipidomiques ou métabolomiques. Ce consortium regroupe également de nombreux cliniciens au sein des centres de référence pour le phénotypage des patients HF. CHOPIN cherche à développer une médecine personnalisée de l'hypercholestérolémie,

53

études actives dont 14 nouvelles études ont démarré en 2021
28 académiques et 27 de l'industrie du médicament ou du dispositif médical.

14

nouvelles études

350

nouveaux patients inclus dans les études et plus de **1 000** patients inclus chaque année dans des cohortes.



L'équipe
Responsable :
Jeanne HAIDAR

- Responsable adjoint : **Choukri TRIQUI**
- Médecins Référents Recherche Clinique : **Dr Emmanuelle Bégot / Dr Raluca PAIS**
- 2 Infirmiers en Recherche Clinique : **Aurélié FONTANIER / Thomas MAUREL**
- 10 techniciens d'étude clinique : **Selma ABID, Carole BERNHARDT, Anissa BOUABDALLAH, Stéphanie COMBET, Hanane GUERMOUDI, Hayet IDDIR, Valentine LEMOINE, Madjid OUDIHAT, Sophie SAUN, Maryse SEDJI**

grâce à l'identification de nouveaux marqueurs du risque CV et de nouvelles cibles du métabolisme du LDL-C chez des sujets soumis au facteur de risque puissant qu'est l'augmentation du LDL-C. L'originalité du projet SAFIR est de partir d'une constatation clinique : de façon inattendue, de nombreuses familles de patients ayant une hypercholestérolémie familiale (HF) ne développent pas de complications cardiovasculaires.

LE PLATEAU D'IMAGERIE : ICAN IMAGING



**LES NOUVELLES
TECHNIQUES D'IMAGERIE
COMME L'IRM PERMETTENT
AUJOURD'HUI LE
DIAGNOSTIC PRÉCOCE DES
MALADIES EN DÉTECTANT
DES ANOMALIES
DE STRUCTURE OU
DE FONCTION D'ORGANES
À UN STADE
INFRA-CLINIQUE.”**

Pr Alban Redheuil

Présentation

L'acquisition par l'IHU-ICAN d'une IRM cardiovasculaire 1.5T de dernière génération a permis la création de la première plateforme d'imagerie cardiovasculaire et métabolique par résonance magnétique dédiée entièrement à la recherche interventionnelle chez la personne humaine en Île-de-France.

Cette plateforme permet de mener des projets de recherche académique, et industrielle en proposant une imagerie non invasive quantitative avancée du système cardiocirculatoire, et un développement de l'imagerie métabolique :

- Acquisition d'images standardisées et optimisées
- Protocoles de recherche clinique
- Protocoles de recherche méthodologique et technologique
- Accès à l'imagerie de cohorte et de population
- Contrôle qualité et gestion des données / archivage RGPD compatible

Core Lab

Le laboratoire centralisé d'analyse d'images créé en 2014 propose une activité d'analyse bi-modale (scanner et IRM). Les activités principales englobent :

- Lecture médicale, labellisation experte, adjudication
- Expertise reconnue à l'international en traitement d'images cardiovasculaires
- Une offre d'analyse sur-mesure dans le cadre d'études à visée diagnostic/thérapeutique

Collaborations

La plateforme travaille conjointement avec l'équipe « imagerie cardiovasculaire » du LIB (Nadjia Kachenoura, DR Inserm) et l'équipe médicale et paramédicale de l'unité d'imagerie cardiothoracique (ICT) à la Pitié-Salpêtrière (Pr Alban Redheuil).

En 2021, le Corelab a été le centre de relecture et de post-traitement d'imagerie pour l'étude Quorum à promotion industrielle, dont l'objectif est d'utiliser des biomarqueurs d'imagerie pour démontrer l'efficacité d'un nouveau médicament dans le traitement de l'infarctus du myocarde. 1100 examens ont ainsi été relus, labellisés et analysés.

1100

EXAMENS ANALYSÉS (IRM ET SCANNER)

5 publications

Nous avons également finalisé l'analyse des IRM cardiaques dans le cadre du PHRC Corticoeur en collaboration avec le service d'endocrinologie de l'hôpital Bicêtre et dont l'objectif principal est de quantifier la stéatose myocardique chez des patients atteints d'hypercortisolémie avant et après traitement. La mise au point et le démarrage des premières acquisitions ont eu lieu courant 2021 en utilisant des séquences innovantes obtenues grâce à un partenariat avec le Siemens Healthineers.



L'équipe

Responsable IRM et CoreLab:
Khaoula Bouazizi, PhD

- Responsables scientifiques : Pr Alban Redheuil (AP-HP) et N. Kachenoura (Dr INSERM)
- Ingénieur de recherche : Ali Kilinc
- Ingénieur d'étude : Mohamed Zarai
- Manipulateur en électroradiologie : Mikaël Prigent.

PUBLICATIONS 2021

1. Epicardial and Pericardial Adiposity Without Myocardial Steatosis in Cushing Syndrome. Wolf P, Marty B, Bouazizi K, Kachenoura N, Piedvache C, Blanchard A, Salenave S, Prigent M, Jublanc C, Ajzenberg C, Droumaguet C, Young J, Lecoq AL, Kuhn E, Agostini H, Trabado S, Carlier PG, Fève B, Redheuil A, Chanson P, Kamenický P. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Nov 19;106(12):3505-3514.

2. Abdominal adipose tissue components quantification in MRI as a relevant biomarker of metabolic profile. Bouazizi K, Zarai M, Diertenbeck T, Aron-Wisniewsky J, Clément K, Redheuil A, Kachenoura N. Magn Reson Imaging. 2021 Jul;80:14-20.

3. Cardiac adipose tissue volume and IL-6 level at admission are complementary predictors of severity and short-term mortality in COVID-19 diabetic patients. Cardiovasc Diabetol. Phan F, Boussouar S, Lucidarme O, Zarai M, Salem JE, Kachenoura N, Bouazizi K, Charpentier E, Niati Y, Bekkaoui H, Amoura Z, Mathian A, Benveniste O, Cacoub P, Allenbach Y, Saadoun D, Lacorte JM, Fourati S, Laroche S, Hartemann A, Bourron O, Andreelli F, Redheuil A; COVID-19 APHP.SU Group. 2021 Aug 12;20(1):165.

4. Adipose tissue fibrosis assessed by high resolution ex vivo MRI as a hallmark of tissue alteration in morbid obesity. Bouazizi K, Zarai M, Marquet F, Aron-Wisniewsky J, Clément K, Redheuil A, Kachenoura N. Quant Imaging Med Surg. 2021 May; 11(5):2162-2168.



CRB ICAN BIOCOLLECTION

Présentation

Le CRB ICAN BioCollection intègre des activités de collecte/réception, de traitement des échantillons (centrifugation, aliquotage, extraction ADN et ARN, ...), de stockage à -20°C, -80°C et -150°C avec suivi des températures et mise à disposition des ressources biologiques. Plusieurs types d'échantillons biologiques sont ainsi conservés au sein de ICAN BioCollection : sérum, plasma, buffy coat, tissus adipeux (sous cutané, méésentérique, omental), tissus hépatiques, urines, selles, salives... De nouveaux traitements d'échantillons peuvent aussi être mis en place à la demande de l'utilisateur.



Notre CRB est certifié ISO 9001 : 2015 et NF S 96-900 : 2011 depuis décembre 2019.

Collaborations

ICAN BioCollection travaille en étroite collaboration avec le plateau d'investigation clinique et participe à une vingtaine d'études cliniques académiques ou industrielles dans l'ensemble des domaines du cardiométabolisme, de la nutrition à la chirurgie cardiaque en passant par l'endocrinologie et l'hépatologie.

En 2021

Une nouvelle capacité de stockage à -150°C a été mise en place avec l'acquisition de deux congélateurs (stockage et secours).

12
collections actives

187
EXTRACTIONS D'ADN

22

protocoles pris en charge

6 108 échantillons collectés et **7901** échantillons mis à disposition



L'équipe
Responsable :
Sara Cipriani, PhD

◦ 3 techniciens de laboratoire : **Jean-Baptiste Blond, Ludivine Harmand, Houdah Ali Kassim.**



ICAN I/O – NOUVELLE PLATEFORME

Présentation

ICAN I/O est une plateforme d'expertise axée sur l'analyse et l'intégration de données multi-omiques et cliniques. La plateforme, créée en 2021, s'inscrit dans le contexte d'évolutions technologiques avec une utilisation croissante d'algorithmes robustes pour répondre aux objectifs de recherche grâce à une approche collaborative et holistique intégrant les technologies multi-omiques et l'analyse statistique. La plateforme a pour vocation d'intervenir sur l'ensemble des sujets liés aux données en recherche biomédicale (gouvernance, collecte et qualité, analyses).

Collaborations

En 2021, nous avons créé cette plateforme en lui donnant un contour et un rôle élargi qui regroupe l'ensemble des métiers liés à la donnée.

Notre plateforme est déjà impliquée dans des projets majeurs tel MAESTRIA et est intervenue dans des études en hépatologie et cardiologie.



L'équipe

Responsable :

Maharajah Ponnaiah, PhD

◦ 2 data manager: **Mehdi Menai** et

Romain Chenu.

◦ 1 cheffe de projets données de santé et intelligence artificielle: **Waed Khalek**

Publications 2021

1. Extracorporeal membrane oxygenation network organization and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. Lebreton et al. The Lancet, 2021

Dans cette étude de cohorte multicentrique, une analyse de tous les patients adultes atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire et d'un SDRA sévère nécessitant une ECMO qui ont été admis dans 17 services de réanimation du Grand Paris entre le 8 mars et le 3 juin 2020 est présentée. La survie des patients atteints de COVID-19 assistés par ECMO pendant 90 jours était fortement associée à l'expérience d'un centre en ECMO veino-veineux au cours de l'année précédente. ICAN I/O a effectué l'analyse statistique et validé les modèles à l'aide d'algorithmes d'apprentissage automatique.

2. Predicting 90-day survival of patients with COVID-19: Survival of severely ill COVID (SOSIC) scores. Schmidt et al. Ann Intensive Care, 2021

L'objectif de cette étude était de développer des modèles de survie prédictifs pour les patients atteints de COVID-19 après 1 à 2 semaines en soins intensifs. Basé sur la cohorte COVID-ICU, qui a collecté de manière prospective les caractéristiques, la gestion et les résultats des patients gravement malades atteints de COVID-19. L'apprentissage automatique a été utilisé pour développer des modèles dynamiques, cliniquement utiles, capables de prédire la mortalité à 90 jours à l'aide des données de soins intensifs recueillies au jour (J) 1, J7 ou J14. Ceci a permis de développer un score, le SOSIC, qui est disponible via un calculateur web: <https://sosic.shinyapps.io/shiny>.

ICAN OMICS



ICAN OMICS Lipidomics et Metabolomics sont labellisées IbiSA depuis 2020

1/ LIPIDOMICS

Présentation

En lien étroit avec les chercheurs et cliniciens de la communauté ICAN, la plateforme de lipidomique, dont le responsable scientifique est Anatol Kontush, est tout particulièrement attachée à identifier de nouveaux biomarqueurs lipidiques dans le domaine du cardiométabolisme et de la nutrition dans le but d'améliorer la prévention et affiner la stratification des patients pour un traitement plus personnalisé. Notre plateforme propose des profilages complexes (quantification de plus de 500 espèces lipidiques) et des approches ciblées en vue d'études de voies métaboliques précises (métabolisme des sphingolipides, métabolisme énergétique, métabolisme du cholestérol, métabolisme du microbiote intestinal).

Collaborations

Avec une quinzaine de projets en cours, notre plateforme de lipidomique travaille pour de nombreuses équipes de la communauté ICAN, du site du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière mais aussi avec d'autres équipes académiques en France et à l'étranger.

En 2021, nous avons finalisé la mise au point du dosage ciblé et quantitatif des sphingosines et sphingosine-phosphate ainsi que des acides biliaires. Nous avons démarré le développement du dosage des acylcéramides.

145

espèces ajoutés au catalogue

4

publications

3 157

ÉCHANTILLONS DOSÉS



PUBLICATIONS 2021

1. Impacts of a high fat diet on the metabolic profile and the phenotype of atrial myocardium in mice. Suffee N et al. Cardiovasc Res. 2021,

2. Phospholipid transfer to high-density lipoprotein (HDL) upon triglyceride lipolysis is directly correlated with HDL-cholesterol levels and is not associated with cardiovascular risk. Ma F et al, Atherosclerosis. 2021.

ICAN OMICS

2/ METABOLOMICS

Présentation

La stratégie développée au sein de notre plateforme, dont le responsable scientifique est Philippe Lesnik, se base sur le profilage d'un large nombre de métabolites en utilisant des compétences multidisciplinaires combinant des outils bio-informatiques, statistiques et des bases de données biochimiques pour l'interprétation des résultats à l'aide d'un spectromètre de masse à haute résolution couplé à des systèmes chromatographiques. Notre plateforme propose des approches ciblées en vue de l'étude de marqueurs potentiels ou de voies biochimiques spécifiques ainsi qu'une approche non-ciblée permettant la recherche de nouveaux biomarqueurs.

Collaborations

Avec une douzaine de projets en cours, notre plateforme de métabolomique travaille pour de nombreuses équipes provenant de la communauté ICAN, du site du groupe hospitalier de la Pitié Salpêtrière et d'académiques en France et à l'étranger. Notre plateforme a également plusieurs partenariats et prestations avec des industriels.

3. Transgenerational supplementation with eicosapentaenoic acid reduced the metabolic consequences on the whole body and skeletal muscle in mice receiving an obesogenic diet. Pinel A et al., Eur J Nutr. 2021,

4. Endothelial Lipase Modulates Paraoxonase 1 Content and Arylesterase Activity of HDL. Schilcher I et al., Int J Mol Sci. 2021

En 2021

Nous avons contribué à la mise au point du dosage des acides biliaries par la plateforme de lipidomique. Plusieurs projets de développement ont été amorcés pour enrichir les approches avec le développement d'outils d'annotations pour l'approche globale et la mise en place d'une approche pré-analytique utilisant un automate de prétraitement des échantillons. La rationalisation de ces étapes permettra à l'ensemble de la plateforme Omics une optimisation de son pipeline pour répondre aux enjeux d'analyses de cohortes cliniques et des projets européens (H2020 MAESTRIA, H2020 GoDS1) où la plateforme est impliquée.

2 941 | **3**
échantillons dosés | publications

Développement d'un outil d'annotations utilisant une base de données publiques recensant plus de **43 000 entités chimiques**



L'équipe

- Responsable ICAN Omics Lipidomics : Marie Lhomme PhD
- Responsable ICAN Omics Metabolomics : Farid Ichou, PhD
- Technicienne de laboratoire : Sora Lecocq

ICAN BIOCELL

BIOCELL-IPS

Présentation

La possibilité de développer à partir de cellules adultes, des cellules souches pluripotentes (inducible Pluripotent Stem cells, iPSc) 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. La plateforme ICAN BioCell iPS, dont le responsable scientifique est Eric Villard, s'est spécialisée dans la production et l'édition génomique des cellules iPS et dans leur différenciation en cellules hautement spécialisées comme les cardiomyocytes, les cellules endothéliales, les adipocytes, les hépatocytes et les cellules intestinales.

Collaborations

Notre plateforme travaille principalement sur deux axes, les cardiomyopathies ayant une origine génétique et les maladies métaboliques à empreintes parentales. Les études sur ces pathologies nécessitent de différencier les iPS en de nombreux types cellulaires (chondrocytes de cartilage de croissance, adipocytes, hépatocytes, cardiomyocytes).

En 2021

La plateforme a été impliquée dans 6 projets de recherche menés en parallèle dont deux projets européens (Scale EraNet et Resdicard). Nous avons finalisé la différenciation des iPS en cellules endothéliales et une méthode de reprogrammation permettant de conserver l'état de la méthylation des cellules d'un patient au sein des iPS produits. Un axe supplémentaire portant sur la production d'organoïdes a été initié et est en cours de développement. Plusieurs types d'organoïdes sont développés.



4

éditions génomiques

40 CLONES
DE CARDIOMYOCYTES
PRODUITS

150

clones iPS produits
de patients contrôlés
et Silver-Russell

2

PUBLICATIONS



L'équipe

Responsable:
Vincent Fontaine, PhD

◦ 2 assistantes ingénieures :
Sibylle Marteau et Céline de Flori.

PUBLICATIONS 2021

Generation of iPSC line from MYH7 R403L mutation carrier with severe hypertrophic cardiomyopathy and isogenic CRISPR/Cas9 corrected control. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23. Garnier et al. Eur Heart J. 2021 May 21;42(20):2000-2011. Fontaine et al. Stem Cell Res 2021 Apr;52:102245

ICAN BIOCELL

BIOCELL-HUMAN LIVER BIOLOGY

Présentation

La plateforme ICAN BioCell Human Liver Biology, dont les responsables scientifiques sont Chantal Housset et Filomena Conti, a pour ambition de produire des cellules hépatiques humaines primaires (hépatocytes et toutes les cellules non parenchymateuses) et de développer des modèles hépatiques en culture primaire en 2D ou 3D (tranches fines ou sphéroïdes) pour étudier les maladies chroniques du foie et en particulier la fibrose et la NASH. Notre plateforme dispose aussi d'une collection des myofibroblastes hépatiques caractérisés issus des différents patients (normaux et cirrhotiques).

Collaborations

Notre plateforme bénéficie d'une collaboration bien établie avec le service de chirurgie digestive, hépato-bilio-pancréatique et transplantation hépatique du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière qui nous permet d'avoir accès à des foies normaux ou cirrhotiques. Nous travaillons pour des équipes de la communauté ICAN et pour des industriels.

En 2021

Nous avons finalisé le développement de sphéroïdes hépatiques qui nous permet de proposer un modèle 3D hépatique fonctionnel pendant 12 jours pour étudier la NASH et la fibrose hépatique.

La plateforme a également obtenu un **CODECOH, DC-2020-3900** et **AC2020-3861** pour

- La préparation de cellules humaines à des fins de recherche et de collaboration scientifique
- L'autorisation de stocker, traiter et céder des cellules humaines



2 publications

21 PRÉLÈVEMENTS REÇUS ET EXPLOITÉS



L'équipe
Responsable:
Lynda Aoudjehane, PhD

◦ 1 assistante ingénieure: **Camille Zaniolo**.

PUBLICATIONS 2021

1. Ex-Vivo Pharmacological Defatting of the Liver. Goumard C, Turco C, Sakka M, Aoudjehane L, et al. J Clin Med. 2021 Mar 18;10(6):1253

2- Modulatory effect of rapamycin and tacrolimus on monocyte-derived dendritic cells phenotype and function. Dahlqvist G, Renaud S, Barjon C, Lefebvre A, Aoudjehane L et al. Immunobiology. 2021 Jan ;226(1):152031. doi:10.1016/j.imbio.2020.

ICAN BIOCELL

BIOCELL-FLOW CYTOMETRY

Présentation

La plateforme BioCell-Flow Cytometry propose un ensemble de prestations axées autour de la cytométrie en flux multiparamétrique, du tri cellulaire et de la caractérisation des cytokines et chemokines par analyse Bioplex. La plateforme possède les compétences scientifiques et techniques pour tous vos projets scientifiques en sciences du vivant.

Grâce à son expertise scientifique et technique, le personnel de la plateforme ICAN BioCell-Flow Cytometry vous accompagne tout au long de votre projet de sa conception jusqu'à l'analyse et la mise en forme des résultats pour publication.

Collaborations

Notre plateforme travaille pour une vingtaine d'équipes, appartenant à la communauté ICAN, sur le site du groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, à Sorbonne-Université ainsi qu'avec des industriels.

Au sein du Laboratoire Commun, avec Hybrigenics Services, OptiMAb la plateforme a contribué à la validation d'un anticorps contre la Lipocaline, protéine de transports de molécules hydrophobes (lipides, stéroïdes,).



L'équipe
Sara Cipriani, PhD

- 1 ingénieure d'étude: **Aurélie Gestin** qui sera rejointe en 2022 par un 2^e ingénieur d'étude.



