

# Rapport d'activité 2023

## **Au cœur de la santé**



IHU  
**Ican**

Fondation pour l'Innovation  
en Cardiométabolisme  
et Nutrition



# SOMMAIRE

---

**P. 2** Portrait de l'IHU ICAN

---

**P. 7** Chiffres clés

---

**P. 26** Faits marquants

---

**P. 32** Des projets phares et structurants

---

**P. 56** Former au cardiométabolisme

---

**P. 60** Mécénat, un nouveau levier  
pour financer l'innovation

---

**P. 64** Bilan social et financier

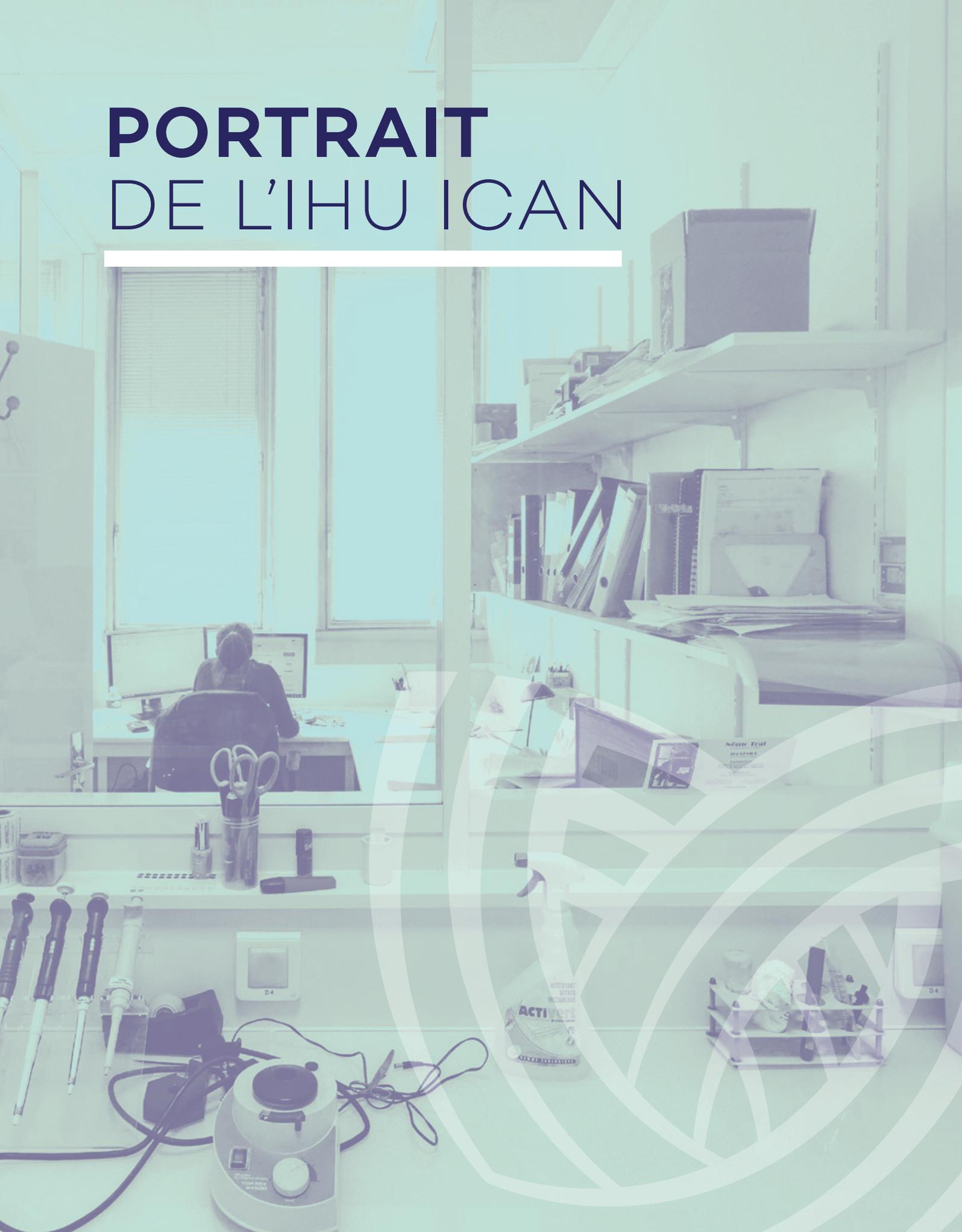
---

**P. 70** Publications scientifiques

---

# PORTRAIT DE L'IHU ICAN

---



## Edito

**O**n assiste à l'émergence d'un nouveau champ disciplinaire en médecine, le cardiométabolisme. Encore récemment restreint aux intrications entre diabète, obésité, dyslipidémies et l'athérosclérose des grosses artères (plaque d'athérome, rigidité artérielle), le cardiométabolisme est également défini par les troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque ou encore les accidents vasculaires ischémiques.

Plusieurs explications à ce décloisonnement. La plus spectaculaire c'est l'irruption, dans l'arsenal thérapeutique des cardiologues, de médicaments d'abord développés pour le diabète ou l'obésité comme les inhibiteurs des transporteurs du glucose, les antagonistes des récepteurs de glucagon-like-peptide, et qui se sont avérés très efficaces pour traiter l'insuffisance cardiaque. Une recommandation haute a ainsi été émise par les sociétés savantes de cardiologie (IA) pour l'utilisation des SGLT2 dans l'insuffisance cardiaque.

Au même moment, il a été découvert un dialogue intense entre les organes impliqués dans les maladies cardiométaboliques mettant en jeu le microbiote, le tissu gras et le foie, véritable hub métabolique. Bien sûr, il y a aussi les avancées biologiques dans le domaine de l'immunité, l'inflammation, le génome, l'épigénome, qui irriguent toute la recherche sur les maladies cardiométaboliques.

