Rapport d'activité 2022

Au cœur de la santé

IHU ICAN

Fondation pour l'Innovation en Cardiométabolisme et Nutrition

Au cœur de la santé

SOMMAIRE

PORTRAIT DE L'IHU ICAN P 2

CHIFFRES CLÉS P 9

FAITS MARQUANTS P 21

DES PROJETS PHARES ET STRUCTURANTS P 27

FORMER AU CARDIOMETABOLISME P 47

MÉCÉNAT, UN NOUVEAU LEVIER POUR FINANCER L'INNOVATION P 51

BILAN SOCIAL ET FINANCIER P 55

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES P 60

PORTRAIT DE L'IHU ICAN

Pr Stéphane Hatem
Directeur Général

Stéphane Barritault
Secrétaire général

ÉDITO REGARDS CROISÉS

LES QUESTIONS RÉGLEMENTAIRES ET D'INTEROPÉRABILITÉ SONT DONC AU COEUR DES PRÉOCCUPATIONS DE TOUT LE CONSORTIUM

Quel bilan feriez-vous de l'année 2022 pour l'IHU ICAN ?

Pr Stéphane Hatem : l'année 2022 est marquée par le montage, le démarrage et le développement de grands projets structurants pour l'IHU ce qui est le fruit d'un important investissement des équipes de l'ICAN au service de notre communauté de cliniciens et chercheurs. Tout d'abord, l'IHU a confirmé son expertise sur les données de santé avec la structuration de l'ensemble du volet sur le partage et les échanges des données de recherche dans le projet H2020 Maestria (Machine Learning and Artificial intelligence for Early detection of Stroke and Atrial Fibrillation). Ce vaste projet européen qui rassemble 18 partenaires académiques et industriels, vise à développer de nouvelles approches pour la détection précoce de la myopathie auriculaire afin d'améliorer la gestion des soins et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer une médecine personnalisée de la fibrillation auriculaire et des accidents vasculaires cérébraux. Maestria a pour objectif de créer la première plateforme numérique intégrative pour le diagnostic de la cardiomyopathie auriculaire. Cette plateforme sera conçue pour améliorer la précision du diagnostic en vue d'augmenter l'efficacité et l'efficience des traitements, ainsi que la prévention des complications de la cardiomyopathie auriculaire, telles que la fibrillation auriculaire et les accidents vasculaires cérébraux. La réalisation de ce projet implique la circulation de données de recherche entre des équipes localisées dans des pays n'ayant pas tous la même réglementation et avec des équipes travaillant sur des systèmes numériques différents. Les questions réglementaires et d'interopérabilité sont donc au cœur des préoccupations de tout le consortium. Aussi, l'ICAN s'est saisi de cette problématique et pilote le process pour lever les freins sur les échanges de données de recherche au sein du projet. Ce pilotage a notamment pris la forme d'un workshop en juin 2022.

Laboratoire de recherche IHU ICAN

Deux jours de travail intensif, sur l'interopérabilité des données collectées, ont permis d'identifier les principaux défis propres à chaque type de données (imagerie, ECG, données omiques et cliniques) et d'apporter concrètement des pistes pour traiter chaque difficulté identifiée.
Ce travail pour MAESTRIA a mis en lumière toute l'efficience de l'ICAN et vient renforcer l'expertise de ses équipes sur l'utilisation des données massives en recherche.
Cette expertise était la condition pour mettre en place une plateforme sur les Data, ICAN I/O, qui vient compléter l'offre de services de l'IHU. Avec cette nouvelle plateforme, l'ICAN se renforce dans l'utilisation des données de santé en recherche en répondant plus précisément encore aux besoins des équipes médicales et de recherche. ICAN I/O propose une expertise axée sur l'analyse et l'intégration de données multi-omiques et cliniques, en intégrant les aspects de gouvernance des données et de data management. La plateforme va de pair avec l'évolution des technologies modernes et l'utilisation 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. Toujours en lien avec ces grands projets de recherche générateurs de données massives d'imagerie et omiques, l'IHU s'est doté de serveurs pouvant répondre pleinement et en toute sécurité au besoin de stockage des données générées. Ces serveurs, hébergés au sein de l'unité mixte de service (UMS) SACADO de Sorbonne Université ont été acquis et installés grâce au soutien de notre Fondateur Sorbonne Université.

> **MAESTRIA A MIS EN LUMIÈRE TOUTE L'EFFICIENCE DE L'ICAN**

Ce nouvel équipement confère à l'IHU ICAN une grande autonomie autour des données de santé et permet de mener les projets ambitieux de sa communauté.
2022 est également marquée par l'obtention d'un financement majeur d'un million cinq cent mille euros dans le cadre du financement filière Sésame de la région IDF et de la BPI pour la création d'une infrastructure inter-opérable et pluridisciplinaire en imagerie cardiovasculaire hémodynamique à forte attractivité industrielle : la création d'un atlas Cœur Aorte en population générale. La réussite à cet appel à projets compétitif atteste encore une fois de l'expertise de l'IHU dans le montage de projets de grande envergure, notamment en imagerie et sur les données massives de recherche. Pour établir un bilan 2022 complet, je voudrais également souligner l'implication dans le fonctionnement de l'IHU de sa communauté médicale et scientifique. L'IHU a parfaitement rempli sa mission d'incubateur de projets et son rôle dans leur maturation. Très concrètement, et pour ne citer que quelques exemples, l'IHU ICAN a développé une fructueuse collaboration avec le service de chirurgie cardiaque du Pr Pascal Leprince, l'unité de rythmologie du Pr Estelle Gandjbakhch et le Pr Philippe Charron, coordinateur du centre de référence des maladies cardiaques héréditaires.

Il convient aussi de noter et féliciter le Dr Antonio Gallo, membre du comex de l'ICAN, pour sa nomination en tant que chef du Service d'Endocrinologie, Métabolisme et Prévention des Risques Cardio-Vasculaires en remplacement du Pr Eric Bruckert.
Les félicitations s'imposent également pour le Pr Irène Netchine, membre du comex de l'IHU, pour son travail remarquable sur l'empreinte parentale et son implication auprès des jeunes patients et de leur famille. Son investissement s'est vu récompensé par la réalisation d'une belle publication dans le journal Clinical Epigenetics et le dépôt d'un brevet sur une nouvelle approche cellulaire. L'empreinte parentale est un mécanisme épigénétique qui conduit à l'expression monoallélique d'un sous-ensemble de gènes selon leur origine parentale. Afin de modéliser la physiopathologie des maladies de l'empreinte parentale, l'équipe du Pr Irène Netchine a développé une nouvelle approche cellulaire grâce à l'utilisation de cellules souches pluripotentes avec la collaboration de la plateforme ICAN BioCell-iPS.

2022 fut également une année très riche en publications avec 520 publications au total.
Nous pouvons relever tout particulièrement les nombreuses et prestigieuses publications sur la cohorte de patients MétaCardis. Ce succès est l'aboutissement et la valorisation de tout le travail engagé par des équipes de l'IHU ICAN ces 10 dernières années.
MétaCardis est un vaste projet européen qui vise à étudier le rôle du microbiote dans le développement des maladies du cardiométabolisme et qui a bénéficié d'un financement et de ressources majeurs apportés par l'IHU ICAN dans le cadre de la dotation PIA (Programme d'Investissements d'Avenir).
Le dernier point que je souhaite évoquer dans ce bilan est la présence de deux chercheurs de l'IHU ICAN dans le classement Clarivate des 100 chercheurs les plus cités au monde.

2022, FÛT ÉGALEMENT UNE ANNÉE TRÈS RICHE EN PUBLICATIONS. AVEC PLUS DE 520 PUBLICATIONS AU TOTAL

ICAN BioCollection

Stéphane Barritault : Il faut également noter en 2022 le renforcement de la collaboration entre les secrétaires généraux de l'alliance IHU France qui regroupe 6 IHU (Foresight, IHU de Strasbourg, Imagine, Institut du Cerveau, IHU Liryc, l'ICAN). Ce rapprochement a permis de développer un partage d'expériences sur la recherche clinique et notamment sur l'application de la réglementation sur les données personnelles. À l'initiative de l'IHU ICAN une discussion avec la CNIL a été initiée à ce sujet pour travailler ensemble sur les modalités d'utilisation des données de santé en recherche dans le cadre de projets nationaux ou internationaux. Le rapprochement des IHU de l'alliance IHU France va, sans aucun doute, aboutir à des projets de recherche ambitieux et transversaux, avec un premier projet en cours de montage sur les jumeaux numériques en partenariat avec un industriel leader du domaine.

> **LA STRUCTURATION DE COHORTE EST D'AILLEURS UN ATOUT INDÉNIABLE**

Concernant la vie de l'IHU, les nouveaux statuts de la Fondation ont été validés par la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche et le règlement intérieur a également été revu afin d'optimiser le fonctionnement de l'IHU.
Sur le volet social, nous avons mené une politique de déprécarisation en favorisant la mise en place de CDI chaque fois que cela était justifié. Pérenniser les postes est essentiel pour mener des programmes de recherche sur le long terme et impliquer au long cours les collaborateurs dans les projets de l'IHU.
D'un point de vue financier, nous avons poursuivi la structuration des processus comptables et achats de l'IHU pour soutenir la trajectoire scientifique (2019-2023). Il faut d'ailleurs noter que l'année 2022 est remarquable du point de vue du développement de l'activité de mécénat avec plus de 2 millions d'euros de promesses de dons obtenus qui vont contribuer à la réalisation de projets structurants sur les prochaines années.

Au titre du bilan 2022, nous devons également évoquer l'annonce par le gouvernement d'un nouveau cycle d'évaluation des IHU de la première vague. Cette évaluation représente un enjeu crucial pour tous les IHU car elle conditionne l'obtention de financements complémentaires pour soutenir les frais de structure et poursuivre les projets portés par les IHU. Tout en poursuivant le montage et le développement des projets prévus, l'IHU ICAN a adapté son organisation et mis en place un comité de pilotage pour travailler sur le bilan des 10 premières années et en valoriser les résultats dans son dossier de renouvellement. Les premiers travaux sont très encourageants d'autant plus que les axes scientifiques de l'IHU ICAN et les orientations des actions menées ces dernières années sont en cohérence avec le plan de relance France 2030 qui vise à développer l'innovation en santé en s'appuyant sur l'IA et les mégadonnées.

Pour vous, quels sont les perspectives et les grands défis que devra relever l'IHU ICAN en 2023 ?

Pr Stéphane Hatem

L'IHU ICAN se positionne comme un acteur de premier plan sur l'usage des données de santé en recherche grâce à l'expertise développée par ses équipes dans le cadre du montage et de la mise en œuvre de grands projets nationaux et européens. Il est donc primordial pour l'IHU de participer à encore plus de consortiums nationaux notamment sur les données de santé et l'IA.

L'ICAN doit accomplir son rôle de partenaire et de levier pour une communauté scientifique et médicale élargie dans le domaine du cardiométabolisme. La structuration de cohorte est d'ailleurs un atout indéniable dans la perspective de participer à des projets sur le phénotypage de population de patients.

L'IHU ICAN apporte toute une offre de services et d'expertises très pointues qui positionnent les membres de sa communauté aux avant-postes pour participer à de grands projets académiques comme industriels.

Un des grands défis de l'IHU sera la réalisation d'un atlas d'imagerie cardiovasculaire et hépatique unique en France. Ce projet « ICONIC » vise à étudier l'origine des maladies cardiovasculaires et métaboliques, y compris en incluant la population française de moins de 40 ans. De nombreuses données convergent aujourd'hui pour nous faire prendre conscience que les mécanismes de vieillissement et les mécanismes physiopathologiques cardiovasculaires et métaboliques débutent plus tôt dans la vie qu'auparavant anticipés. La première moitié de la vie, centrée sur les apprentissages initiaux et la reproduction, constitue une période clé et 40 ans est un âge pivot à partir duquel certains processus dégénératifs, d'oncogenèse et inflammatoires se manifestent.

L'imagerie médicale joue aujourd'hui un rôle clé dans la compréhension, la détection précoce, l'évaluation pronostique et la prise en charge individualisée des patients. Cependant, l'étude des altérations infracliniques multi organes chez les patients jeunes est très peu disponible, la plupart des grandes cohortes internationales ayant recruté des sujets au-delà de 40 ans.

> **LA STRUCTURATION DE COHORTE EST UN ATOUT INDÉNIABLE**

Ces connaissances nouvelles sur les processus physiopathologiques désormais mesurables *in vivo* grâce à l'imagerie non invasive ouvrent la possibilité d'un nouveau paradigme de recherche basé non plus sur la relation déterministe traditionnelle entre des données cliniques et un événement mais en incluant une analyse des paramètres mécanistiques à l'œuvre précocement qui peuvent constituer de nouvelles cibles diagnostiques, pronostiques et donc thérapeutiques et créer le lien manquant aux avancées médicales. Toutefois, les améliorations promises par une étude phénotypique avancée n'ont de sens que si elle est réalisée au sein de la population concernée et bénéficie des nouvelles technologies d'imagerie et de traitement des données.

Le projet ICONIC représente un défi organisationnel et financier qui nécessitera des levées de fonds complémentaires à ceux déjà obtenus, et va fortement mobiliser les équipes du plateau ICAN Imaging (IRM de recherche et Core Lab) durant plusieurs années. 2023 est une année importante dans la préparation de cet ambitieux projet.

Ces grands challenges illustrent les orientations et les ambitions de l'IHU pour 2025/2030, qui seront présentées dans le dossier d'évaluation et de renouvellement de l'IHU.

Stéphane Barritault

En 2023, l'IHU devra tout mettre en œuvre pour atteindre les objectifs de sa trajectoire financière avec le soutien de ses fondateurs.

L'IHU TRAVAILLE À LA CONSTRUCTION DE COLLABORATIONS PROMETTEUSES AVEC DES ENTITÉS PUBLIQUES ET PRIVÉES AUX EMIRATS ARABES UNIS

Pour asseoir son statut de centre d'excellence en matière de recherche, de soin, de formation, de valorisation de la recherche dans le domaine des maladies cardiométaboliques et de la nutrition, l'IHU ICAN s'est engagé dans une démarche qualité, en vue d'obtenir une certification internationale ISO 9001 quant à l'aptitude de son système de management à fournir des prestations conformes aux exigences de ses partenaires. Cette démarche va contribuer également à renforcer les partenariats entre les secteurs privés et publics afin d'accélérer le transfert des innovations au bénéfice du patient. Ce projet de certification mobilise beaucoup l'ensemble des équipes.

Un autre grand défi pour 2023, prioritaire pour l'IHU, est de renforcer les partenariats, que ce soit avec des grands groupes et ETI pharmaceutiques ou spécialisés dans les dispositifs médicaux, des PME de biotechnologie ou de la medtech, incluant notamment l'aspect e-santé, ou encore avec d'autres centres de recherche à l'international.

Le partenariat établi avec le réseau de recherche sur la santé cardiométabolique, le diabète et l'obésité (CMDO) au Québec depuis 2014 est un exemple que nous voudrions dupliquer avec d'autres pays. D'ailleurs, aujourd'hui, l'IHU travaille à la construction de collaborations prometteuses avec des entités publiques et privées aux Emirats Arabes Unis dans le domaine de la NASH et de la fibrillation atriale.

Les projets s'accélèrent considérablement depuis ces deux dernières années et les équipes de l'IHU déploient beaucoup d'agilité pour accompagner les investigateurs dans l'incubation, la structuration, la réalisation et la valorisation de leurs projets de recherche.

Laboratoire de recherche - IHU ICAN.

CHIFFRES CLÉS 2022

6,1 millions d'euros
de budget

56 collaborateurs

RECHERCHE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE

221 chercheurs

11 équipes de recherche

7 plateformes
de recherche scientifique de pointe

520 publications scientifiques
dont 169 avec un impact factor > à 10

30 brevets
en portefeuille

SOINS ET RECHERCHE CLINIQUE

168 médecins

15 équipes cliniques

1 Pôle de recherche clinique composé de
- 1 plateau d'Investigation clinique spécialisé en cardiométabolisme et nutrition
- 1 plateau d'Imagerie cardiométabolique (IRM et Core Lab)

54 études cliniques en cours
dont 28 industrielles
et 26 académiques dont :
- 19 en hépatologie
- 14 en rythmologie
- 9 en endocrino/diabétologie
- 6 en cardiologie
- 4 en nutrition

6 centres de référence maladies rares

Traitement par LDL-aphérèse

LES MALADIES MÉTABOLIQUES

Les maladies métaboliques sont un enjeu majeur de santé publique et représentent la première cause de mortalité et de morbidité en France. Le nombre de cas ne cesse d'augmenter, en lien avec le vieillissement de la population et l'évolution des modes de vie, se traduisant par une véritable épidémie de ces maladies chroniques.

L'IHU ICAN A MIS EN PLACE UN MODÈLE INTÉGRÉ DE LA RECHERCHE AUX SOINS

Une progression des maladies métaboliques préoccupante

Ces maladies ont la particularité de progresser silencieusement tout au long de la vie et elles se révèlent généralement à des stades tardifs par des épisodes aigus pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou pouvant amener à une diminution brutale de la qualité de vie. Si des progrès importants dans le traitement des maladies cardiovasculaires et du métabolisme ont pu être réalisés sur les dernières décennies, le défi n'en reste pas moins immense et les marges de progrès considérables.

L'IHU ICAN a été créé pour relever ce défi et a mis en place un modèle intégré de la recherche aux soins pour accélérer les progrès scientifiques et médicaux.

L'approche des équipes de l'IHU ICAN s'appuie sur le constat que les maladies du cœur, du métabolisme et de la nutrition sont liées, nécessitant de repenser la prise en charge et la recherche pour intégrer une dimension pluridisciplinaire et multi-organes.

Les maladies du cœur et des vaisseaux

1ère cause de mortalité dans le monde avant 65 ans, 17,7 millions de décès par an, représentant 31 % de la mortalité 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 : coeur, 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 9e 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 entraine 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).

ÉCOSYSTÈME DE L'IHU

UNITÉS DE RECHERCHE

UMR 938 : Adipocyte, Lipodystrophie, Diabète et Glucocorticoïde

UMR 1138 : Maladies Métaboliques, Diabète et co-morbidités

UMR 1146 : Imagerie cardiovasculaire et Intelligence artificielle

UMR 1166 : Cardiomyopathie, Athérothrombose, Arythmies cardiaques et Transport de lipides Microbiote

UMR 1269 : Nutrition, Microbiote, Tissu adipeux et Data Intégration

ÉQUIPES CLINIQUES

DMU ARCHIMEDE (Département Médico-Universitaire)

Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

- Département de cardiologie
- Département de chirurgie thoracique et cardiovasculaire
- Département de médecine interne et réanimation
- Service d'endocrinologie
- Service de diabétologie
- Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction
- Service d'endocrinologie, métabolisme et prévention des maladies cardiovasculaires
- Unité fonctionnelle de pathologies thyroidiennes et tumorales endocrines
- Service de médecine interne
- Service de nutrition

Groupe hospitalier Saint - Antoine

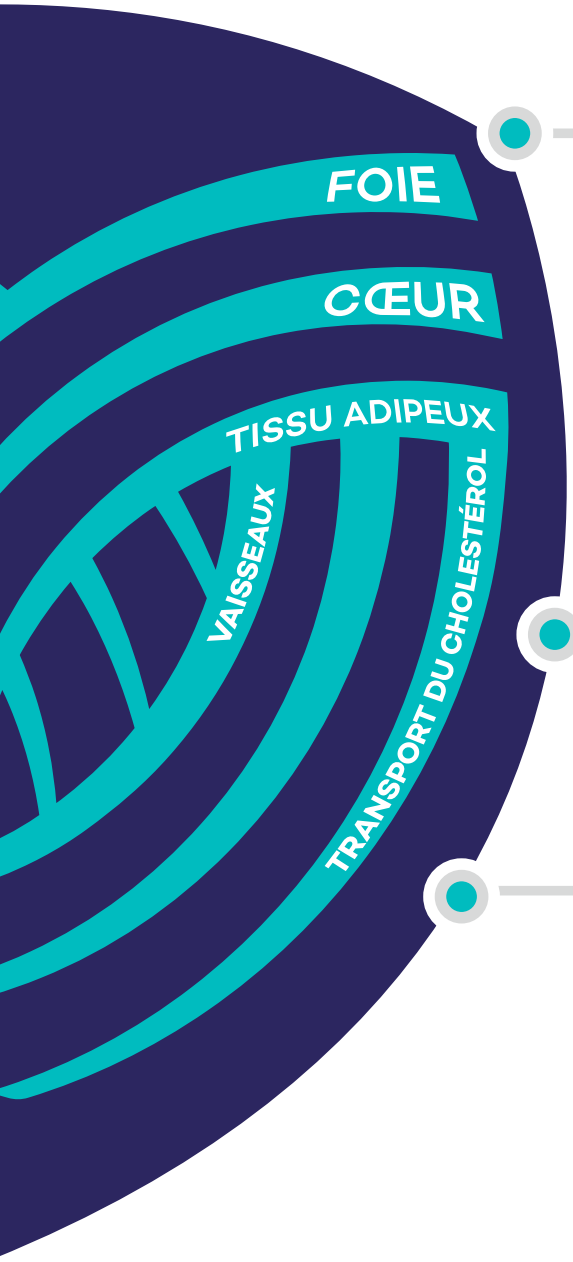
- Service de cardiologie
- Service d'endocrinologie, de diabétologie, et médecine de la reproduction

UNITÉ D'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE ET THORACIQUE (DMU DIAMENT)

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Syndrome de Prader-Willi et autres obésités rares - PRADORT
- Maladies Cardiaques Héréditaires ou Rares
- Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité
- Maladies Inflammatoires des Voies Biliaires et des Hépatites Auto-Immunes
- Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement
- Maladies Rares Gynécologiques

L'IHU ICAN rassemble une communauté pluridisciplinaire d'experts en recherche fondamentale et clinique avec un objectif commun : la lutte contre les maladies métaboliques.