574
HEURES
D'ANALYSE
OU DE TRI

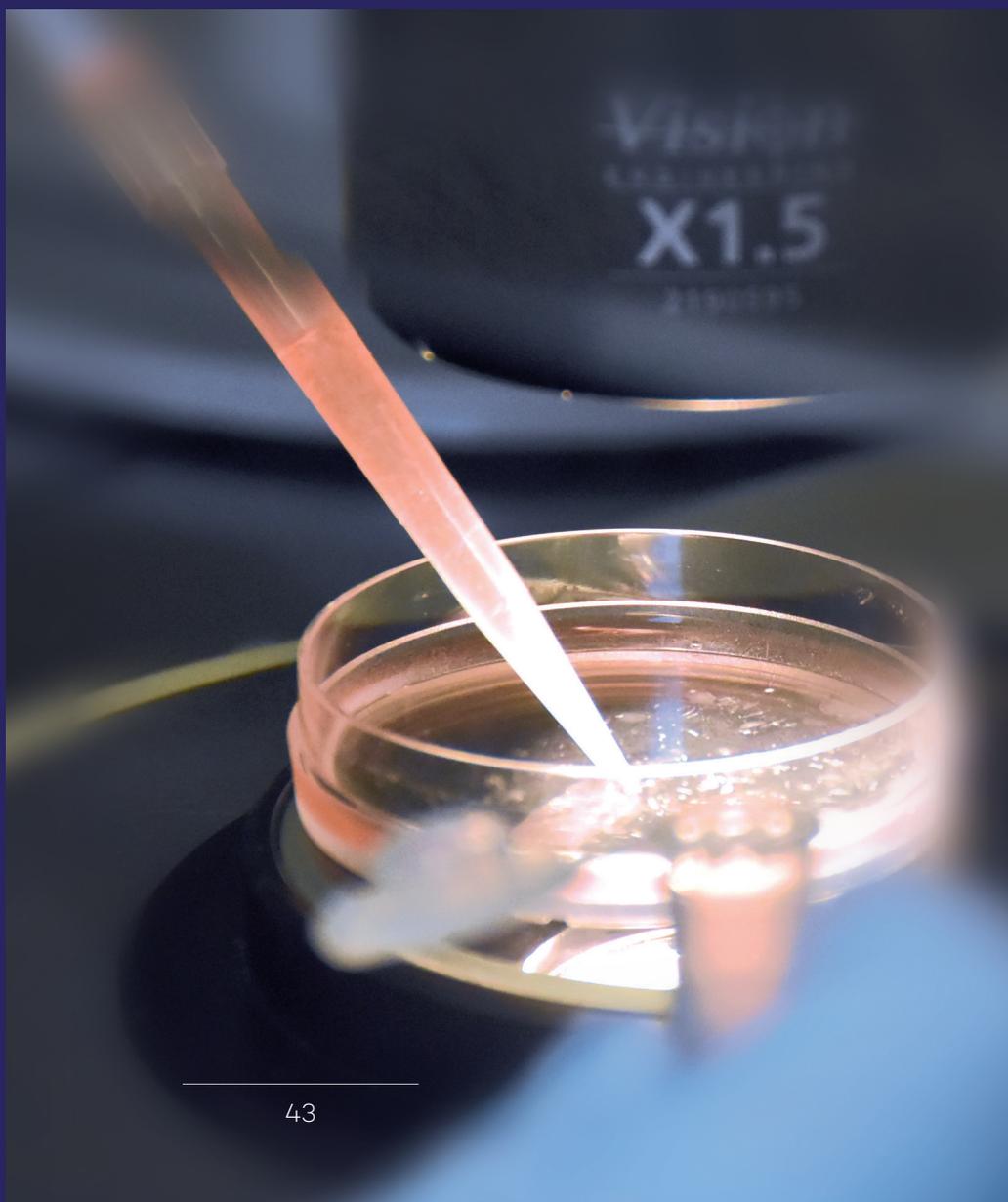
32
heures de
formation

30 heures
de conseil



Des axes scientifiques innovants

En 10 ans, l'IHU ICAN a mis en place les ressources indispensables : techniques, scientifiques et humaines et a développé des expertises pour accélérer l'innovation de la recherche sur les maladies métaboliques. En 2021, l'IHU ICAN a renforcé son engagement dans le domaine des données de santé et celui de l'imagerie notamment à travers le projet MAESTRIA. En effet, de la recherche aux soins, les équipes sont mobilisées pour apporter une réponse aux questions toujours plus pointues sur la collecte, l'utilisation et le partage des données de santé en recherche.



IMAGERIE CARDIOMÉTABOLIQUE

L'équipe de recherche en imagerie de l'ICAN continue de développer de nouvelles méthodes d'acquisition et de post-traitement avancées des images sur les tissus cardiaques, aortiques, hépatiques et adipeux. Ces méthodes sont ensuite mises à disposition du Core Lab et de la plateforme d'acquisition IRM.

L'imagerie cardiaque et aortique comprend l'évaluation de la morphologie, de la fonction, de l'hémodynamique (tourbillons et gradients de pression IRM en flux 4D) et caractérisation du tissu myocardique. De nouveaux algorithmes offrant des fonctions mécaniques et des indices de couplage hémodynamique sont développés. L'imagerie du foie et du tissu adipeux se concentre sur la caractérisation de la composition fibro-graisseuse des tissus.

En complément des aspects cliniques axés sur des biomarqueurs d'imagerie innovants et sensibles, cet axe nécessite également l'intégration de données complexes à plusieurs niveaux et la conception d'approches multiparamétriques pour :

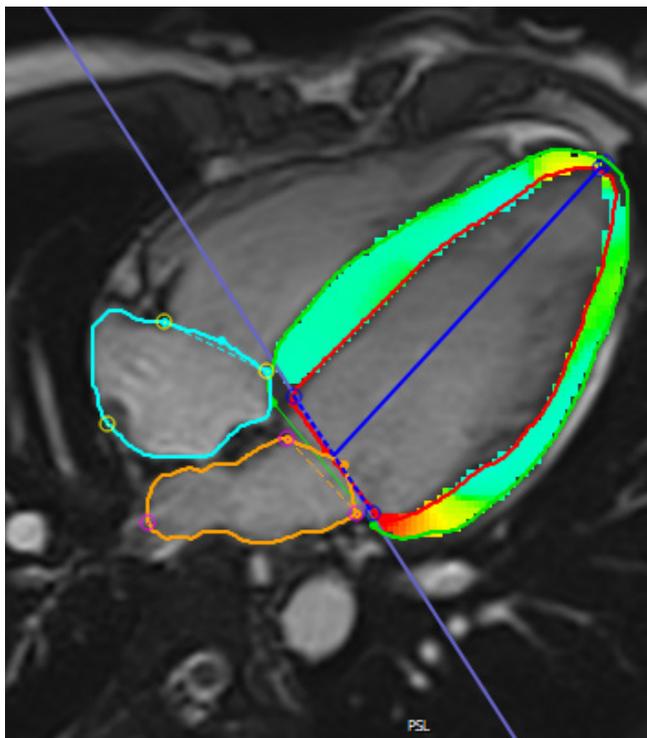
- Développer des approches d'IRM sans injection
- Réduire la durée des examens IRM en optimisant l'acquisition et en utilisant l'IA;
- Réduire le temps de traitement des images via de puissants développements basés sur l'intelligence artificielle. Ces recherches sont menées en collaboration avec Sorbonne Centre for Artificial Intelligence (SCAI).

PUBLICATION

Abdominal adipose tissue components quantification in MRI as a relevant biomarker of metabolic profile. Bouazizi K, Zarai M, Diertenbeck T, Aron-Wisniewsky J, Clément K, Redheuil A, Kachenoura N. Magn Reson Imaging. 2021 Jul;80:14-20. PMID: 33872732

Nos objectifs

- Démontrer que les altérations du myocarde, des coronaires et de l'aorte peuvent être détectées et quantifiées avec précision par IRM en tant que biomarqueurs non invasifs diagnostiques et pronostiques,
- Montrer la réversibilité potentielle de ces phénotypes en suivant longitudinalement les patients diabétiques hypercholestérolémiques et les pathologies inflammatoires et coronariennes précoces,
- Améliorer la stratification de la sévérité du CMD et l'identification des voies partagées entre différents groupes de sévérité en identifiant les altérations subcliniques.



Parmi les publications intervenues en 2021, nous citerons l'utilisation d'un nouveau logiciel permettant de quantifier la graisse dans les différents tissus, et en particulier le tissu adipeux péricardiaque, qui a permis de définir un nouveau score de risque de progression vers les formes sévères pour les patients diabétiques atteints par la COVID-19.

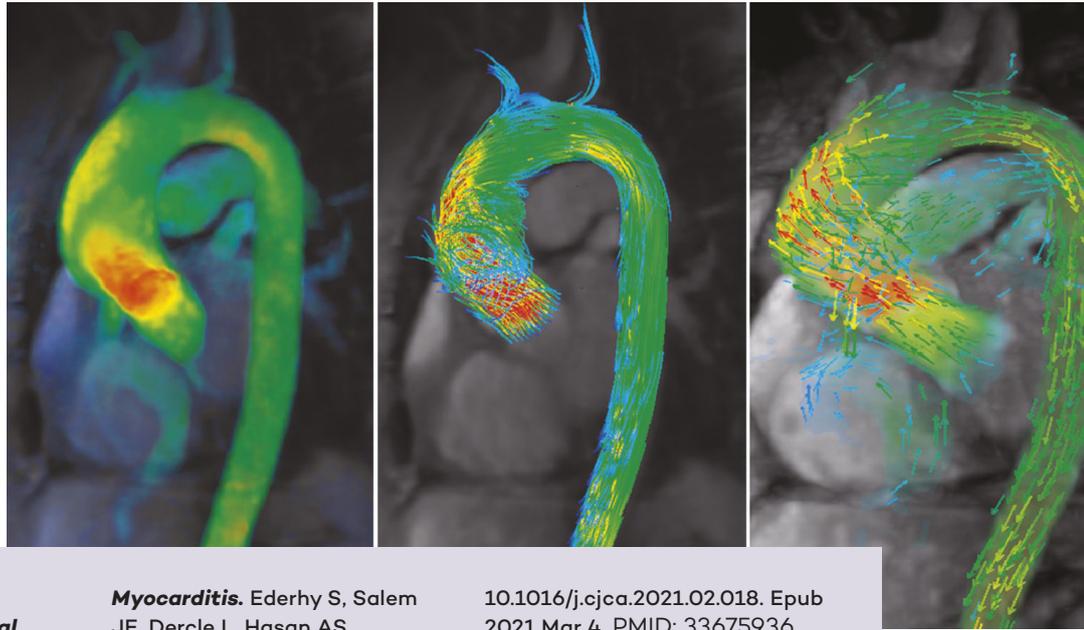
L'accumulation anormale de tissu adipeux (TA) altère le profil métabolique et est à l'origine des complications cardiovasculaires. Les mesures conventionnelles fournissent des mesures globales ne permettant pas d'identifier les composantes viscérales et sous cutanées. Le but de cette étude était de proposer une nouvelle approche pour quantifier automatiquement la quantité et le type de tissu adipeux au niveau du tronc à partir d'un examen l'IRM chez des patients métaboliques ainsi que sur des témoins. Un nouvel indice d'infiltration adipeuse des organes "oVAT" a pu être calculé et il a permis de différencier les témoins des trois groupes de patients métaboliques (obèses, syndrome métabolique ou diabétiques de type 2). Il pourrait servir à l'avenir de prédicteur non invasif des complications cardiovasculaires chez ces patients.

PUBLICATION

Group Cardiac adipose tissue volume and IL-6 level at admission are complementary predictors of severity and short-term mortality in COVID-19 diabetic patients Cardiovasc Diabetol 2021. Phan F, Boussouar S, Lucidarme O, Zarai M, Salem JE, Kachenoura N, Bouazizi K, Charpentier E, Niati Y, Bekkaoui H, Amoura Z, Mathian A, Benveniste O, Cacoub P, Allenbach Y, Saadoun D, Lacorte JM, Fourati S, Laroche S, Hartemann A, Bourron O, Andreelli F, Redheuil A; COVID-19 APHPSU. Aug 12;20(1):165 PMID: 34384426

Les patients diabétiques atteints par la COVID-19 ont un risque accru de formes sévères, quelle que soit leur forme d'obésité. Chez ces patients, la distribution des graisses est caractérisée par une expansion des tissus adipeux viscéraux et ectopiques, entraînant une inflammation systémique, qui peut jouer un rôle dans la conduite de la tempête de cytokines liée à l'infection par la COVID-19. Notre objectif était de déterminer si le tissu adipeux autour du cœur, combiné aux niveaux d'interleukine-6, pouvait prédire la survenue d'événements indésirables à court terme, le décès et les besoins en soins intensifs, chez les patients diabétiques atteints par la COVID-19 au cours des 21 jours suivant l'admission.

81 patients atteints de diabète de type 2 admis consécutivement pour la COVID-19 ont été inclus. Une mesure de l'interleukine-6 et une tomodensitométrie (TDM) thoracique avec mesure de l'indice de tissu adipeux cardiaque total (CATi) ont été réalisées à l'admission. 25 % des patients sont décédés des suites de la COVID-19, 25 % ont nécessité des soins intensifs et 50 % étaient en soins conventionnels au jour 21 après l'admission. L'augmentation des niveaux de CATi et d'IL-6 était significativement liée à l'augmentation de la mortalité précoce et de la nécessité de soins intensifs. Ces associations sont restées significatives indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC ainsi que du taux de troponine-T et de l'extension des lésions pulmonaires en TDM. L'indice de tissu adipeux cardiaque et la détermination de l'IL-6 à l'admission pourraient aider les médecins à mieux identifier les patients diabétiques à risque de présenter une évolution potentiellement grave et mortelle à court terme, indépendamment de l'obésité. Ces patients diabétiques avec un CATi élevé à l'admission, a fortiori associé à des taux élevés d'IL-6 pourraient constituer une population cible pertinente pour initier rapidement des thérapies anti-inflammatoires.

**AUTRES PUBLICATIONS*****Epicardial and Pericardial Adiposity Without Myocardial Steatosis in Cushing Syndrome.***

Wolf P, Marty B, Bouazizi K, Kachenoura N, Piedvache C, Blanchard A, Salenave S, Prigent M, Jublanc C, Ajzenberg C, Droumaguet C, Young J, Lecoq AL, Kuhn E, Agostini H, Trabado S, Carlier PG, Fève B, Redheuil A, Chanson P, Kamenický P. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Nov 19;106(12):3505-3514. doi: 10.1210/clinem/dgab556. PMID: 34333603.

Dysfunction in Children and Adolescents With Severe Obesity: A Cardiac Magnetic Resonance Imaging Myocardial Strain Study.

Xu E, Kachenoura N, Della Valle V, Dubern B, Karsenty A, Tounian P, Dacher JN, Layese R, Lamy J, Ducou le Pointe H, Redheuil A, Blondiaux E, Multichamber. *J Magn Reson Imaging.* 2021 Nov;54(5):1393-1403. doi: 10.1002/jmri.27796. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34155711.

Role of Cardiac Imaging in the Diagnosis of Immune Checkpoints Inhibitors Related

Myocarditis. Ederhy S, Salem JE, Dercle L, Hasan AS, Chauvet-Droit M, Nhan P, Ammari S, Pinna B, Redheuil A, Boussouar S, Champiat S, Soulat-Dufour L, Cohen A. *Front Oncol.* 2021 May 13;11:640985. doi: 10.3389/fonc.2021.640985. PMID: 34055610; PMCID: PMC8158154.

MRI as a hallmark of tissue alteration in morbid obesity. Quant Imaging Med Surg.

Bouazizi K, Zarai M, Marquet F, Aron-Wisnewsky J, Clément K, Redheuil A, Kachenoura N. *Adipose tissue fibrosis assessed by high resolution <i>ex vivo</i>* 2021 May;11(5):2162-2168. doi: 10.21037/qims-20-879. PMID: 33936996; PMCID: PMC8047361.

Prediction Model for Ventricular Arrhythmias in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy.

Baudinaud P, Laredo M, Badenco N, Rouanet S, Waintraub X, Duthoit G, Hidden-Lucet F, Redheuil A, Maupain C, Gandjbakhch E. *External Validation of a Risk Can J Cardiol.* 2021 Aug;37(8):1263-1266. doi:

10.1016/j.cjca.2021.02.018. Epub 2021 Mar 4. PMID: 33675936.

Myocardial fibrosis assessed by magnetic resonance imaging in asymptomatic heterozygous familial hypercholesterolemia: the cholcoeur study.

Gallo A, Giral P, Rosenbaum D, Mattina A, Kilinc A, Giron A, Bouazizi K, Gueda Moussa M, Salem JE, Carrié A, Carreau V, Béliard S, Bittar R, Cluzel P, Bruckert E, Redheuil A, Kachenoura N. *EBioMedicine.* 2021 Dec;74:103735. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103735. Epub 2021 Dec 2. PMID: 34864619; PMCID: PMC8646177.

Quantitative magnetic resonance imaging measures of three-dimensional aortic morphology in healthy aging and hypertension.

J Magn Reson Imaging. Dietenbeck T, Houriez-Gombaud-Saintonge S, Charpentier E, Gencer U, Giron A, Gallo A, Boussouar S, Pasi N, Soulat G, Mousseaux E, Redheuil A, Kachenoura N. 2021 May;53(5):1471-1483. doi: 10.1002/jmri.27502. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33426700.

NOUVELLES INTERFACES DES MALADIES DU CARDIOMÉTABOLISME RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LES PATHOLOGIES CARDIOMÉTABOLIQUES

Objectifs scientifiques

- Étudier le rôle physiopathologique de la composition du microbiote intestinal dans le développement des maladies cardiométaboliques
- Identifier des biomarqueurs du microbiote intestinal pour améliorer le pronostic ou prédire la réponse aux médicaments, et enfin,
- Établir des études thérapeutiques de preuve de concept pour corriger la dysbiose intestinale

PUBLICATION

Combinatorial, additive and dose-dependent drug-microbiome associations. *Nature*. Forslund SK, Chakaroun R, Zimmermann-Kogadeeva M, Markó L, Aron-Wisnewsky J, ; MetaCardis Consortium, Gøtze JP, Køber L, Vestergaard H, Hansen T, Zucker JD, Hercberg S, Oppert JM, Letunic I, Nielsen J, Bäckhed F, Ehrlich SD, Dumas ME, Raes J, Pedersen O, Clément K, Stumvoll M, Bork P. 2021 Dec;600(7889):500-505. PMID: 34880489

En 2021, de belles publications sont issues de travaux majeurs

Au cours de la transition d'un état sain à une maladie cardiométabolique, les patients sont traités avec de nombreux médicaments, ce qui conduit à un microbiome intestinal et à un métabolome sérique de plus en plus perturbés, et complique la découverte de biomarqueurs issus du microbiote, spécifiquement reliés à la maladie. Ici, grâce à des analyses multi-omiques intégrées de 2173 sujets européens de la cohorte MetaCardis, nous avons montré

que le pouvoir explicatif des médicaments pour la variabilité des caractéristiques du microbiome de l'hôte et de l'intestin dépasse celui de la maladie. Nous avons identifié une relation entre la prise des médicaments cardiométaboliques, l'amélioration des marqueurs cliniques et la composition du microbiome, soutenant les effets directs des médicaments. Pris dans son ensemble, notre analyse informatique permet de démêler les effets des médicaments et des maladies sur les caractéristiques de l'hôte et du microbiome chez les personnes multi-médicamenteuses. De plus, les signatures robustes identifiées à l'aide de notre analyse fournissent de nouvelles hypothèses pour les interactions médicament-hôte-microbiome dans les maladies cardiométaboliques.





PUBLICATION

Dendritic Cells Shape a Transmissible Gut Microbiota That Protects From Metabolic Diseases.

Diabetes. Lécuyer E, Le Roy T, Gestin A, Lacombe A, Philippe C, Ponnaiah M, Huré JB, Fradet M, Ichou F, Boudebouze S, Huby T, Gautier E, Rhimi M, Maguin E, Kapel N, Gérard P, Venteclef N, Garlatti M, Chassaing B, Lesnik P. *Tolerogenic* - 2021 Sep;70(9):2067-2080. PMID: 34078628

Un contact chronique excessif entre le microbiote et les cellules immunitaires intestinales est connu pour déclencher une inflammation de bas grade impliquée dans de nombreuses pathologies telles que l'obésité et le diabète. Le biais important de l'immunité adaptative intestinale dans le contexte de l'obésité induite par l'alimentation (DIO) est bien décrit, mais la façon dont les cellules dendritiques (CD) participent à ces changements est encore mal documentée. Pour répondre à cette question, nous avons soumis des souris transgéniques

avec une durée de vie et une immunogénicité accrues des CD (souris DChBcl-2) à un régime riche en graisses obésogènes (DIO). Ces souris ont présenté une résistance à l'obésité induite par le régime ainsi qu'aux altérations métaboliques, une meilleure fonction de la barrière intestinale ainsi qu'une inflammation intestinale inférieure. Les analyses de la composition et de la fonction du microbiote révèlent que le microbiote de ces souris se caractérise par une immunogénicité plus faible et une production accrue de butyrate. Des expériences de transplantations microbiennes fécales se sont révélées suffisantes pour transférer le statut de résistance au régime obésogène aux souris de type sauvage, démontrant que le maintien de la capacité tolérogène des CD permet d'obtenir un microbiote capable de conduire la résistance à l'obésité. La fonction tolérogène des CD se révèle être une nouvelle cible puissante dans la gestion des maladies métaboliques.