Le constat, d'ailleurs à l'origine de la création de l'IHU ICAN en 2011, est qu'il faut que la recherche change d'échelle, elle doit être multidisciplinaire,

“  
*Il a été découvert un dialogue intense entre les organes.*”

basée sur des allers-retours fluides entre recherche fondamentale et clinique. C'est aussi l'enjeu de l'accès aux données de santé, annotées, homogénéisées, inter-opérables et utilisables par les algorithmes générés par l'intelligence artificielle.

Les maladies cardiométaboliques sont un paradigme des maladies chroniques liées aux interactions entre génome et environnement ; maladies de toute une vie pouvant débuter



**Pr Stéphane Hatem**  
Directeur Général

très tôt, dès la vie fœtale, comme dans le cas des maladies dites d'empreinte parentale. Elles évoluent longtemps à bas bruit avec comme seuls signaux les facteurs de risque, cholestérol, pression artérielle, glycémie, alors qu'en fait la maladie est déjà en marche. La frontière entre médecine préventive et médecine curative doit tomber pour l'avènement d'une médecine personnalisée et de précision. S'imposent alors la mise en place de nouveaux parcours de soins pour une prise en charge globale des patients, animés par des soignants formés à une pratique médicale à l'interface des grands domaines physiopathologiques, intégrant les facteurs sociaux économiques et environnementaux. Un signe qui ne trompe pas : plusieurs universités aux Etats-Unis ont déjà mis en place de tels cursus.

Une enquête commandée par l'IHU ICAN, réalisée par l'IFOP auprès d'un échantillon représentatif de la population française, a révélé le paradoxe de maladies qui concernent tout le monde, enracinées

dans nos modes de vie, nos histoires personnelles et, en même temps, dont la gravité, l'impact sur la santé, la prévention et même l'existence sont largement ignorés. Ce que révèle l'enquête de l'IFOP c'est qu'il faut déconfiner ces maladies du seul secteur académique et médical et en faire une cause, un combat, impliquant tous les citoyens.