7 PLATEFORMES SCIENTIFIQUES DE POINTE

- **ICAN Omics** – Lipidomics
- **ICAN Omics** – Metabolomics
- **ICAN BioCollection** – Biobanking
- **ICAN BioCell** – iPS
- **ICAN BioCell** – Human Liver Biology
- **ICAN I/O** – Data Sciences
- **ICAN BioCell** – Flow Cytometry

1 PÔLE DE RECHERCHE CLINIQUE

- **ICAN Clinical Investigation** – Cardiometabolic Diseases
- **ICAN Imaging** – MRI - Core Lab

- Pôle Innovation et Valorisation de la Recherche
- Pôle Juridique, Conformité et Politique des données
- Pôle Administratif, RH et Finances
- Pôle Communication et Mécénat

FONDATION CARDIOMÉTABOLISME ET NUTRITION

Les équipes de l'IHU ICAN

Les équipes de recherche et cliniques

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS · Inserm · SORBONNE UNIVERSITÉ

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 dédiée à la recherche sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques autour de quatre axes principaux : athérothrombose 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** - Athérothrombose et Pharmacologie Appliquée
  Michel ZEITOUNI

- **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 Cardiométaboliques
  Wilfried Le GOFF

- **Équipe 5** - Phagocytes mononucléaires dans les maladies cardiométaboliques
  Philippe LESNIK

Laboratoire de recherche UMR 1166

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.

Unité de recherche 938 - Centre de Recherche de 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
  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.

Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
Institut de cardiologie
- Département de cardiologie
  Pr Jean-Philippe COLLET
- Département de chirurgie thoracique et cardiovasculaire
  Pr Pascal LEPRINCE
- Département de médecine intensive et 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
  Dr Antonio GALLO
- 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 le cadre du plateau ICAN IMAGING de l'IHU ICAN.

Plateau IRM IHU ICAN

LA GOUVERNANCE

Le conseil d'administration (CA)

Composé de 13 membres, 3 membres fondateurs, 5 personnalités qualifiées, 3 représentants du monde économique et 2 représentants élus par les enseignants chercheurs, il définit la politique générale de l'IHU.

Président du conseil d'administration
Thierry TUOT, Conseiller d'Etat (remplacé par le Pr Catherine BOILEAU le 29 mars 2023)

Représentants des fondateurs
Nathalie DRACH-TEMAM, Présidente de Sorbonne Université
Nicolas REVEL, Directeur général de l'AP-HP
Didier SAMUEL, Président directeur général de l'INSERM

Invités permanents
Elli CHATZOPOULOU, Directrice du département partenariats et relations extérieures INSERM
Milan LAZAREVIC, Directeur de la recherche clinique et de l'innovation AP-HP
Bruno RIOU, Doyen de la faculté de médecine Sorbonne Université

Personnalités qualifiées
Catherine BOILEAU, PU-PH AP-HP,
Claudine CANALE, Présidente de l'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 JANIAK, Directeur Général de Corteria Pharmaceuticals

Représentants des chercheurs et des enseignants-chercheurs
Bruno FEVE, Directeur de l'unité de recherche 938
Corinne FRERE, MCU-PH, Hématologie Biologique, AP-HP

Jessica Leygues
DG du pôle Medicen Paris Région et membre du CA IHU ICAN

"Medicen est le pôle de compétitivité santé de la Région Ile-de-France. Son réseau, composé d'acteurs de l'innovation en santé, permet de recueillir les besoins cliniques et académiques pour construire les solutions de demain, accompagner le développement de solutions diagnostiques et thérapeutiques innovantes. La contribution de Medicen au sein du Conseil d'Administration de l'ICAN permet de mettre à disposition de l'IHU le réseau du pôle sur les 3 filières Healthtech : Medtech, Biotech et E-santé, et ses capacités d'animation et d'accompagnement des écosystèmes. L'une des interactions récentes entre Medicen et l'IHU s'est portée autour des données de santé, lors du colloque organisé par l'IHU ICAN sur les mégadonnées et l'IA. Medicen a eu l'occasion d'y présenter ses recommandations notamment sur le volet économique de l'utilisation des données de santé, par la voix de son Président, Christian Deleuze. En effet, les données de santé sont l'un des leviers majeurs de transformation des systèmes de santé permettant une médecine de précision, préventive et personnalisée. Cependant, des freins font de ces données un potentiel d'innovation sous-exploité et ralentissent le développement des solutions numériques. Il est urgent de prendre des mesures qui permettront à la France d'exploiter les données de santé dont elle dispose, au profit des malades. Le colloque avait justement pour objectif de réunir tous les partenaires concernés par l'utilisation des données de santé que cela soit sur des aspects réglementaires, éthiques, économiques ou techniques et a été l'occasion d'envisager des solutions efficaces pour révéler le potentiel de la France sur les données de santé."

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. La directrice du Groupe Hospitalier de la Pitié- Salpêtrière et le directeur médical du DMU ARCHIMEDE 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 Judith ARON-WISNEWSKY, Endocrinologie et métabolisme
Dr Olivier BOURRON, Diabétologie
Loïc CARBADILLO, Directeur de la recherche AP-HP Sorbonne Université
Pr Philippe CHARRON, Chef de l'équipe 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 Alain COMBES, Médecine intensive-réanimation
Dr Laurie DUFOUR, Cardiologie et maladies vasculaires
Pr Bruno FEVE, Directeur de l'unité de recherche 938 – centre de recherche Saint-Antoine
Dr Antonio GALLO, Prévention des maladies cardiovasculaires
Pr Estelle GANDJBAKHCH, Cardiologie et maladies vasculaires
Pr Richard ISNARD, Cardiologie et maladies vasculaires
Wilfried Le GOFF, Chef de l'équipe métabolisme lipidique systémique et cellulaire dans les maladies cardiométaboliques UMR 1166
Pr Irène NETCHINE, Physiologie - Explorations fonctionnelles pédiatriques
Pr Vlad RATZIU, Gastro-entérologie et hépatologie
Pr Alban REDHEUIL, Imagerie cardiovasculaire

Pr Estelle Gandjbakhch
Cardiologie et maladies vasculaires ;
Chef de l'unité de rythmologie
(GH Pitié Salpêtrière)

"L'IHU ICAN accompagne les porteurs de projet, médecins, chercheurs, infirmiers dans le montage de leurs projets. Au-delà de son expertise dans le montage de projet et la recherche de financements, l'ICAN donne accès à des opportunités de collaborations académiques ou industrielles qui sont d'importants leviers d'innovation dans les projets de recherche."

Dr Antonio Gallo
MCU - Unité de Lipidologie et Prévention Cardiovasculaire - Service de Nutrition - GH Pitié-Salpétrîère

"L'IHU ICAN rassemble une grande communauté d'experts, chercheurs, cliniciens, sur les maladies métaboliques ce qui favorise les collaborations interdisciplinaires en décloisonnant la recherche. Il permet également de promouvoir les liens avec le tissu économique dans une optique de recherche translationnelle."

Le conseil de l'IHU

Le conseil de l'IHU est composé du directeur général de l'IHU, qui en est le président, du secrétaire général, du doyen de la faculté de médecine Sorbonne Université, des directeurs et responsables d'équipes des UMRs impliquées dans l'ICAN, du directeur médical du DMU ARCHIMEDE, des chefs de service de ce DMU impliqués dans les activités cliniques de l'ICAN. 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 du GH Pitié-Salpêtrière
Elise BALSE, Chef de l'équipe Plasticité Moléculaire et Cellulaire dans les Maladies Cardiovasculaires – UMR 1166
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 du département de cardiologie du GH Pitié-Salpêtrière,
Pr Alain COMBES, Chef du département de réanimation du GH 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
Dr Antonio GALLO, Chef du service d'endocrinologie, métabolisme et prévention des maladies cardiovasculaire du GH Pitié-Salpêtrière
Pr Agnès HARTEMANN, Chef du service de diabétologie
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 du GH Pitié- Salpêtrière
Philippe LESNIK, Chef de l'équipe Phagocytes mononucléaires dans les maladies métaboliques – UMR 1166
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 foetale et postnatale - Unité de recherche 938 – centre de recherche Saint-Antoine
Pr Jean-Michel OPPERT, Chef du service de nutrition 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 du GH 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)
Dr Michel ZEITOUNI, Responsable équipe Métabolisme lipidique systémique et cellulaire dans les maladies cardiométaboliques UMR 1166

Le Conseil scientifique

Le conseil scientifique apporte 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, nommé par le conseil d'administration est consulté sur les grandes orientations scientifiques et le plan d'actions annuel de l'IHU.

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, Professeur de Biochimie clinique, médecine de laboratoire et de pathologie, Centre universitaire de médecine de laboratoire et de pathologie (UZL), Suisse

Pr 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

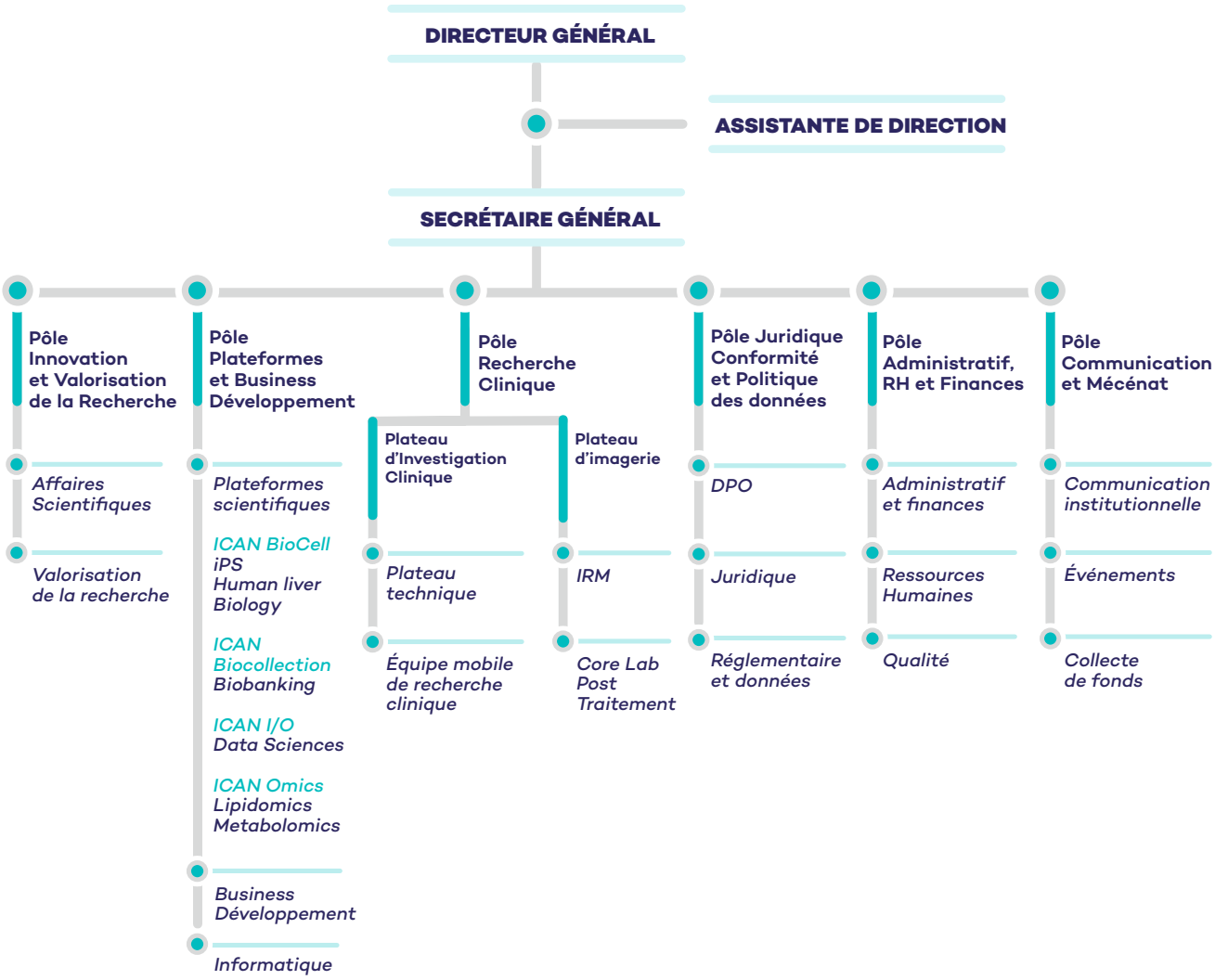
Pr Karin SIPIDO, Présidente du SAB, Professeur de médecine et responsable de la cardiologie expérimentale, Université de Louvain, Belgique

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

La Direction générale et le comité direction

Le Pr Stéphane HATEM dirige l'IHU ICAN depuis 2018. Le directeur général assure la conduite générale de l'IHU et il est secondé par un secrétaire général, Stéphane BARRITAULT, 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 :

Stéphane COMMANS, pôle Innovation et Valorisation de la recherche.
Maud DECRAENE, pôle Juridique, Conformité et Politique des données
Jeanne HAIDAR, pôle de Recherche Clinique
Ludovic LE CHAT, pôle Plateformes et Business Développement
Stéphanie LAPOUS, pôle Administratif, RH et Finances
Francine TROCMÉ, pôle Communication et Mécénat



LES FAITS MARQUANTS

L'IHU ICAN, PARTIE PRENANTE DU LIVRE BLANC DE L'ALLIANCE IHU FRANCE

Fruit d'une collaboration entre les 6 IHU (FORESIGHT, IHU ICAN, Institut du Cerveau, IMAGINE, LIRYC et IHU Strasbourg) de l'alliance IHU France, le 1er livre blanc de l'alliance, paru en février 2022, présente les réflexions et axes de développement destinés à pérenniser ce modèle et à accroître les performances des IHU.

10 ans après leur création par l'Etat, les IHU (Instituts Hospitalo-Universitaires) ont démontré leur agilité, leur réactivité et leur capacité à innover face aux enjeux majeurs de santé publique.
Ce qui est devenu un « modèle IHU » a su démontrer son efficacité en permettant l'émergence de nouvelles découvertes majeures au bénéfice des patients. Dans le secteur de la santé, la France dispose aujourd'hui de tous les moyens nécessaires pour faire figure de pionnière en matière d'innovation.

Afin de fédérer ce savoir-faire, les 6 IHU de l'alliance IHU France travaillent ensemble à consolider ce modèle, afin d'avoir un impact toujours croissant en santé publique et pour positionner la France en tête de pont d'une médecine de demain. Forte du regroupement des expériences et enseignements de chaque IHU dans son domaine scientifique, l'Alliance IHU France a formulé, dans son livre blanc, une série de propositions pour renforcer l'efficacité du modèle IHU:

1- ACCÉLÉRER et DÉ-RISQUER le transfert des innovations vers les patients grâce aux IHU

- **Proposition n° 1 :** booster les start-ups à la création en facilitant la prise de participations par les IHU
- **Proposition n° 2 :** accélérer les négociations avec les partenaires privés en donnant au mandat unique son plein potentiel

2- RENFORCER le rôle des IHU en tant que tiers-lieux d'expérimentation et d'attractivité internationale

- **Proposition n° 3 :** partager les réussites et les enseignements des IHU au profit de l'innovation nationale
- **Proposition n° 4 :** positionner les IHU comme terrains privilégiés d'expérimentation en santé digitale, à l'interface entre le soin et la recherche
- **Proposition n° 5 :** favoriser la promotion d'essais cliniques par l'ensemble des IHU en complémentarité avec les CHU et les organismes de recherche

3- ANCRER de manière pérenne les IHU dans le paysage français de la recherche et de l'innovation

- **Proposition n° 7 :** assurer aux IHU un financement pérenne via une dotation socle
- **Proposition n° 8 :** permettre aux IHU de candidater aux appels à projet en leur nom propre

Stéphane Barritault
Secrétaire général

"En 10 ans les IHU ont su montrer tout le potentiel de ce nouveau modèle dans le paysage de la recherche médicale française pour accélérer l'innovation en développant des collaborations interdisciplinaires et en tissant des liens entre les mondes académiques et industriels. L'IHU ICAN est fier d'avoir contribué à la conception du premier livre blanc des IHU pour mettre en valeur les réalisations accomplies mais aussi travailler avec les pouvoirs publics sur les freins que peuvent rencontrer les IHU dans leur fonctionnement et ainsi permettre aux futurs lauréats du label IHU (annoncés en mai 2023) de bénéficier de ce retour d'expérience. Le livre blanc trace également une trajectoire ambitieuse avec des futurs projets innovants, dont une collaboration entre les IHU sur le développement de jumeaux numériques multi-organes."

L'IHU ICAN PRÉSENT LORS DE L'EXPOSITION UNIVERSELLE À DUBAI

L'IHU ICAN a participé au cycle de conférences organisées par French Healthcare Association dans le cadre de la quinzaine Recherche et Innovation en santé sur le Pavillon français de l'Expo 2020 Dubai.

Stéphane Hatem, Directeur général, Stéphane Barritault, Secrétaire général, et Stéphane Commans, Responsable du pôle innovation et valorisation de la recherche ont présenté le modèle de l'IHU pour mieux prendre en charge les pathologies du cardiométabolisme (maladies cardiovasculaires, diabète, obésité, NASH/maladie du soda…) en privilégiant une approche pluridisciplinaire et translationnelle. L'ICAN structure des collaborations avec des entités publiques et privées aux Emirats Arabes Unis afin d'apporter son expertise en recherche sur les maladies métaboliques en forte progression dans cette zone géographique du globe. D'ailleurs, 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 est devenu membre de l'association de promotion à l'international de l'expertise française en santé, French Healthcare.

WORKSHOP MAESTRIA

Les 7 et 8 juin 2022, les partenaires internationaux du projet européen H2020 MAESTRIA (Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation) se sont réunis à Paris pour échanger sur l'interopérabilité des données collectées, un enjeu crucial pour le succès du projet.

Ces 2 jours de travail ont permis d'approfondir les échanges entre les acteurs du projet pour identifier les principaux défis en termes d'interopérabilité de chaque type de données (imagerie, ECG, données omiques et cliniques) et convenir de prochains comités dédiés pour traiter chaque problématique identifiée.
Porté par le Pr. Stéphane Hatem, MAESTRIA, vaste projet européen sur la cardiomyopathie auriculaire, est un consortium de 18 partenaires académiques et industriels à la pointe de la recherche et des soins médicaux dans ces pathologies. MAESTRIA vise à relever les grands défis de l'intégration des données et de la médecine personnalisée axée sur la cardiomyopathie auriculaire, la fibrillation auriculaire et les accidents vasculaires cérébraux.
MAESTRIA a pour objectif de créer des outils numériques multiparamétriques basés sur une nouvelle génération de biomarqueurs qui intègrent le traitement de l'intelligence artificielle (IA) et les big data issues de technologies de pointe en imagerie, électrocardiographie et omique. Des technologies de jumeaux digitaux, ainsi qu'un intégrateur de données combinant la biophysique et l'IA, seront utilisés pour générer des modèles virtuels des oreillettes humaines à l'aide de données spécifiques des patients.

DE NOUVEAUX SERVEURS POUR SOUTENIR LES PROJETS SCIENTIFIQUES D'ENVERGURE INTERNATIONALE

Avec le soutien de son fondateur Sorbonne Université, deux serveurs de calcul et deux baies de stockage dédiés aux projets de l'IHU ICAN ont été installés en octobre 2022 au sein de l'unité de service SACADO.