Pathologies en lien avec des désordres de stockage lipidique

Un stockage anormal des lipides est associé à l'obésité, aux lipodystrophies (LD) et à la NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis), et il est susceptible de partager des voies de signalisation communes, notamment les miARN, les dihydrocéramides, la nécroptose, l'autophagie, la fibrose ou l'inflammation. Il existe un besoin crucial de nouveaux biomarqueurs qui vont au-delà de l'IMC (indice de masse corporelle) de base, pour améliorer le phénotypage, le pronostic et le diagnostic de ces maladies liées au stockage des lipides.

Les équipes de l'IHU viennent d'identifier un nouveau biomarqueur

Alors que de faibles concentrations de lipoprotéines de haute densité-cholestérol

(HDL-C) représentent un facteur de risque cardiovasculaire bien établi, un taux de HDL-C extrêmement élevé est paradoxalement associé à un risque cardiovasculaire élevé, ce qui entraîne une relation en forme de U avec les maladies cardiovasculaires. Il a été récemment rapporté que le transfert de cholestérol libre vers le HDL lors de la lipolyse des lipoprotéines riches en triglycérides (TGRL) sous-tendait cette relation, liant le HDL-C au métabolisme des triglycérides et à l'athérosclérose. En plus du cholestérol libre, d'autres composants de surface du TGRL, principalement des phospholipides, sont transférés au HDL lors de la lipolyse.

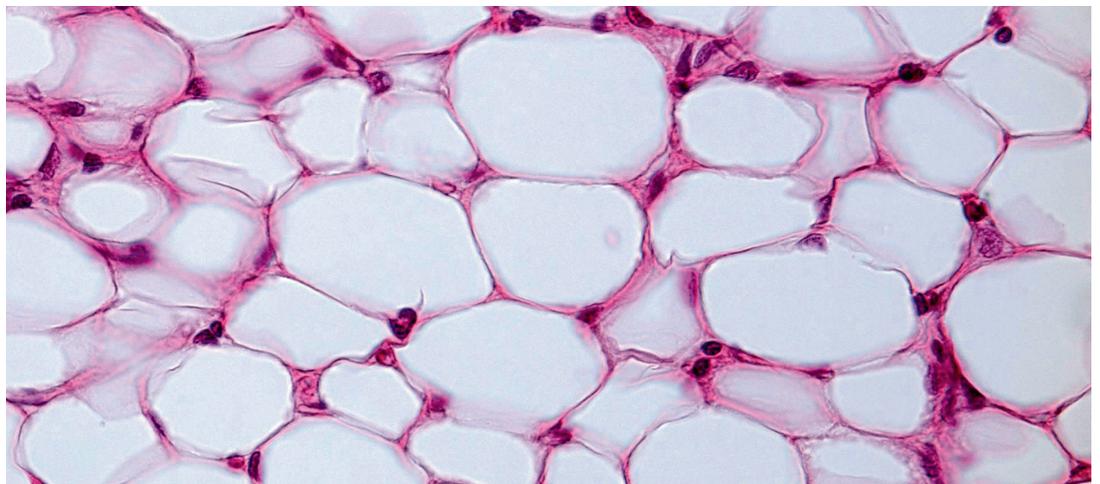
Dans toutes les populations testées (faible taux de HDL-C avec infarctus aigu du myocarde, avec Maladie de Tangier ou diabète de type 2, taux de HDL-C élevé et taux de HDL-C très élevé), la capacité des HDL à acquérir le phospholipide fluorescent était directement corrélée avec le HDL-C. Aucune relation entre la capacité des HDL à acquérir le traceur et la mortalité globale et cardiovasculaire obtenue à partir d'études épidémiologiques pour les niveaux moyens de HDL-C observés dans les populations étudiées n'a été obtenue.

Ces données indiquent que la capacité des HDL à acquérir des phospholipides à partir de TGRL lors de la lipolyse médiée par la LPL est proportionnelle au HDL-C et ne reflète pas le risque cardiovasculaire chez des sujets dont les taux de HDL-C diffèrent largement.

PUBLICATION

Phospholipid transfer to high-density lipoprotein (HDL) upon triglyceride lipolysis is directly correlated with HDL-cholesterol levels and is not associated with cardiovascular risk.

Atherosclerosis. Ma F, Darabi M, Lhomme M, Tubeuf E, Canicio A, Brerault J, Medadje N, Rached F, Lebreton S, Frisdal E, Brites F, Serrano C, Santos R, Gautier E, Huby T, El Khoury P, Carrié A, Abifadel M, Bruckert E, Guerin M, Couvert P, Giral P, Lesnik P, Le Goff W, Guillas I, Kontush A. 2021 May;324:1-8. PMID: 33798922



Métabolisme myocardique et cardiomyopathies

Le métabolisme myocardique est une interface cardiométabolique émergente, qui pourrait présenter un intérêt particulier dans les cardiomyopathies. En effet, le cœur se caractérise par un taux oxydatif plus élevé par rapport à d'autres organes, et est capable d'utiliser différents substrats (flexibilité myocardique), avec un rendement énergétique variable. Comment cette flexibilité métabolique peut contribuer au développement de la cardiomyopathie et de l'insuffisance cardiaque, et si cet aspect pourrait avoir un intérêt thérapeutique potentiel restent des questions sans réponse.

Une nouvelle étude des équipes de l'IHU a permis d'ouvrir de nouvelles pistes sur les liens entre troubles métaboliques et désordres électriques cardiaques

PUBLICATION

Impacts of a high fat diet on the metabolic profile and the phenotype of atrial myocardium in mice.

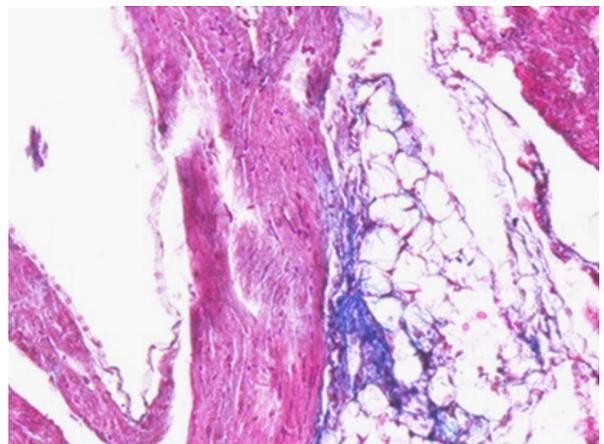
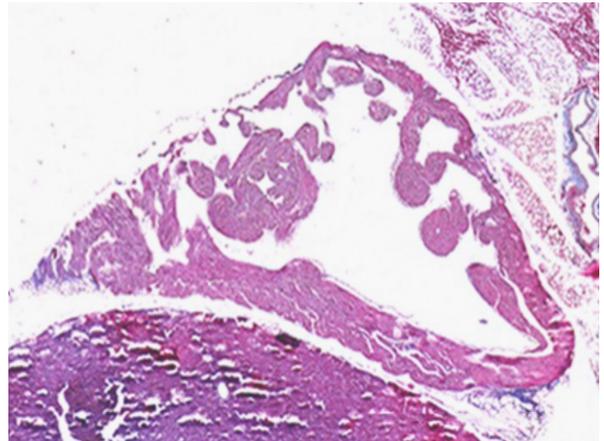
Cardiovasc Res. Suffee N, Baptista E, Piquereau J, Ponnaiah M, Doisne N, Ichou F, Lhomme M, Pichard C, Galand V, Mougénot N, Dilanian G, Lucats L, Balse E, Mericskay M, Le Goff W, Hatem S. 2021 Dec 31;cvab367. PMID: 34971360

L'obésité, le diabète et les syndromes métaboliques sont des facteurs de risque de fibrillation auriculaire (FA). Nous avons testé l'hypothèse que les désordres métaboliques ont un impact direct sur les oreillettes favorisant la formation du substrat de la FA. Une analyse métabolomique et lipidomique non ciblée a été utilisée pour étudier les conséquences d'un régime alimentaire riche en graisses (HFD) prolongé sur les oreillettes de souris. Après 16 semaines de HFD, les souris obésogènes ont montré une vulnérabilité à la FA. Le régime HFD transforme le métabolisme énergétique, révélé par l'analyse métabolomique et lipidomique, provoque une accumulation de graisse et induit un remodelage électrique du myocarde auriculaire des souris qui deviennent vulnérables à la FA.

Perspective translationnelle

Comprendre le lien entre les maladies métaboliques et la fibrillation auriculaire est d'une importance majeure. Une hypothèse prétend qu'en plus des comorbidités communes, les troubles métaboliques favorisent le substrat de la fibrillation auriculaire. Ici, nous montrons qu'après un régime prolongé riche en graisses, le myocarde auriculaire devient adipogénique, enflammé et vulnérable à la fibrillation auriculaire. Ce remodelage tissulaire semble résulter d'un déséquilibre entre l'absorption et l'oxydation des acides gras entraînant un stockage des lipides à longue chaîne, l'activation des canaux potassiques métaboliquement sensibles et un raccourcissement du potentiel d'action. Par conséquent, le régime alimentaire semble être un lien important entre les troubles métaboliques et la fibrillation auriculaire.

HFD impacts atrial structure



MALADIES RARES

Les études menées sur les patients atteints de maladies rares cardiométaboliques visent à permettre de mieux prendre en charge ces patients mais également de mieux comprendre les maladies chroniques cardiométaboliques fréquentes et d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques comme en témoignent les résultats de deux nouvelles études publiées par les équipes de l'IHU ICAN.

PUBLICATION

Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, Mokry M, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C, Cappola TP, Isnard R, Arbustini E, Cook SA, van Setten J, Calis JJA, Hakonarson H, Morley MP, Stark K, Prasad SK, Li J, O'Regan DP, Besse C, Fontaine V, Blanché H, Ader F, Keating B, Curjol A, Boland A, Komajda M, Cambien F, Deleuze JF, Dörr M, Asselbergs FW, Villard E, Trégouët DA, Charron P. - 3p25.1 and 22q11.23 Eur Heart J. 2021 May 21;42(20):2000-2011. PMID: 33677556

Notre objectif était de mieux comprendre les bases génétiques de la cardiomyopathie dilatée (CMD), une des principales causes d'insuffisance cardiaque systolique.

Nous avons mené la plus grande étude d'association à l'échelle du génome réalisée à ce jour sur la CMD, avec 2 719 cas et 4 440 témoins. Nous avons identifié et répliqué deux nouveaux locus associés à la CMD sur le chromosome 3p25.1 et le chromosome 22q11.23, tout en confirmant deux locus CMD précédemment identifiés sur les chromosomes 10 et 1, BAG3 et HSPB7. Un score de risque génétique construit à partir du nombre d'allèles à risque au niveau de ces quatre locus CMD a révélé un risque multiplié par 3 de CMD pour les individus avec 8 allèles à risque par rapport aux individus avec 5 allèles à risque (médiane de la population de référence). L'annotation in silico et les analyses fonctionnelles de séquençage sur des cardiomyocytes dérivés d'iPSC identifient SLC6A6 comme le gène CMD le plus probable au locus 3p25.1. Ce gène code pour un transporteur de taurine dont l'implication dans la dysfonction myocardique et la CMD est étayée

par de nombreuses observations chez l'homme et l'animal. Au locus 22q11.23, les annotations in silico et data mining, et dans une moindre mesure l'analyse fonctionnelle, suggèrent fortement SMARCB1 comme gène candidat responsable.

Cette étude permet de mieux comprendre l'architecture génétique de la CMD et met en lumière de nouvelles voies biologiques sous-jacentes à l'insuffisance cardiaque.

PUBLICATION

Generation of a heterozygous SCN5A knockout human induced pluripotent stem cell line by CRISPR/Cas9 Gizon M, Dubosq-Bidot L, El Kassar L, Bobin P, Ader F, Giraud-Triboulet K, Charron P, Villard E, Fontaine V, Neyroud N. edition.Stem Cell Res. 2022 Apr;60:102680. PMID: 35093717

Des mutations conduisant à une haplo-insuffisance dans SCN5A, le gène codant pour la sous-unité Nav1.5 du canal sodique cardiaque, sont impliquées dans des troubles cardiaques potentiellement mortels. En utilisant l'édition du génome médiée par CRISPR/Cas9, nous avons généré ici une lignée de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC) portant une mutation hétérozygote dans l'exon 2 de SCN5A, ce qui conduit à l'apparition d'un codon stop prématuré. La lignée SCN5A-clone 5 a maintenu un caryotype, une morphologie et une pluripotence normales et s'est différenciée dans les trois feuillettes germinales. Ces cardiomyocytes dérivés de ces hiPSC constituent un modèle utile pour étudier les canalopathies liées au déficit hétérozygote SCN5A.

COVID-19 ET MALADIES MÉTABOLIQUES

Depuis le début de l'épidémie de SARS Cov-2, l'IHU ICAN s'est fortement impliqué, des soins cliniques à la recherche. Grâce à la réactivité de l'IHU ICAN et avec l'aide de nos fondateurs, notamment l'AP-HP, il a été possible de réaliser des projets visant à étudier l'impact indirect de la COVID-19 sur la prise en charge des maladies cardiométaboliques mais également d'étudier de nouveaux modèles pronostics d'aggravation de la maladie.

Étude STRAT-COVID

L'IHU ICAN a été sélectionné par la fondation AP-HP pour le projet STRAT-COVID dans lequel il est proposé de développer et valider les performances pronostiques d'un modèle prédictif de survenue d'une forme sévère de l'infection pendant l'hospitalisation pour COVID-19. Le modèle sera basé sur les caractéristiques initiales des patients ne présentant pas une forme d'emblée sévère de l'infection et cherchera à prédire le risque d'évolution vers une forme sévère à l'aide d'une approche multi-paramétrique : clinique, métabolomique, lipidomique, et basée sur des biomarqueurs d'immunité cellulaire et des données d'imagerie cardio-thoracique.

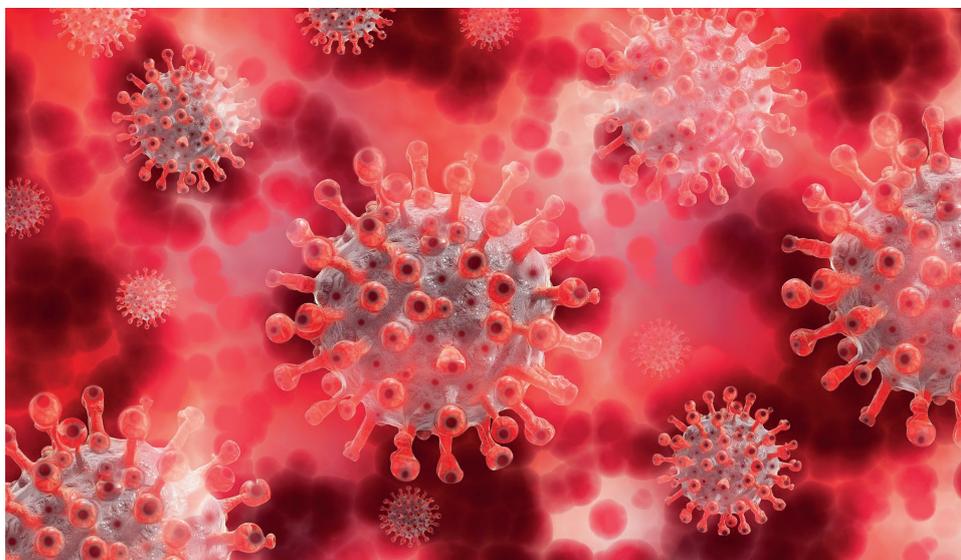
Étude COVIPIED

Le réseau de cliniciens mené par le Dr Georges Ha Van a également bénéficié du support

d'ICAN pour la mise en œuvre d'un projet sur l'impact du 1^{er} confinement sur la durée de cicatrisation des plaies de pieds. Aussi, la période de confinement obligatoire liée à la pandémie COVID 19 (en France du 17/03/20 au 11/05/20) limitant les sorties du domicile des patients et donc les distances de marche incite à poser les questions suivantes :

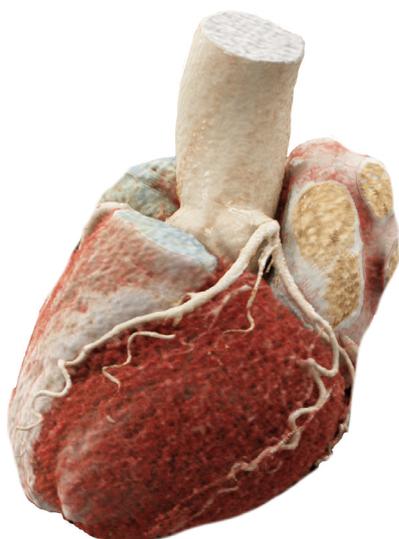
Pourrait-elle avoir eu un effet bénéfique sur le délai de cicatrisation des plaies ?

Ou au contraire a-t-elle entraîné un taux de complications plus important par absence de traitement approprié car les patients ont beaucoup moins consulté pendant cette période ? L'année 2021 a été consacrée à la récupération méticuleuse des données pseudonymisées issues des centres recruteurs et la création d'une base globale regroupant tous les patients.



Des projets phares et structurants





IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE

MAESTRIA, Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation

Coordinateur : **Pr Stéphane Hatem, directeur de l'IHU-ICAN et de l'unité de recherche Inserm UMR_S1166 Sorbonne Université**

La fibrillation auriculaire (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque et la première cause d'accidents vasculaires cérébraux (AVC). Fréquemment associée à l'insuffisance cardiaque, à l'hypertension artérielle mais aussi à l'obésité et au diabète, elle touche environ 1% de la population générale et jusqu'à 8% des personnes de plus de 80 ans. L'enjeu aujourd'hui de la prise en charge clinique de la FA, est d'intervenir en amont de la survenue de l'arythmie, c'est-à-dire dès les premiers signes de cardiomyopathie atriale. Tel est l'objectif du projet MAESTRIA (Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation), projet de recherche très innovant rassemblant 18 partenaires d'Europe, des États-Unis et du Canada.

En France, près de 750 000 personnes sont atteintes de fibrillation atriale et on estime le nombre de cas annuels entre 110 000 et 230 000. Son incidence et sa prévalence connaissent une croissance rapide, principalement en raison du vieillissement de la population. L'augmentation du nombre de personnes atteintes de FA entraîne un coût élevé sur le système de santé, estimé à près de 2 milliards et demi d'euros. La compréhension et la prévention de cette pathologie représentent donc un enjeu médical et un enjeu économique. MAESTRIA vise à développer et valider la première plateforme numérique de diagnostic intégratif de la cardiomyopathie auriculaire. En associant des données d'imagerie aux données physiologiques (omics, cliniques...) des patients, cette plateforme sera capable d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin d'obtenir une précision de diagnostic améliorée. Elle augmentera l'efficacité et l'efficience des traitements en permettant une meilleure prévention des complications de la cardiomyopathie auriculaire, telles que la fibrillation auriculaire et les accidents vasculaires cérébraux, deux problèmes de santé majeurs.

I Ce projet s'articule autour de trois axes stratégiques

> Diagnostic personnalisé et parcours de soins innovants pluridisciplinaires

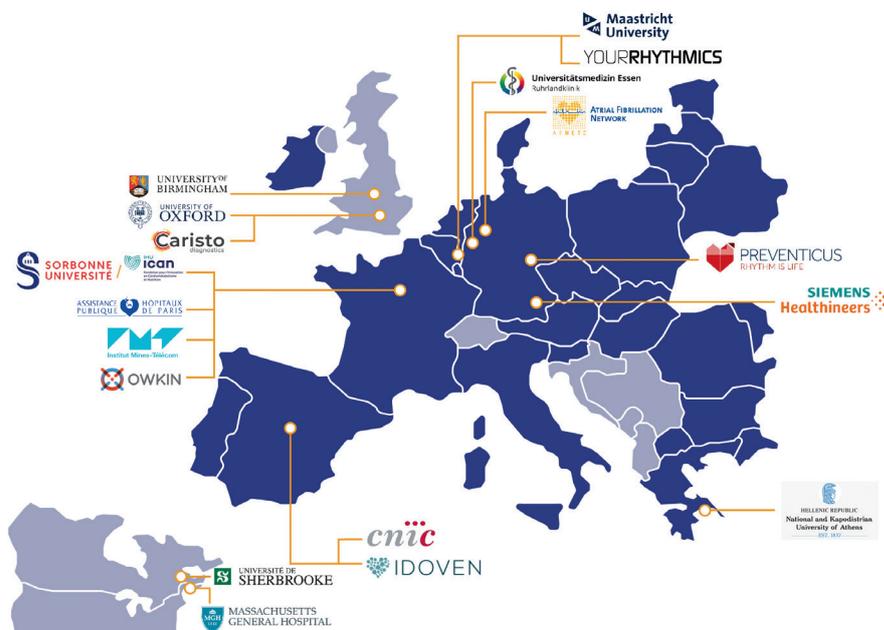
Grâce à l'utilisation combinée de données de recherche génomiques, métaboliques et sur l'inflammation des tissus. L'analyse de ces données impliquées dans la progression de la maladie permettra d'établir un diagnostic personnalisé et de définir un circuit patient innovant pluridisciplinaire.