“ *L'IHU ICAN bénéficie aujourd'hui d'une reconnaissance internationale.* ”

Ces dernières années, l'IHU ICAN a inscrit toute son action dans cette évolution profonde des maladies cardiométaboliques. Les découvertes de ses

chercheurs et cliniciens, les expertises développées par ses équipes, le démarrage de grands projets de recherche ont permis à l'IHU ICAN d'être un acteur majeur des maladies cardiométaboliques solidement positionné dans l'écosystème de la recherche biomédicale Française. En bref, l'IHU ICAN est aujourd'hui reconnu à l'international dans les domaines du foie dysmétabolique, du tissu gras et des maladies cardiovasculaires, de la génomique des maladies cardiométaboliques (diabète de type 2, obésité, maladie du foie gras ou stéatose métabolique, dyslipidémie, maladies cardiaques coronariennes, hypertension artérielle, syndrome métabolique, insuffisance cardiaque). C'est également, des cohortes uniques de patients souffrant de formes fréquentes ou rares de maladies cardiométaboliques associées à des données de hautes valeurs pour la recherche (biologie, imagerie...). C'est aussi, une expertise en imagerie cardiovasculaire, en omics et en analyse de données utilisant l'intelligence artificielle. C'est enfin, une communication rigoureuse animée par sa communauté de scientifiques et de soignants en direction d'un large public pour informer et sensibiliser à ces maladies.

Bonne lecture du rapport d'activité 2023.



“ Ces excellents résultats viennent valider le modèle singulier construit progressivement par l'IHU ICAN : celui d'un IHU fédératif. ”

**2** 023 restera une année d'accélération avec une vingtaine d'appels à projets compétitifs remportés avec l'appui des équipes de l'IHU ICAN, dont 5 projets européens. **Les financements pluriannuels obtenus en 2023 sur ces projets représentent plus de 10 M€ et renforcent l'ancrage de l'ICAN dans le long terme comme acteur national et international de premier plan sur les maladies cardiométaboliques** – un domaine de recherche également en plein essor.

Ces excellents résultats viennent valider le modèle singulier construit progressivement par l'IHU ICAN : celui d'un IHU fédératif **1** disposant de plateformes de recherche de pointe **2**, et de données expertes issues de cohortes de patients cardiométaboliques **3**.

**1** L'ICAN a d'abord un rôle de fédérateur d'une communauté issue de 5 UMR, de 13 services et départements cliniques, regroupant près de 400 chercheurs et cliniciens de disciplines variées. Sans avoir l'intention d'englober l'ensemble des activités de recherche de cette communauté pluridisciplinaire, l'IHU ICAN agit comme un catalyseur pour créer les conditions permettant d'obtenir des financements et de mettre en œuvre des projets collaboratifs pour répondre aux enjeux des maladies cardiométaboliques. Structure agile, sous le statut de fondation, l'ICAN favorise le dialogue entre les disciplines, ce qui s'avère être essentiel pour agir à l'échelle multi-organes qui est au centre de ces pathologies.

**2** Depuis plus de 10 ans, l'IHU ICAN a su créer une infrastructure de plateformes de recherche et de plateaux d'investigation clinique et en faire évoluer les contours pour répondre aux nouveaux enjeux de la recherche cardiométabolique. L'ICAN



**Stéphane Barritault**  
Secrétaire général

a ainsi structuré des plateformes de phénotypage avancé en lipidomique et métabolomique expertes en analyse d'échantillons biologiques issus de cohortes de patients atteints de ces pathologies ; des plateformes cellulaires, en IPS et tissus hépatiques, avec un savoir faire unique dans le domaine ; un centre de ressources biologiques et, plus récemment une plateforme de data sciences parfaitement intégrée dans l'écosystème de recherche en intelligence artificielle de Sorbonne Université. En parallèle, les plateaux d'investigation clinique permettent de mener une soixantaine d'études cliniques par an, dont plus de la moitié sont des études industrielles et 25 % des études académiques externes, ce qui démontre sa forte attractivité dans le domaine de la recherche clinique où la concurrence est internationale.

De plus, l'acquisition d'une IRM 3T en 2020 spécialisée dans l'imagerie en cardiométabolisme, permet à l'ICAN de disposer d'équipements dédiés à la recherche uniques en Ile-de-France.