Ces équipements sont localisés sur 2 sites différents pour des questions de sécurité avec une seconde baie de stockage servant de réplication de sauvegarde.
La mise en place de ces serveurs renforce notablement la sécurité, l'efficacité et la résilience du système d'information de l'IHU ICAN. La configuration choisie a également permis de mettre en place une structuration conforme aux exigences RGPD, ce qui est un prérequis essentiel pour le recueil, la conservation et le traitement de données personnelles de santé.
En pratique, huit machines virtuelles ont été configurées sur les deux serveurs de calcul permettant de déployer l'applicatif indispensable pour les plateformes technologiques de l'IHU ICAN.
Ces machines sont principalement utilisées dans le cadre des activités du plateau ICAN Imaging (IRM, Core Lab) et des plateformes ICAN BioCollection et Omics (lipidomique, métabolomique).
La sauvegarde des données brutes des spectromètres de masse des plateformes Omics de l'ICAN ainsi que des logiciels métiers du CRB ICAN y sont désormais hébergés. Ces plateformes participent à de nombreuses études de l'IHU ou de la communauté scientifique de l'IHU. Les capacités de stockage, auparavant proches de la saturation, sont désormais en parfaite adéquation avec les besoins actuels et sont dimensionnées pour anticiper les besoins issus des projets prospectifs ou prévus.
Le caractère indispensable de ces nouveaux serveurs a trouvé une illustration immédiate dans le cadre du PHRC OPTIM-HCM, dont la coordination est assurée par le Pr Philippe Charron et la promotion par l'AP-HP. Le plateau ICAN Imaging de l'IHU ICAN a été sélectionné comme Core Lab central de post-traitement de cette étude clinique multicentrique afin de réaliser l'évaluation des paramètres de la fonction cardiaque et du rehaussement tardif sur plus de 2000 IRM. Au-delà de son intérêt scientifique, la participation du Core Lab de l'ICAN à une étude de cette envergure exprime parfaitement le positionnement du plateau ICAN Imaging en tant que lieu de recherche en imagerie cardiométabolique de référence en France.
Le déploiement des serveurs permet notamment de sécuriser la capacité de l'IHU à déployer les futurs projets stratégiques de l'IHU.

Ludovic Le Chat
Responsable du pôle Plateformes et Business Développement

"Sorbonne Université a acquis et mis à disposition de l'ICAN deux serveurs avec une capacité de stockage suffisante pour les 5 à 10 ans à venir. Leur configuration a été achevée en janvier 2023 avec l'aide des équipes de SACADO et de la DSI de la faculté de médecine. La mise en place de ces serveurs renforce la sécurité, l'efficacité et la résilience de notre système d'information et permet une structuration conforme aux exigences RGPD. Ces serveurs accueillent les logiciels applicatifs indispensables au plateau ICAN Imaging, au centre de ressources biologiques et aux deux plateformes Omics. Ils sont ainsi utilisés pour le PHRC OPTIM-HCM, une étude clinique multicentrique visant à évaluer les paramètres de la fonction cardiaque et du rehaussement tardif sur plus de 2000 IRM."

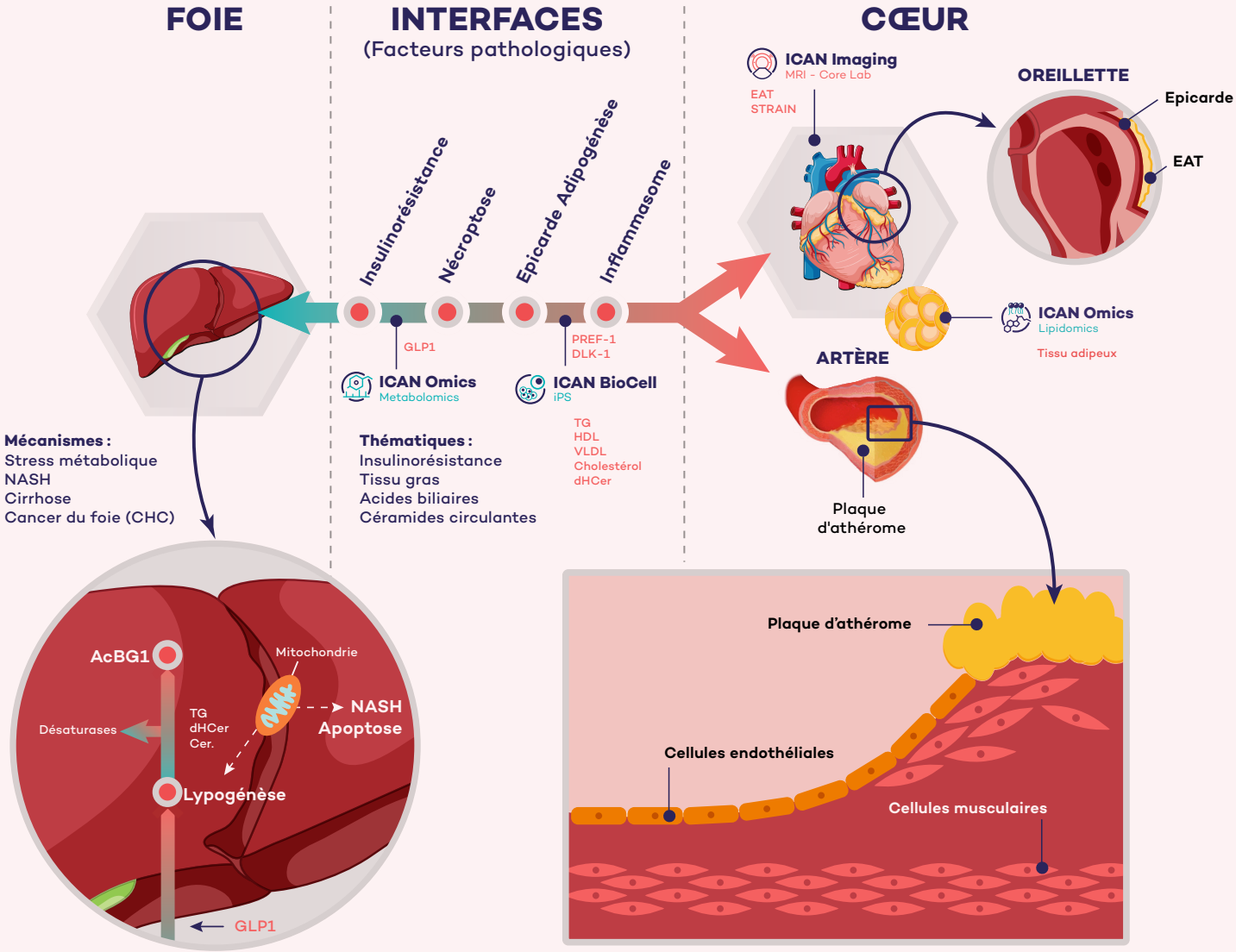
DIALOGUE ENTRE LE COEUR ET LE FOIE

Le 30 novembre 2022, l'IHU ICAN a organisé un Workshop Cœur/Foie auquel la communauté scientifique était conviée afin de discuter des dernières avancées de la recherche sur les liens entre le cœur, le foie et les vaisseaux.

CET ÉVÉNEMENT ÉTAIT ARTICULÉ AUTOUR DE 4 TABLES RONDES

- Lien entre foie et cœur: quelles évidences cliniques ?
- Quelles sont les bases biologiques du dialogue entre le foie, le cœur et les vaisseaux ?
- Comment mettre en place une nouvelle recherche translationnelle sur le foie, le cœur et les vaisseaux (cohorte, imagerie, biologie) ?
- Comment construire ensemble un projet de dimensionnement européen ?

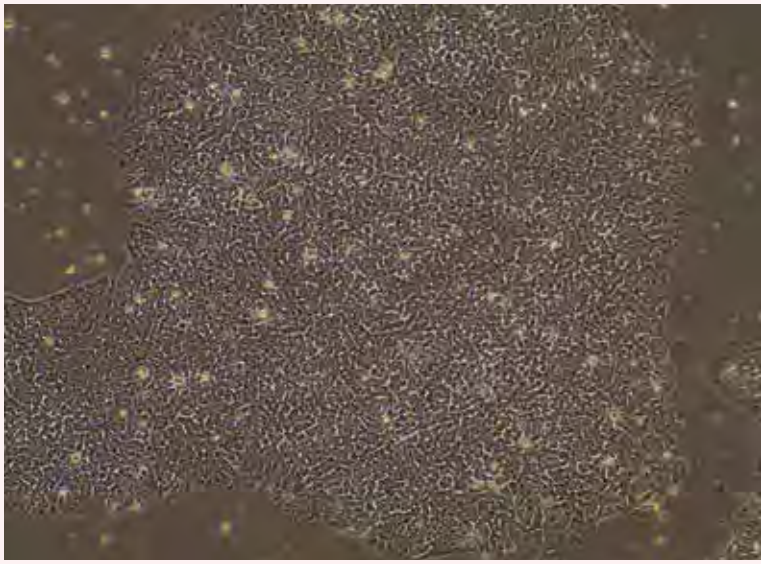
Ce moment de partage a permis aux 37 participants d'échanger à partir de leurs postulats, issus de leurs domaines de spécialisation respectifs, afin de construire un grand projet de recherche de dimension européenne dans le cadre du renouvellement de l'IHU.



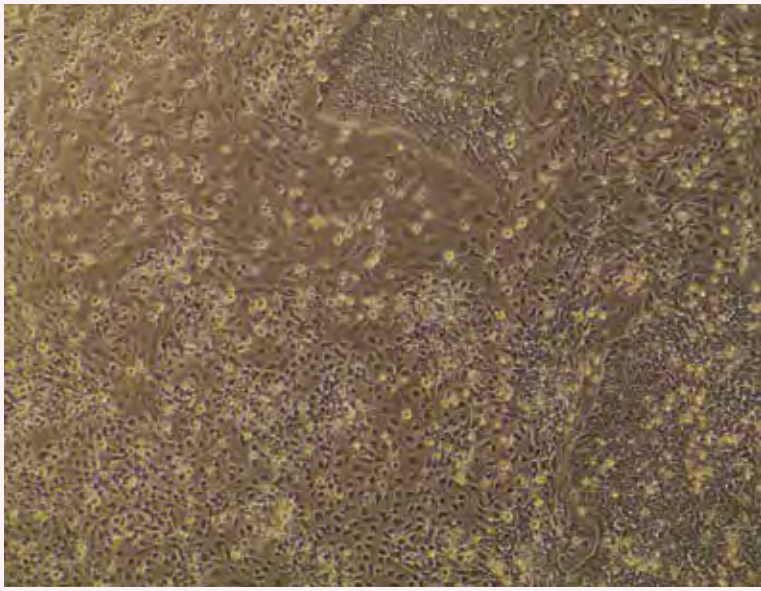
UN NOUVEAU BREVET DANS LE PORTEFEUILLE DE L'IHU ICAN

Les équipes de l'IHU ICAN ont déposé un nouveau brevet en décembre 2022 sur un mécanisme de stabilisation des cellules iPS au cours de la reprogrammation.

Dans le contexte actuel sur les réglementations et contraintes sur les tests animaux et sur l'utilisation de cellules embryonnaires humaines, l'importance des IPSC (induced pluripotent stem cells) cellules souches pluripotentes induites, est fondamentale. Cette technique permet la création de « modèle cellulaire » *in vitro*, à partir de « simples » cellules somatiques humaines (adultes). Ces modèles cellulaires sont indispensables pour la compréhension de nombreuses pathologies et pour tester l'efficacité de molécules potentiellement thérapeutiques.
Ce brevet est donc fondamental, car l'enjeu est le contrôle de la différenciation de ces cellules pour créer un « modèle cellulaire » *in vitro* stable. Il concerne une méthode efficace et fiable pour éviter la « Méthylation » des gènes parentaux (épigénétic), au cours du processus. Un taux élevé de méthylation étant délétère pour la cellule.
Ce brevet est le fruit d'une collaboration entre la plateforme iPS de l'IHU ICAN dirigée par Vincent Fontaine (PhD) et l'équipe du Pr Irène Netchine - physiopathologie de la croissance fœtale : système IGF et empreinte parentale UMR 938 - centre de recherche de Saint-Antoine.



Cultures d'iPS en hypoxie
(condition pour maintenir la méthylation équilibrée)



Cultures d'iPS en normoxie (condition normale)

DES PROJETS PHARES ET STRUCTURANTS

LES DONNÉES MASSIVES ET LES COHORTES, UNE SOURCE PRIMORDIALE POUR LE MONTAGE DE PROJETS DE RECHERCHE INNOVANTS

2023

- Colloque Mégadonnées et IA
- ICONIC

2022

- EPOS-LT

2021

- Lancement de MR004
  - LIVERBASE
  - DATABRAVE

2020

- Montage de projets emblématiques MAESTRIA

2019

- Recrutement de 2 Data Manager expérimentés et constitution d'un REDCAP recherche
- Conception des e-crf

2018

- 48 projets identifiés
- Accompagnement réglementaire
- Constitution du catalogue des cohortes
- Recensement des projets cohorte
- Audition des porteurs de projet

2017

- Lancement d'un vaste plan cohorte

2014

- 4 projets de cohorte lancés (BARICAN, FIFA, Myocarde ICAN, APPROACH)

L'une des expertises de l'IHU ICAN est la structuration de cohortes uniques de patients atteints de maladies du cardiométabolisme conçues non seulement pour leur pertinence scientifique, mais également dans l'objectif de disposer d'un socle robuste pour construire des partenariats académiques et industriels nationaux et internationaux.

Dès sa création, l'ICAN a structuré des cohortes dans le cadre d'études cliniques et l'IHU s'est très vite saisi de la question des données massives en santé et de leur utilisation en recherche. En effet, les cohortes constituent l'un des instruments de référence de la recherche biomédicale et de la chaine de valeur d'un institut de recherche translationnelle comme l'IHU ICAN. Pour être utiles et valorisables, ces cohortes doivent répondre à des critères stricts en termes de conformité à la règlementation et de qualité des données, des phénotypes et des échantillons ou des collections biologiques.

Le plan cohorte de l'IHU ICAN mis en place à partir de 2017 a permis de répertorier, structurer et classer les cohortes pour en faire des bases de données robustes et sécurisées. Aujourd'hui, ces cohortes constituent un terrain de recherche précieux avec plus de 42 000 patients inclus dans des cohortes, registres ou essais cliniques.

Ces cohortes sont conçues de manière à anticiper la recherche translationnelle, le développement de solutions informatiques y compris en IA, l'aide au diagnostic, et à pouvoir être réutilisées dans le cadre de partenariats ultérieurs.

Ainsi, l'IHU ICAN développe une offre de données qualifiées et annotées à haute valeur ajoutée, renforçant l'attractivité de nos équipes de recherche au niveau international. L'accès conjugué aux cohortes importantes et aux plateformes technologiques de l'ICAN constitue un terreau d'accueil pour les entreprises qui souhaitent établir la preuve de concept de leurs solutions.

LES COHORTES

Cohorte FH-CALC
(hypercholestérolémie)
270 patients

Cohorte SUPAT - PCV
(Prévention cardiovasculaire)
25 000 patients

Cohorte METACARDIS
800 patients
Extension européenne
> 2 000 patients

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

Filière Nationale CARDIOGEN
2 660 patients CMH = cardiomyopathies hypertrophiques
3 210 patients CMD = cardiomyopathies dilatées
1 000 patients DAVD = dysplasie du ventricule droit arythmogène
Extension Europe ERN

Cohorte FASTRHAC
(FA)
300 patients

Cohorte LIVERBASE
(Chirurgie du foie)
2 000 patients

Cohorte DATABRAVE
(Chirurgie vasculaire)
100 patients

Cohorte ATLANTIS
(TAVI)
1 500 patients

Cohorte de transplantation
Cœur et Foie
> 1 000 patients

PLUS DE **42 000 PERSONNES** INCLUES DANS DES COHORTES, **REGISTRES** OU DES **ESSAIS CLINIQUES**.

Légendes

- Métabolique
- Cardiovasculaire
- Biocollection
- MRI CT Scan
- Ultrasons
- Nutrition
- Biopsies
- Optique
- Monitoring
- Données longitudinales
- ECG

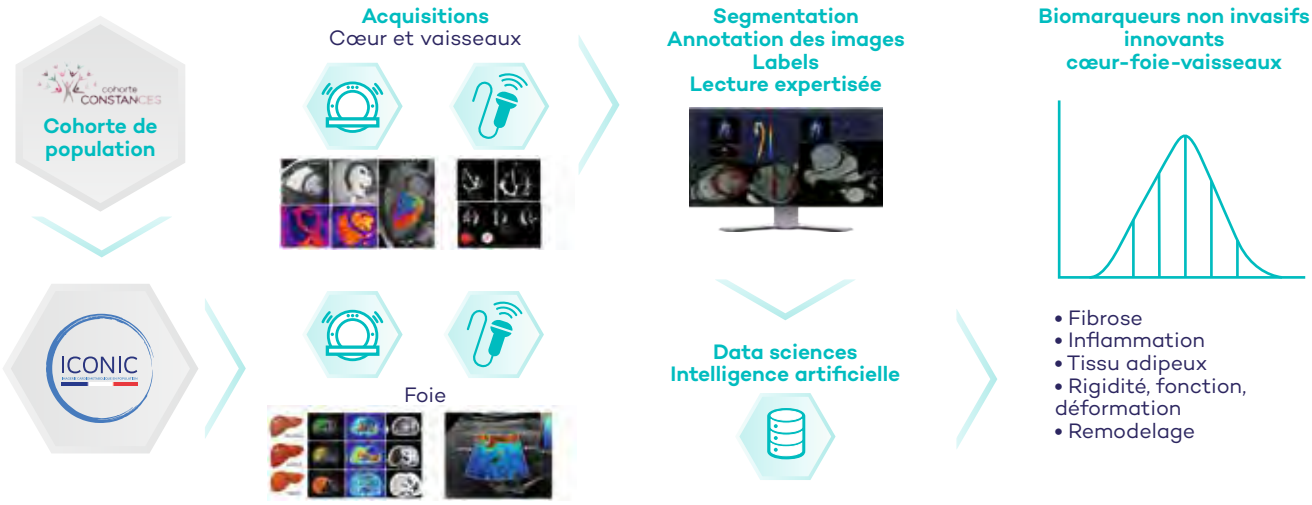
L'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE AU CŒUR DE L'INNOVATION

ICONIC

Les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de mortalité en Europe avec 32 % de l'ensemble des décès, loin devant les cancers.
La cardiologie est en pleine évolution avec le développement d'une nouvelle génération de dispositifs médicaux implantables personnalisables pour chaque patient (ex : prothèses valvulaires, dispositifs d'assistance circulatoire...).
L'imagerie multimodalité structurelle et fonctionnelle du coeur et de l'aorte a un rôle central dans la détection précoce et le diagnostic des pathologies, la détermination d'un risque individualisé et la prise en charge personnalisée.
L'utilisation de nouveaux biomarqueurs innovants non invasifs d'imagerie nécessite l'accès aux dernières séquences d'acquisition, la constitution de larges catalogues d'images brutes, labélisées et annotées et le développement de nouveaux logiciels de post-traitement d'images s'appuyant sur l'intelligence artificielle.

L'imagerie cardiovasculaire et métabolique occupe désormais une place centrale dans le projet scientifique et médical de l'IHU ICAN avec le montage du projet d'imagerie de population cardiométabolique ICONIC au sein de la cohorte nationale épidémiologique CONSTANCES de l'INSERM pilotée par le Pr. Marie Zins, visant à étudier 2400 volontaires. L'obtention en 2022 et 2023 de deux financements majeurs : 1,5 M€ de la part de la région Ile-de-France et de la BPI pour financer le développement d'un projet de filière SESAME autour d'un atlas d'imagerie cœur-aorte et 1,2 M€ du fonds de dotation MSDAVENIR pour réaliser l'imagerie des jeunes volontaires de moins de 40 ans, permet de finaliser le protocole d'ICONIC, structurer les équipements nécessaires à une imagerie multi-modale cardiovasculaire et hépatique et d'être en mesure de recruter les premiers volontaires issus de la cohorte CONSTANCES fin 2023.

SCHÉMA GLOBAL DU PROJET ICONIC



Le projet filière SESAME

Le projet filière SESAME, soutenu par la région Ile-de-France, vise plus particulièrement à aider les acteurs économiques de l'imagerie médicale, de l'industrie pharmaceutique, des dispositifs médicaux et de la simulation numérique à concevoir de nouvelles approches pour la santé cardiovasculaire. Cette filière permettra la création d'un pôle d'excellence partenariale unique en Ile-de-France, autour d'une banque structurée et interopérable d'images labélisées, de logiciels et de biomarqueurs cardiovasculaires validés, ainsi que la mise à disposition d'une imagerie avancée incluant une évaluation anatomique, fonctionnelle mais également hémodynamique du coeur et de l'aorte en population.

MAESTRIA

La fibrillation atriale (FA) est la plus fréquente des arythmies cardiaques et son incidence continue d'augmenter avec le vieillissement de la population. Il s'agit d'une des principales causes d'accidents vasculaires emboliques et d'insuffisance cardiaque, 25% des accidents vasculaires cérébraux sont liés à la FA. La FA est le plus souvent associée à une véritable maladie du myocarde qui est hypertrophié, dystrophique et fibreux. Sur le plan électrophysiologique, les potentiels d'action cellulaires sont courts et il existe de nombreux foyers d'automatismes anormaux. Cette maladie du myocarde auriculaire précède la survenue de la FA, elle est favorisée par l'insuffisance cardiaque, l'hypertension artérielle, les valvulopathies et le vieillissement.