> Stratification du risque

Chez les patients atteints de FA: l'utilisation de l'intelligence artificielle permettra la lecture et l'analyse d'un grand nombre de données d'imagerie afin de définir le risque pour chaque patient de voir sa maladie évoluer vers un AVC. La stratification du risque permettra de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

> Déploiement d'une plateforme de diagnostic numérique au niveau européen

MAP OF MAESTRIA CONSORTIUM



Partenaires

Le consortium MAESTRIA est composé de 18 partenaires :

- **12 institutions académiques** fortement axées sur les données cliniques recherche en intégration et intelligence artificielle : Sorbonne Université, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Université d'Oxford, Université de Birmingham, AFNET, Université d'Essen, Université de Maastricht, Université d'Athènes, CNIC, Hôpital général du Massachusetts, IMT Transfert, Centre de Recherche du CHU de Sherbrooke
- **5 sociétés de biotechnologie (PME)** : Caristo Diagnostics Limited, Owkin, Idovent, Preventicus, YourRhythmics
- **1 grande société d'imagerie** : Siemens Healthcare

Le lancement de ce projet a eu lieu en présence de tous les partenaires sur le campus Pierre et Marie Curie de Sorbonne Université, les 27 et 28 septembre 2021 (Voir faits marquants p. 26).



MAESTRIA

Les données de de santé, un enjeu majeur pour MAESTRIA

Le projet MAESTRIA est le premier projet d'envergure de l'IHU portant sur la recherche et le développement de solutions d'IA pour des systèmes d'aide au diagnostic et à la prédiction. De tels projets, nécessitant un large accès aux données de santé des patients, soulèvent des questions de conformité immédiate à la réglementation sur la protection des données personnelles (notamment le RGPD et la loi informatique et libertés) ainsi que des questions éthiques plus globales sur la place des différentes expertises dans le cadre du développement d'outils prédictifs en médecine, la gouvernance des données et l'information des patients.

Des échanges de données entre les 18 partenaires sont prévus : les données cliniques et les données brutes seront collectées par les promoteurs ou responsables des études. Ces données brutes sont transférées, sous forme pseudonymisée aux corelab experts dans différents domaines d'analyse (IRM, échographie, ECG etc.) pour l'entraînement d'algorithmes d'intelligence artificielle. Les résultats d'analyse

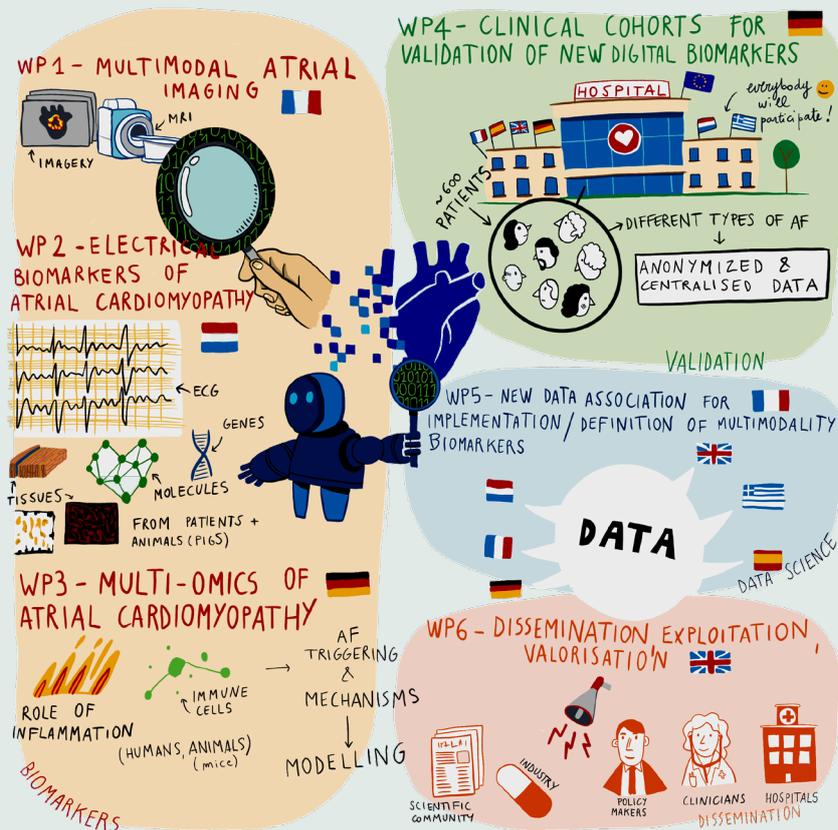
issus des corelab sont ensuite reversés dans les bases de données cliniques de chaque étude. Dans une seconde phase du projet, l'intégration de données complexes et hétérogènes issues de la première phase du projet, grâce à des outils de statistiques classiques ou des nouveaux développements d'IA, sera réalisée de manière coopérative, afin d'identifier de nouvelles signatures ou marqueurs de prédiction de la fibrillation atriale et de l'AVC. Les data scientist de chaque partenaire du consortium ont mis en œuvre un travail de standardisation des données afin d'en assurer un partage et une circulation fluide.

Ce type de projet nécessite d'importants échanges de données de santé dans un contexte réglementaire qui n'est que partiellement uniformisé en Europe. En effet, certaines règles sont différentes entre pays européens tant au niveau de la protection des données personnelles sensibles que pour la protection des participants aux recherches cliniques. Par



LE PROJET MAESTRIA EST UN PROJET TRÈS ENTHOUSIASMANT"

Maud Decraene



exemple, le RGPD qui pose des exigences en matière de données de santé pseudonymisées a été renforcé par la loi française et il faut réussir à le mettre en œuvre dans des consortiums internationaux. Il s'agit aussi de mettre en œuvre des notions juridiques relativement nouvelles (coresponsabilité de traitement, transferts hors de l'EU, anonymisation) appréciées différemment par chaque institution, au regard de leur politique de gestion des risques. Enfin, l'utilisation des données pour des développements d'IA soulève des problématiques de propriété intellectuelle et de juste retour pour les producteurs de données qui investissent beaucoup dans la production de données de soins. La question se pose également pour les exploitants des modèles qui découlent du projet, pour lesquels il reste un long parcours, avant de tirer profit de leurs innovations.

Le projet MAESTRIA est très enthousiasmant. Il favorise l'innovation, la créativité et le travail collaboratif de toutes les équipes du consortium impliquées quel que soit leur domaine de compétence : médical, scientifique, juridique, réglementaire, ...

Le projet comprend de nombreux transferts de

données provenant d'études déjà réalisées et d'études prospectives, spécifiquement conçues pour répondre aux besoins des développements en IA.

À travers une approche agile, l'IHU espère soutenir une communauté scientifique internationale sur des projets de plus en plus ambitieux, dans le respect de la protection des données personnelles.

Les défis à relever comprennent : la capacité à expliquer comment les données vont être utilisées aux autorités régulatrices ou aux comités d'éthique des différents entrepôts de données de santé déjà en place, la pseudonymisation des données types d'imagerie issues du soin, les questions de l'interopérabilité et de la standardisation des variables et des formats de données. Les modalités d'information des patients sont également très variables selon les pays du fait de l'uniformisation partielle de la protection des données et du contexte réglementaire des essais cliniques, au sein de l'EU.

Un autre aspect de la complexité du projet vient de l'utilisation par les partenaires de structures expertes différentes pour collecter,

centraliser, conserver et exploiter les données médicales. Chaque structure a mis en place des règles strictes, en conformité avec la législation de son pays, pour assurer la sécurité des données. Mais ces règles peuvent être un frein à la circulation des données dans un contexte de recherche clinique qui nécessite



MAESTRIA EST UN PROJET FIGURATIF DES RECHERCHES DE L'IHU."

Stéphane Hatem

un traitement de données pseudonymisées. Or, les systèmes informatiques nécessaires au machine learning demande une puissance de calcul non disponible dans les entrepôts de données de santé.

L'ensemble de la gouvernance des données définies pour Maestria a été formalisé, dans l'accord de consortium et les contrats spécifiques d'échange de données entre partenaires.

Pour conclure, les maîtres mots du travail réalisé sont la transversalité et l'excellence.

Au-delà de l'intégration des données scientifiques et médicales le projet MAESTRIA permet l'intégration des expertises au sein de l'IHU et entre partenaires en mode agile.

L'IHU travaille directement avec Teralab (infrastructure qui accueille le data hub), l'AP-HP, Oxford et AFNET (promoteurs ou responsables des études), les corelab (IRM, Echo, Holter etc.) et les sociétés Idoven, Owkin et Siemens. Nous avons aussi pu nous appuyer à plusieurs reprises sur l'expertise précieuse des équipes de SCAI, dans le domaine de l'IA.

Maestria est un projet figuratif des recherches de l'IHU. Nous avons dû nous organiser et développer certaines ressources qui préfigurent de la direction prise par notre IHU, en tant qu'acteur pilote dans ce type de recherches ambitieuses et internationales nécessitant une gouvernance des données adaptée aux enjeux scientifiques, dans le respect des règles éthiques.



Les maîtres mots du travail réalisé sont la transversalité et l'excellence. A l'instar des équipes de recherche, les fonctions support de l'IHU ont adapté leur façon de travailler en partenariat avec les équipes scientifiques, informatiques et médicales. Au-delà de l'intégration des données scientifiques et médicales le projet MAESTRIA a provoqué l'intégration des expertises au sein de l'IHU et entre partenaires en mode agile."

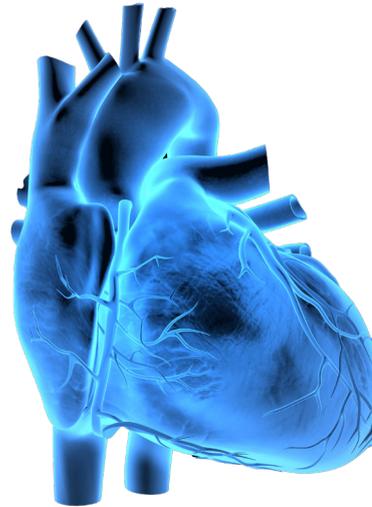
Maud Decraene
Responsable du Pôle Juridique,
Conformité et Politique des Données





L'ÉTUDE OPTIM VISE À DÉFINIR DE NOUVEAUX MARQUEURS D'IMAGERIE COMME OUTILS D'AIDE À LA DÉCISION SUR L'UTILISATION DE DÉFIBRILLATEURS AUTOMATIQUES IMPLANTABLES EN PRÉVENTION DE LA MORT SUBITE."

Pr Alban Redheuil



OPTIM : définir de nouveaux marqueurs d'imagerie comme outils d'aide à la décision sur l'utilisation de défibrillateurs automatiques implantables en prévention de la mort subite

Coordinateur : **Pr Alban Redheuil, PU-PH, responsable scientifique ICAN Imaging / Nadjia Kachenoura DR Inserm U1146, Responsable de l'Équipe d'Imagerie Cardiovasculaire, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale**

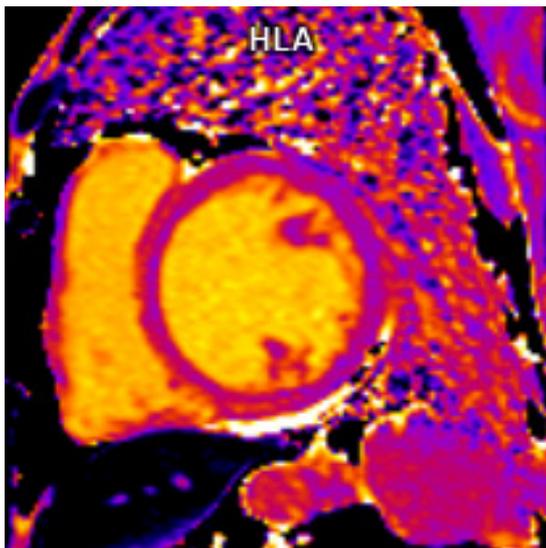
La cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est une maladie génétique, généralement autosomique dominante, avec une prévalence de ~1/500 dans la population générale. Les CMH représentent une cause majeure de mort subite d'origine cardiaque (MSC) chez les jeunes, et est la première cause de MSC chez les athlètes de moins de 35 ans. La seule prévention efficace de la MSC, en dehors de la restriction d'exercice, est le défibrillateur automatique implantable (DAI).

Compte tenu du pronostic potentiellement létal de la CMH, l'identification des patients qui devraient bénéficier d'un DAI est d'une importance primordiale. Cependant, si l'indication du DAI en prévention secondaire est confirmée aux USA et en Europe, l'indication en prévention primaire reste plus discutée. De plus, les recommandations actuelles sont

toutes basées sur des études rétrospectives et présentent des limites majeures, dont la faible performance prédictive des caractéristiques sur lesquelles elles se fondent, la non prise en compte des marqueurs de risque récemment identifiés, le seuil arbitraire d'implantation, le manque de prise en compte des effets indésirables des défibrillateurs ainsi que l'absence de toute évaluation médico-économique. Globalement, la situation actuelle appelle une amélioration significative de l'estimation du risque individuel et une aide à la décision médicale dans cette maladie.

L'étude OPTIM vise à définir de nouveaux marqueurs d'imagerie comme outils d'aide à la décision sur l'utilisation de défibrillateur automatique implantable en prévention de la mort subite. L'un des objectifs centraux de ce projet qui va générer un grand nombre de biomarqueurs d'imagerie sera une approche pragmatique centrée sur l'utilité clinique de ces biomarqueurs. Cette approche consiste à tester systématiquement des paramètres simples et facilement accessibles jusqu'aux plus complexes afin de déterminer la valeur pronostique incrémentale réelle des approches les plus exigeantes sur le plan méthodologique.

Ce travail permettra de faire évoluer le score de risque, en validant l'utilisation des dernières techniques d'imagerie dans la stratification du risque des cardiomyopathies hypertrophiques.



CARDIOLOGIE

L'année 2021 a été une année particulièrement importante dans l'intensification de la collaboration entre l'IHU ICAN et le service de chirurgie thoracique. Les deux études cliniques ECPPELLA et IMPULSMACS du projet PSPC CALYPSO ont pu démarrer et recruter leurs premiers patients.

Le PSPC CALYPSO

L'insuffisance cardiaque est impliquée dans un décès sur dix en France. Cette maladie chronique est fréquemment mortelle, avec près d'un patient sur deux qui décède dans les cinq ans suivant le diagnostic. Le nombre de patients touchés par l'insuffisance cardiaque augmente avec le vieillissement et la sédentarité de la population.

Les innovations thérapeutiques dans le domaine de l'insuffisance cardiaque sont constantes et ont permis d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients. Pour ceux atteints d'insuffisance cardiaque terminale, la transplantation cardiaque reste la principale solution thérapeutique. Mais d'une part, le nombre de greffons disponibles est insuffisant en regard du nombre de candidats à la transplantation et, d'autre part, la transplantation cardiaque s'accompagne de risques de rejet, d'infections et de cancers, avec une médiane de survie actuelle de 12 ans. La transplantation cardiaque ne peut donc être une solution thérapeutique universelle pour l'insuffisance cardiaque.

Alternative thérapeutique à la transplantation cardiaque

L'implantation de LVAD constitue une option thérapeutique de moyen à long terme pour les patients en insuffisance cardiaque terminale avec dysfonction ventriculaire gauche isolée. Le LVAD (Left Ventricular Assist Device) est un dispositif médical dont le rôle est d'assister le cœur en réalisant le travail normalement fait par le ventricule gauche.

Néanmoins, l'usage de ces dispositifs reste limité par la fréquence de leurs effets indésirables, pour la plupart imprévisibles. Plusieurs facteurs, dont la pulsativité, ont été associés aux complications des LVAD dans la littérature, et notamment aux complications hémorragiques.

Une technologie de rupture pour répondre à un enjeu de santé publique : l'insuffisance cardiaque chronique.

Le programme CALYPSO a l'ambition d'optimiser puis de valider en clinique le dispositif « CorWave LVAD », une assistance cardiaque totale implantable au comportement physiolo-

gique, c'est-à-dire restaurant une pulsativité réelle, dont l'objectif est de réduire le risque de complications associées aux LVAD existants.

> ECPELLA

L'étude vise à évaluer les critères cliniques, biologiques, hémodynamiques et échocardiographiques chez les patients sous ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) veino-artérielle associés à l'absence de survenue d'une insuffisance cardiaque droite lors du relais par une IMPELLA®. IMPELLA® est un système d'assistance circulatoire qui pompe le sang de la cavité ventriculaire gauche et l'éjecte dans l'aorte de manière continue.

Nous cherchons à établir un score prédictif de dysfonction chez un patient dans les 48 heures suivant le sevrage de l'ECMO après mise en place de l'IMPELLA®. Cela permettra d'élargir l'indication de l'implantation de LVAD, moins lourde que de réaliser une greffe ou l'implantation d'un cœur artificiel.

> IMPULSMACS

Ce projet s'attache à évaluer l'association entre la préservation de la pulsativité et les complications chez des patients implantés de LVAD, en particulier les complications thrombotiques et hémorragiques.

La pulsativité peut être préservée lorsque le ventricule gauche arrive à éjecter malgré l'assistance circulatoire. Cette pulsativité est une pulsativité liée à la fonction ventriculaire gauche

qui génère une onde de pouls accompagnée d'une ouverture de la valve aortique propre, différente de la faible pulsativité générée par les dispositifs.

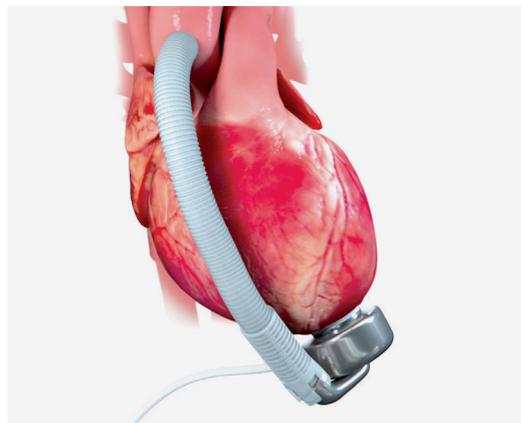
L'hypothèse de cette étude est que la préservation de cette pulsativité circulatoire chez les patients porteurs de LVAD a un effet bénéfique potentiel sur la réduction des complications majeures liées à l'utilisation des LVAD.

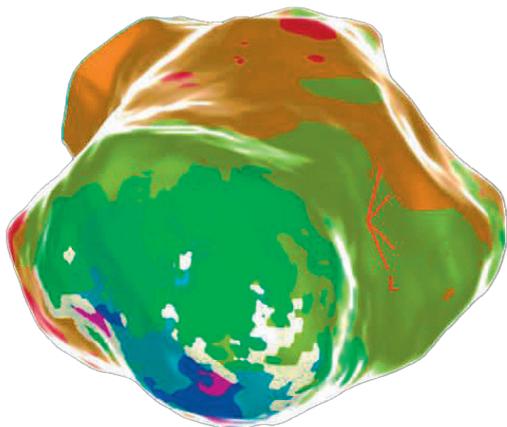
L'étude suivra les patients de manière mensuelle pendant les 6 mois suivants l'implantation de leur LVAD de façon à identifier le plus précocement possible l'apparition d'éventuels effets indésirables (Saignement gastro-intestinal postopératoire sévère, Défaillance ventriculaire droite au-delà de 24 heures, Dysfonctionnement plaquettaire, AVC postopératoire réaction immunitaire/inflammatoire etc.).

En parallèle, deux autres projets à promotion industrielle ont été mis en place en s'appuyant sur l'IHU ICAN en tant que structure tierce.

Le premier projet est l'essai NIPH d'XVIVO, qui a pour objectif de faire la démonstration de performance d'un nouveau système de transport de greffon cardiaque. Le service de chirurgie de la Pitié-Salpêtrière est le premier centre recruteur avec 20 patients inclus greffés en 2021.

Le second projet est le projet de cœur artificiel de CARMAT. (essai EFICAS)





RYTHMOLOGIE

I CATS-AF

Coordinateur : **Dr Nicolas BADENCO,**
Unité de Rythmologie de l'Institut de
Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière.