**3** Enfin, l'IHU ICAN a pris très tôt le virage de la réutilisation secondaire des données de santé en constituant depuis plusieurs années des cohortes de patients atteints de maladies cardiométaboliques. Avec une approche ad hoc et experte dans ces pathologies, **les équipes de l'IHU ICAN ont ainsi permis de structurer des bases de données de santé associées à**

**des échantillons biologiques de très haute qualité, intégrant des biomarqueurs innovants issus d'analyses OMICs et d'imagerie multimodale** (IRM, échographie, scanner), et dont la réutilisation secondaire dans une perspective de recherche est facilitée en anticipant les exigences réglementaires. Ces bases de données structurées et à phénotypage profond permettent ainsi aux équipes de chercheurs d'exploiter les technologies issues de l'intelligence artificielle qui ouvrent de nouvelles perspectives pour la prise en charge des patients.

Les moyens de recherche construits et soutenus par l'IHU ICAN, au service de son projet scientifique, s'appuient également sur une gouvernance structurée et transparente, construite en étroite association avec ses fondateurs (AP-HP, Inserm et Sorbonne Université), et qui s'intègre désormais dans un système qualité certifié ISO 9001. Sont ainsi créées les conditions nécessaires à une confiance partagée des patients, médecins, chercheurs et partenaires académiques ou industriels qui, ensemble, collaborent pour révolutionner la prise en charge des pathologies cardiométaboliques.

Ces piliers qui soutiennent le modèle de l'IHU ICAN sont un des principaux facteurs, avec **l'excellence de sa communauté de chercheurs hospitaliers et universitaires**, expliquant les succès obtenus sur les dernières années et les découvertes scientifiques majeures dans la discipline auxquelles l'ICAN a contribué.

Créé en 2011 avec 5 autres IHUs de la première vague, dans le cadre du programme des investissements d'avenir (PIA), **l'IHU ICAN peut ainsi se projeter sereinement dans le renouvellement de son label IHU pour la période 2025-2030.**



# CHIFFRES CLÉS 2023

## RECHERCHE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE

221

chercheurs

6

plateformes  
technologiques  
de pointe

11

équipes  
de recherche

599

publications  
scientifiques

dont 157 avec un  
impact factor > à 10

31

brevets  
en portefeuille

Plus de  
10

millions d'euros  
levés en réponse  
à des appels à projets

8,5

millions  
d'euros  
de budget

61

collaborateurs

## SOINS ET RECHERCHE CLINIQUE

60

études cliniques  
en cours

dont 34 industrielles et 26 académiques

- 16 en hépatologie
- 14 en rythmologie
- 9 en endocrino/diabétologie
- 11 en cardiologie
- 7 en nutrition
- 3 autres

1

pôle de  
recherche  
clinique avec

- 1 plateau d'investigation clinique spécialisé en cardiométabolisme et nutrition
- 1 plateau d'imagerie cardiométabolique (IRM et Core Lab)

168

médecins

13

équipes  
cliniques

6

centres  
de référence  
maladies rares

## 12 ans au service de la recherche clinique



**F**ondé sur une vision novatrice, l'IHU ICAN se base, depuis plus de 12 ans d'existence, sur l'interdisciplinarité et la création de synergies entre la recherche fondamentale et la recherche clinique au service direct des patients. **Il a joué un rôle essentiel dans la compréhension des maladies cardiométaboliques (MCM) et dans le développement d'approches thérapeutiques novatrices sur les MCM.**

Grâce à une recherche clinique académique active mais également avec une recherche à promotion industrielle, l'IHU ICAN a été pionnier dans la compréhension des mécanismes de fonctionnement des nouvelles interfaces comme le microbiote, le tissu gras et le foie, dans le processus de développement

des MCM. L'IHU ICAN a également été au premier plan dans la compréhension des interactions entre les maladies métaboliques : diabète, obésité, stéatose hépatique métabolique (MASH), dyslipidémie et les maladies cardiovasculaires, ce qui a permis d'améliorer la prise en charge des patients et ouvre, aujourd'hui, la voie à de nouvelles approches thérapeutiques plus personnalisées. Celles-ci tiennent compte de facteurs à la fois génétiques et environnementaux : alimentation, activité physique, lieu de vie... dans la prise en charge de chaque patient afin de lui proposer le traitement le plus efficace.