On parle aujourd'hui de cardiomyopathie atriale. Récemment, une association entre l'abondance du tissu adipeux épicardique (TAE) et le risque de survenue de récidive de la FA a été décrite, contribuant à la relation entre FA et maladies métaboliques comme le diabète et l'obésité. Source d'acides gras libres, le principal substrat énergétique du myocarde, le TAE, sécrète de nombreuses cytokines qui peuvent réguler de la matrice extracellulaire, l'inflammation ou le stress oxydant du myocarde. Aujourd'hui, l'identification de cette cardiomyopathie atriale, c'est-à-dire des patients à risque de FA, est très insuffisante. L'imagerie consiste essentiellement à mesurer la taille des oreillettes et à évaluer leur vidange alors qu'il faudrait pouvoir visualiser la structure du myocarde, la fibrose, l'infiltration du tissu adipeux ou encore ses caractéristiques biologiques comme l'inflammation ou encore le stress oxydant. Dans cette direction, une avancée importante a été faite avec d'une part, la mise en évidence d'un dialogue biologique entre le tissu gras (TAE) et la paroi de l'artère coronaire contiguë, cela concerne en particulier, la régulation du stress oxydant du vaisseau, et, d'autre part, les progrès de

l'imagerie scanner du TAE capable de renseigner sur son degré d'inflammation ou de stress oxydant. Grâce à des méthodes d'apprentissage (machine Learning), une signature 'radiotranscriptomique" du tissu gras coronarien a ainsi été établie, puis validée comme un biomarqueur de gravité de la maladie coronarienne. C'est la même approche que l'équipe souhaite pouvoir appliquer au diagnostic de la cardiomyopathie atriale en réalisant une analyse similaire sur les scanners cardiaques synchronisés du TAE atrial. Lancé en mars 2021, le projet MAESTRIA (Machine Learning and Artificial intelligence for Early detection of Stroke and Atrial Fibrillation) a donc pour objectif de développer et valider la première plateforme numérique de diagnostic intégratif de la cardiomyopathie auriculaire. De plus, ce projet constitue le premier hub de données au niveau européen dédié aux maladies cardiaques pouvant être utilisé pour des études de science des données et d'intelligence artificielle et des projets de recherche sur l'imagerie cardiaque.

Parmi les progrès notables réalisés dans le cadre du projet MAESTRIA, on notera :

- La tenue d'un workshop sur les données de santé et l'IA en juin 2022 à Paris
- La deuxième assemblée générale du consortium en septembre 2022 à Maastricht avec plus de 60 participants
- La signature de l'accord de consortium en novembre 2022

Le projet est organisé en huit workpackages, de la recherche amont au déploiement de la plateforme de diagnostic numérique applicable en passant par l'éthique, la valorisation et la gestion de réseau.

L'ENSEMBLE DES ÉQUIPES DU CONSORTIUM MAESTRIA A RÉALISÉ DE BELLES AVANCÉES TOUT AU LONG DE CETTE ANNÉE 2022

Des progrès ont été réalisés pour favoriser le partage des données cliniques et d'analyse entre les partenaires permettant de rejoindre l'étude internationale ORFAN, pilotée par l'université d'Oxford et le Pr. Antoniades, afin de valider l'algorithme auriculaire «Atriomic Stroke»: le programme d'apprentissage profond pour la segmentation automatisée et l'analyse radiomique des oreillettes et du tissu péri-auriculaire en scanner, en liaison avec l'équipe de l'EDS de l'AP-HP. La mise en oeuvre, la formation et la validation d'un réseau de neurones profonds basé sur l'IA pour la segmentation multimodalité dynamique et la contrainte auriculaire ont également été réalisées, ainsi que la collecte et les annotations expertes de 1400 boucles d'IRM ciné du coeur et de 2100 boucles ciné en coupe petit axe. Un outil de pseudonymisation robuste est maintenant disponible et pourra être utilisé pour la future cohorte prospective de patients visant à valider les biomarqueurs dans une approche multimodale. Notons tout particulièrement les réalisations de l'équipe du LIB (Laboratoire d'Imagerie Biomédicale) de Nadjia Kachenoura, en liaison avec l'équipe de Cardiologie de l'hôpital Saint-Antoine du Pr. Ariel Cohen qui ont permis :

- L'amélioration du logiciel Cardio-Track (protégé par Sorbonne Université et ASN), dédié à l'analyse multichambre des contraintes myocardiques par feature tracking, pour fournir une annotation rapide et robuste des images IRM dynamiques, afin d'alimenter les algorithmes d'IA.

Réunion du consortium, Assemblée générale à Maastricht, 12 et 13 septembre 2022

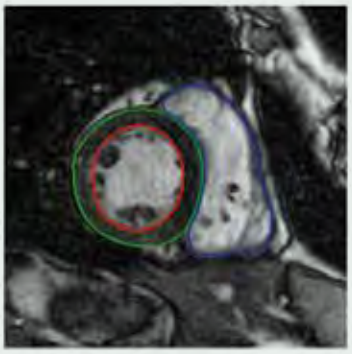
- Le recueil et les annotations expertes de 1400 ciné- boucles IRM (56 000 images) du coeur en coupe 4 et 2 cavités et 2100 ciné-boucles (84 000 images) en coupe petit axe. Ces données ont été acquises sur différents appareils d'IRM (Philips, GE et Siemens) et en utilisant à la fois une intensité de champ IRM de 1,5 et 3 T.
- L'implémentation, la formation et la validation d'un réseau de neurones profonds (DNN – Deep Naural Network) avec des points d'attention complexes et un prétraitement d'image adéquat pour améliorer la qualité de l'image, aboutissant en un réseau spécifique aux images à axe court et se concentrant sur les ventricules, qui fournit score de l'indice de DICE de 0,92 et un réseau spécialisé sur les images grand axe réalisant un score de l'indice de DICE de 0,91.
- La soumission réglementaire de l'étude SAME, portée par le Dr Laurie Soulat-Dufour, qui vise à la création, par l'équipe de Nadjia Kachenoura, d'un outil d'analyse automatique de la déformation myocardique des cavités cardiaques, initialement développé en imagerie par résonnance magnétique, afin de le rendre applicable en échocardiographie. Cet outil d'apprentissage par transfert sera confronté à une segmentation manuelle des cavités cardiaques. L'acquisition et l'analyse des examens échocardiographiques se font manuellement par des cardiologues échocardiographistes. Le temps d'analyse de ces examens pourrait être optimisé grâce à ce nouvel outil.

D'AUTRES AVANCÉES IMPORTANTES ONT ÉGALEMENT ÉTÉ RÉALISÉES PAR LES AUTRES ÉQUIPES DU CONSORTIUM

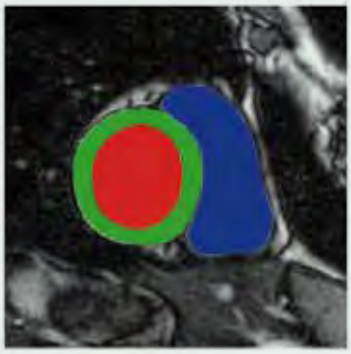
*Des progrès ont été réalisés pour relier les mécanismes moléculaires de la cardiomyopathie auriculaire aux anomalies électrophysiologiques par une analyse détaillée des données biologiques de la cohorte Catch-ME.

- L'étude clinique prospective CATS AF, pilotée par le Dr. Nicolas Badenco visant à confronter la cartographie électrique intra-cardiaque à l'imagerie IRM a démarré avec l'inclusion des premiers patients atteints de FA de novo et l'installation d'un appareil de mesure innovant des ECG : le HRECG de la société néerlandaise Yourrhythmics.
- L'étude des sous-populations cellulaires impliquées dans la cardiomyopathie auriculaire a débuté en utilisant une approche transcriptomique unicellulaire et des modèles expérimentaux de cardiomyopathie auriculaire (collaboration Boston, Paris). Il est ainsi possible d'analyser, à l'aide de l'imagerie TEP, le stockage DFA spécifiquement dans l'ouverture des oreillettes, ouvrant une perspective pour étudier l'impact du métabolisme sur les propriétés fonctionnelles auriculaires. Le tissu adipeux épicardique est une source d'inflammasome qui pourrait être un biomarqueur potentiel de la cardiomyopathie auriculaire.

FULLY AUTOMATED AI-BASED SEGMENTATION OF THE HEART STRUCTURES



Final AI based segmentation of heart structures



Ground truth mask
AI predicted Mask (shades)

Native cardiac MRI image

Assemblée générale du consortium à Maastricht les 12 et 13 septembre 2022

LES MALADIES MÉTABOLIQUES DU FOIE

EPOS Long Terme

La stéatose métabolique du foie ("Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", NAFLD) est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique, et est désormais une des causes les plus fréquentes de maladies chroniques du foie. La prévalence réelle de la NAFLD est probablement sous-estimée. La stéatose à l'échographie est retrouvée chez environ 30 % d'individus en population générale et les transaminases sont élevées chez environ 8 %.

Le spectre histologique de la NAFLD couvre (a) la stéatose isolée (non-alcoholic fatty liver, NAFL), (b) la stéato-hépatite (NASH), qui associe des lésions d'inflammation lobulaire et ballonisation hépatocytaire, (c) la fibrose et (d) la cirrhose.

En raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète, il est attendu que la prévalence des formes sévères de NAFLD augmente, avec un impact significatif sur les dépenses de santé.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est le sixieme plus fréquent cancer au monde par l'incidence et le quatrième par sa mortalité. Il survient chez des patients atteints d'hépatopathies chroniques, le plus souvent au stade de cirrhose. Ces vingt dernières années ont été marquées par des changements épidémiologiques majeurs des étiologies des hépatopathies chroniques. Il y a eu une réduction marquée des infections virales et, de façon conjointe, une augmentation de la prévalence de l'obésité, du diabète de type 2 et du syndrome métabolique. La stéatose métabolique, qui est la conséquence hépatique du syndrome métabolique, est ainsi devenue la première cause de maladie chronique du foie. L'augmentation constante de la prévalence de l'obésité et du diabète explique pourquoi l'incidence du CHC métabolique a augmenté de 9% annuellement aux USA et est ainsi devenue l'indication de greffe hépatique ayant la plus forte augmentation. Contrairement aux autres étiologies, chez les sujets atteints de stéatohépatite métabolique, le CHC peut survenir en l'absence de cirrhose.

Face à l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 et de l'obésité dans les pays occidentaux, l'évaluation du risque oncologique hépatique chez les patients avec syndrome métabolique est donc devenue un enjeu médical majeur.

Il reste cependant des incertitudes concernant l'histoire naturelle et le pronostic de la NAFLD. Notamment, la stratification des patients chez lesquels il existe une importante variabilité interindividuelle (en particulier la sévérité et la rapidité de progression de la maladie, les cas de régression), le pronostic de progression, l'évolution vers le cancer, le rôle des comorbidités ou des complications, l'impact d'une intervention thérapeutique (médicamenteuse ou chirurgicale) sur l'évolution de la maladie. Alors que plusieurs médicaments sont en cours de développement pour la NASH, la compréhension de l'histoire naturelle de la NASH devient cruciale.

- **Les problématiques médicales et scientifiques importantes sont :**

(1) Quels patients sont à risque de progression de la maladie ?

(2) Quand le diagnostic est réalisé à un stade précoce (fibrose débutante), quels patients vont progresser rapidement ?

(3) Quelle est l'incidence de la survenue des complications en l'absence de traitement ?

(4) Quels sont les patients répondeurs aux traitements y compris à la chirurgie ?

(5) La mortalité liée aux complications hépatiques de la NASH deviendra-t-elle la première cause de mortalité chez certains patients au vu des progrès accomplis dans la prévention primaire cardiovasculaire ?

Ces grands thèmes sont abordés par l'identification et la validation de marqueurs non invasifs capables de sélectionner les candidats aux traitements mais aussi de tracer l'évolution de la maladie (progression ou régression), au sein d'une cohorte rétrospective et prospective des patients bien caractérisés, suivis par le Pr. Vlad Ratziu dans le service de gastro-entérologie du groupe

ICAN Lipidomics

hospitalier Pitié-Salpêtrière couvrant tout le spectre de la sévérité de la NAFLD : la cohorte EpOS-LT.
Constituée dans le cadre d'une recherche conforme à la MR-004 par l'IHU ICAN, cette recherche porte sur la réutilisation secondaire et l'analyse de données et d'échantillons recueillis dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients vus en consultation et/ou hospitalisés ou obtenus dans le cadre d'une autre recherche terminée. Les analyses se focaliseront sur la stratification du risque de progression de la NAFLD en modélisant l'évolution longitudinale simultanée de trois tests non invasifs, liés à la biopsie hépatique (qui reste actuellement la norme de référence pour l'évaluation de la fibrose) pour déterminer des seuils de progression ou régression de la maladie et développer un outil de suivi des patients s'appuyant sur un modèle de jumeau digital au travers des sous-études NIT-MOOD et ANNITIA.
Les analyses incluront également les outils d'intelligence artificielle les mieux adaptés pour intégrer des données complexes hétérogènes (incluant l'imagerie et les OMICS), qui amélioreront ainsi la lecture des biopsies actuellement tributaire non seulement de la variabilité d'échantillonnage et inter observateur mais aussi d'une évaluation uniquement qualitative ou semi quantitative des lésions d'intérêt (inflammation fibrose).

Clinique NASH, une prise en charge de la NASH unique en France

Au quotidien, pour améliorer la prise en charge des patients atteints de NAFLD, les équipes de l'IHU ICAN ont structuré en collaboration avec l'AP-HP un hôpital de jour unique : la clinique NASH.
La clinique NASH est la première structure hospitalière de diagnostic et de prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de stéatose métabolique en France. Depuis sa création, près de 350 patients ont déjà pu en bénéficier.
La clinique NASH a pour objectifs d'anticiper et d'intercepter les complications de la NASH (athérosclérose précoce, hypertension artérielle, diabète…) et de proposer des soins personnalisés à chaque patient en prenant en compte : son phénotype clinique, son histoire personnelle et son environnement pour s'assurer de la meilleure observance possible des recommandations médicales. Le parcours patient est simplifié et unifié dans le cadre d'une hospitalisation de jour dans les services d'hépato-gastro-entérologie et de nutrition de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Les spécialistes médicaux : hépatologue, radiologue,

cardiologue, diététicien, diabétologue, chirurgien… sont mobilisés afin de réaliser dans la même unité de temps les examens nécessaires à l'établissement d'un phénotype et d'un diagnostic de précision avec une évaluation du risque hépatique et cardiométabolique. Pour un meilleur accompagnement des patients, le circuit propose également une consultation d'éducation thérapeutique, essentielle pour une meilleure adhésion aux programmes thérapeutiques proposés.

L'éducation thérapeutique est un des piliers de la clinique NASH, permettant ainsi un apport de connaissances sur la maladie et une contextualisation adaptée au patient sur sa maladie, sur son approche et les moyens à mettre en œuvre par et pour le patient. Cet accompagnement est véritablement utile pour permettre un changement de comportement en santé et ainsi créer les conditions nécessaires à une prise en charge efficace.

Avant chaque séance d'éducation thérapeutique, un questionnaire est administré pour évaluer les connaissances des patients sur la NASH et sur les facteurs de risque associés.

Les résultats montrent que les patients ont très peu de connaissances sur la maladie – plus de la moitié ne connait pas ce qu'est la NAFLD/ NASH, les facteurs de risques qui y sont associés et la possible évolution de la pathologie vers la cirrhose. Cependant, nous notons également que les patients sont majoritairement inquiets voire très inquiets sur la progression possible de leur pathologie.

La clinique NASH permet donc une meilleure identification des formes sévères d'atteinte hépatique, une exploration des comorbidités associées à la stéatose métabolique (dépistage du risque cardio-vasculaire (CV), de proposer des séances d'éducation thérapeutique, des conseils diététiques et d'activité physique adaptée et permet au patient de bénéficier d'un parcours personnalisé avec stratification globale de son risque hépatique, métabolique et cardiovasculaire.

FOCUS SUR 3 BÉNÉFICES DE LA CLINIQUE NASH

Poids :
35% des patients ont perdu 5 % de leur poids initial et 11% en ont perdu 10 %. La proportion des patients ayant perdu 5 % de leur poids de départ était significativement plus élevée parmi ceux qui ont suivi les séances d'éducation thérapeutique, ce qui souligne le rôle majeur de l'éducation thérapeutique.

Risque Cardiovasculaire et stratégies de prévention primaire :
Parmi les patients sans coronaropathie connue : 30% des patients avaient un risque CV élevé à très élevé (avec un score calcique* 100).
Ce chiffre montre l'importance de la clinique NASH qui prend en compte les facteurs de risque extra-hépatiques.

Éducation thérapeutique : évaluation des connaissances des patients sur la maladie et ses facteurs de risque
Globalement, les patients ont très peu de connaissances sur la maladie – plus de la moitié ne sait pas ce qu'est la NAFLD ou ses facteurs de risque. Néanmoins, malgré l'absence de connaissances, 50 % sont très inquiets.
L'éducation thérapeutique et l'apport de connaissances sur la maladie et ses facteurs de risque sont corrélés à une meilleure observance des patients à leurs recommandations thérapeutiques comme en témoigne la perte de poids qui est plus importante dans le groupe Education Thérapeutique.

***Score calcique :** le score calcique coronaire est une évaluation de l'étendue des dépôts d'athérome calcifiés sur les artères du cœur : les coronaires. Il est calculé à partir d'un scanner thoracique.

DES PHÉNOTYPES EXTRÊMES

Qu'est-ce que l'Hypercholestérolémie familiale (HF)

L'Hypercholestérolémie Familiale ou HF est une maladie caractérisée par une élévation du LDL-Cholestérol ou « mauvais » cholestérol dès la naissance.

Dans ce cas, l'hypercholestérolémie n'est pas le résultat d'une mauvaise hygiène de vie ou d'une mauvaise alimentation, c'est une maladie familiale héréditaire dont l'origine est génétique.

La transmission de cette maladie se fait de façon « dominante », c'est-à-dire que des deux copies de chaque gène (une copie héritée par le père, une par la mère), il suffira d'une copie défectueuse pour que la maladie se manifeste. Il existe deux formes d'Hypercholestérolémie Familiale :

- Une forme homozygote associée à un taux de LDL-Cholestérol 6 à 8 fois supérieur à la normale (entre 6 et 12 g/l). Cette forme rare affecterait 1 personne sur 300 000.
- Une forme hétérozygote associée à un taux de LDL-Cholestérol au moins 2 fois supérieur à la normale (entre 1,9 g/l et 4 g/l). 1 personne sur 250 serait atteinte de cette forme soit presque 300 000 personnes en France.

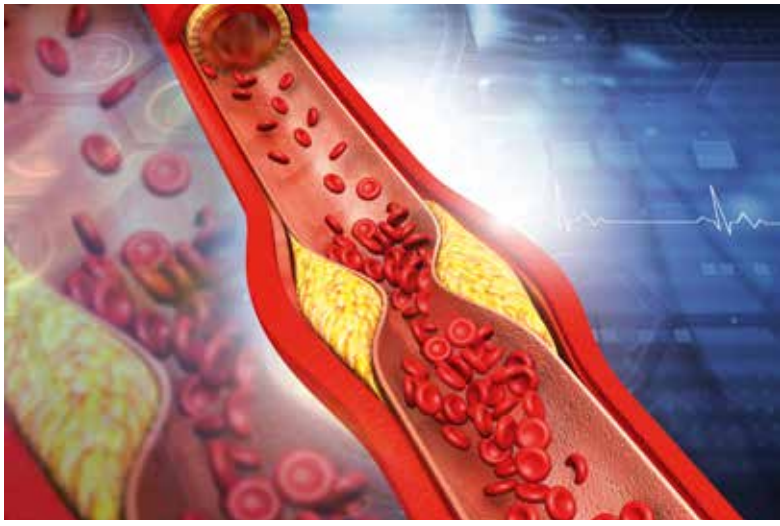
Ces taux anormalement élevés de LDL-Cholestérol sont liés à sa mauvaise élimination. Ce « mauvais cholestérol » peut s'accumuler au niveau :

- Des artères, ce qui favorise dès l'enfance la progression de l'athérosclérose à l'origine de complications cardiovasculaires, souvent précoces (avant 20 ans chez les patients homozygotes et avant 50-60 ans chez les patients hétérozygotes).
- De la peau, des tendons extenseurs de la main ou des tendons d'Achille (xanthomes) et des paupières (xanthélasmas), sous forme de nodules ou de plaques jaunâtres.
- De l'oeil, formant un arc de cercle blanchâtre autour des iris (arcs cornéens ou gérontoxons).

Il s'agit d'une maladie invisible, plus de 90% des personnes atteintes en France ne sont actuellement pas diagnostiquées.

En l'absence de dépistage et de prise en charge précoce, le risque d'accident cardiovasculaire est augmenté dès le plus jeune âge. Les sociétés savantes sont d'accord sur le principe que les personnes atteintes d'Hypercholestérolémie Familiale sont d'emblée à risque cardiovasculaire élevé.

Echocardiographie transthoracique (ETT)



Formation de plaques de cholestérol

L'Hypercholestérolémie Familiale : des complications à ne pas négliger

L'Hypercholestérolémie Familiale homozygote peut entraîner de très graves complications cardiovasculaires telles qu'un infarctus du myocarde ou encore une mort subite précoce avant l'âge de 30 ans voire dès l'enfance, si elle n'est pas traitée. L'Hypercholestérolémie Familiale hétérozygote est également une maladie grave pouvant entraîner des accidents cardiovasculaires chez environ 50% des hommes avant l'âge de 50 ans et 30% des femmes avant l'âge de 60 ans. Ces accidents peuvent survenir dès l'âge de 20 ans, si elle n'est pas traitée. En l'absence de traitement, l'état des artères des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale à l'âge de 40 ans serait équivalent à celui de personnes âgées de 80 ans.