Cette étude fait partie du projet MAESTRIA. La fibrillation atriale (FA) est le trouble du rythme le plus répandu en Europe et son incidence croît avec le vieillissement de la population. Cette pathologie évolue progressivement avec des accès d'arythmie initialement paroxystiques devenant persistants, puis permanents. Elle s'intègre fréquemment dans un contexte cardio-métabolique et est associée à une morbi-mortalité élevée. L'évolution vers ces différents stades est difficilement prévisible mais corrélée à un remodelage du myocarde atrial constituant une cardiomyopathie atriale. Les mécanismes sont complexes et l'atteinte mal caractérisée en pratique clinique. Le traitement de la FA comprend 2 axes : la prévention du risque cardio-embolique et le contrôle du rythme. Les options thérapeutiques pour ce contrôle sont les médicaments antiarythmiques et, surtout, l'ablation par cathéter, technique de cardiologie interventionnelle qui consiste à traiter les zones responsables de l'initiation et de la pérennisation de la FA par l'application sur le tissu myocardique d'une énergie de radiofré-

quence ou cryothérapie. L'efficacité de cette thérapie est de l'ordre de 75 % à 1 an.

L'étude porte sur des patients de moins de 60 ans atteints de fibrillation atriale symptomatique pour lesquels un traitement par ablation par cathéter est proposé selon les recommandations internationales actuelles. Nous pourrions observer chez ces patients jeunes les altérations précoces de la maladie afin de caractériser au plus tôt l'atteinte du myocarde atrial.

L'objectif principal, dans le cadre d'une collaboration avec les équipes d'imagerie cardiovasculaire ICT de PSL/ICAN/LIB et Bordeaux Radiologie/Lyric, est d'évaluer l'association entre les anomalies de déformation myocardique (strain) régionale et globale en imagerie par résonance magnétique et l'amplitude du potentiel électrique intracardiaque atrial mesurée lors de la procédure d'ablation par cathéter, chez des sujets jeunes atteints de fibrillation atriale symptomatique. L'analyse combinée de paramètres électrophysiologiques, morphologiques et fonctionnels régionaux de l'oreillette gauche pourrait permettre de mieux détecter précocement une cardiomyopathie atriale et prédire les récurrences de fibrillation atriale.

CT-AF

Coordinateurs : **Pr Estelle GANDJBAKHCH, cheffe de l'Unité de Rythmologie de l'Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière / Dr Mikael LAREDO, Unité de Rythmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière / Dr Hubert COCHET, service de radiologie et d'imagerie diagnostique et interventionnelle, CHU de Bordeaux**

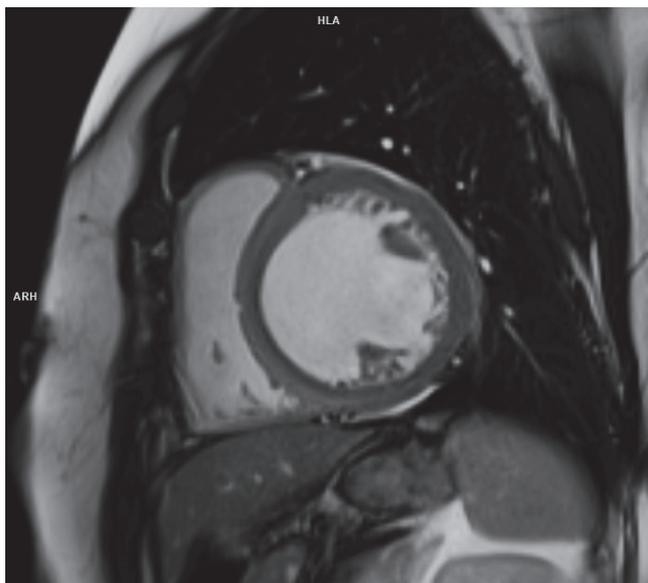
L'ablation de fibrillation atriale (FA) est un traitement interventionnel de référence s'adressant aux patients présentant une FA symptomatique réfractaire au traitement médical. Les facteurs prédictifs connus du succès de la procédure restent actuellement insuffisants pour sélectionner de manière pertinente les patients qui pourraient tirer le plus de bénéfices de cette procédure invasive. Des études précédentes ont montré que la quantification de la fibrose atriale en imagerie par résonance magnétique (IRM) serait un bon marqueur du remodelage atrial et prédirait de manière fiable les chances de succès de la procédure d'ablation. Néanmoins, l'utilisation de cette technique est très limitée en routine en raison de la complexité de l'analyse quantitative et les limites de résolution spatiale. Le lien entre fibrose de la graisse épicaudique et le processus arythmogène a été établi, notamment par les équipes de l'IHU ICAN. Le scanner, pratiqué par ailleurs en routine pour l'étude de l'anatomie atriale avant ablation de la FA, pourrait permettre de caractériser la graisse

épicaudique chez le patient, et ainsi être un substitut pertinent à la caractérisation directe de la fibrose. Ainsi, en complément de l'évaluation anatomique, l'étude de la graisse épicaudique par scanner cardiaque pourrait donc être une approche intéressante pour l'évaluation du substrat de la FA.

L'évaluation de la graisse cardiaque peut être réalisée par plusieurs techniques : échographie, scanner ou IRM. Néanmoins, il existe une forte hétérogénéité entre les techniques concernant la cible graisseuse identifiée, qui peut être de localisation sous-épicaudique, épicaudique ou péri-cardiaque. Le post traitement des images de ces modalités d'imagerie reste peu automatisé et fastidieux (plusieurs heures d'analyse sont nécessaires avec les techniques de référence) limitant leur impact en pratique clinique. Dans le cadre de recherches menées au sein du laboratoire d'imagerie biomédicale, de nouveaux outils d'imagerie atriale ont été mis au point : logiciel d'analyse automatique de la graisse épicaudique atriale gauche en scanner et analyse fonctionnelle de l'oreillette gauche avec mesure du strain.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la valeur pronostique d'une nouvelle technique automatisée de mesure volumique de la graisse intra myocardique atriale en scanner cardiaque et de la mesure du strain global atriale gauche en IRM chez les patients candidats à une première ablation de FA.





LA VALIDATION D'UNE TECHNIQUE D'IMAGERIE SIMPLE ET REPRODUCTIBLE POUR LA PREDICTION DU SUCCES D'ABLATION FOURNIRAIT UN OUTIL UTILE AUX PRACTICIENS POUR SELECTIONNER AU MIEUX LES PATIENTS CANDIDATS."

Pr Estelle Gandjbakhch

Ces techniques, en particulier la mesure automatisée de la graisse atriale gauche en scanner, si elles sont validées en pratique clinique, permettraient une évaluation simple et sans surcoût du substrat arythmogène dans la FA, le scanner cardiaque faisant parti du bilan de routine avant toute procédure d'ablation afin d'étudier l'anatomie de l'OG. Enfin, le caractère longitudinal de cette étude avec la mesure du volume de graisse sous-épicaudique résiduel post ablation pourra permettre de déterminer l'impact de la procédure d'ablation sur le remodelage graisseux et son lien avec le succès

de la procédure comme cela a été suggéré récemment dans une étude portant sur l'IRM myocardique. Dans cette étude, la fibrose résiduelle post ablation est un facteur important prédictif du risque de récurrence (Akoum, Morris, et al. 2015).

La validation d'une technique d'imagerie simple et reproductible pour la prédiction du succès d'ablation fournirait un outil utile aux praticiens pour sélectionner au mieux les patients candidats à cette procédure ainsi que

pour le choix des modalités techniques de celle-ci.

ACORE

Coordinateur : **Pr Estelle GANDJBAKHCH, cheffe de l'Unité de Rythmologie de l'Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière**

La Cardiomyopathie Arythmogène (CA) est une cardiomyopathie héréditaire responsable de troubles du rythme ventriculaire graves pouvant conduire à la mort subite ou l'insuffisance cardiaque. Cette pathologie a été décrite pour la première fois en 1982 par notre groupe hospitalier. Le service de cardiologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière est historiquement un des principaux centres recruteurs français dans cette pathologie. Une file active importante de patients atteints de cette pathologie est ou a été suivie au sein de notre service (plus de 500 patients depuis 1982).

Cette pathologie est caractérisée par le développement de dépôts fibro-adipeux au sein du myocarde ventriculaire droit et gauche, qui constituent des zones de substrat arythmogène et causent la dilatation progressive ventriculaire droite aboutissant à l'insuffisance cardiaque.

La physiopathologie de la CA et l'origine du développement des dépôts fibro adipeux restent encore mal connus. Des études *in vitro* ont suggéré une implication de la voie wnt/beta-caténine, impliquée dans la fibro- et adipogénèse. Un remodelage ionique est également observé. La maladie peut également se présenter sous la forme de poussées inflammatoires de myocardite, qui peuvent parfois révéler la maladie. Ce type de présentation semble plus fréquent dans la CA que dans les autres cardiomyopathies. Si l'origine de ces phénomènes inflammatoires reste pour le moment inexpliquée, plusieurs hypothèses ont été proposées, comme une susceptibilité accrue aux virus cardiotropes ou des phénomènes auto-immunes qui pourraient être déclenchés par la présence de mutations desmosomales. Pour étayer cette dernière hypothèse, de récentes recherches ont mis en évidence chez les patients des auto-anticorps anti-DSG2,

anti-jonction et anti-cœur. Ces auto-anticorps pourraient avoir une valeur diagnostique et pronostique mais aussi jouer un rôle direct dans la physiopathologie de la maladie, en particulier dans les phénomènes inflammatoires. Phénomènes inflammatoires qui pourraient avoir un lien direct avec la formation des infiltrats fibro-adipeux, source des arythmies ventriculaires et de la dysfonction ventriculaire. Par ailleurs, malgré les avancées récentes sur le diagnostic, la génétique ou le pronostic de cette pathologie, de nombreuses problématiques demeurent concernant le diagnostic et la stratification pronostique. La CA reste la cardiomyopathie héréditaire dont le diagnostic est le plus difficile car aucun critère clinique ou d'imagerie n'est spécifique. Identifier de nouveaux biomarqueurs diagnostiques est ainsi un enjeu majeur dans cette pathologie. Dans cette perspective, l'identification de marqueurs spécifiques liés à l'auto-immunité serait une avancée majeure. De la même manière, l'identification de biomarqueurs pronostiques donnerait au clinicien de nouveaux

outils pour améliorer la prise en charge de la maladie.

Dans le cadre de cette étude, la population d'intérêt est composée de tous les patients majeurs présentant un phénotype clinique de cardiomyopathie arythmogène ou porteur d'une mutation leur faisant courir un risque de CA, quel que soit le phénotype clinique. Cette étude vise à identifier de nouveaux biomarqueurs d'inflammation dans la CA, qu'ils soient dans le sang circulant, *in situ* ou qu'ils s'agissent de biomarqueurs d'imagerie afin de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie puis de déterminer l'apport dans la prise en charge clinique des patients. L'identification de nouveaux biomarqueurs en particulier circulants permettraient d'ouvrir des pistes physiopathologiques qui, à terme, pourraient aboutir à des thérapies ciblées sur les phénomènes auto-immunes ou d'inflammation notamment.





MALADIES MÉTABOLIQUES DU FOIE

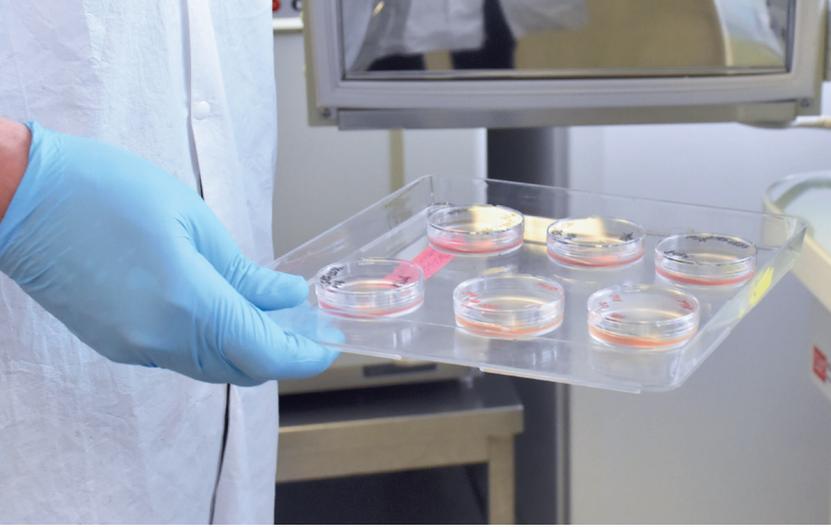
LITMUS (Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis)

Coordinateur National : Pr Vlad Ratziu

Le projet LITMUS, coordonné au niveau européen par le Pr Quentin Anstee de l'Université de Newcastle (Royaume Uni) est un consortium public-privé de plus de 50 partenaires qui vise à établir de nouveaux biomarqueurs permettant de prédire la gravité et le taux de progression vers les formes les plus sévères de la maladie, dans la continuité des travaux réalisés dans le cadre du projet EpOS. Un paradoxe important existe : une proportion significative de la population a une stéatose métabolique mais seulement une minorité progresse vers une maladie hépatique avancée ou une mortalité.

Le passage de la stéatose à la stéatohépatite (Non-Alcoholic SteatoHepatitis) puis au stade de fibrose sont des facteurs discriminants importants entre un pronostic relativement bénin et un risque accru de mortalité. La biopsie hépatique reste l'examen de référence bien qu'imparfait à cause de son caractère invasif, complexe à mettre en oeuvre, sujet

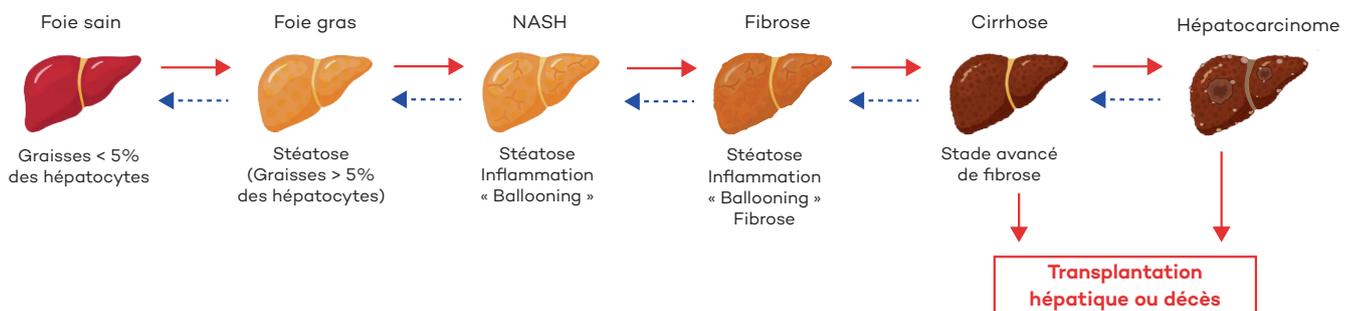
aux erreurs d'échantillonnage et comportant un risque faible mais significatif de complications. De tels examens invasifs ne sont pas réalisables en dehors de la pratique spécialisée et sont particulièrement inadaptés face à une population « à risque » aussi nombreuse. Le manque de biomarqueurs non invasifs et pouvant être déployés à grande échelle a entravé le diagnostic, la stratification des risques et le suivi de nombreux patients. Cela a également entravé le développement de médicaments et la conduite d'essais cliniques, qui dépendent toujours de l'analyse histologique hépatique comme critère d'évaluation. L'objectif principal de LITMUS est de développer, de valider de manière robuste et d'obtenir la certification réglementaire de nouveaux biomarqueurs innovants non invasifs pour diagnostiquer, stratifier le risque et surveiller la progression de la NAFLD/NASH et du stade de fibrose. De tels biomarqueurs aideront à cibler les soins sur les personnes les plus à risque et, en fin de compte, faciliteront le développement de nouveaux médicaments et traitements.



Au cours de l'année 2021, les équipes de l'IHU ICAN se sont concentrées sur la collecte d'échantillons prospectifs et l'analyse des performances de divers biomarqueurs sanguins et d'imagerie, à la fois dans la littérature et dans notre propre cohorte. Nous avons déjà réalisé les avancées importantes suivantes :

- Registre européen avec stéatose métabolique et biocollection LITMUS, le plus grand registre international de patients avec stéatose métabolique caractérisés histologiquement
- Validation du système de stadification histologique à 7 niveaux - une avancée importante qui améliorera la granularité de l'évaluation des patients
- Méta-analyses d'études de précision diagnostique
- qui donneront un aperçu des différentes valeurs seuils des biomarqueurs pour détecter différentes conditions cibles dans la NAFLD
- Preuve de principe que la métabolomique basée sur la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) peut être utilisée pour trouver des biomarqueurs métaboliques non invasifs pour mesurer l'apparition et la progression de la NASH
- Atlas d'images histologiques disponibles en ligne à des fins éducatives, y compris la formation des pathologistes généraux au diagnostic de la NAFLD/NASH humaine, à la gradation de l'activité nécro-inflammatoire et à la stadification de la fibrose dans les biopsies hépatiques
- Comparaison des modèles animaux de NASH

ÉTAPES DE L'ÉVOLUTION D'UN FOIE SAIN VERS UN CARCINOME



EU-PEARL (EU Patient-centric clinical trial platform)

Coordinateur National : Pr Vlad Ratziu

Le projet EU-PEARL vise à transformer l'approche actuelle des essais cliniques thérapeutiques centrés sur un traitement unique en une approche d'essais sur une plateforme pouvant inclure simultanément plusieurs traitements provenant de différentes entreprises et/ou organisations. Pour atteindre cet objectif très ambitieux, des acteurs appartenant aux secteurs public et privé ont formé



**LE PROJET
EU-PEARL VISE
À TRANSFORMER
L'APPROCHE
ACTUELLE DES
ESSAIS CLINIQUES
THÉRAPEUTIQUES.”**

Pr Vlad Ratziu

une alliance stratégique pour développer un nouveau paradigme de plateforme de recherche intégrée (PRI) pour mener ces essais. Ce paradigme sera centré sur un protocole maître susceptible d'accueillir des traitements multi-sources, tout en utilisant l'infrastructure hospitalière existante et les données fédérées des patients dans la conception, la planification et l'exécution de l'essai clinique. De plus, cette plateforme visera à assurer une voie réglementaire optimisée pour ces nouveaux traitements. Au final, EU-PEARL développera l'infrastructure et les outils qui ouvriront la voie à un développement plus efficace de nouveaux traitements, tout en améliorant l'orientation des patients dans les essais thérapeutiques. Pour de nombreuses maladies, il existe un besoin clinique pour un développement plus rapide des nouveaux traitements. Actuellement, le modèle d'essai clinique thérapeutique standard évalue un médicament à la fois, ce qui entraîne souvent des cycles séquentiels de développement de médicaments. De plus, du point de vue du patient, l'environnement d'essais actuel est à l'origine d'une lourdeur et d'un retard à l'inclusion en raison des délais imposés par l'évaluation séquentielle (et non concomitante) dans des essais séparés.

La conception d'essais cliniques sur plateforme offre d'une part de meilleures chances de recrutement des patients dans un essai leur convenant et d'autre part des possibilités plus efficaces de développement de médicaments

qui pourraient par la suite accélérer la mise à disposition de nouveaux traitements aux patients. Bien que de tels essais de plateformes multi-traitements soient déjà en cours pour certaines maladies neurologiques ou oncologiques, l'absence d'un cadre général pour ce nouveau modèle d'essai clinique crée une réticence des acteurs à initier ces approches collaboratives de manière plus systématique. Cela est devenu évident lors de la réponse au COVID-19 : les seuls essais ayant pu être menés à terme dans des délais rapides ont été des essais de plateforme tels l'essai RECOVERY. EU-PEARL vise à développer 4 PRIs prêts à l'emploi basés sur 4 domaines thérapeutiques : Trouble dépressif majeur (TDM), Tuberculose (TB), Stéatohépatite non alcoolique (NASH) et neurofibromatose (NF). Chacun de ces domaines a ses propres contraintes, et l'approche suivie dans ces pathologies pourra servir de modèles sur lesquelles d'autres équipes et sur lesquelles d'autres équipes pourront s'appuyer pour initier de nouveaux PRIs dans d'autres domaines.

Depuis le lancement du projet, l'équipe s'est concentrée sur l'implémentation de l'infrastructure commune pour la création de PRIs



cadres génériques et spécifiques à une maladie, dans la rédaction d'un protocole spécifique à la NASH, tout en sensibilisant les partenaires et les différentes parties prenantes sur les avantages des essais de plateforme adaptative. En plus d'une stratégie de communication et de diffusion, L'alliance EU-PEARL va promouvoir la connaissance et la compréhension de la méthodologie des essais de plateformes et introduire le concept de PRI, initier des collaborations avec des experts externes pertinents et des initiatives pour favoriser l'adoption future de ce cadre innovant.