**METACARDIS, l'une des études marquantes au cours de cette période**, se concentre sur la relation entre le microbiote intestinal et les maladies métaboliques,

“ L'IHU ICAN a été au premier plan dans la compréhension des interactions entre les maladies métaboliques. ”

notamment l'obésité et les maladies cardiovasculaires. Cette étude qui comprend 798 patients au niveau local (et 2250 au niveau européen) a montré comment le microbiote intestinal influence le développement des maladies métaboliques ou la réponse aux traitements, offrant ainsi des perspectives prometteuses de développement de nouveaux médicaments pour traiter les MCM et mettre en place des stratégies de prévention.

Un autre exemple d'étude clinique de grande ampleur sur ces 12 dernières années est l'étude **EpOS-LT** qui porte **sur la progression des maladies hépatiques d'origine métabolique**. Cette cohorte monocentrique participe à la plus grande cohorte internationale de patients atteints de stéatose hépatique métabolique (maladie du foie gras) histologiquement caractérisée avec un suivi longitudinal et comprenant 664 patients (482 sur 6986 du registre LITMUS1a, 182 sur 2526 du registre LITMUS1b et 30 sur 511 patients de l'étude ancillaire d'imagerie). Au travers de partenariats industriels, elle a ainsi permis de valider des candidats biomarqueurs dont certains comme le NIS2+TM, sont aujourd'hui commercialisés.

L'IHU ICAN s'est également illustré dans la recherche **sur les maladies cardiovasculaires**, en mettant l'accent sur le diagnostic précoce et le traitement des affections telles que l'athérosclérose et les maladies cardiaques congénitales. En combinant des approches cliniques et translationnelles, les chercheurs de l'IHU ICAN **ont contribué à l'identification de nouveaux biomarqueurs, à l'amélioration des techniques d'imagerie cardiometaboliques et au développement de thérapies innovantes**. Tous ces progrès ouvrent de nouvelles perspectives pour élaborer des stratégies de prévention novatrices et développer la médecine de demain pour une meilleure prise en charge des maladies cardiometaboliques.

Depuis 2011...

**188**

études cliniques dont  
107 industrielles  
81 académiques

**6 544**

patients inclus dans les études

**50**

études médicaments de phase III

**31**

études médicaments de phase IIa ou IIb

Plus de

**42 000**

patients inclus dans des cohortes



# 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, Athéromatose, 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 thyroïdiennes et tumorales endocrines
- Service de médecine interne
- Service de nutrition

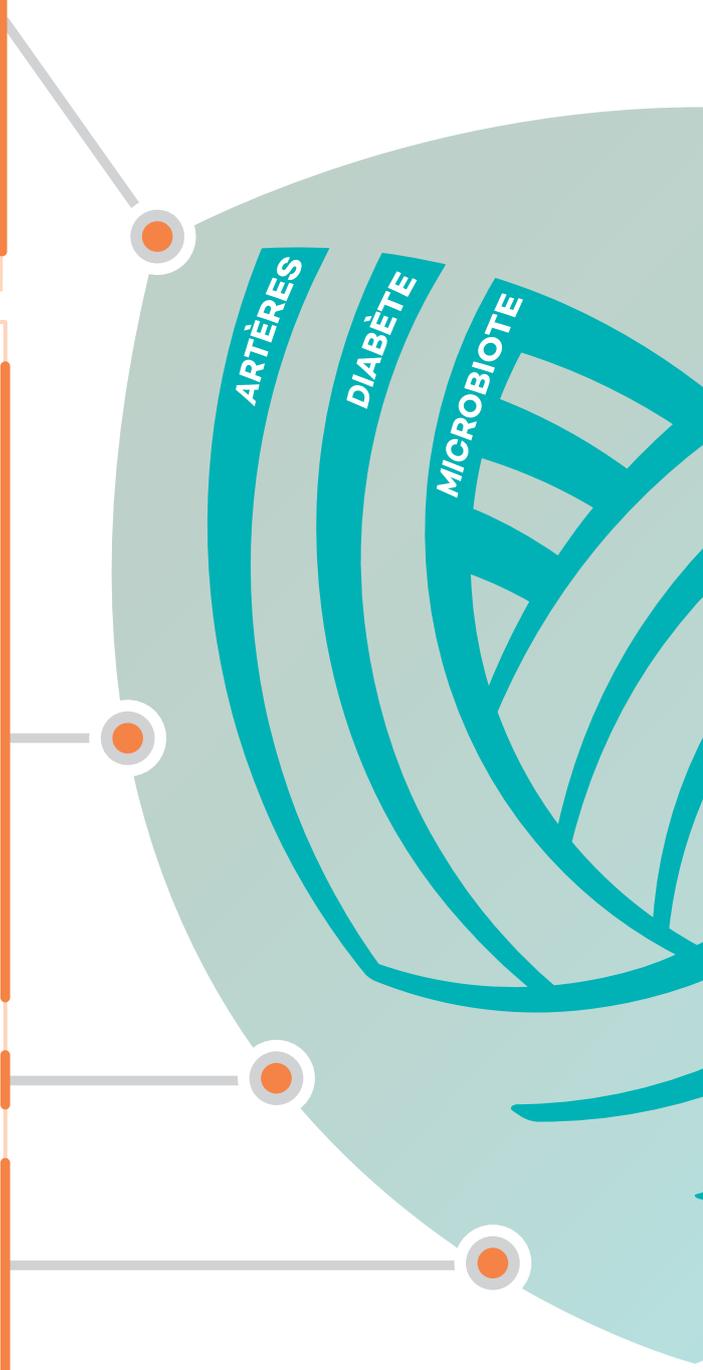
### **Groupe hospitalier Saint-Antoine**