Les patients ayant une hypercholestérolémie familiale ont un risque augmenté de maladie coronaire. Il existe un lien direct entre les taux de LDL-C et le risque d'évènement cardiovasculaire (ECV), démontré par de nombreuses études épidémiologiques, génétiques et interventionnelles avec les statines. Cependant, l'hypercholestérolémie familiale est associée à une variabilité interindividuelle, qui rend intéressante l'utilisation d'un dépistage de l'atteinte vasculaire par imagerie pour établir un algorithme thérapeutique personnalisé. De plus en plus utilisé en France, le score calcique ou CAC score (Coronary Artery Calcium score), est l'examen permettant de reclasser les patients en termes de risque cardiovasculaire. Lorsqu'il est à zéro, plusieurs méta-analyses ont montré un risque d'évènement très bas quel que soit le nombre de facteurs de risque présents. Le score calcique a été bien évalué dans l'Hypercholestérolémie Familiale hétérozygote, montrant qu'environ 45 % des sujets ne présentent pas de calcifications. La présence d'un CAC supérieur à zéro en revanche, permet de prédire le risque d'événements cardiovasculaires au cours du suivi et de restratifier le risque des sujets asymptomatiques. Cependant, il a été montré des liens entre hypercholestérolémie et calcifications : amas calcifiés supra-aortiques chez les patients homozygotes FH, calcifications précoces en lien avec l'exposition chronique à un LDL-C élevé (le fardeau en cholestérol (ou cholesterol burden), équivalent à des « paquets années » de cigarettes et le rôle calcifiant des statines. Les déterminants de la présence/absence des calcifications dans cette population ne sont pas encore connus à ce jour.

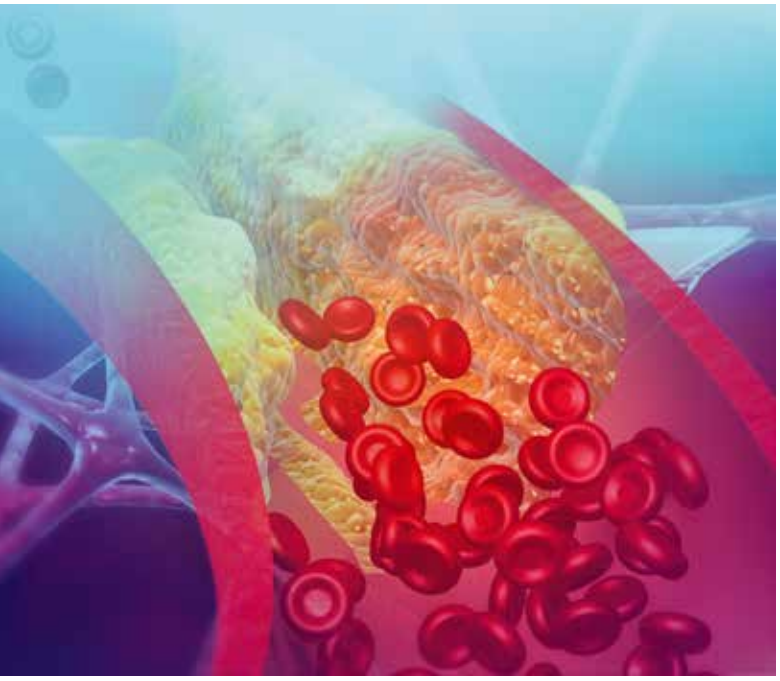
Deux autres types de lipoprotéines, extrêmement pro-athérogènes, peuvent accroitre de façon considérable le risque cardiovasculaire chez ces patients : la lipoprotéine (a) [Lp(a)], et les lipoprotéines riches en triglycérides (TRL). L'athérogénicité de la Lp(a) résulte principalement du fait qu'elle transporte les phospholipides oxydés et que son apolipoprotéine (a) possède des propriétés pro-thrombotiques et anti-fibrinolytiques. Les statines n'abaissent pas la Lp(a). Les TRL, fortement athérogènes, contribuent au risque résiduel. Cela s'explique parce que leur cholestérol n'est pas pris en compte dans les profils lipidiques classiques. Les TRL contiennent une molécule d'apolipoprotéine B (apoB) ainsi que d'apolipoprotéine E (apoE) qui assure leur reconnaissance par les récepteurs hépatiques, assurant ainsi leur épuration.

LDL - Aphérèse

La recherche pour mieux comprendre l'hypercholestérolémie familiale

◦ **FH CALC**

L'objectif principal de cette étude, pour laquelle 268 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ont été recrutés, pilotée par le Dr. Antonio Gallo, est d'évaluer la prévalence d'un calcium coronaire élevé (> 75e percentile selon la population de référence MESA) à l'aide de la tomodensitométrie cardiaque et, parmi les patients ne présentant pas de calcification, d'estimer la prévalence de plaques non calcifiées. Cette cohorte a bénéficié d'un phénotypage très poussé en imagerie, biologie avec un phénotypage précis du profil lipoprotéique incluant les apolipoprotéines (a), B100, C2 et C3, le polymorphisme de l'apo E et de la taille de l'apo(a) ainsi que les taux de céramides et phospholipides qui ont été réalisés afin d'investiguer leur rôle dans l'atteinte vasculaire calcifique/non calcifique de l'athérosclérose coronaire, carotidienne et fémorale, et ainsi démêler la contribution de chaque apo dans l'atteinte vasculaire infraclinique.



Dépôts de cholestérol

Il est attendu que le risque résiduel soit associé à des taux élevés en Lp(a) et en TRL malgré un traitement hypolipémiant optimal. Les associations entre la taille de l'apo(a), le polymorphisme de l'apoE, les concentrations en apoC3 et le risque cardiovasculaire qui pourra permettre de réaliser un score de prédiction de l'atteinte vasculaire calcique/non calcique afin d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique de chaque patient. La compréhension des liens entre LDL-C, Lp(a), TRL et apolipoprotéines associées doit permettre de poser les bases scientifiques du développement des nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant l'expression de ces nouveaux biomarqueurs. Les analyses statistiques sont actuellement en cours.

◦ **CARDIOMET**

Dans le cadre du programme de métrologie européen EMPIR (European Metrology Programme for Innovation and Research), le projet EURAMET avait pour objectif d'évaluer la précision des biomarqueurs conventionnels pour l'évaluation des risques de maladies cardiovasculaires. En effet, la prise en charge actuelle de la dyslipidémie chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (ASCVD) est basée sur les lipides sériques traditionnels. Par conséquent, des mesures fiables et comparables des lipides sanguins sont essentielles dans la prédiction du risque cardiovasculaire et le traitement approprié des patients. Pour s'assurer que les mesures cliniques sont comparables d'une méthode à l'autre, d'un lieu à l'autre et dans le temps, il est essentiel de fournir des résultats de mesure traçables sur une base de précision. Un test de laboratoire standardisé doit démontrer par une évaluation approfondie et indépendante que ses performances analytiques répondent aux objectifs de performances analytiques pertinents.

En plus d'évaluer les causes de l'inexactitude des tests, évaluer si les objectifs de performance analytique sont appropriés est également d'une importance majeure. Le projet a contribué à évaluer la pertinence des critères de performance actuels pour les méthodes de test conventionnelles et à proposer de nouvelles approches pour améliorer la précision et la fiabilité des mesures qui soutiennent les dernières recommandations de pratique clinique.

Différentes approches ont été évaluées pour modifier les critères actuels et développer des approches qui permettraient i) de maintenir les performances analytiques à des niveaux élevés de lipides, ii) d'améliorer la précision et la fiabilité à de faibles niveaux de lipides et iii) de traiter la variabilité liée aux facteurs spécifiques à l'échantillon.

Alors que des systèmes de mesure de référence sont disponibles pour les lipides, les normes de référence pour les tests avancés de lipoprotéines sont soit manquantes, soit perfectibles. Le projet a contribué au développement de chaînes de traçabilité pour la standardisation des méthodes avancées de test des lipoprotéines qui pourraient être utilisées pour réduire le risque cardiovasculaire non diagnostiqué.

L'objectif principal de l'étude clinique CARDIO-MET, pilotée par le Dr. Antonio Gallo, était de comparer le profil apolipoprotéique des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (HF), une maladie génétique courante associée à une augmentation des taux de LDLc et à un risque cardiovasculaire accru, en comparant ceux avec une hypertriglycéridémie associée (hyperTG) à ceux avec une hypercholestérolémie isolée. Les objectifs secondaires étaient de comparer la déficience infraclinique des patients atteints d'HF avec et sans hyperTG en tant que mesure de la charge athéroscléreuse coronarienne (calcium de l'artère coronaire - CAC), de la charge athéroscléreuse carotidienne (échographie) et de la charge athéroscléreuse fémorale (échographie).

98 sujets avec un diagnostic moléculaire ou clinique d'hypercholestérolémie familiale ont été recrutés et stratifiés en fonction de la présence/absence d'hyperTG, défini comme TG 135-500 mg /dL dans une étude observationnelle prospective cas-témoin. Les sujets atteints d'hyperTG sévère (> 500 mg/dL), intolérants aux statines, enceintes, diabétiques non contrôlés (HbA1C > 10 %), utilisant des traitements contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ou des corticoïdes, ont été exclus de l'étude.

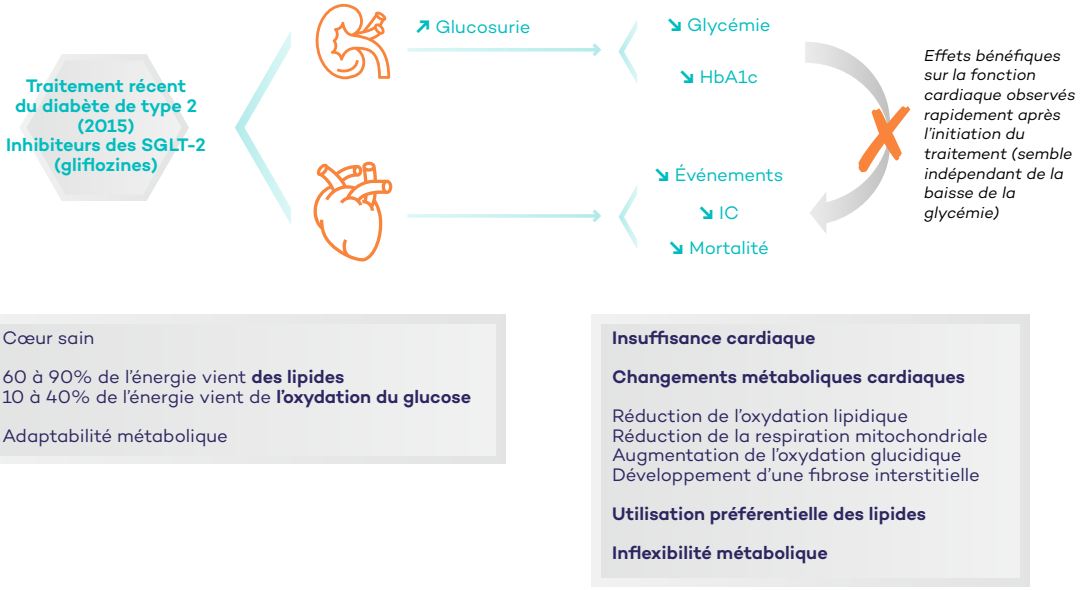
Une analyse préliminaire a été réalisée sur 46 échantillons, dans le but de sélectionner la population étudiée afin de tirer parti de la valeur ajoutée du profilage des apolipoprotéines pour prédire la présence de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (définie comme la présence de CAC) en plus des biomarqueurs lipidiques classiques. 46 sujets ont été sélectionnés et ont été appariés pour les taux de triglycérides et stratifiés selon la présence (groupe CAC +) ou l'absence de CAC (groupe CAC-). Les Apolipoprotéines (a), A-1, A-II, A-IV, B-100, C-I, C-II, C-III et E ont été mesurées à l'aide de la méthode de référence utilisant la spectrométrie de masse avec dilution isotopique couplé à la chromatographie liquide (LC-IDMS), développé par le centre hospitalo-universitaire de Leiden aux Pays Bas (LUMC). Aucune différence significative dans les concentrations d'apolipoprotéines n'a été observée entre les deux groupes d'étude après ajustement pour l'âge.

Ensuite, les corrélations au sein des biomarqueurs lipidiques classiques et des apolipoprotéines dans les deux groupes ont été explorées. Il a été constaté que l'ApoB et l'E étaient corrélés avec les niveaux de TG uniquement dans le groupe CAC+, tandis que l'Apo A-IV, l'Apo C-II et l'Apo C-III étaient plus fortement associés à la présence de CAC bien qu'une corrélation significativement plus faible ait également été trouvée dans le groupe CAC-. Ces résultats préliminaires suggèrent que certaines apolipoprotéines pourraient avoir un rôle spécifique dans l'anticipation du processus athéroscléreux dans l'HF, en plus des biomarqueurs lipidiques classiques.

Cette étude a montré que l'apolipoprotéine par spectrométrie de masse pouvait être utilisée dans le cadre d'une cohorte modestement importante (<100 patients). Bien que la méthode puisse certainement être utilisée dans de grandes cohortes, l'utilisation d'immunodosages entièrement automatisés serait évidemment beaucoup plus rapide et moins chère, à condition que les résultats soient précis. Par conséquent, la méthode de référence basée sur l'IDMS jouera un rôle très important pour standardiser les dosages immunologiques : les résultats des tests d'alipolipoprotéines standardisés et traçables par SI permettront de réaliser des études cliniques sur de très grandes cohortes et d'agréger les données de plusieurs études, même si des dosages immunologiques différents ont été utilisés.

CROSSTALKS
DIABÈTE ET MALADIES CADIOVASCULAIRES

Diabète de type 2 = facteur de risque d'insuffisance cardiaque (cardiomyopathie diabétique)



Le dialogue entre organes, nouvel axe de recherche

L'interface entre les maladies métaboliques, en particulier le diabète et les maladies cardiovasculaires est constituée par le tissu adipeux épicardique qui semble jouer un rôle fondamental dans la pathophysiologie de la dysfonction myocardique. En particulier, ces dernières années, les études cliniques sur les agonistes GLP1 ou les inhibiteurs SGLT2, des nouveaux traitements utilisés contre le diabète de type 2 (DT2), ont montré un bénéfice cardiovasculaire important, en réduisant de manière très significative les événements cardiovasculaires, bien au-delà de leurs effets directs sur le contrôle de la glycémie.

Par ailleurs, la capacité à utiliser alternativement le glucose ou les lipides en fonction des besoins du myocarde est une caractéristique clé de la physiologie du muscle cardiaque. Après un repas copieux contenant du glucose, plus de pyruvate et de lactate sont utilisés. Pendant les périodes de famine, plus de graisse est utilisée. La proportion du métabolisme anaérobie augmente pendant les périodes d'hypoxémie. Les corps cétoniques ne sont des substrats importants pour le métabolisme cardiaque que dans l'insuffisance cardiaque avancée. La disponibilité accrue des triglycérides (TG) et des acides gras non estérifiés (AGNEs) telle qu'observée dans le diabète de type 2 est associée à une altération de la fonction cardiaque chez les rongeurs et chez l'homme. En condition de lipotoxicité, l'absorption de glucose par le cœur est réduite et les lipides sont le principal substrat de la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP). Par rapport à des sujets sains, plus de graisse est utilisée dans le cœur du patient diabétique non traité. La polyvalence du cœur concernant l'utilisation du substrat métabolique est appelée « flexibilité métabolique ». La réduction de la polyvalence de l'utilisation du substrat par le cœur telle qu'observée dans le DT2 est appelée « inflexibilité métabolique ».

L'hyperglycémie chronique et/ou le déséquilibre lipidique altèrent l'utilisation du carburant dans le cœur et augmentent le risque de certains patients DT2 de développer une insuffisance cardiaque (IC). La détection précoce d'une dysfonction myocardique liée à une inflexibilité métabolique modifierait leur prise en charge. La découverte de marqueurs non invasifs d'altérations cardiométaboliques est un enjeu important. De plus, étant donné que l'utilisation des substrats est essentielle pour la contractilité cardiaque, l'optimisation de l'oxydation des substrats peut améliorer rapidement la fonction cardiaque et réduire les effets indésirables tels que l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes confondues à court terme. La promotion de l'interrupteur métabolique peut expliquer les conséquences cliniques observées dans les essais cliniques avec les glifozines.

ICARD

Trois grands essais ont démontré que les inhibiteurs du SGLT2 préviennent l'insuffisance cardiaque chez les patients atteints de diabète de type 2 et d'athérosclérose. De plus, le récent essai DAPA-HF montre que la dapagliflozine améliore la mortalité et diminue les hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite recevant un traitement médical optimal. Fait intéressant, ces effets étaient d'amplitude similaire chez les patients diabétiques ou non. Cependant, les mécanismes à l'origine de ces effets favorables restent pour l'instant hypothétiques. Il existe donc un besoin de mieux comprendre les mécanismes d'action des inhibiteurs du SGLT2 et plus particulièrement de la dapagliflozine.

Plusieurs mécanismes d'action ont été émis : le premier est lié à ses effets diurétiques et natriurétiques qui pourraient contribuer à améliorer l'hémodynamique en réduisant la volémie. Une amélioration de l'apport énergétique myocardique et de l'efficacité métabolique est une autre hypothèse qui pourrait être induite par l'augmentation des corps cétoniques ou de l'érythropoïétine. D'autres effets ont également été observés tels qu'une amélioration de la rigidité artérielle, des résistances vasculaires, de la fibrose myocardique ainsi qu'une diminution du tissu adipeux viscéral et épicardique et de la stéatose hépatique. Plusieurs études ont déjà rapporté une diminution de la masse du ventricule gauche (VG) et une amélioration de la fonction diastolique du VG avec l'échocardiographie mais la plupart de ces études ciblaient des patients atteints de diabète de type 2 sans insuffisance cardiaque. Une étude contrôlée randomisée, EMPA-HEART, utilisant l'IRM, a confirmé que l'empagliflozine réduit la masse ventriculaire gauche chez les patients diabétiques de type 2 et dans la maladie cardiovasculaire. D'autres études d'IRM sont en cours chez des patients insuffisants cardiaques.

Etude ICARD

L'objectif principal de l'étude ICARD, portée par le Pr. Alban Redheuil et financée par AstraZeneca est d'évaluer par IRM les changements de l'indice de masse extracellulaire (iMEC) du ventricule gauche (VG) induits par la dapagliflozine 10 mg une fois par jour pendant 6 mois chez 40 patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Les analyses complémentaires permettront de décrire l'ampleur et les relations entre les modifications des caractéristiques des tissus (fibrose dense et interstitielle et graisse) multi-organes (cœur, foie, tissu adipeux abdominal) au cours de l'administration de la dapagliflozine. Fin 2022, 3 premiers patients ont été inclus.

Consultation du Pr Isnard en cardiologie.

MET-INF-T2D - Inflexibilité métabolique du cœur comme facteur prédictif de survenue d'une insuffisance cardiaque chez le patient présentant un diabète de type 2.

Dans la population diabétique de type 2, il est difficile de reconnaître les patients ayant une inflexibilité métabolique myocardique. Pourtant, ces patients sont particulièrement exposés au développement d'une insuffisance cardiaque précoce. Trouver des marqueurs permettant d'identifier ces sujets à risque est donc un objectif scientifique important afin d'éviter/retarder l'apparition d'une insuffisance cardiaque. L'insulinothérapie débute lorsque les hypoglycémiants oraux associés à une thérapie GLP-1 ne contrôlent pas le taux d'HbA1c. Après 5 jours d'hospitalisation, les DT2 poursuivent l'insulinothérapie à domicile. Après 15 jours, les niveaux de glucose sont considérablement réduits et nécessitent une adaptation métabolique de mécanisme inconnu. Les patients présentant une inflexibilité métabolique cardiaque seront identifiés lors des admissions en insulinothérapie.

L'objectif principal de l'étude MET-INF-T2D, portée par le Pr. Fabrizio Andreelli et financé par la Fondation de France, la Fondation de l'Avenir et la Fédération Entrepreneurs and Go est d'identifier les sujets à risque définis par l'existence d'une altération de la contractilité longitudinale maximale du ventricule gauche par mesure de la déformation myocardique en imagerie par résonance magnétique (IRM) avant et après un changement métabolique imposé (traitement par insuline et correction de l'hyperglycémie) au sein d'une population de diabétiques de type 2 en prévention primaire nécessitant de débuter une insulinothérapie du fait d'un déséquilibre de leur diabète (HbA1c 10%).

L'incapacité à modifier l'oxydation du carburant lors de la réduction des niveaux de glucose par insulinothérapie entraînerait des changements subtils dans l'ultrastructure, la fonction cardiaque, la microcirculation myocardique chez les patients atteints d'inflexibilité métabolique. L'IRM permet une approche multidimensionnelle non invasive de la cardiomyopathie diabétique en fournissant des informations quantitatives structurelles, fonctionnelles et une caractérisation tissulaire au niveau tissulaire *in vivo*. Il est prévu de recruter 30 patients et 20 témoins sains.