Dans une perspective générale, des lignes directrices sur la « gestion et la gouvernance des données » ont été élaborées. En outre, pour développer et partager les connaissances autour des essais de plateformes au sein des partenaires, plusieurs documents ont été rendus accessibles au public (disponibles sur le site web EU-PEARL : <https://eu-pearl.eu/>).

En parallèle, pour la NASH, l'équipe de l'IHUCAN a fait un inventaire et évalué les différentes conceptions d'essais cliniques existantes ainsi que les défis spécifiques du développement de médicaments dans la NASH, travail préparatoire à la conception du protocole maître.

HOTSURFR (The Hepatic Outcomes and SURvival Fatty liver Registry)

Coordinateur : Pr Vlad Ratziu

Les essais de phase avancée, y compris les essais d'enregistrement de nouveaux médicaments pour le traitement de la NASH, reposent sur les résultats histologiques des biopsies hépatiques. Par conséquent, la compréhension de la signification pronostique des lésions histologiques ainsi que leur classification est de la plus haute pertinence. Malheureusement, l'histoire naturelle de la NASH est encore mal connue et, en particulier, nous manquons de données cliniques sur la signification pronostique des lésions élémentaires de la NASH, la catégorisation des formes pathologiques NAFLD et des différents stades de fibrose.

Un groupe de pathologistes appartenant aux consortiums de recherche des projets européens FLIP et EPoS a récemment proposé une nouvelle classification de stadification de la fibrose FLIP/SAF qui complète la nouvelle classification et résout certains des inconvénients des systèmes actuels de stadification de la fibrose.

Le but de ce registre est de mettre en place une grande cohorte rétrospective internationale de patients atteints de NAFLD confirmée histologiquement et suivis à long terme, afin d'évaluer la valeur prédictive des systèmes de classification histologique pour la mortalité, l'hépatocarcinome et les maladies hépatiques en phase terminale.

Les objectifs de l'étude sont :

- Évaluer la valeur pronostique du nouveau système de stadification EPoS NASH Fibrosis et de la classification SAF (Stéatose, Activité, Fibrose).
- Fournir des estimations de la progression de la maladie chez les patients atteints de NASH légère et de la progression vers la cirrhose chez les patients NAFLD non cirrhotiques avec des biopsies en série.
- Comprendre les différences de résultats entre deux populations de NASH cirrhotique : celles atteintes de stéatohépatite floride et celles atteintes de cirrhose burn-out





Fin 2021, 823 patients ont été inclus dans l'étude provenant de 2 centres français (Pitié Salpêtrière et CHU Angers), 2 centres suédois, 1 centre italien, 1 centre allemand et 1 centre espagnol. Les analyses statistiques sont en cours.

CORONASH

Coordinateur : **Pr Gérard Helft**

La relation entre la stéatose métabolique du foie (NAFLD), la stéatohépatite métabolique du foie (NASH) et la maladie coronaire athérosclérotique (MC-ATS) est maintenant reconnue en raison des facteurs de risque cardiométaboliques (FRM) communs, du rôle probable de la NAFLD/NASH dans la survenue des lésions pré-athérosclérotiques et de la dysfonction myocardique associée à la NAFLD/NASH. Nous avons précédemment démontré que la NAFLD est associée à la progression de l'épaisseur intima-média carotidienne et à la présence de lésions athéroscléreuses diffuses (carotide, coronaire et fémorale). En termes pronostiques, la maladie cardiovasculaire (MCV) est la première cause de décès chez les patients atteints de NAFLD/NASH. Pour ces raisons, l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL), recommande le dépistage des MCV chez les patients avec NAFLD/NASH. A l'inverse, chez les patients avec MC-ATS, en l'absence de recommandations sur le dépistage de la NAFLD/NASH, la

prévalence et la sévérité de la NAFLD/NASH ne sont pas connues, de même que les associations entre la sévérité de la maladie hépatique et de la coronaropathie, ou le profil des patients à plus haut risque.

Ceci est donc un obstacle à la mise en place des stratégies de dépistage qui sont pourtant nécessaires puisque les deux conditions sont associées à une mortalité propre alors qu'elles sont prises en charge par des spécialités médicales distinctes.

Notre hypothèse est que la NAFLD/NASH, possiblement à un stade de fibrose avancée, est fréquente et augmente avec la sévérité des lésions coronaires et en conséquence le dépistage des formes avancées de NAFLD/NASH serait justifié chez les patients présentant une MC-ATS. L'hypothèse que nous proposons au niveau pathogénique pour expliquer l'influence possible de la NAFLD/NASH sur la sévérité de l'atteinte coronaire prend en compte plusieurs médiateurs connus de l'athérosclérose: triméthylamine-N-oxyde (TMAO), les produits avancés de glycation (AGEs) et les LDL oxydés. L'objectif principal de l'étude CORONASH est de déterminer la prévalence de la NAFLD/NASH chez les patients admis en cardiologie pour suspicion de maladie coronaire.

Fin 2021, 145 patients avaient été inclus dans l'étude. Le recrutement se poursuivra jusqu'à mi-octobre 2022.



MALADIES RARES

ID-STEM

Coordinateur : **Pr Irène Netchine, PU-PH,**
Système IGF et croissance fœtale et post-natale

La croissance fœtale et postnatale est finement régulée par des mécanismes génétiques, épigénétiques et environnementaux. L’empreinte parentale est un mécanisme de régulation qui permet l’expression monodallélique de certains gènes à partir d’un seul allèle parental, par une méthylation différentielle de l’ADN. Les gènes soumis à empreinte jouent un rôle très important dans le contrôle de la croissance fœtale et postnatale. Ces gènes sont regroupés sous forme de ‘clusters’ dans des régions riches en îlots CpG, sites de méthylation de l’ADN, sont régulés par un centre d’empreinte ou ICR (Imprinting Center Region) et contiennent des ARN non codants. La région 11p15 soumise à empreinte est impliquée dans le syndrome de Silver-Russell (SRS), syndrome responsable d’une restriction de croissance intra-utérine et postnatale. Les principales anomalies moléculaires identifiées dans le SRS sont des modifications épigénétiques de la région 11p15 avec hypométhylation au locus H19/IGF2, responsables d’une diminution de l’expression d’IGF2 chez le fœtus. Bien que le SRS représente une cause rare de restriction de croissance, il constitue

un modèle pour étudier les mécanismes physiopathologiques à l’origine des troubles de la croissance fœtale chez l’homme. Les mécanismes physiopathologiques de ces épimutations sont largement inconnus. Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), miroir du SRS, est une cause de macrosomie fœtale et 7,5 % des patients atteints de BWS développent une tumeur avant l’âge de 5 ans. Le BWS est également secondaire à une altération de la région 11p15 soumise à empreinte. La région 14q32 est également soumise à empreinte parentale et est impliquée dans le syndrome de Temple (TS), cause rare également de restriction de croissance fœtale.

Etudier les conséquences de ces épimutations sur la signature moléculaire du réseau de gènes soumis à empreinte chez ces patients permettrait de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques régulant la croissance fœtale. Ces gènes étant faiblement exprimés dans les fibroblastes, ces études seront menées sur des cellules souches pluripotentes ou iPSCs (Induced Pluripotent Stem Cells) obtenues par reprogrammation de PBMC de patients SRS, BWS ou TS. L’équipe de Stelzer a démontré lors d’une étude sur des patients présentant un syndrome de Prader Willi avec délétion du centre d’empreinte au locus 15q11.2 (une autre région soumise à empreinte parentale) que les anomalies de l’empreinte parentale étaient

maintenues pendant la reprogrammation de cellules somatiques humaines en iPSCs.

Nous réalisons l'étude chez des patients présentant des épimutations de ces régions et préférentiellement des délétions ou mutations des centres d'empreinte 11p15 ou 14q32 afin de reproduire plus sûrement les anomalies épigénétiques lors de la reprogrammation des PBMC.

La pertinence de l'utilisation de cellules mononucléées du sang pour la reprogrammation en cellules à pluripotence induite ou iPS a déjà été démontrée.

La reprogrammation d'iPSCs à partir de cellules somatiques humaines de patients SRS, BWS ou TS permettrait d'obtenir un modèle d'étude du réseau de gènes soumis à empreinte. Ces cellules étant par définition pluripotentes, les iPSCs obtenus à partir de patients SRS, BWS ou TS pourront ensuite être redifférenciés en cellules cibles pour l'étude de la régulation de la croissance fœtale (chondrocytes, adipocytes, neurones, hépatocytes).

DLK-1

Coordinateur : **Pr Irène Netchine**

La restriction de croissance fœtale (RCF) prédispose à un dysfonctionnement métabolique plus tard dans la vie. La reconnaissance prénatale des RGF est un défi pour permettre une surveillance correcte et améliorer les résultats fœtaux et néonataux. DLK1 est le produit d'un gène imprimé, localisé chez l'homme sur le chromosome 14, exprimé à partir de l'allèle paternel au cours du développement fœtal. La disomie uniparentale maternelle du chromosome 14 entraîne l'absence d'expression paternelle de DLK1 et un retard de croissance pré et postnatal. Les souris dépourvues de DLK1 ont une restriction de croissance fœtale et postnatale, associée à une diminution de la GH. DLK1 est une protéine transmembranaire qui peut être clivée en une forme circulante. Sa concentration augmente dans la circulation maternelle pendant la grossesse. Il a été récemment démontré que le fœtus est la source de DLK1 circulante maternelle et que les niveaux de DLK1 au cours du troisième trimestre

sont diminués dans le sang des femmes qui donneront naissance à des bébés nés petits pour l'âge gestationnel à cause de restriction de croissance fœtale (RCF).

Nous testons si DLK1 peut être utilisé comme biomarqueur de RCF au cours du deuxième trimestre et le mesurerons à 24 semaines de gestation dans l'étude de cohorte prospective d'enfants basée sur la population EDEN. De plus, afin de comprendre le rôle de DLK1 dans la régulation de la croissance, nous étudierons si DLK1 est impliqué dans la mise en place de l'axe somatotrope via le développement des neurones GHRH dans des modèles murins, nous étudions notamment son expression dans l'hypothalamus au cours du développement postnatal, testerons son rôle potentiel dans la croissance axonale et le guidage du développement des neurones GHRH *in vitro* dans des cultures d'explants de noyaux arqués de souris GHRHeGFP, nous confirmerons son rôle *in vivo* en utilisant des modèles de souris transgéniques avec DLK1 diminué, et enfin étudier le lien entre DLK1 et la nutrition sur des souris GHRH-eGFP qui ont une configuration d'axe somatotrope diminuée en raison d'une restriction nutritionnelle postnatale précoce.



Des Partenariats pour accélérer l'innovation



Grâce à son approche intégrée, l'IHU ICAN crée les conditions optimales pour développer des projets pluridisciplinaires qui peuvent lier recherche académique et industrielle. Focus sur 2 partenariats majeurs en 2021.



SCAI, Sorbonne Centre d'Intelligence Artificielle, est un institut transverse de Sorbonne Université qui fédère les enseignants-chercheurs et les chercheurs de la Faculté des Sciences et Ingénierie, de la Faculté de Médecine et de la Faculté des Lettres ainsi que les partenaires de l'Alliance Sorbonne Université (UTC, MNHN, Insead, CNRS, Inria, Inserm, CEA). Créée en 2019 dans un contexte national et international marqué par la compétition en intelligence artificielle, SCAI rassemble un éventail stratégique de disciplines modernes de l'intelligence artificielle dans un lieu unique au cœur du Quartier Latin à Paris. SCAI a pour objectif de favoriser le développement de projets de recherche interdisciplinaires centrés sur l'IA, dans un environnement dynamique et attractif. Il attire également des partenaires privés (grands groupes, PME, start-up) à travers des programmes collaboratifs. SCAI soutient fortement la recherche méthodologique au cœur de l'IA ("Mathématiques, Informatique, Robotique"), ainsi que la recherche plus contextualisée à travers trois thématiques prioritaires : "Santé et Médecine", "Climat, Environnement, Univers" et "Humanités numériques". Ces thématiques représentent des enjeux scientifiques et sociétaux, et nécessitent une impulsion majeure de l'Alliance Sorbonne Université pour se structurer et valoriser ses données. SCAI met en synergie le potentiel de recherche en IA de tous les laboratoires de Sorbonne Université impliqués dans la santé et la médecine. Pour soutenir MAESTRIA, SCAI mobilisera notamment les forces de re-

cherche de trois laboratoires impliqués dans l'IA et la médecine. Tout d'abord, le Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB – UMRS 1146), spécialisé dans la recherche fondamentale et appliquée sur les méthodes d'imagerie biomédicale morphologique, fonctionnelle et moléculaire du petit animal et de l'homme. Au sein de MAESTRIA, le LIB développera des méthodes de vision par ordinateur appliquées au domaine de l'IRM cardiaque. Deuxièmement, l'Institut des Systèmes Intelligents et de la Robotique (ISIR – UMR 7222), qui est un laboratoire de recherche pluridisciplinaire regroupant des chercheurs et des universitaires de différentes disciplines des sciences de l'ingénieur. Une partie importante des activités de l'ISIR est dédiée à la médecine, l'imagerie et les sciences de la vie. Les recherches portent notamment sur l'aide à la rééducation chirurgicale et fonctionnelle, la micro/nanomanipulation dans l'espace et les techniques de caractérisation d'objets (biologiques), les interfaces haptiques et tactiles, ainsi que la vision par ordinateur appliquée à la médecine et à la santé. Par ailleurs, MAESTRIA nécessite également une expertise de haut niveau en mathématiques et modèles statistiques disponible au sein du Laboratoire de Probabilités, Statistiques et Modélisation (LPSM) de Sorbonne Université (LPSM – UMR 8001). Étant le plus important de France et l'un des plus importants au monde, ses activités scientifiques portent sur la modélisation, la description et l'estimation de phénomènes aléatoires. Au sein de MAESTRIA, le LPSM apportera son expertise pour le développement et la validation des modèles statistiques nécessaires au développement des techniques de Machine Learning.

MAESTRIA aura ainsi un impact important sur la communauté scientifique parisienne,

car il permettra le développement d'outils médicaux de pointe grâce à l'association de professionnels de la santé et d'experts en intelligence artificielle autour du diagnostic cardiaque.

MAESTRIA permettra le développement de modèles, de concepts et d'outils qui associeront naturellement les partenaires du projet qui ont également des atouts importants en IA. En effet, Oxford (National Consortium of Intelligent Medical Imaging), Maastricht (Artificial Intelligence 4 Imaging) et Harvard (Department of Biomedical Informatics) accueillent également des communautés d'IA de renommée mondiale axées sur l'imagerie, la santé et la médecine. Le rôle de SCAI sera donc de faciliter le développement conjoint de méthodes et d'algorithmes en s'appuyant sur toutes les forces disponibles dans le réseau.

Cet effort, axé sur une large collaboration incluant l'UE, le Royaume-Uni et les États-Unis, contribuera naturellement à accroître la capacité d'innovation européenne en matière d'outils, de plateformes et de services de diagnostic.

SCAI est un partenaire important dans MAESTRIA, projet qui aura donc un impact durable sur les collaborations inter-académiques et internationales au plus haut niveau scientifique.



La mission de SCAI, le centre d'intelligence artificielle de Sorbonne Université, consiste à fédérer les forces en intelligence artificielle (IA) de la communauté de l'Alliance Sorbonne Université, à encourager les collaborations interdisciplinaires et à faciliter l'accès aux technologies aux collègues et aux étudiants intéressés par le domaine.

ICAN est un partenaire privilégié de SCAI, et cela depuis le lancement du centre en 2019. Ensemble, nous avons identifié de nombreuses problématiques passionnantes, autour de la cardiologie, du diabète, de l'imagerie de pointe et de la fusion de données multimodales. Notre collaboration s'est en particulier concrétisée par le très beau succès du projet européen MAESTRIA sur l'apprentissage automatique et l'intelligence artificielle pour la détection précoce des accidents vasculaires cérébraux et de la fibrillation auriculaire. On pourrait citer également le projet ATLAS CŒUR AORTE qui vise à créer un Atlas de référence de l'imagerie cardiaque humaine 4D."

Gérard Biau - Professeur,
Directeur de SCAI
Sorbonne Université -
Laboratoire de Probabilités,
Statistique et Modélisation



MetaGenoPolis-INRAE (MGP) et l'IHU ICAN, une synergie pour accélérer la recherche sur le microbiote et les maladies cardiovasculaires en France

Diabète, obésité, cirrhose, maladies du foie (NASH), maladies du cœur et des vaisseaux sont des maladies chroniques en constante augmentation ces cinquante dernières an-

nées dont certaines de façon incontrôlée. Elles constituent des enjeux de santé publique d'aujourd'hui et de demain. Ces maladies du cardiométabolisme, touchant enfants et adultes, sont en effet la première cause de décès en France et dans le monde. Mieux combattre ces maladies se fera par une recherche innovante et pluridisciplinaire permettant de proposer une prise en charge personnalisée aux patients.

La science a montré que ces maladies pourraient être associées à un déséquilibre du microbiote intestinal. Il est nécessaire de continuer à explorer l'impact du microbiote

dans les maladies cardiovasculaires pour ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. MetaGenoPolis-INRAE et l'IHU ICAN, tous deux reconnus dans la communauté scientifique à l'international pour leurs travaux de recherche et faisant partie du démonstrateur pré-industriel MetaGenoPolis, souhaitent allier leurs forces pour accélérer les connaissances sur le lien entre microbiote et maladies du cardiométabolisme.

MetaGenoPolis (MGP), unité INRAE, est experte en recherche sur le microbiote intestinal appliquée à la santé et à la nutrition humaine et animale, pour accélérer la science et l'innovation. Financée par le Programme des Investissements d'Avenir (Lauréat 2012 et 2019), MGP a été coordinateur de deux grands projets qui ont permis de faire avancer la science du microbiote : le projet MetaHIT qui publie le premier catalogue de gènes microbiens intestinaux humains et le projet IHMS pour aider à normaliser l'analyse de l'ADN microbien. L'excellence scientifique de MGP dans l'analyse du microbiote intestinal et de ses implications pour la santé et la nutrition est largement reconnue dans la communauté scientifique internationale. Depuis sa création en 2012, MetaGenoPolis a collaboré sur 236 projets de recherche dont 154 projets en partenariat avec les industriels. MGP a pour missions principales : d'accélérer la science du microbiote en France et l'innovation dans le domaine de la santé et de l'alimentation ; de proposer des technologies performantes et à haut débit pour analyser la diversité des microbiotes complexes et les interactions entre les bactéries intestinales et les cellules humaines ; de collaborer avec les acteurs industriels pour la transformation de leurs découvertes en produits et services liés à la santé, pour identifier et traiter pleinement les pistes vers de futures applications industrielles, pour aider à concevoir et conduire des projets scientifiques vers des applications.



Dans le cadre du projet Le French Gut, contribution nationale portée par INRAE qui collectera les microbiotes intestinaux de 100 000 personnes majeures volontaires résidant en France métropolitaine ainsi que les données nutritionnelles et cliniques associées d'ici 2027, la collaboration INRAE/ICAN permettra de créer des synergies dans des projets ancillaires pour accélérer les connaissances sur les relations entre le microbiote intestinal et les maladies cardiométaboliques en France. En effet plusieurs cohortes de patients sous l'égide de l'IHU pourraient rejoindre le French Gut afin de pouvoir étudier cette relation.

Des liens privilégiés entre MetaGenoPolis-INRAE et ICAN existent déjà, notamment au travers de deux projets internationaux MetaHIT et Metacardis qui ont donné lieu à des publications à haut impact facteur, et plus récemment à des réflexions communes pour proposer des offres à destination des industriels souhaitant explorer le microbiote et son impact sur la santé.

Qu'elles soient à des fins de diagnostic, de traitement, ou de prévention par la nutrition, ces offres de partenariat incluent les expertises uniques de ces deux instituts (clinique, métagenomique et Intelligence artificielle) et bénéficient de plateaux techniques de haute qualité pour répondre à une demande de plus en plus innovante et personnalisée de nos partenaires économiques.”



Alexandre Cavezza, PhD -
Directeur MGP

Former au cardiométabolisme



Le partage et la diffusion des connaissances auprès de la communauté scientifique et médicale mais également auprès du grand public font partie intégrante des missions de l'IHU ICAN. L'évolution de la compréhension des maladies cardiométaboliques et les progrès réalisés dans les traitements de ces maladies sont rapides. De même, la constante évolution des parcours de soin rend indispensable une large diffusion des nouvelles expertises en santé afin d'améliorer la prise en charge des patients et leur qualité de vie. Le décloisonnement des disciplines et les progrès technologiques nous invitent sans cesse 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 au plus grand nombre les innovations auxquelles il contribue et s'associe avec les meilleures écoles d'ingénieurs françaises.