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

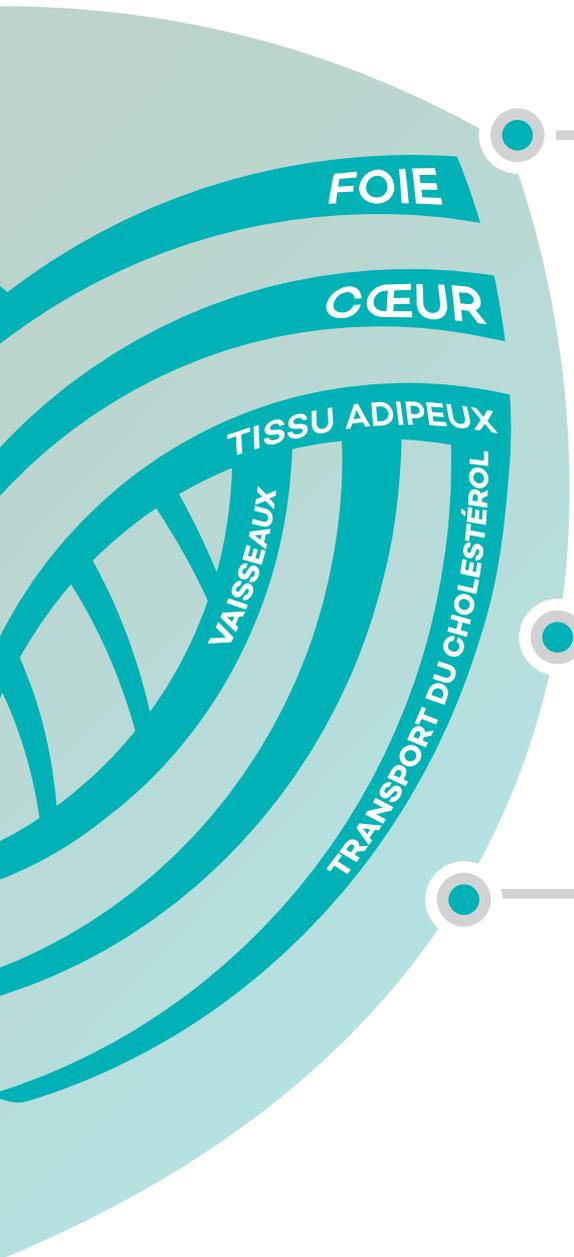
### **UNITÉ D'IMAGERIE CARDIOVASCULAIRE ET THORACIQUE** (DMU DIAMENT)

### **CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES**

- Syndrome de Prader-Willi et autres obésités rares - PRADORT
- Maladies Cardiaques Héritaires 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 cardiométaboliques.