DES PROJETS DE DIMENSION INTERNATIONALE

STEATOSE HEPATIQUE NON ALCOOLIQUE

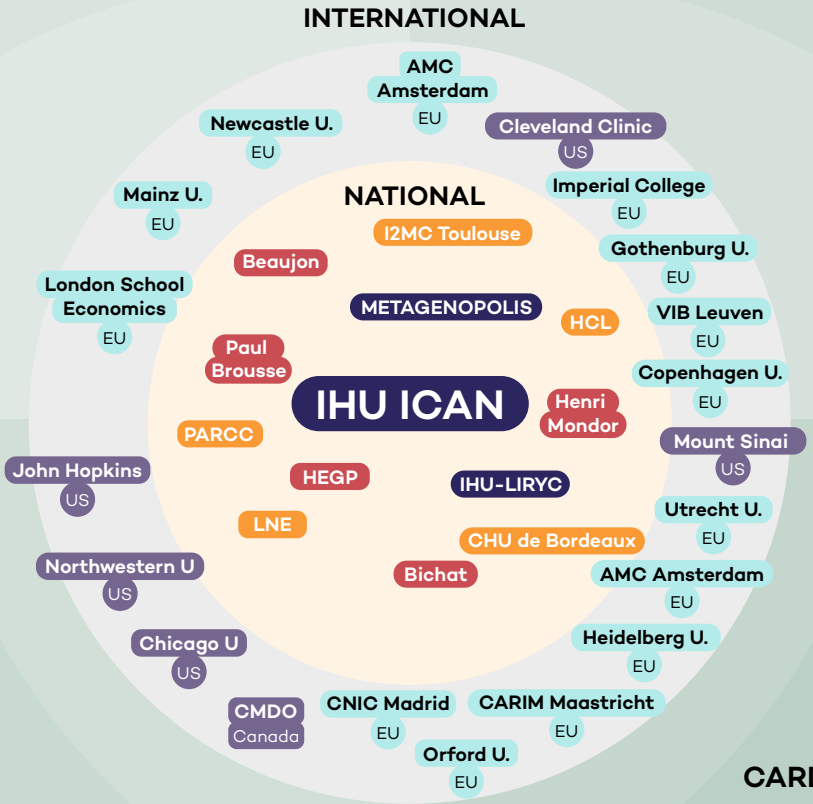
Major Collaborative projects

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)
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

Investissements d'avenir · Europe · AP-HP · Amérique du Nord · Nationale

FORMER AU CARDIO-METABOLISME

UNE APPROCHE PRAGMATIQUE DE LA FORMATION

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. Pour ce faire, 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 meilleurs partenaires.

JUNIOR LIVING LAB

L'IHU ICAN intervient auprès des étudiants ingénieurs de POLYTECH Sorbonne dans le cadre de leur projet de stage. Leur mission est de proposer des solutions aux défis médicaux rencontrés par les cliniciens de la communauté de l'IHU dans leur pratique quotidienne.

En 2022, les étudiants se sont emparés du projet Uthop'IA qu'ils vont mener sur plusieurs années.

Uthop'IA, l'éducation thérapeutique digitalisée administrée par un robot humanisé au service des patients en insuffisance cardiaque.

À la suite du travail mené par les étudiants de l'école d'ingénieur ECE en 2021, l'année 2022 a permis de développer l'interface patient pour leur offrir une approche ludique. Les patients en insuffisance cardiaque sont souvent âgés et très fatigués, il faut donc leur proposer des outils simples d'utilisation pour favoriser leur adhésion et la compréhension des informations communiquées.

En parallèle de ce travail, un groupe d'étudiants de POLYTECH a mené un projet de robotique, afin d'apprendre à un dispositif robotique à se déplacer dans un contexte hospitalier. Il faut que le robot puisse détecter et éviter les obstacles. Il doit également reconnaitre un parcours pour aller d'un point A (sa station de recharge) à un point B (la chambre d'un patient). Un deuxième groupe mène un travail d'ingénierie pour apprendre au robot à ouvrir la porte de la chambre d'un patient. Le déplacement et l'ouverture des portes représentent 2 étapes très complexes du projet. Toute la créativité et l'ingénierie des étudiants sont indispensables pour franchir ces étapes.

Un troisième groupe travaille sur un autre volet du programme Uthop'IA : le retour à domicile et le suivi à distance des patients. Il s'agit ici pour eux de travailler sur des projets de télésurveillance médicale.

MASTER Circulation Extra-Corporelle et Assistance Circulatoire

Le MASTER CEC, structuré par des experts de la circulation sanguine extracorporelle de la Communauté de l'IHU ICAN, a célébré à l'automne 2022 la remise des diplômes de sa première promotion. Cette première édition a permis de former des étudiants infirmiers issus de blocs opératoires de chirurgie cardiaque de toute la France. Ce master, qui vise à terme la reconnaissance du métier de Perfusionniste comme d'une profession à part entière bénéficie du soutien de l'IHU ICAN. Outre la proposition des contenus de l'UE 13 Méthodologie de la recherche, l'ICAN accompagne 3 stagiaires dans la méthodologie et la conduite de leur stage.

Des séminaires scientifiques mensuels pour informer la communauté scientifique et médicale des dernières innovations dans le cardiométabolisme.

En association avec l'UMR 1166, l'IHU ICAN propose tous les mois des séminaires scientifiques en présentiel ou en distanciel pour former et informer sa communauté scientifique et médicale des dernières innovations et pratiques dans le cardiométabolisme. Chaque expert invité par un membre de la communauté de l'ICAN intervient sur un sujet à la pointe de l'innovation en recherche.

JANVIER	Foie sur puce et modèles 3D	**Cécile LEGALLAIS** Directrice du Laboratoire de biomécanique et de bioingénierie – Université de technologie de Compiègne
FÉVRIER	L'échographie ultrarapide et ses applications	**Mathieu PERNOT** Laboratoire Physique pour la Médecine – ESPCI Paris – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière
MARS	Génétique et séquençage unicellulaire pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies cardiovasculaires	**Patrick T. ELLINOR** Membre du Broad Institute, Harvard – Directeur du Service d'arythmie cardiaque, Massachusetts General Hospital – Professeur de médecine, Harvard School of Medicine
AVRIL	La déficience en séipine comme modèle de dysfonction adipocytaire	**Xavier PRIEUR** Institut du thorax, Team 4 Cardiometabolic diseases – Université de Nantes
MAI	Résolution de l'hétérogénéité spatiale à l'aide des plates-formes de profilage de haute précision et de cellule unique de Nanostrin	**Jean-Baptiste PENIGAULT** – PhD – NanoString
SEPTEMBRE	Actions extra-hépatiques de PCSK9 & Identification d'un variant de gain de fonction de LIPC	**Cédric LEMAY** Directeur de recherche – Institut du Thorax – Equipe 4 Maladies cardiométaboliques – Université de Nantes
OCTOBRE	Cardiomyopathies ventriculaires droites arythmogènes: des modèles animaux aux approches innovantes	**Jérôme MONTNACH** Chargé de recherche CNRS – Institut du Thorax – Université de Nantes
NOVEMBRE	Exploration du rôle des biomarqueurs classiques et non classiques dans le contexte de la charge athérosclérotique	**Chiara MACCHI** Chargée de recherche – Département de Pharmacologie et de Biologie moléculaire – Université de Milan

Young Researchers Summer Training IHU ICAN et Boot camp du CMDO

En 2022, l'IHU ICAN a lancé la première édition de son Young Researchers Summer Training !
Cet événement a permis d'accueillir 5 étudiants du Réseau de recherche sur les maladies du diabète et de l'obésité (CMDO) au Québec, partenaire historique de l'ICAN. Ce tout nouveau format propose aux doctorants et postdocs de sa communauté et du CMDO un circuit permettant d'approfondir ou de découvrir les plateformes scientifiques de l'ICAN, de suivre des ateliers carrières afin de préparer les jeunes chercheurs à leurs futurs entretiens de carrière et de leur faire découvrir toutes les perspectives que peut offrir une formation de chercheur.
Les stagiaires ont également pu suivre un cours sur l'obésité sarcopénique et sur la prise en charge des patients avec une NASH grâce à la mise en place par les équipes de l'IHU ICAN d'un circuit pluridisciplinaire tout à fait unique : La clinique NASH.
Ce nouveau format, qui a beaucoup plu aux étudiants, sera encore enrichi en 2023.
En mai 2022, les jeunes chercheurs français ont pu rejoindre le camp d'hiver du CMDO qui avait été reporté au printemps en raison de la crise sanitaire.

MÉCÉNATS

LE MÉCÉNAT AU SERVICE DE L'INNOVATION

La direction de l'IHU ICAN s'est engagée dans le développement d'une politique de mécénat en janvier 2021 pour soutenir les projets des médecins et chercheurs de l'IHU sur le cardiométabolisme. Le mécénat est un levier financier capital pour mener des projets innovants qui ne peuvent être financés par des fonds publics dans un premier temps.

Les enjeux et les conséquences des maladies du cardiométabolisme, maladies chroniques, pourtant très présentes dans le quotidien de millions de malades, sont assez peu connus du grand public et donc peu visibles en mécénat. Il est primordial d'expliquer les défis que doivent relever les médecins et les chercheurs pour améliorer le quotidien des malades et mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques des maladies métaboliques. Le diabète, l'obésité, la NASH, les maladies du cœur et des vaisseaux sont des pathologies qui interagissent entre elles et qu'il faut étudier de façon pluridisciplinaire.

L'ICAN concentre les expertises médicales et scientifiques afin de mener des projets d'envergure qui visent à mieux comprendre les interactions et l'influence des organes les uns sur les autres, la genèse et la progression des maladies métaboliques et ainsi développer la médecine de précision dans le cardiométabolisme.

Pour mener ses missions, l'ICAN construit des partenariats académiques ou industriels et travaille avec les meilleures équipes mais pour aller encore plus loin dans l'innovation, mener des projets et études-pilotes, faire la preuve de concept, gagner du temps sur les demandes de financement, l'IHU a besoin du soutien des mécènes.

Les dons servent à développer des programmes d'avenir sur les axes prioritaires :

- Imagerie pour trouver 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 : microbiote, tissu gras, cholestérol, foie pour comprendre les mécanismes de développement et de progression des maladies cardiométaboliques,
- Maladies rares : améliorer la compréhension des phénotypes extrêmes et rares.

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

En 2022, l'IHU ICAN a collecté 591 000 euros grâce à la générosité de mécènes engagés.

Merci aux nouveaux partenaires qui ont rejoint le cercle des mécènes de l'IHU ICAN :

- ABBOTT
- ADICARE
- ASTRAZENECA
- FONDATION CARREFOUR
- FONDATION CONSTANCE ET ANDREI RHOE hébergée par la fondation de France
- FONDATION CREDIT AGRICOLE IDF MECENAT
- FEDERATION FRANCAISE DE CARDIOLOGIE
- VIOT CONSULTING

Merci aux mécènes qui ont renouvelé leur soutien et leur confiance :

- BIOTRONIK,
- BOSTON SCIENTIFIC,
- ENTREPRENEURS AND GO,
- Mme FOTIADI
- LA LIGUE CONTRE LES CARDIOMYOPATHIES,
- MEDTRONIC
- MICROPORT

LES DONS SONT ESSENTIELS !

UN NOUVELLE DYNAMIQUE AU SERVICE DES PROJETS SCIENTIFIQUES

Course des héros 2022

L'IHU ICAN a participé le 19 juin 2022 pour la première fois à la Course des Héros, un événement solidaire pour collecter des dons pour un projet ciblé. 5 865 € ont été collectés. Cette somme va permettre d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque, en soutenant directement le projet UTHop'IA / RobEduc. Les dons ont été utilisés pour financer la phase d'ingénierie de la mobilité du robot

Merci à tous les participants et aux donateurs.

Visite du Crédit Agricole Ile-de-France Mécénat

Le Crédit Agricole IDF Mécénat s'est engagé auprès des équipes de recherche de l'IHU ICAN en contribuant au projet de recherche CAVD (Cardiomyopathie Arythmogène du Ventricule Droit). Dans ce cadre, nous avons eu le plaisir d'accueillir la visite de leur délégation pour la présentation du projet par l'équipe de recherche dédiée : Pr Estelle Gandjbakhch (Responsable de l'unité de rythmologie), Eric Villard (Responsable scientifique équipe 1 UMRS 1166) et Pierre Bobin (Chercheur post doctorant). Cette visite a permis aux visiteurs de découvrir les laboratoires de recherche de l'UMRS 1166 ainsi que le box de culture cellulaire dans lequel est développé un pseudo tissu cardiaque (EHT), modèle unique en France à l'heure actuelle. (Photos ©Alkama)

LA FONDATION CONSTANCE ET ANDREI RHOE ET IHU ICAN

Constance Rhoe et Andrei Rhoe

Constance et Andrei Rhoe, tous les deux nés et éduqués en Roumanie (MS Ingénierie Chimique) doivent en bonne partie leur succès professionnel à la formation scientifique reçue en Roumanie. Ils sont venus s'installer en France il y a plus de 40 ans et ont eu une certaine réussite professionnelle dans leur domaine d'activité.
En 2015, ils ont décidé de financer une fondation, La Fondation Constance et Andrei Rhoe, sous l'égide de la Fondation de France. Les buts de cette fondation ont été définis dans deux directions d'action :
1. La Recherche Médicale
2. L'Éducation musicale et la sensibilisation à la démocratie et au sens civique
Les soutiens accordés par la Fondation seront affectés, dans la mesure du possible, pour moitié à des étudiants et chercheurs roumains, en Roumanie, ou pour favoriser leur venue en France, et pour moitié, à des chercheurs français ou allemands, travaillant en France (médecine) ou en Allemagne (musique).
Parmi les institutions ayant un profil correspondant à ces buts, l'IHU ICAN présente d'excellents atouts, tant scientifiques que dans sa volonté d'accueil de jeunes chercheurs roumains ; les fondateurs de la Fondation Rhoe ont donc décidé de soutenir l'activité de l'IHU ICAN, par un contrat de 10 ans, en établissant une Chaire Universitaire de Cardiométabolisme/NASH, sous la direction du Pr. Vlad Ratziu (PH-PH gastro-entérologie, Professeur à l'Université Sorbonne et à l'Hôpital Pitié Salpêtrière.

Marie-Astrid Raoult
Directrice de
la Fondation Carrefour
et du Pôle Solidarité
Groupe & France

En tant que Directrice de la Fondation Carrefour, je suis fière de soutenir le projet de recherche du Docteur Wilfried Le Goff de l'IHU ICAN, qui explore le lien entre l'obésité et le diabète. Cette étude est parfaitement alignée avec la mission de la Fondation Carrefour. Depuis 2018, notre Fondation a pour mission d'intérêt général de promouvoir la transition alimentaire solidaire, avec trois axes clés : l'agriculture durable et solidaire, la lutte contre le gaspillage alimentaire et l'engagement sociétal. L'éducation nutritionnelle est une composante essentielle de notre mission. Financer la recherche médicale, c'est contribuer à apporter des réponses concrètes aux problématiques de santé liées à l'alimentation, fournissant ainsi les arguments nécessaires pour encourager les individus à adopter une alimentation saine et variée.
La Fondation Carrefour a à cœur d'accompagner non seulement le traitement, mais également la prévention de l'obésité. En comprenant les origines et les mécanismes de causalité entre l'obésité et le diabète, l'IHU ICAN répond à cet enjeu.
Entre 2018 et 2022, 650 000 personnes ont pu améliorer leurs habitudes alimentaires en favorisant une consommation plus saine grâce au soutien apporté par la Fondation Carrefour à l'ensemble de ses projets et notamment celui de l'IHU ICAN.

BILAN SOCIAL ET FINANCIER

SOCIAL

En 2022, l'IHU ICAN a réuni une cinquantaine de collaborateurs et collaboratrices rassemblés autour de projets de recherche sur les maladies du cardiométabolisme et de la nutrition.

70%
DE FEMMES

30%
D'HOMMES

Le pôle RH intervient dans les 4 grands axes que sont l'administration du personnel, les relations humaines, le développement social et le management stratégique des ressources humaines.

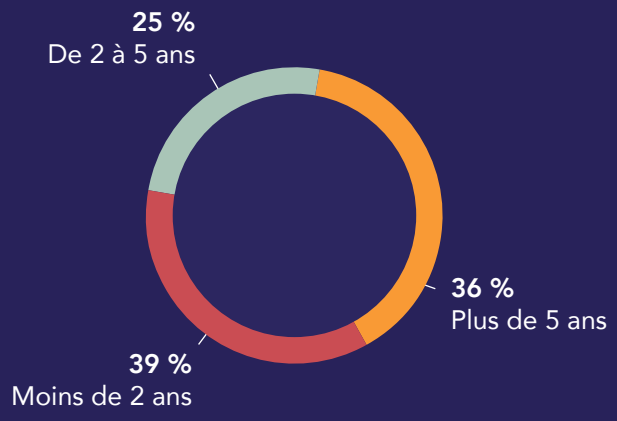
L'année 2022 a permis d'asseoir la politique du télétravail et de mieux structurer le parcours des nouveaux collaborateurs depuis leur embauche jusqu'à la prise en main totale de leur poste. Méthodologie, processus et outils sont en cours de refonte dans le cadre de notre démarche qualité ISO 9001.

Le plan de formation a été mis en œuvre avec notamment des formations sur les gestes d'urgence, la sécurité incendie, le management, la maitrise de l'anglais et sur plusieurs aspects juridiques dans le domaine de l'IA et du RGPD.

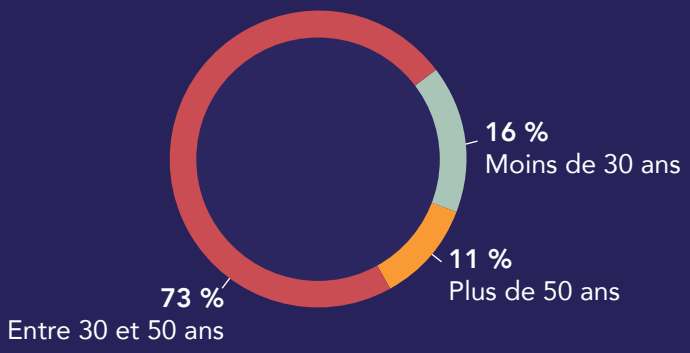
Des moments d'échange essentiels ont été organisés pour partager des informations et communiquer sur les projets de l'IHU selon plusieurs formats :

- 4 réunions trimestrielles ayant pour objectif une information générale des salariés avec une présentation 360° des projets/activités en cours et prévus
- 3 réunions thématiques pour une présentation en détails d'une information ou formation et un temps d'échange sur le sujet
- 2 revues de projets pour présenter une vue globale des projets scientifiques en cours et un focus détaillé de 2 projets de recherche suivi d'un temps d'échange scientifique et stratégique

EFFECTIFS PAR TRANCHE D'ANCIENNETÉ



EFFECTIFS PAR TRANCHE D'ÂGE



RÉPARTITION PAR PÔLE

(1) Plateau d'imagerie et plateau d'investigation clinique

FINANCIER

L'IHU a poursuivi en 2022 sa politique de gestion financière prudente et attentive. La politique de partenariats et de levée de fonds est mise en œuvre pour apporter de nouvelles sources de financement des activités de recherche. Cette démarche a permis de lever près de 600 000 euros en 2022 pour venir soutenir les projets de recherche de la communauté de l'IHU ICAN.

Le développement des collaborations industrielles reste une priorité et un des axes stratégiques de l'IHU (54 études en cours en 2022 avec le lancement de 18 études cliniques sur les plateaux d'investigation clinique et IRM et la clôture de 5 études). L'ICAN a maintenu sa capacité à répondre aux appels à projets européens et nationaux pertinents pour financer les projets scientifiques de la communauté et a ainsi poursuivi sa feuille de route avec :

- **La concrétisation de l'axe Imagerie Cardio-métabolique** par l'obtention d'un financement majeur Filière SESAME IdF-BPI (1.5 million) autour d'un projet d'atlas multimodalité d'imagerie cœur-aorte, en population générale, pour étudier le vieillissement au sein de la cohorte épidémiologique nationale CONSTANCES.

- **La consolidation d'un axe autour de l'utilisation des données des cohortes**
  > Structuration de cohortes de patients atteints de :
  - stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)
  - maladies héréditaires cardiaques (Cardiomyopathies héréditaires - CMH, Cardiomyopathies dilatées et Dysplasie ventriculaire droite arythmogène)

  > Obtention de financements ou lancement de collaborations s'appuyant sur ces cohortes :
  - dépôt de projets européens en 2022 et obtenus en 2023 : DCM-NEXT dans la CMD et LIVERAIM dans la NAFLD,
  - financement industriel (ISR) pour une étude visant à modéliser l'évolution longitudinale simultanée de tests non invasifs en complément de l'analyse histologique de biopsies hépatiques pour étudier la progression ou la régression de la NAFLD
  - Dépôt d'un projet visant à développer des jumeaux numériques multi- organes (collaboration industriels/académiques/IHU France) à l'AAP BPI i- Demo

- **Dépôt de 2 projets** à l'appel d'offre Data challenge du Health Data Hub, obtenus en 2023, portant sur la prédiction d'aggravation 1/ de la CMH en utilisant des données génomiques (Cardi- HaCK) et 2/ de la NAFLD à partir de l'utilisation des tests non invasifs.