JUNIOR LIVING LAB

> POLYTECH SORBONNE

Depuis 2018, L'IHU ICAN intervient auprès des étudiants ingénieurs de POLYTECH Sorbonne dans le cadre de leur projet de stage de deuxième année. Leur mission est de proposer des réponses aux défis médicaux rencontrés par les cliniciens de la communauté de l'IHU dans leur pratique quotidienne. Ce travail collaboratif met l'expertise scientifique et clinique de l'ICAN et l'expertise des étudiants ingénieurs au service des patients. Ces projets sont très stimulants pour les étudiants qui travaillent sur des dispositifs concrets qui changeront, un jour, la vie des patients.

Une chaussure de décharge à l'étude

Après une édition 2019/2020 difficile pour les stagiaires en raison de la crise sanitaire, la promotion 2020/2021 a donné un sérieux coup d'accélérateur au projet de chaussure de décharge intelligente permettant de manière discrète de signifier au patient qu'il exerce une pression sur sa plaie. Une des causes suspectées pour ces plaies est d'origine mécanique. Ainsi, l'hypothèse formulée par le Dr Georges Ha Van, praticien expert du pied diabétique exerçant dans le service de diabétologie du Pr Hartemann, est qu'une observance rigoureuse de la suppression des appuis favorise la guérison.



Deux nouveaux prototypes ont été mis au point et un industriel s'est montré intéressé par l'idée. Le travail se poursuit vers la phase de pré-industrialisation. Ce projet a été soutenu en 2021 par Entrepreneurs and GO.

> ÉCOLE CENTRALE D'ELECTRONIQUE

Avec notre partenaire CAP GEMINI ENGINEERING, nous avons proposé un stage industriel aux élèves de l'école ECE. Le défi à relever était la conception d'un programme d'initiation à l'éducation thérapeutique à destination de patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Le projet a été l'occasion d'une expérience très enrichissante pour les élèves et pour les cliniciens qui ont supervisé les avancées et validé les contenus médicaux. A l'instar du projet de chaussure, celui-ci va continuer d'avancer en 2022, avec l'arrivée de nouveaux profils étudiants et de nouvelles compétences.



Groupe du camp
d'hiver 2021 reporté
au Printemps 2022
en raison de
la crise sanitaire

CAMP D'HIVER DU RESEAU CMDO

Le traditionnel camp d'hiver du réseau CMDO accueille depuis 2014, au Québec, des doctorants/post-doctorants et le jeune personnel de recherche de l'IHU. Les conditions sanitaires n'ont pas permis à l'édition 2021 de se tenir en présentiel en hiver. Une partie du contenu de cette formation a néanmoins été mise à disposition des campeurs et une nouvelle promotion a été constituée au printemps 2022.

L'IHU ICAN a profité de cette période de COVID pour revoir son dispositif d'accueil des étudiants canadiens et lancera en 2022 son premier camp d'été !

MASTER Circulation Extra-Corporelle et Assistance Circulatoire M1

Ce master a été conçu par Dr Aude Carillion et Pr Guillaume Lebreton, Institut de Cardiologie GH Pitié-Salpêtrière. Il permettra aux étudiants d'acquérir :

- des bases fondamentales et transversales

nécessaires à la pratique de la circulation extracorporelle et de l'assistance circulatoire

- des bases fondamentales à l'exercice professionnel au sein d'un bloc opératoire, d'une réanimation et d'une structure hospitalière
- les bases épidémiologiques, éthiques, juridiques, d'économie de la santé, et d'anglais médical. Les équipes de l'IHU ICAN ont participé à la conception de ce dernier module. Très formateur, la participation à ce format complètement dématérialisé né pendant la COVID-19 ouvre de belles perspectives pour développer des modules de formation.



Bilan social et financier



SOCIAL

53

**COLLABORATEURS
ICAN**

68%
DE FEMMES

32%
D'HOMMES

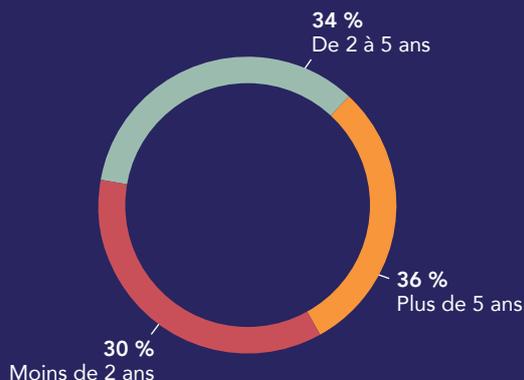
L'IHU ICAN en 2021, c'est une cinquantaine de collaborateurs et collaboratrices rassemblés autour des projets de recherche des maladies du cardiométabolisme et de la nutrition.

Le pôle RH intervient en appui des équipes et des managers avec pour missions de : soutenir les managers, accompagner le salarié de son embauche à sa sortie, recruter et accompagner les nouveaux salariés, gérer le dossier administratif du salarié, développer les compétences des salariés, dialoguer et négocier avec les instances représentatives du personnel (malgré le contexte, les 6 CSE et 4 CSSCT annuels ont été organisés) ...

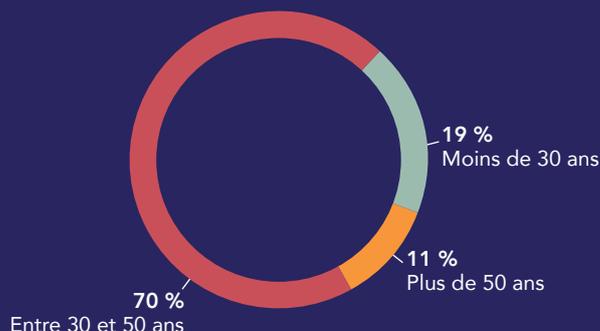
En 2021, le pôle RH a participé à la fiabilisation des risques professionnels identifiés au sein de l'IHU en finalisant la mise à jour du document unique d'évaluation des risques professionnels (DUERP) et par l'envoi régulier d'informations et de consignes au personnel sur l'évolution des règles sanitaires.

Il a également été mobilisé pour accompagner la reprise de l'activité sur site tout en maintenant la dynamique du télétravail. C'est ainsi que préalablement aux négociations du nouvel accord télétravail (validé en octobre 2021), une enquête a été menée en juillet 2021 auprès des salarié.es pour évaluer leur ressenti concernant l'autonomie et l'efficacité en télétravail, la qualité et la fréquence des interactions à distance avec les managers et les collègues et leur degré de bien-être en télétravail.

EFFECTIFS PAR TRANCHE D'ANCIENNETÉ



EFFECTIFS PAR TRANCHE D'ÂGE



RÉPARTITION DES POSTES



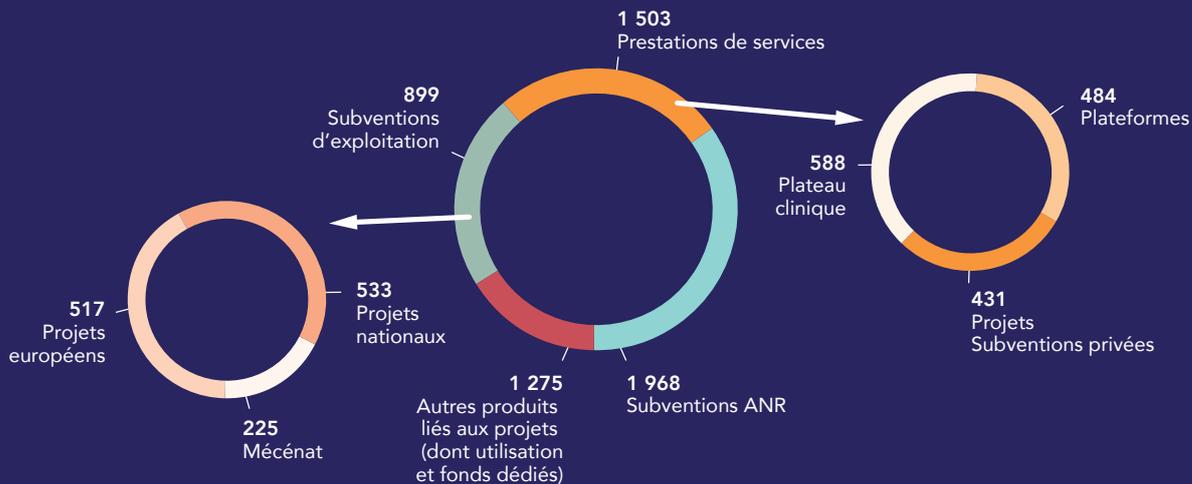
UNE DIZAINE DE STAGIAIRES A ÉTÉ ACCUEILLIE SUR L'ANNÉE 2021.

FINANCIER

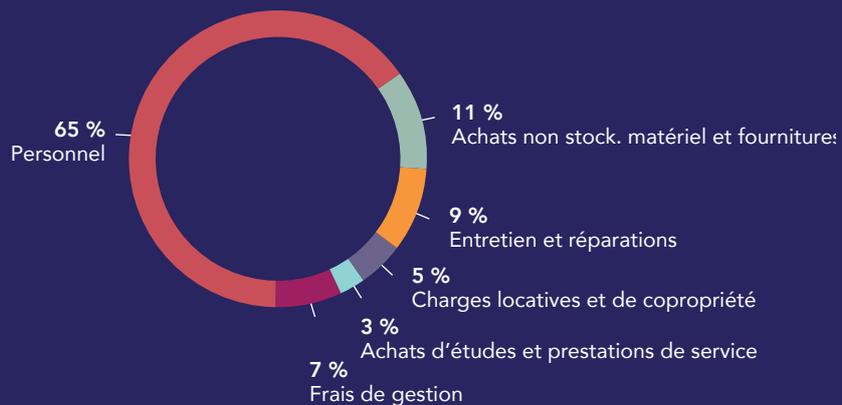
Face à l'enjeu de définir un modèle économique visant l'autonomie financière plus rapidement que les autres IHU, une profonde réflexion a été engagée sur le cœur des missions de l'IHU. Ceci a permis de dégager une orientation claire pour l'avenir: l'ICAN doit continuer le recentrage sur sa plus-value en tant que carrefour d'accès mutualisé et fluide à l'offre scientifique de sa communauté et de ses fondateurs par 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.

COMPTE DE RÉSULTATS EN K€		2021
Prestations de services		1 502 689
Subventions d'exploitation		898 952
Autres produits (dont utilisation fonds dédiés)		1 275 551
dont Mécénat		225 000
Subvention ANR		1 967 559
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION		5 644 751
Charges de fonctionnement		(1 607 012)
Dotations aux amortissements et provisions		(564 218)
Personnel		(2 936 911)
Reports en fonds dédiés		(904 324)
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION		(6 012 465)
RÉSULTAT D'EXPLOITATION		(367 714)
Résultat financier		3 780
	Produits financiers	3 780
	Charges financières	-
Résultat courant avant impôts		(363 933)
	Produits exceptionnels	204 245
	Charges exceptionnelles	(164 401)
Résultat exceptionnel		39 844
TOTAUX		
TOTAL DES PRODUITS		5 852 776
TOTAL DES CHARGES		(6 176 866)
RÉSULTAT NET		(324 089)

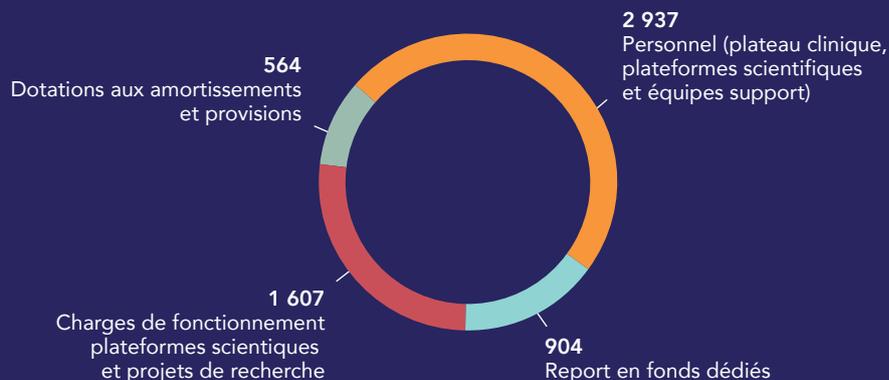
LES RESSOURCES EN K€



RÉPARTITION DE LA SUBVENTION ANR



LES DÉPENSES EN K€



Publications 2021

Liste non exhaustive



10 PUBLICATIONS IMPACTANTES DE LA COMMUNAUTÉ IHU ICAN

1. Phan F, Boussouar S, Lucidarme O, Zarai M, Salem JE, Kachenoura N, Bouazizi K, Charpentier E, Niati Y, Bekkaoui H, Amoura Z, Mathian A, Benveniste O, Cacoub P, Allenbach Y, Saadoun D, Lacorte JM, Fourati S, Laroche S, Hartemann A, Bourron O, Andreelli F, Redheuil A; COVID-19 AHPH.SU Group Cardiac adipose tissue volume and IL-6 level at admission are complementary predictors of severity and short-term mortality in COVID-19 diabetic patients *Cardiovasc Diabetol* 2021 Aug 12
2. Bouazizi K, Zarai M, Dietenbeck T, Aron-Wisniewsky J, Clément K, Redheuil A, Kachenoura N. Abdominal adipose tissue components quantification in MRI as a relevant biomarker of metabolic profile. **Magn Reson Imaging**. 2021 Jul
3. Forslund SK, Chakaroun R, Zimmermann-Kogadeeva M, Markó L, Aron-Wisniewsky J,; MetaCardis Consortium*, Götze JP, Køber L, Vestergaard H, Hansen T, Zucker JD, Hercberg S, Oppert JM, Letunic I, Nielsen J, Bäckhed F, Ehrlich SD, Dumas ME, Raes J, Pedersen O, Clément K, Stumvoll M, Bork P. Combinatorial, additive and dose-dependent drug-microbiome associations. **Nature**. 2021 Dec;
4. Lécuyer E, Le Roy T, Gestin A, Lacombe A, Philippe C, Ponnaiah M, Huré JB, Fradet M, Ichou F, Boudebouze S, Huby T, Gautier E, Rhimi M, Maguin E, Kapel N, Gérard P, Venteclef N, Garlatti M, Chassaing B, Lesnik P. Tolerogenic Dendritic Cells Shape a Transmissible Gut Microbiota That Protects From Metabolic Diseases. **Diabetes**. 2021 Sep
5. Ma F, Darabi M, Lhomme M, Tubeuf E, Canicio A, Brerault J, Medadje N, Rached F, Lebreton S, Frisdal E, Brites F, Serrano C, Santos R, Gautier E, Huby T, El Khoury P, Carrié A, Abifadel M, Bruckert E, Guerin M, Couvert P, Giral P, Lesnik P, Le Goff W, Guillas I, Kontush A. Phospholipid transfer to high-density lipoprotein (HDL) upon triglyceride lipolysis is directly correlated with HDL-cholesterol levels and is not associated with cardiovascular risk. **Atherosclerosis**. 2021 May
6. Gizon M, Duboscq-Bidot L, El Kassar L, Bobin P, Ader F, Giraud-Triboulet K, Charron P, Villard E, Fontaine V, Neyroud N. Generation of a heterozygous SCN5A knockout human induced pluripotent stem cell line by CRISPR/Cas9 edition. **Stem Cell Res**. 2022 Apr
7. Suffee N, Baptista E, Piquereau J, Ponnaiah M, Doisne N, Ichou F, Lhomme M, Pichard C, Galand V, Mougnot N, Dilanian G, Lucats L, Balse E, Mericskay M, Le Goff W, Hatem SN. Impacts of a high fat diet on the metabolic profile and the phenotype of atrial myocardium in mice. **Cardiovasc Res**. 2021 Dec 31
8. Hékimian G, Kerneis M, Zeitouni M, Cohen-Aubart F, Chommeloux J, Bréchet N, Mathian A, Lebreton G, Schmidt M, Hié M, Silvain J, Pineton de Chambrun M, Haroche J, Burrel S, Marot S, Luyt CE, Leprince P, Amoura Z, Montalescot G, Redheuil A, Combes A. Coronavirus Disease 2019 Acute Myocarditis and Multisystem Inflammatory Syndrome in Adult Intensive and Cardiac Care Units *Chest*. 2021 Feb
9. Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, Arrese M, Fracanzani AL, Ben Bashat D, Lackner K, Gorfine T, Kadosh S, Oren R, Halperin M, Hayardeny L, Loomba R, Friedman S; ARREST investigator study group, Sanyal AJ. Aromchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. **Nat Med**. 2021 Oct 27;
10. Garnier S, Harakalova M, Weiss S, Mokry M, Regitz-Zagrosek V, Hengstenberg C, Cappola TP, Isnard R, Arbustini E, Cook SA, van Setten J, Calis JJA, Hakonarson H, Morley MP, Stark K, Prasad SK, Li J, O'Regan DP,, Besse C, Fontaine V, Blanché H, Ader F, Keating B, Curjol A, Boland A, Komajda M, Cambien F, Deleuze JF, Dörr M, Asselbergs FW, Villard E, Tréguët DA, Charron P. Genome-wide association analysis in dilated cardiomyopathy reveals two new players in systolic heart failure on chromosomes 3p25.1 and 22q11.23 **Eur Heart J**. 2021 May 21.

LISTE DES ARTICLES PRÉSENTANT UN SCORE SIGAPS MAXIMAL

(publiés dans une revue de haut rang par discipline médicale/scientifique et auteurs issus de la communauté IHU ICAN - premier, dernier ou correspondant - Liste non exhaustive)

1. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lavallée PC, Lee BC, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Steg PG, Vicaut É, Bruckert E - Intracranial Hemorrhage in the TST Trial. - **Stroke** - 2021 Dec 29.
2. Luyt CE, Hajage D, Burrel S, Hraiech S, Diallo MH, Papazian L, Boutolleau D - Efficacy of Acyclovir to Suppress Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation in Patients Who Are Mechanically Ventilated: An Ancillary Study of the Preemptive Treatment for Herpesviridae (PTH) Trial. - **JAMA Netw Open** - 2021 Dec 1
3. Lim C, Turco C, Balci D, Savier E, Goumard C, Perdigao F, Rousseau G, Soubrane O, Scatton O - Auxiliary Liver Transplantation for Cirrhosis: From APOLT to RAPID: A Scoping Review. - **Ann Surg** -2022 Mar 1
4. Hatem SN, Cohen A - Atrial fibrillation and stroke: are we looking in the right direction? - **Cardiovasc Res** - 2022 Jan 7
5. Pineton de Chambrun M, Moyon Q, Faguer S, Urbanski G, Mathian A, Zucman N, Werner M, Luyt CE, Verlicchi F, Amoura Z - The Consequences Of COVID-19 Pandemic On Patients With Monoclonal Gammopathy Associated Systemic Capillary-Leak Syndrome (Clarkson's disease) - **J Allergy Clin Immunol Pract** - february 01, 2022
6. Freund Y, Chauvin A, Jimenez S, Philippon AL, Curac S, Fémy F, Gorlicki J, Chouihed T, Goulet H, Montassier E, Dumont M, Lozano Polo L, Le Borgne P, Khellaf M, Bouzid D, Raynal PA, Abdessaied N, Laribi S, Guenezan J, Ganansia O, Bloom B, Miró O, Cachanado M, Simon T - Effect of a Diagnostic Strategy Using an Elevated and Age-Adjusted D-Dimer Threshold on Thromboembolic Events in Emergency Department Patients With Suspected Pulmonary Embolism: A Randomized Clinical Trial. - **JAMA** - 2021 Dec 7
7. Silvain J, Hausenloy D, Zeitouni M - Appropriate criteria for the definition of Type 4a MI. - **Eur Heart J** - 2021 Mar 3
8. Zeitouni M, Collet JP - Pretreatment in the Setting of Non-ST-Elevated Acute Coronary Syndrome-When It Is Time to Change. - **JAMA Netw Open** - 2021 Nov 1
9. Rinella M, Dufour JF, Anstee QM, Goodman Z, Younossi Z, Harrison SA, Loomba R, Sanyal AJ, Bonacci M, Trylesinski A, Natha M, Shringarpure R, Granston T, Venugopal A, Ratzliff V - Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: Results from the REGENERATE study. - **J Hepatol** - 2022 Mar
10. Marcelin G, Gautier EL, Clément K - Adipose Tissue Fibrosis in Obesity: Etiology and Challenges. - **Annu Rev Physiol** -2022 Feb 10
11. Ratzliff V, Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Lawitz E, Denham D, Kayali Z, Sheikh A, Kowdley KV, Desta T, Elkhashab M, DeGrauw J, Goodwin B, Ahmad A, Adda N - EDP-305 in patients with NASH: A phase II double-blind placebo-controlled dose-ranging study. - **J Hepatol** - 2022 Mar
12. Motovska Z, Montalescot G - The Cornelian dilemma⁺ of quitting DAPT. - **Eur Heart J** - 2021 Dec 1
13. Savier E, Simon-Gracia L, Charlotte F, Tuffery P, Teesalu T, Scatton O, Rebollo A - Bi-Functional Peptides as a New Therapeutic Tool for Hepatocellular Carcinoma. - **Pharmaceutics** - 2021 Oct 6
14. Aubart FC, Poupel L, Saint-Charles F, Charlotte F, Arsafy Y, Frisdal E, Roos-Weil D, Emile JF, Amoura Z, Guerin M, Lesnik P, Haroche J, Le Goff W - Profound systemic alteration of the immune phenotype and an immunoglobulin switch in Erdheim-Chester disease in a single-center of 78 patients. - **Haematologica** - 2021 Jun 1
15. Freund Y, Roussel M, Behringer W - Safety of the 4PEPS in Patients With a Very Low Prevalence of Pulmonary Embolism-Need for More Than a Point Estimate. - **JAMA Cardiol** - 2021 Dec 1
16. Logeart D, Berthelot E, Bihry N, Eschalié R, Salvat M, Garçon P, Eicher JC, Cohen A, Tartiere JM, Samadi A, Donal E, DeGroote P, Mewton N, Mansencal N, Raphael P, Ghanem N, Seronde MF, Chavelas C, Rosamel Y, Beauvais F, Kevorkian JP, Diallo A, Vicaut E, Isnard R - Early and short-term intensive management after discharge for patients hospitalized with acute heart failure, a randomized study (ECAD-HF). - **Eur J Heart Fail** - 2021 Oct 21
17. Ratzliff V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, Arrese M, Fracanzani AL, Ben Bashat D, Lackner K, Gorfine T, Kadosh S, Oren R, Halperin M, Hayardeny L, Loomba R, Friedman S, Sanyal AJ - Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. - **Nat Med** - 2021 Oct 7
18. Moyon Q, Sterlin D, Miyara M, Anna F, Mathian A, Lhote R, Ghillani-Dalbin P, Breillat P, Mudumba S, de Alba S, Cohen-Aubart F, Haroche J, Pha M, Boutin THD, Chaieb H, Flores PM, Charneau P, Gorochov G, Amoura Z - BNT162b2 vaccine-induced humoral and cellular responses against SARS-CoV-2 variants in systemic lupus erythematosus. - **Ann Rheum Dis** - 2022 Apr