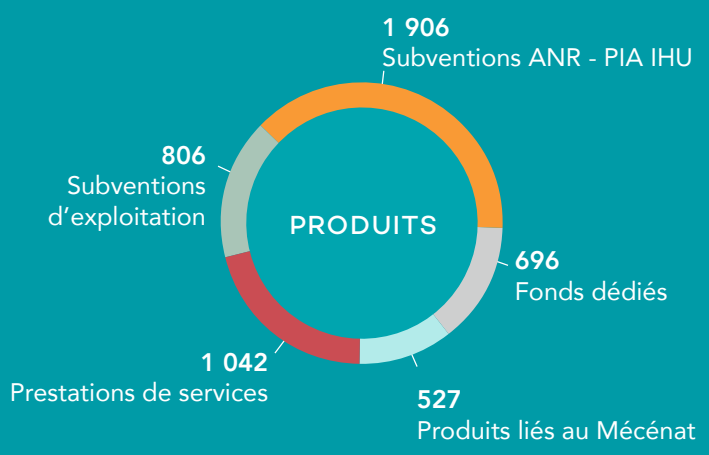
- **La poursuite des projets en cours**
  - > Projet Européen MAESTRIA sur la fibrillation atriale (coordonné par le Directeur général – Professeur Stéphane Hatem)
  - > Lancement de plusieurs études en cardiologie s'appuyant notamment sur l'imagerie IRM cardiométabolique :
    - Lancement de l'étude CATS-AF et installation d'un appareil de mesure innovant des ECG : le HRECG de la société néerlandaise Yourrhythmics
    - Mises en place des études CT-AF et ICARD
  - > Soumission ANSM et CPP du projet PEGASE (1ère greffe cardiaque Transatlantique)
  - > Dépôt d'un brevet sur la préservation des méthylations lors de la reprogrammation de cellules somatiques en cellules souches pluripotentes induites.

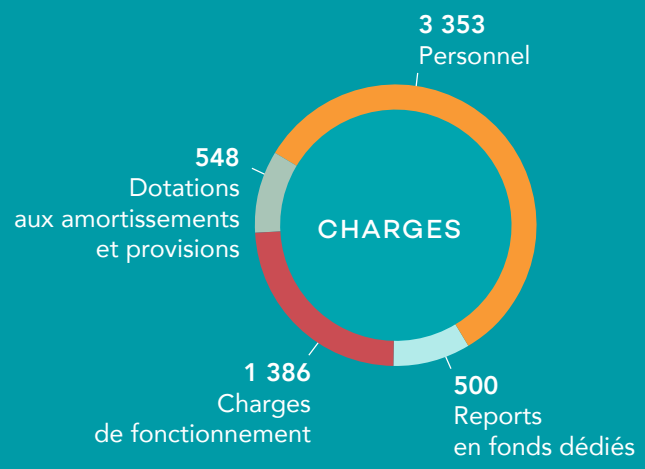
- **Le développement d'un rayonnement international**
  - > Exportation de l'expertise et du savoir-faire de la communauté, avec la structuration de collaborations avec des entités publiques et privées aux Emirats Arabes Unis portant sur des cohortes de patients atteints de fibrillation atriale et de NAFLD. Extension possible sur un projet d'accompagnement pour la création d'un Institut cardiométabolique aux Emirats Arabes Unis.
  - > Organisation du premier Camp d'été IHU ICAN pour des jeunes chercheurs en partenariat avec le Réseau de recherche en santé cardiométabolique (CMDO) au Québec.

COMPTE DE RÉSULTATS RETRAITÉ	2022
Prestations de services	1 042 463
Subventions d'exploitation	805 619
Subvention ANR	1 906 613
Autres produits	1 223 028
dont mécénat, contributions financières et dons (1)	526 768
dont utilisation fonds dédiés	696 260
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION	**4 977 723**
Charges de fonctionnement	(1 386 091)
Dotations aux amortissements et provisions	(547 670)
Personnel	(3 353 226)
Reports en fonds dédiés	(500 244)
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	**(5 787 231)**
Résultat financier	12 437
Résultat courant avant impôts	(797 071)
Résultat exceptionnel	243 923
TOTAL DES PRODUITS	**5 455 962**
TOTAL DES CHARGES	**(6 009 110)**
RÉSULTAT NET	**(553 148)**

(1) obtenus dans le cadre de l'activité de mécénat

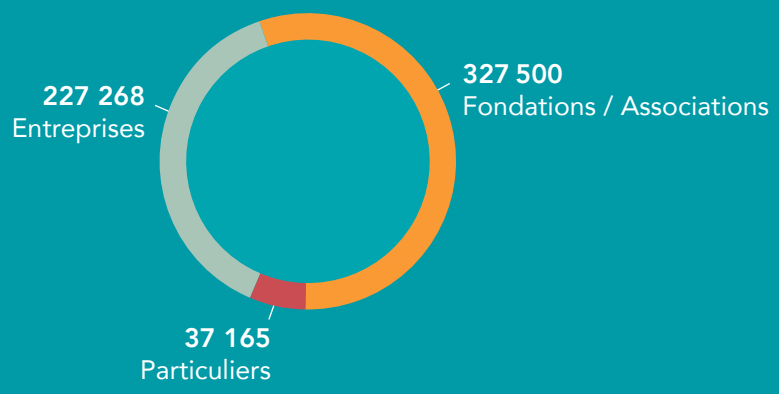
FOCUS SUR LES RESSOURCES ET LES CHARGES





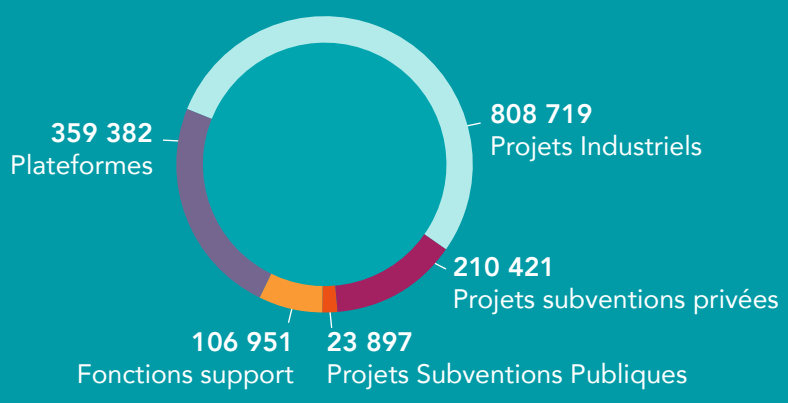
FOCUS SUR LES PRODUITS DE MÉCÉNAT ENCAISSÉS SUR L'ANNÉE

(neutralisation de l'impact du mécanisme des PCA - Produits Constatés d'Avance)[1]



FOCUS SUR LES RECETTES DE PRESTATIONS FACTURÉES EN 2022

(neutralisation de l'impact du mécanisme des PCA - Produits Constatés d'Avance)[1]



(1) Le mécanisme comptable des PCA - Produits Constatés d'Avance conduit à différer vers un exercice comptable ultérieur une partie des produits perçus sur l'année. Ce montant est donc traité en débit des comptes de « produits ». Dans la pratique pour l'ICAN, il s'agit de factures émises au cours de l'année suite à l'inclusion des patients dans les études cliniques et qui concernent des études qui ne seront clôturées qu'en N+1 voire les années suivantes et des contreparties versées sur les comptes des investigateurs pour une utilisation ultérieure des dons reçus dans la part affectée au projet d'un investigateur.

PUBLICATIONS 2022

10 ARTICLES MAJEURS DE 2022

1. Charpentier E, Redheuil A, Bourron O, Boussouar S, Lucidarme O, Zarai M, Kachenoura N, Bouazizi K, Salem JE, Hekimian G , Kerneis M, Amoura Z, Allenbach Y, Hatem S, Jeannin AC , Andreelli F , Phan F; COVID-19 APHP. SU Group Cardiac adipose tissue volume assessed by computed tomography is a specific and independent predictor of early mortality and critical illness in COVID-19 in type 2-diabetic patients Cardiovasc Diabetol. 2022 Dec 31;21(1):294 PMID: 36587209

2. Levy D, Desnos C, Lebreton G, Théry G, Pineton de Chambrun M, Leprince P, Hammoudi N, Schmidt M, Combes A, Hékimian G Early Reversal of Right Ventricular Dysfunction after Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients with COVID-19 Pneumonia Am J Respir Crit Care Med 2023 Mar 15;207(6):784-787 PMID: 36459095

3. Barhoum P , Pineton de Chambrun M, Dorgham K, Kerneis M, Burrel S, Quentric P, Parizot C, Chommeloux J, Bréchot N, Moyon Q, Lebreton G, Boussouar S, Schmidt M, Yssel H, Lefevre L, Miyara M, Charuel JL, Marot S, Marcelin AG, Luyt CE, Leprince P, Amoura Z, Montalescot G, Redheuil A, Combes A, Gorochov G, Hékimian G Phenotypic Heterogeneity of Fulminant COVID-19--Related Myocarditis in Adults J Am Coll Cardiol. 2022 Jul 26;80(4):299-312 PMID: 35863846

4. Soulat-Dufour L, Lang S, Addetia K, Ederhy S, Adavane-Scheuble S, Chauvet-Droit M, Jean ML, Nhan P, Ben Said R, Kamami I, Issaurat P, Capderou E, Arnaud C, Boccara F, Lang RM, Cohen A Restoring Sinus Rhythm Reverses Cardiac Remodeling and Reduces Valvular Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation J Am Coll Cardiol. 2022 Mar 15;79(10):951-961 PMID: 35272799

5. Pais R, Aron-Wisnewsky J, Bedossa P, Ponnaiah M, Oppert JM, Siksik JM, Genser L, Charlotte F, Thabut D, Clement K, Vlad Ratziu V Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery Hepatology. 2022 Aug;76(2):456-468 PMID: 35076966

6. Belda E, Voland L, Tremaroli V, Falony G, Adriouch S, Assmann KE, Prifti E, Aron-Wisnewsky J, Debédat J, Le Roy T, Nielsen T, Amouyal C, André S, Andreelli F, Blüher M, Chakaroun R, Chilloux J, Coelho LP, Dao MC, ..., Dumas ME, Stumvoll M, Pedersen OB, Bork P, Ehrlich SD, Zucker JD, Bäckhed F, Raes J, Clément K Impairment of gut microbial biotin metabolism and host biotin status in severe obesity: effect of biotin and prebiotic supplementation on improved metabolism Gut. 2022 Dec;71(12):2463-2480 PMID: 35017197

7. Pham A, Selenou C, Giabicani E, Fontaine V, Marteau S, Brioude F, David L, Mitanchez D, Sobrier ML, Netchine I Maintenance of methylation profile in imprinting control regions in human induced pluripotent stem cells Clin Epigenetics. 2022 Dec 28;14(1):190 PMID: 36578048

8. Montalescot G, Redheuil A, Vincent F, Desch S, De Benedictis M, Eltchaninoff H, Trenk D, Serfaty JM, Charpentier E, Bouazizi K, Prigent M, Guedeney P, Salloum T, Berti S, Cequier A, Lefèvre T, Leprince P, Silvain J, Van Belle E, Neumann FJ, Portal JJ, Vicaut E, Collet JP; ATLANTIS Investigators of the ACTION Group Apixaban and Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement The ATLANTIS-4D-CT Randomized Clinical Trial Substudy JACC Cardiovasc Interv. 2022 Sep 26;15(18):1794-1804 PMID: 36137682

9. Mosbah H, Vantyghem MC, Nobécourt E, Andreelli F, Archambeaud F, Bismuth E, Briet C, Cartigny M, Chevalier B, Donadille B, Daguenel A, Fichet M, Gautier JF, Janmaat S, Jéru I, Legagneur C, Leguier L, Maitre J, Mongeois E, Poitou C, Renard E, Reznik Y, Spiteri A, Travert F, Vergès B, Zammouri J, Vigouroux C, Vatier C Therapeutic indications and metabolic effects of metreleptin in patients with lipodystrophy syndromes: Real-life experience from a national reference network Diabetes Obes Metab. 2022 Aug;24(8):1565-1577 PMID: 35445532

10. Gautheron J, Lima L, Akinci B, Zammouri J, Auclair M, Kalkan Ucar S, Ozen S, Altay C, Bax BE, Nemazanyy I, Lenoir V, Prip-Buus C, Acquaviva-Bourdain C, Lascols O, Fève B, Vigouroux C, Noel E, Jéru I Loss of thymidine phosphorylase activity disrupts adipocyte differentiation and induces insulin-resistant lipoatrophic diabetes BMC Med. 2022 Mar 28;20(1):95 PMID: 35341481

PUBLICATIONS 2022 PRÉSENTANT UN SCORE SIGAPS SUPÉRIEUR OU ÉGAL À 18

1. « Amarenco, P ; Kim, JS ; Labreuche, J ; Charles, H ; Giroud, M ; Lee, BC ; Vicaut, E ; Bruckert, E & al » Yield of Dual Therapy With Statin and Ezetimibe in the Treat Stroke to Target Trial Stroke 2022 PMID 36154103

2. « Aubart, FC ; Poupel, L ; Saint-Charles, F ; Charlotte, F ; Arsafi, Y ; Frisdal, E ; Haroche, J ; Le Goff, W & al » Profound systemic alteration of the immune phenotype and an immunoglobulin switch in Erdheim-Chester disease in 78 patients from a single center Haematologica 2022 PMID 34647443

3. « Azoulay, LD ; Bravetti, M ; Cohen-Aubart, F ; Emile, JF ; Seilhean, D ; Plu, I ; Cluzel, P ; Haroche, J & al » Prevalence, patterns and outcomes of cardiac involvement in Erdheim-Chester disease Eur. Heart J. 2022 PMID 36545799

4. « Azoulay, LD ; de Chambrun, MP ; Larcher, R ; Pene, F ; Argaud, L ; Mayaux, J ; Combes, A ; Amoura, Z & al » Prevalence, characteristics and outcome of cardiac manifestations in critically-ill antiphospholipid syndrome patients J. Autoimmun. 2022 PMID 36126365

5. « Barhoum, P ; De Chambrun, MP ; Dorgham, K ; Kerneis, M ; Burrel, S ; Quentric, P ; Gorochov, G ; Hekimian, G & al » Phenotypic Heterogeneity of Fulminant COVID-19-Related Myocarditis in Adults J. Am. Coll. Cardiol. 2022 PMID 35863846

6. « Belda, E ; Voland, L ; Tremaroli, V ; Falony, G ; Adriouch, S ; Assmann, KE ; Raes, J ; Clement, K & al» Impairment of gut microbial biotin metabolism and host biotin status in severe obesity: effect of biotin and prebiotic supplementation on improved metabolism Gut 2022 PMID 35017197

7. «Bouzid, D ; Visseaux, B ; Kassasseya, C ; Daoud, A ; Femy, F ; Hermand, C ; Simon, T ; Freund, Y & al» Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments A Retrospective Cohort Study Ann. Intern. Med. 2022 PMID 35286147

8. « Bruckert, E ; Caprio, S ; Wiegman, A ; Charng, MJ ; Zarate-Morales, CA ; Baccara-Dinet, MT ; Scemama, M ; Daniels, SR & al» Efficacy and Safety of Alirocumab in Children and Adolescents With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Phase 3, Multinational Open-Label Study Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2022 PMID 36325897

9. « Charpentier, E ; Redheuil, A ; Bourron, O ; Boussouar, S ; Lucidarme, O ; Zarai, M ; Andreelli, F ; Phan, F & al » Cardiac adipose tissue volume assessed by computed tomography is a specific and independent predictor of early mortality and critical illness in COVID-19 in type 2-diabetic patients Cardiovasc. Diabetol. 2022 PMID 36587209

10. « Chastre, J ; Francois, B ; Bourgeois, M ; Komnos, A ; Ferrer, R ; Rahav, G ; Esser, MT ; Jafri, HS & al» Safety, efficacy, and pharmacokinetics of gremubamab (MEDI3902), an anti-Pseudomonas aeruginosa bispecific human monoclonal antibody, in P. aeruginosa-colonised, mechanically ventilated intensive care unit patients: a randomised controlled trial Crit. Care 2022 PMID 36380312

11. « Collet, JP ; Van Belle, E ; Thiele, H ; Berti, S ; Lhermusier, T ; Manigold, T ; Vicaut, E ; Montalescot, G & al » Apixaban vs. standard of care after transcatheter aortic valve implantation: the ATLANTIS trial Eur. Heart J. 2022 PMID 35583186

12. « Corpechot, C ; Carrat, F ; Gaouar, F ; Chau, F ; Hirschfield, G ; Gulamhusein, A ; Hansen, B ; de Ledinghen, V & al» Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis J. Hepatol. 2022 PMID 35777587

13. « Delestre, F ; Lehericey, G ; Estellat, C ; Diallo, MH ; Hansel, B ; Giral, P »Hypnosis reduces food impulsivity in patients with obesity and high levels of disinhibition: HYPNODIET randomized controlled clinical trial Am. J. Clin. Nutr. 2022 PMID 35170724

14. « Denize, T ; Massa, S ; Valent, A ; Militti, L ; Bertolotti, A ; Barisella, M ; Collini, P ; Coulomb, A & al » Renal cell carcinoma in children and adolescents: a retrospective study of a French-Italian series of 93 cases Histopathology 2022 PMID 35238063

15. « Donadille, B ; Valent, A ; Amemiya, K ; Gouard, NRL ; Iserin, L ; Achouh, P ; Siffroi, JP ; Christin-Maitre, S & al » Aortic Tissue Analysis in Turner Syndrome J. Am. Coll. Cardiol. 2022 PMID 36137678

16. « El Sissy, FN ; Wassef, M ; Faucon, B ; Salvan, D ; Nadaud, S ; Coulet, F ; Bisdorff, A ; Eyries, M & al » Somatic mutational landscape of extracranial arteriovenous malformations and phenotypic correlations J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2022 PMID 35238086

17. « Genser, L ; Lim, C ; Barbier, L ; Regimbeau, JM ; Hobeika, C ; Goumard, C ; Vibert, E ; Scatton, O & al » Assessment of Factors Associated with Morbidity and Textbook Outcomes of Laparoscopic Liver Resection in Obese Patients: A French Nationwide Study J. Am. Coll. Surg. 2022 PMID 35675176

18. « Giabicani, E ; Pham, A ; Selenou, C ; Sobrier, ML ; Andrique, C ; Lesieur, J ; Chaussain, C ; Netchine, I & al » Dental pulp stem cells as a promising model to study imprinting diseases Int. J. Oral Sci. 2022 PMID 35368018

19. « Giani, M ; Rezoagli, E ; Guervilly, C ; Rilinger, J ; Duburcq, T ; Petit, M ; Foti, G ; Schmidt, M & al » Prone positioning during venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a pooled individual patient data analysis Crit. Care 2022 PMID 34986895

20. «Hajage, D ; Combes, A ; Guervilly, C ; Lebreton, G ; Mercat, A ; Pavot, A ; Leyrat, C ; Schmidt, M & al» Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Associated with COVID-19 An Emulated Target Trial Analysis Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022 PMID 35533052

21. «James, SA ; Guervilly, C ; Lesouhaitier, M ; Coppens, A ; Haddadi, C ; Lebreton, G ; Combes, A ; Schmidt, M & al» Delivery decision in pregnant women rescued by ECMO for severe ARDS: a retrospective multicenter cohort study Crit. Care 2022 PMID 36253839

22. «James, SA ; Klein, T ; Lebreton, G ; Nizard, J ; Chommeloux, J ; Brechot, N ; Combes, A ; Schmidt, M & al» Amniotic fluid embolism rescued by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation Crit. Care 2022 PMID 35392980

23. «Kalfon, P ; Payen, JF ; Rousseau, A ; Chousterman, B ; Cachanado, M ; Tibi, A ; Simon, T ; Riou, B & al» Effect of intravenous almitrine on intubation or mortality in patients with COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial EClinicalMedicine 2022 PMID 36157895

24. «Labro, G ; Tubach, F ; Belin, L ; Dubost, JL ; Osman, D ; Muller, G ; Amoura, Z ; Combes, A & al» Nicotine patches in patients on mechanical ventilation for severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial Intensive Care Med. 2022 PMID 35676335

25. «Lei, L ; Bruneau, A ; El Mourabit, H ; Guegan, J ; Folseraas, T ; Lemoinne, S ; Cadoret, A ; Housset, C & al» Portal fibroblasts with mesenchymal stem cell features form a reservoir of proliferative myofibroblasts in liver fibrosis Hepatology 2022 PMID 35278227

26. «Levy, B ; Girerd, N ; Amour, J ; Besnier, E ; Nesseler, N ; Helms, J ; Ouattara, A ; Combes, A & al» Effect of Moderate Hypothermia vs Normothermia on 30-Day Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Receiving Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation A Randomized Clinical Trial JAMA-J. Am. Med. Assoc. 2022 PMID 35103766

27. «LEVY, D ; DESNOS, C ; LEBRETON, G ; THERY, G ; PINETON DE CHAMBRUN, M ; LEPRINCE, P ; COMBES, A ; HEKIMIAN, G & al» Early Reversal of Right Ventricular Dysfunction after venovenous ECMO in Patients with COVID-19 Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2022 PMID 36459095

28. «Mathian, A ; Breillat, P ; Dorgham, K ; Bastard, P ; Charre, C ; Lhote, R ; Amoura, Z ; Gorochov, G & al» Lower disease activity but higher risk of severe COVID-19 and herpes zoster in patients with systemic lupus erythematosus with pre-existing autoantibodies neutralising IFN-alpha Ann. Rheum. Dis. 2022 PMID 35973806

29. «Nguyen, LS ; Bretagne, M ; Arrondeau, J ; Zahr, N ; Ederhy, S ; Abbar, B ; Rosenzwajg, M ; Salem, JE & al» Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept J. Immunother. Cancer 2022 PMID 35383117

30. «NGUYEN, LS ; COOPER, LT ; KERNEIS, M ; FUNCK-BRENTANO, C ; SILVAIN, J ; BRECHOT, N ; MOSLEHI, JJ ; SALEM, JE & al» Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. Nat Commun 2022 PMID 35013204

31. «Pais, R ; Aron-Wisnewsky, J ; Bedossa, P ; Ponnaiah, M ; Oppert, JM ; Siksik, JM ; Clement, K ; Ratziu, V & al» Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery Hepatology 2022 PMID 35076966

32. «Ratziu, V ; Anstee, QM ; Wong, VWS ; Schattenberg, JM ; Bugianesi, E ; Augustin, S ; Zambon, V ; Reau, N & al» An international survey on patterns of practice in NAFLD and expectations for therapies-The POP-NEXT project Hepatology 2022 PMID 35363906

33. «Ratziu, V ; Rinella, ME ; Neuschwander-Tetri, BA ; Lawitz, E ; Denham, D ; Kayali, Z ; Ahmad, A ; Adda, N & al» EDP-305 in patients with NASH: A phase II double-blind placebo-controlled dose-ranging study J. Hepatol. 2022 PMID 34740705

34. «Rinella, ME ; Dufour, JF ; Anstee, QM ; Goodman, Z ; Younossi, Z ; Harrison, SA ; Venugopal, A ; Ratziu, V & al» Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: Results from the REGENERATE study J. Hepatol. 2022 PMID 34793868

35. «Rouen, A ; Rogers, E ; Kerlan, V ; Delemer, B ; Catteau-Jonard, S ; Reznik, Y ; Touraine, P ; Christin-Maitre, S & al» Whole exome sequencing in a cohort of familial premature ovarian insufficiency cases reveals a broad array of pathogenic or likely pathogenic variants in 50% of families Fertil. Steril. 2022 PMID 35115167

36. «Rudler, M ; Hernandez-Gea, V ; Procopet, BD ; Giraldez, A ; Amitrano, L ; Villanueva, C ; Garcia-Pagan, JC ; Thabut, D & al» Hepatic encephalopathy is not a contraindication to pre-emptive TIPS in high-risk patients with cirrhosis with variceal bleeding Gut 2022 PMID 36328772

37. «Soulat-Dufour, L ; Lang, S ; Addetia, K ; Ederhy, S ; Adavane-Scheuble, S ; Chauvet-Droit, M ; Lang, RM ; Cohen, A & al» Restoring Sinus Rhythm Reverses Cardiac Remodeling and Reduces Valvular Regurgitation in Patients With Atrial Fibrillation J. Am. Coll. Cardiol. 2022 PMID 35272799

38. «Suffee, N ; Baptista, E ; Piquereau, J ; Ponnaiah, M ; Doisne, N ; Ichou, F ; Le Goff, W ; Hatem, SN & al» Impacts of a high-fat diet on the metabolic profile and the phenotype of atrial myocardium in mice Cardiovasc. Res. 2022 PMID 34971360

39. « Sulman, D ; Zeitouni, M ; Silvain, J ; Kerneis, M ; Guedeney, P ; Barthelemy, O ; Collet, JP ; Montalescot, G & al » ESC/EAS guidelines for the detection, prevention, and treatment of individuals at risk of a first myocardial infarction: effect of 5 years of updates and the new SCORE2 EUR. HEART J.-CARDIOVASC. PHARMACOTHER. 2022 PMID 35381063

40. « Zahr, N ; Duce, H ; Duffy, J ; Webster, C ; Rentsch, KM » Interlaboratory comparison study of immunosuppressant analysis using a fully automated LC-MS/MS system Clin. Chem. Lab. Med. 2022 PMID 36044751

41. « Bachelot, G ; Bachelot, A ; Bonnier, M ; Salem, JE ; Farabos, D ; Trabado, S ; Young, J ; Lamaziere, A & al » Combining metabolomics and machine learning models as a tool to distinguish non-classic 21-hydroxylase deficiency from polycystic ovary syndrome without adrenocorticotropic hormone testing Hum. Reprod. 2022 PMID 36427016

42. « Giraud, V ; Cohen-Aubart, F ; Puyade, M ; Bourgarit, A ; Martin, M » Is obesity considered for thromboprophylaxis prescription? A post-hoc analysis of the SiFMI 2017 study Thromb. Res. 2022 PMID 36037549

43. « MARTUCCI, G ; SCHMIDT, M ; AGERSTRAND, C ; TABATABAI, A ; TUZZOLINO, F ; GIANI, M ; ARCADIPANE, A ; BRODIE, D & al » Transfusion practice in patients receiving VV ECMO (PROTECMO): a prospective, multicentre, observational study. Lancet Respir Med 2022 PMID 36240836

44. « Rousselin, C ; Amoura, Z ; Faguer, S ; Bataille, P ; Boffa, JJ ; Canaud, G ; Gnemmi, V ; Quemeneur, T & al » Renal and vascular outcomes in patients with isolated antiphospholipid syndrome nephropathy J. Autoimmun. 2022 PMID 35987174

45. « Auchus, RJ ; Courtillot, C ; Dobs, A ; El-Maouche, D ; Falhammar, H ; Lacroix, A ; Lamotte, M ; Touraine, P & al » Treatment patterns and unmet needs in adults with classic congenital adrenal hyperplasia: A modified Delphi consensus study Front. Endocrinol. 2022 PMID 36465641

46. « Balcerac, A ; Bihan, K ; Lebrun-Vignes, B ; Thabut, D ; Salem, JE ; Weiss, N » Drug-associated hyperammonaemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database Ann. Intensive Care 2022 PMID 35716335

47. « Balcerac, A ; Bihan, K ; Psimaras, D ; Lebrun-Vignes, B ; Salem, JE ; Weiss, N » Drugs associated with posterior reversible encephalopathy syndrome, a worldwide signal detection study J. Neurol. 2022 PMID 36329183

48. « Brustia, R ; Laurent, A ; Goumard, C ; Langella, S ; Cherqui, D ; Kawai, T ; Vibert, E ; Scatton, O & al » Laparoscopic versus open liver resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: Report of an international multicenter cohort study with propensity score matching Surgery 2022 PMID 34535270

49. « Brustia, R ; Monsel, A ; Skurzak, S ; Schiffer, E ; Carrier, FM ; Patrono, D ; Wigmore, S ; Scatton, O & al » Guidelines for Perioperative Care for Liver Transplantation: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Recommendations Transplantation 2022 PMID 33966024

50. « Buffet, C ; Allard, L ; Guillerm, E ; Ghander, C ; Mathy, E ; Lussey-Lepoutre, C ; Leenhardt, L ; Denis, JA & al » Detection of BRAF(V600E) by digital PCR on fine-needle aspirate enables rapid initiation of dabrafenib and trametinib in unresectable anaplastic thyroid carcinoma Eur. J. Endocrinol. 2022 187 35900324

51. « Charreire, H ; Verdot, C ; de Edelenyi, FS ; Deschasaux-Tanguy, M ; Srour, B ; Druesne-Pecollo, N ; Touvier, M ; Oppert, JM & al » Correlates of Changes in Physical Activity and Sedentary Behaviors during the COVID-19 Lockdown in France: The NutriNet-Sante Cohort Study Int. J. Environ. Res. Public Health 2022 PMID 36231670

52. « COLLET, JP ; ZEITOUNI, M » Heparin pretreatment in STEMI: is earlier always better? EuroIntervention 2022 PMID 36269208

53. « Darabi, M ; Lhomme, M ; Dahik, VD ; Guillas, I ; Frisdal, E ; Tubeuf, E ; Le Goff, W ; Kontush, A & al » Phosphatidylserine enhances anti-inflammatory effects of reconstituted HDL in macrophages via distinct intracellular pathways Faseb J. 2022 PMID 35416331

54. « Debedat, J ; Le Roy, T ; Voland, L ; Belda, E ; Alili, R ; Adriouch, S ; Aron-Wisnewsky, J ; Clement, K & al » The human gut microbiota contributes to type-2 diabetes non-resolution 5-years after Roux-en-Y gastric bypass Gut Microbes 2022 PMID 35435140

55. « Eyries, M ; Ariste, O ; Legrand, G ; Basset, N ; Guillerm, E ; Perrier, A ; de la Grange, P ; Coulet, F & al » Detection of a pathogenic Alu element insertion in PALB2 gene from targeted NGS diagnostic data Eur. J. Hum. Genet. 2022 PMID 35277653

56. « Franchineau, G ; Chommeloux, J ; de Chambrun, MP ; Lebreton, G ; Brechot, N ; Hekimian, G ; Combes, A ; Schmidt, M & al » Electrical Impedance Tomography Monitoring of Bronchoalveolar Lavage in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Crit. Care Med. 2022 PMID 34582417

57. « Gautheron, J ; Lima, L ; Akinci, B ; Zammouri, J ; Auclair, M ; Ucar, SK ; Noel, E ; Jeru, I & al » Loss of thymidine phosphorylase activity disrupts adipocyte differentiation and induces insulin-resistant lipoatrophic diabetes BMC Med. 2022 PMID 35341481

58. « Goumard, C ; Boleslawski, E ; Brustia, R ; Dondero, F ; Herrero, A ; Lesurtel, M ; Simon, T ; Scatton, O & al » Duct-to-duct biliary reconstruction with or without an intraductal removable stent in liver transplantation: The BILIDRAIN-T multicentric randomised trial JHEP Rep. 2022 PMID 36082313

59. « Guedeney, P ; Laredo, M ; Zeitouni, M ; Hauguel-Moreau, M ; Wallet, T ; Elegamandji, B ; Silvain, J ; Montalescot, G & al » Supraventricular Arrhythmia Following Patent Foramen Ovale Percutaneous Closure JACC-Cardiovasc. Interv. 2022 PMID 36008269

60. «Guihot, A ; Plu, I ; Soulie, C ; Rousseau, A ; Nakid-Cordero, C ; Dorgham, K ; Gorochov, G ; Luyt, CE & al» Memory CD4+T-Cell Lymphocytic Angiopathy in Fatal Forms of COVID-19 Pulmonary Infection Front. Immunol. 2022 PMID 35529881

61. «KARILA, D ; DONADILLE, B ; LEGER, J ; BOUVATTIER, C ; BACHELOT, A ; KERLAN, V ; SIFFROI, JP ; CHRISTIN-MAITRE, S & al» Prevalence and characteristics of gonadoblastoma in a retrospective multi-center study with follow-up investigations of 70 patients with Turner syndrome and a 45,X/46,XY karyotype. Eur J Endocrinol 2022 PMID 36305565

62. «Kato, K ; Isbell, HM ; Fressart, V ; Denjoy, I ; Debbiche, A ; Itoh, H ; Shea, MA ; Guicheney, P & al» Novel CALM3 Variant Causing Calmodulinopathy With Variable Expressivity in a 4-Generation Family Circ.-Arrhythmia Electrophysiol. 2022 PMID 35225649

63. «Kerneis, M ; Cosentino, F ; Ferrari, R ; Georges, JL ; Kosmachova, E ; Laroche, C ; Gale, CP ; Komajda, M & al» Impact of chronic coronary syndromes on cardiovascular hospitalization and mortality: the ESC-EORP CICD-LT registry Eur. J. Prev. Cardiol. 2022 PMID 35653582

64. «Lassen, PB ; Nori, N ; Bedossa, P ; Genser, L ; Aron-Wisnewsky, J ; Poitou, C ; Schuppan, D ; Clement, K & al» Fibrogenesis Marker PRO-C3 Is Higher in Advanced Liver Fibrosis and Improves in Patients Undergoing Bariatric Surgery J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022 PMID 34905051

65. «Le Roux, E ; Turpin, A ; Michel, M ; Tejedor, I ; Menesguen, F ; Malivoir, S ; Polak, M ; Touraine, P & al» Evaluation of a new transition organization for young adults with endocrine or metabolic diseases Eur. J. Endocrinol. 2022 PMID 35038310

66. «Lecoutre, S ; Merabtene, F ; El Hachem, EJ ; Gamblin, C ; Rouault, C ; Sokolovska, N ; Clement, K ; Dugail, I & al» Beta-hydroxybutyrate dampens adipose progenitors' profibrotic activation through canonical Tgf beta signaling and non-canonical ZFP36-dependent mechanisms Mol. Metab. 2022 PMID 35550189

67. «Lemale, J ; Decline, JL ; Dive-Pouletty, C ; Touboul, C ; Pichon, N ; Dupont, C» Managing Cow's Milk Protein Allergy with an Extensively Hydrolyzed Formula: Results from a Prospective, Non-Interventional Study in France (EVA Study) Nutrients 2022 PMID 35334859

68. «Luyt, CE ; Burrel, S ; Mokrani, D ; de Chambrun, MP ; Luyt, D ; Chommeloux, J ; Combes, A ; Boutolleau, D & al» Herpesviridae lung reactivation and infection in patients with severe COVID-19 or influenza virus pneumonia: a comparative study Ann. Intensive Care 2022 PMID 36153427

69. «MAGUSTO, J ; BEAUPERE, C ; AFONSO, MB ; AUCLAIR, M ; DELAUNAY, JL ; SORET, PA ; RODRIGUES, CMP ; GAUTHERON, J & al» The necroptosis-inducing pseudokinase mixed lineage kinase domain-like regulates the adipogenic differentiation of pre-adipocytes. iScience 2022 PMID 36204273

70. «Miro, O ; Jimenez, S ; Llorens, P ; Roussel, M ; Gorlicki, J ; Garcia-Lamberechts, EJ ; del Castillo, JG ; Freund, Y & al» Pulmonary embolism severity and in-hospital mortality: An international comparative study between COVID-19 and non-COVID patients Eur. J. Intern. Med. 2022 PMID 35115232

71. «Montalescot, G ; Redheuil, A ; Vincent, F ; Desch, S ; De Benedictis, M ; Eltchaninoff, H ; Vicaut, E ; Collet, JP & al» Apixaban and Valve Thrombosis After Transcatheter Aortic Valve Replacement The ATLANTIS-4D-CT Randomized Clinical Trial Substudy JACC-Cardiovasc. Interv. 2022 PMID 36137682

72. «Mosbah, H ; Vantyghem, MC ; Nobecourt, E ; Andreelli, F ; Archambeaud, F ; Bismuth, E ; Vigouroux, C ; Vatier, C & al» Therapeutic indications and metabolic effects of metreleptin in patients with lipodystrophy syndromes: Real-life experience from a national reference network Diabetes Obes. Metab. 2022 PMID 35445532

73. «Moslehi, J ; Salem, JE» Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis Treatment Strategies and Future Directions JACC-Cardiooncol. 2022 PMID 36636442

74. «Nowatzke, J ; Guedeney, P ; Palaskas, N ; Lehmann, L ; Ederhy, S ; Zhu, H ; Moslehi, J ; Salem, JE & al» Coronary artery disease and revascularization associated with immune checkpoint blocker myocarditis: Report from an international registry Eur. J. Cancer 2022 PMID 36030143

75. «Petit, M ; Fetita, C ; Gaudemer, A ; Treluyer, L ; Lebreton, G ; Franchineau, G ; Combes, A ; Schmidt, M & al» Prone-Positioning for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation Crit. Care Med. 2022 PMID 34259655

76. «Pham, A ; Mitanchez, D ; Forhan, A ; Perin, L ; Le Bouc, Y ; Brioude, F ; Heude, B ; Netchine, I & al» Low Maternal DLK1 Levels at 26 Weeks Is Associated With Small for Gestational Age at Birth Front. Endocrinol. 2022 PMID 35295988

77. «Pham, A ; Selenou, C ; Giabicani, E ; Fontaine, V ; Marteau, S ; Brioude, F ; Sobrier, ML ; Netchine, I & al» Maintenance of methylation profile in imprinting control regions in human induced pluripotent stem cells Clin. Epigenetics 2022 PMID 36578048

78. «Ray, KK ; Dhalwani, N ; Sibartie, M ; Bridges, I ; Ebenbichler, C ; Perrone-Filardi, P ; Vogt, A ; Bruckert, E & al» Low-density lipoprotein cholesterol levels exceed the recommended European threshold for PCSK9i initiation: lessons from the HEYMANS study Eur. Heart J.-Qual. Care Clin. Outcomes 2022 PMID 35175350

79. «Roussel, M ; Gorlicki, J ; Douillet, D ; Moumneh, T ; Berard, L ; Cachanado, M ; Roy, PM ; Freund, Y & al» «Comparison of the safety and efficacy of YEARS, PEGeD, 4PEPS or the sole item \» «PE is the most likely diagnosis\» «strategies for the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department: post-hoc analysis of two European cohort studies» Eur. J. Emerg. Med. 2022 PMID 36062433

80. « Saliba, F ; Duvoux, C ; Dharancy, S ; Dumortier, J ; Calmus, Y ; Gugenheim, J ; Derquenne, F ; Conti, F & al » Five-year outcomes in liver transplant patients receiving everolimus with or without a calcineurin inhibitor: Results from the CERTITUDE study Liver Int. 2022 PMID 35962772

81. « Saura, O ; Chommeloux, J ; Levy, D ; Assouline, B ; Lefevre, L ; Luyt, CE » Updates in the management of respiratory virus infections in ICU patients: revisiting the non-SARS-CoV-2 pathogens Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 2022 PMID 36220790

82. « Scherman, N ; Wassermann, J ; Tlemsani, C ; Guillerm, E ; Deniziaut, G ; Cochand-Priollet, B ; Groussin, L ; Buffet, C & al » Possible Primary Thyroid Nuclear Protein in Testis Carcinomas with NSD3::NUTM1 Translocation Revealed by RNA Sequencing: A Report of Two Cases Thyroid 2022 PMID 35880417

83. « Touraine, P ; Sagna, Y ; Mattsson, AF ; Burman, P ; Van Beek, AP ; Carlsson, MO ; Feldt-Rasmussen, U ; Camacho-Hubner, C & al » Pituitary function and the response to GH therapy in patients with Langerhans cell histiocytosis: analysis of the KIMS database Eur. J. Endocrinol. 2022 PMID 35830276

84. « WEISS, N ; THABUT, D » Ammonia rises from the ashes! JHEP Rep 2022 PMID 36267870

85. « Zahr, N ; Urien, S ; Llopis, B ; Noe, G ; Tissot, N ; Bihan, K ; Bleibtreu, A ; Funck-Brentano, C & al » Total and Unbound Pharmacokinetics of Cefiderocol in Critically Ill Patients Pharmaceutics 2022 PMID 36559279

86. « Zeitouni, M ; Sulman, D ; Silvain, J ; Kerneis, M ; Guedeney, P ; Barthelemy, O ; Collet, JP ; Montalescot, G & al » Prevention and treatment of premature ischaemic heart disease with European Society of Cardiology Guidelines Heart 2022 PMID 36270781

87. « Biyoukar, M ; Corpechot, C ; El Mouhadi, S ; Chambenois, E ; Vanderbecq, Q ; Barbu, V ; Chazouilleres, O ; Arrive, L & al » ABCB4 variant is associated with hepatobiliary MR abnormalities in people with low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome JHEP Rep. 2022 PMID 36277956

88. « Dudoignon, B ; Denjoy, I ; Patout, M ; Matrot, B ; Gallego, J ; Bokov, P ; Delclaux, C & al » Heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome: relationships with hypertension and sinus pauses Pediatr. Res. 2022 PMID 35882978

89. « Johannsson, G ; Touraine, P ; Feldt-Rasmussen, U ; Pico, A ; Vila, G ; Mattsson, AF ; Gomez, R ; Yuen, KCJ & al » Long-Term Safety of Growth Hormone in Adults With Growth Hormone Deficiency: Overview of 15 809 GH-Treated Patients J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022 PMID 35368070

90. « Paquette, M ; Carrie, A ; Bernard, S ; Cariou, B ; Hegele, RA ; Genest, J ; Beliard, S ; Baass, A & al » Effect of the LDL receptor mutation type on incident major adverse cardiovascular events in familial hypercholesterolaemia Eur. J. Prev. Cardiol. 2022 PMID 36047048

NOS FONDATEURS

NOS SOUTIENS INSTITUTIONNELS

NOTRE RÉSEAU

Responsable de la publication : Pr Stéphane Hatem
Rédaction : IHU ICAN
Conception graphique et fabrication : fcgraphite
Crédits Photos : IHU ICAN, RIVA Illustrations, Istock, Freepik.

SUIVEZ L'IHU ICAN

@IHUICAN

@ICAN_Institute

IHU ICAN

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

IHU ican
Fondation pour l'Innovation
en Cardiométabolisme
et Nutrition