19. Cusi K, Alkhoury N, Harrison SA, Fouqueray P, Moller DE, Hallakou-Bozec S, Bolze S, Grouin JM, Jeannin Megnier S, Dubourg J, Ratzu V - Efficacy and safety of PXL770, a direct AMP kinase activator, for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (STAMP-NAFLD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. - **Lancet Gastroenterol Hepatol** - 2021 Sep 22
20. Capeau J - Weight and antiretrovirals: a new episode in a long series. - **Lancet HIV** - 2021 Nov
21. Le Pelletier L, Mantecon M, Gorwood J, Auclair M, Foresti R, Motterlini R, Laforge M, Atlan M, Fève B, Capeau J, Lagathu C, Bereziat V - Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction. - **Elife** - 2021 Sep 21
22. Faucher P, Beuvon F, Fignani D, Sebastiani G, Afonso G, Zhou Z, Dousset B, Boitard C, Dotta F, Mallone R, Larger E - Immunoregulated insulinitis and slow-progressing type 1 diabetes after duodenopancreatectomy. - **Diabetologia** - 2021 Dec
23. Prifti E, Fall A, Davogustto G, Pulini A, Denjoy I, Funck-Brentano C, Khan Y, Durand-Salmon A, Badilini F, Wells QS, Leenhardt A, Zucker JD, Roden DM, Extramiana F, Salem JE - Deep learning analysis of electrocardiogram for risk prediction of drug-induced arrhythmias and diagnosis of long QT syndrome. - **Eur Heart J** - 2021 Oct 7
24. Nielsen MJ, Leeming DJ, Goodman Z, Friedman S, Frederiksen P, Rasmussen DK, Vig P, Seyedkazemi S, Fischer L, Torstenson R, Karsdal MA, Lefebvre E, Sanyal AJ, Ratzu V - Comparison of ADAPT, FIB4 and APRI as non-invasive predictors of liver fibrosis and NASH within the CENTAUR Screening Population. - **J Hepatol** - 2021 Dec
25. Savier E, de Rycke Y, Lim C, Goumard C, Rousseau G, Perdigao F, Rufat P, Salloum C, Llado L, Ramos E, Lopez-Dominguez J, Cachero A, Fabregat J, Azoulay D, Scatton O - Novel Composite Endpoint for Assessing Outcome in Liver Transplantation: Arterial and Biliary Complication-Free Survival. - **Liver Transpl** - 2022 Jan
26. Poynard T, Paradis V, Mullaert J, Deckmyn O, Gault N, Marcault E, Manchon P, Si Mohammed N, Parfait B, Ibberson M, Gautier JF, Boitard C, Czernichow S, Larger E, Drane F, Castille JM, Peta V, Brzustowski A, Terris B, Vallet-Pichard A, Roulot D, Laouénan C, Bedossa P, Castera L, Pol S, Valla D - Prospective external validation of a new non-invasive test for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. - **Aliment Pharmacol Ther** - 2021 Oct
27. Levy D, Lebreton G, Pineton de Chambrun M, Hékimian G, Chommeloux J, Bréchet N, Luyt CE, Leprince P, Combes A, Schmidt M - Outcomes of Patients Denied ECMO During the COVID-19 Pandemic in Greater Paris, France. - **Am J Respir Crit Care Med** - 2021 Oct 15
28. Salem JE, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, Funck-Brentano C, Gougis P - Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. - **Eur Heart J** - 2021 Oct 7
29. Gautheron J, Morisseau C, Chung WK, Zammouri J, Auclair M, Baujat G, Capel E, Moulin C, Wang Y, Yang J, Hammock BD, Cerame B, Phan F, Fève B, Vigouroux C, Andreelli F, Jeru I - *EPHX1* mutations cause a lipotrophic diabetes syndrome due to impaired epoxide hydrolysis and increased cellular senescence. - **Elife** - 2021 Aug 3
30. Lobe C, Vallette M, Arbelaz A, Gonzalez-Sanchez E, Izquierdo L, Pellat A, Guedj N, Louis C, Paradis V, Banales JM, Coulouarn C, Housset C, Vaquero J, Fouassier L - ZEB1 promotes cholangiocarcinoma progression through tumor dedifferentiation and tumor-stroma paracrine signaling. - **Hepatology** - 2021 Dec
31. Gallo A, Pérez de Isla L, Charrière S, Vimont A, Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, Moulin P, Bruckert E, Mata P, Béliard S - The Added Value of Coronary Calcium Score in Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. - **JACC Cardiovasc Imaging** - 2021 Dec
32. Mazzola A, Todesco E, Drouin S, Hazan F, Marot S, Thabut D, Varnous S, Soulié C, Barrou B, Marcelin AG, Conti F - Poor Antibody Response after Two Doses of SARS-CoV-2 vaccine in Transplant Recipients. - **Clin Infect Dis** - 2021 Mar 23
33. Chaumont C, Suffee N, Gandjbakhch E, Balse E, Anselme F, Hatem SN - Epicardial origin of cardiac arrhythmias: clinical evidences and pathophysiology. - **Cardiovasc Res** - 2021 Jun 22
34. Kerneis M, Montalescot G - RAS inhibition and COVID-19: more questions than answers? - **Lancet Respir Med** - 2021 Aug
35. Collet JP, Thiele H, Giannitsis E, Sibbing D, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Juni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Siontis GCM, Barbato E, Hamm CW, Böhm M, Cornel JH, Ferreira JL, Frey N, Huber K, Kubica J, Navarese EP, Mehran R, Morais J, Storey RF, Valgimigli M, Vranckx P, James S, Crea F - Debate: Prasugrel rather than ticagrelor is the preferred treatment for NSTEMI-ACS patients who proceed to PCI and pretreatment should not be performed in patients planned for an early invasive strategy. - **Eur Heart J** - 2021 Aug 17
36. Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, Carraça EV, Dicker D, Encantado J, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Pramono A, Woodward E, Oppert JM - Effect of exercise training before and after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. - **Obes Rev** - 2021 Jul

37. Oppert JM, Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Carraca EV, Encantado J, Ermolao A, Pramono A, Farpour-Lambert N, Woodward E, Dicker D, Busetto L - Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European Association for the Study of Obesity Physical Activity Working Group - **Obes. Rev.** - 2021 Ju
38. Chosidow O, Bernigaud C, Guillemot D, Giraudeau B, Lespine A, Changeux JP, Bourhy H, Lecuit M, Amoura Z - Ivermectin as a potential treatment for COVID-19? - **PLoS Negl Trop Dis** - 2021 Jun 1
39. Dolladille C, Ederhy S, Ezine E, Choquet S, Nguyen LS, Alexandre J, Moslehi JJ, Dechartres A, Salem JE - Chimeric Antigen Receptor T-Cells Safety: A pharmacovigilance & meta-analysis study. - **Am J Hematol** - 2021 Sep 1
40. Soulat-Dufour L, Fauvel C, Weizman O, Barbe T, Pezel T, Mika D, Cellier J, Geneste L, Panagides V, Marsou W, Deney A, Attou S, Delmotte T, Ribeyrolles S, Chemaly P, Karsenty C, Giordano G, Gautier A, Duceau B, Sutter W, Chaumont C, Guillemot P, Sagnard A, Pastier J, Trimaille A, Bonnet G, Canu M, Coisne A, Cohen A - Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with COVID-19: a multicentre study. - **Eur Heart J Cardiovasc Imaging** - 2022 Mar 22
41. Cohen Aubart F, Idbah A, Emile JF, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Durham BH, Haroche J, Diamond EL - Histiocytosis and the nervous system: from diagnosis to targeted therapies. - **Neuro Oncol** - 2021 Sep 1
42. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, Lavallée PC, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Steg PG, Vicaute E, Bruckert E - Impact of lower vs higher LDL cholesterol targets on cardiovascular events after ischemic stroke in diabetic patients. - **Diabetes** - 2021 Aug
43. Battista F, Ermolao A, van Baak MA, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, Carraça EV, Encantado J, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pramono A, Bellicha A, Oppert JM - Effect of exercise on cardiometabolic health of adults with overweight or obesity: Focus on blood pressure, insulin resistance, and intrahepatic fat-A systematic review and meta-analysis. - **Obes Rev** - 2021 Jul
44. Carraça EV, Encantado J, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, van Baak M, Dicker D, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Pramono A, Woodward E, Bellicha A, Oppert JM - Effect of exercise training on psychological outcomes in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. - **Obes Rev** - 2021 Jul
45. Bellicha A, van Baak MA, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, Carraça EV, Dicker D, Encantado J, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Pramono A, Woodward E, Oppert JM - Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. - **Obes Rev** - 2021 Jul
46. Carraça E, Encantado J, Battista F, Beaulieu K, Blundell J, Busetto L, van Baak M, Dicker D, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Pramono A, Woodward E, Bellicha A, Oppert JM - Effective behavior change techniques to promote physical activity in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. - **Obes Rev** - 2021 Jul
47. Beaulieu K, Blundell JE, van Baak MA, Battista F, Busetto L, Carraça EV, Dicker D, Encantado J, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Pramono A, Woodward E, Bellicha A, Oppert JM - Effect of exercise training interventions on energy intake and appetite control in adults with overweight or obesity: A systematic review and meta-analysis. - **Obes Rev** - 2021 Jul
48. van Baak MA, Pramono A, Battista F, Beaulieu K, Blundell JE, Busetto L, Carraça EV, Dicker D, Encantado J, Ermolao A, Farpour-Lambert N, Woodward E, Bellicha A, Oppert JM - Effect of different types of regular exercise on physical fitness in adults with overweight or obesity: Systematic review and meta-analyses. - **Obes Rev** - 2021 Jul
49. Schmidt M, Pineton de Chambrun M, Lebreton G, Hékimian G, Chommeloux J, Bréchet N, Barhoum P, Lefevre L, Juvin C, Molle J, Luyt CE, Combes A - Extracorporeal Membrane Oxygenation Instead of Invasive Mechanical Ventilation in a Patient with Severe COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. - **Am J Respir Crit Care Med** - 2021 Jun 15
50. Pineton de Chambrun M, Brodie D, Combes A - Appraising the Real-Life Need for ECMO During the COVID-19 Pandemic. - **Am J Respir Crit Care Med** - 2021 Jul 1
51. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, Lansac E, Sage E, Cholley B, Mégarbane B, Cronier P, Zarka J, Da Silva D, Besset S, Lacombat I, Mongardon N, Richard C, Duranteau J, Cerf C, Saiydoun G, Sonnevill R, Chiche JD, Nataf P, Longrois D, Combes A, Leprince P - Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. - **Lancet Respir Med** - 2021 Aug
52. Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Matsumoto K, Chazouillères O, Takikawa H, Hansen BE, Carrat F, Corpechot C - Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. - **J Hepatol** - 2021 Sep
53. Hatem SN - Revealing the molecular history of the transition from paroxysmal to permanent atrial fibrillation. - **Cardiovasc Res** - 2021 Jun 16
54. Capeau J - Ageing with HIV: is the virus or the treatment guilty? - **Lancet HIV** - 2021 Apr
55. Hobeika C, Cauchy F, Fuks D, Barbier L, Fabre JM, Boleslawski E, Regimbeau JM, Farges O, Pruvot FR, Pessaux P, Salamé E, Soubrane O, Vibert E, Scatton O - Laparoscopic versus open resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: nationwide analysis. - **Br J Surg** - 2021 Apr 30

56. Soret PA, Lam L, Carrat F, Smets L, Berg T, Carbone M, Invernizzi P, Leroy V, Trivedi P, Cazzagon N, Weiler-Normann C, Alric L, Rosa-Hezode I, Heurgué A, Cervoni JP, Dumortier J, Potier P, Roux O, Silvain C, Bureau C, Anty R, Larrey D, Levy C, Pares A, Schramm C, Nevens F, Chazouillères O, Corpechot C - Combination of fibrates with obeticholic acid is able to normalise biochemical liver tests in patients with difficult-to-treat primary biliary cholangitis. - **Aliment Pharmacol Ther** - 2021 May
57. Lebreton G, Dorgham K, Quentric P, Combes A, Gorochov G, Schmidt M - Longitudinal Cytokine Profiling in Severe COVID-19 Patients on ECMO and Haemoadsorption. - **Am J Respir Crit Care Med** - 2021 Jun 1
58. Barthélémy O, Rouanet S, Brugier D, Vignolles N, Bertin B, Zeitouni M, Guedeney P, Hauguel-Moreau M, Hage G, Overtchouk P, Akin I, Desch S, Vicaut E, Zeymer U, Thiele H, Montalescot G - Predictive Value of the Residual SYNTAX Score in Patients With Cardiogenic Shock. - **J Am Coll Cardiol** - 2021 Jan 19
59. Cohen Aubart F, Roos-Weil D, Armand M, Marceau-Renaut A, Emile JF, Duployez N, Charlotte F, Poulain S, Lhote R, Hélias-Rodzewicz Z, Della-Valle V, Bernard O, Maloum K, Nguyen-Khac F, Donadieu J, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Haroche J - High frequency of clonal hematopoiesis in Erdheim-Chester disease. - **Blood** - 2021 Jan 28
60. Charreire H, Roda C, Feuillet T, Piombini A, Bardos H, Rutter H, Compennolle S, Mackenbach JD, Lakerveld J, Oppert JM - Walking, cycling, and public transport for commuting and non-commuting travels across 5 European urban regions: Modal choice correlates and motivations - **J. Transp. Geogr.** - 2021 Mar
61. Weill A, Demeret S, Ingen-Housz-Oro S, Colin A, Bagate F, de Prost N, Weiss N - Axonal Guillain-Barré syndrome and toxic epidermal necrolysis: two cases. - **J Eur Acad Dermatol Venereol** - J Eur Acad Dermatol Venereol - 2022 May
62. Savier E, Lim C, Scatton O - Liver transplant from controlled donation after circulatory death donors with normothermic regional perfusion versus donation after brain death donors. - **Liver Transpl** - 2021 Mar
63. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, Tamura Y, Aras M, Cautela J, Thuny F, Gilstrap L, Arangalage D, Ewer S, Huang S, Deswal A, Palaskas NL, Finke D, Lehman L, Ederhy S, Moslehi J, Salem JE - Electrocardiographic Manifestations of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. - **Circulation** - 2021 Nov 2
64. Emile JF, Vaglio A, Cohen-Aubart F, Haroche J - IgG4-related disease and Rosai-Dorfman-Destombes disease - Authors' reply. - **Lancet** - 2021 Oct 2
65. Allaire M, Garcia-Pagán JC, Walter A, Bureau C, Thabut D - Salvage TIPS in cirrhotic patients with variceal bleeding: MELD, lactates and «à la carte» decision. - **Hepatology** - 2021 Dec
66. Gaudric J, Couture T, Arzoine J, Chiche L - Response to «Comment on 'Short- and Mid-term Outcomes of Cryopreserved Abdominal Aortic Allografts Used as a Substitute for Infected Prosthetic Grafts in 200 Patients'». - **Eur J Vasc Endovasc Surg** - 2021 Sep
67. Corpechot C - Response to E. Shahini and F. Ahmed Letter JHEPAT-D-21-00372. - **J Hepatol** - 2021 Feb
68. Rudler M, Savier E, Alioua I, Sultanik P, Thabut D - TIPS and liver transplantation should always be discussed together. - **J Hepatol** - 2021 Oct
69. Lemoine S, Cazzagon N, Chazouillères O, Corpechot C, Arrivé L - Letter: the use of magnetic resonance scores (Anli) for risk stratification in PSC. - **Aliment Pharmacol Ther** - 2021 Jun
70. Guedeney P, Sorrentino S, Mesnier J, De Rosa S, Indolfi C, Zeitouni M, Kerneis M, Silvain J, Montalescot G, Collet JP - Single Versus Dual Antiplatelet Therapy Following TAVR: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. - **JACC Cardiovasc Interv** - 2021 Jan 25
71. Pineton de Chambrun M, Constantin JM, Mathian A, Quemeneur C, Lepere V, Combes A, Luyt CE, Amoura Z - Clarkson's Disease Episode or Secondary Systemic Capillary Leak-Syndrome: That Is the Question! - **Chest** - 2021 Jan;
72. Mathian A, Amoura Z - Response to: 'Patients with lupus with COVID-19: University of Michigan experience' by Wallace et al - **Ann. Rheum. Dis.** - 2021 Mar
73. Voland L, Le Roy T, Debédât J, Clément K - Gut microbiota and vitamin status in persons with obesity: A key interplay. - **Obes Rev** - 2022 Feb
74. Huby T, Gautier EL - Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis - **Nat. Rev. Immunol.** - 2021 Nov 5
75. Gautier EL, Askia H, Murcy F, Yvan-Charvet L - Macrophage ontogeny and functional diversity in cardiometabolic diseases. - **Semin Cell Dev Biol** - 2021 Nov
76. Oppert JM - Introduction.- **Obes Rev** - 2021 Jul
77. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraitag S, Idbaih A, Abdel-Wahab O, Rollins BJ, Donadieu J, Haroche J - **Histiocytosis.** - 2021 Jul

Nos fondateurs

ASSISTANCE PUBLIQUE  HÔPITAUX DE PARIS

 **Inserm**

 **SORBONNE UNIVERSITÉ**

Nos soutiens institutionnels



anr[®]
agence nationale
de la recherche

Notre réseau

iHU
FRANCE
Institute Hospitalo-Universitaires



@IHUICAN



@ICAN_Institute



IHU ICAN

Responsable de la publication : Pr Stéphane Hatem
Rédaction : IHU ICAN

Conception graphique et fabrication : †cgraphite

Crédits Photos : IHU-ICAN, RIVA Illustrations CorWave SA, CMDO, Dybopixel, FMSSUS, kasto/Fotolia, endostock, Win Nondakowit, MétaGénoPolis, SCAI, Nadine Suffee, Gorodenkoff Productions OU, Ulf, Martine A Eisenlohr/stock.adobe.com.

Au cœur de la santé

Hôpital Pitié Salpêtrière

Pavillon Claude Bernard
47-83 boulevard de l'Hôpital
75013 Paris



IHU
Ican

Fondation pour l'Innovation
en Cardiométabolisme
et Nutrition