## 6 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

## 2 PLATEAUX 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

 Les équipes de la fondation IHU ICAN

 Les équipes de recherche et cliniques

FONDATION CARDIOMÉTABOLISME ET NUTRITION

# Les équipes de recherche

## Unité de recherche 1166 sur les maladies cardiovasculaires et métaboliques

Dirigée par le **Pr Stéphane HATEM**, elle comprend 5 équipes.

**Équipe 1** - Génomique et Physiopathologie des Maladies du Myocarde  
**Pr Philippe CHARRON**

**Équipe 2** - Athéromatose et Pharmacologie Appliquée  
**Dr 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**

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

**Équipe** - Imagerie Cardiovasculaire  
**Nadjia KACHENOURA**

## UMR 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  
**Jérémy GAUTHERON**

**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 obésité : approches systémiques (Nutriomics)

**Pr Karine CLÉMENT**



“ L'équipe d'imagerie cardiovasculaire du LIB rassemble des chercheurs et des médecins pour générer une recherche innovante combinant le traitement d'images cardiaques et vasculaires, l'intelligence artificielle ainsi que la modélisation mathématique et hémodynamique avec une connaissance approfondie des voies physio-pathologiques. Cette recherche de pointe est d'une grande utilité pour les projets ICAN impliquant l'imagerie, car elle offre des outils sur mesure pour cibler des objectifs primordiaux dans diverses conditions de maladies cardiovasculaires et cardiométaboliques. Notre recherche sert également de terrain d'enrichissement pour la communauté médicale et biologique d'ICAN, car elle aide à générer de nouvelles hypothèses pour sous-tendre une recherche innovante.”

### **Nadjia Kachénoura**

Responsable d'équipe

Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) CNRS - DR INSERM

# Portraits de jeunes chercheurs



**Nadine SUFFEE**

## ÉQUIPE

**UMR 1166 équipe 3**, Plasticité cellulaire et moléculaire dans les maladies cardiovasculaires

## FORMATION

Dr. Nadine Suffee est une chercheuse spécialisée dans les mécanismes du développement de la cardiomyopathie atriale, se concentrant sur le rôle des progéniteurs, la réponse immunitaire et le remodelage du tissu adipeux fibreux de l'épicarde. Diplômée en 2012 en biologie cellulaire et thérapies expérimentales à la Sorbonne Paris Nord, elle a étudié la néovascularisation induite par des biomatériaux biodégradables. Son post-doctorat sur les cellules souches induites à l'université de Saint-Etienne visait la régénération de l'endothélium cornéen. À Sorbonne Université, elle a exploré les mécanismes cellulaires et moléculaires de la fibrillation atriale, une arythmie cardiaque courante.

Puis, au PARCC/Université de Cambridge, elle s'est spécialisée dans la réponse inflammatoire macrophagique dans l'athérosclérose ; et aujourd'hui à l'UMRS1166/ICAN, elle examine le rôle des macrophages et des précurseurs épicaudiques dans la cardiomyopathie atriale (CMA).

“ La réussite de quelqu'un ne se mesure pas à son statut, mais plutôt aux obstacles qu'il a surmontés. ”

Booker T. Washington



## PROJET DE RECHERCHE

**La cardiomyopathie atriale** cause des troubles du rythme comme la fibrillation atriale (FA) et résulte d'un remodelage électrique et tissulaire de l'oreillette, dû à l'hypertension, les valvulopathies, les cardiopathies et l'obésité. Le tissu adipeux épicaudique (TAE) est un facteur clé de la CMA. Sa dysfonction, influencée par l'obésité, entraîne la sécrétion de fibrocytes, causant fibrose et perturbations électriques. Les macrophages et progéniteurs épicaudiques (EPC) jouent un rôle crucial dans ce remodelage, même si il reste mal compris. Son projet de recherche explore le lien entre métabolisme, réponse immuno-inflammatoire et remodelage adipo-fibreux dans l'épicarde atrial, ciblant le rôle des macrophages, leurs altérations en cas d'obésité, et l'impact de l'inflammation sur les EPC. L'objectif est de cartographier les acteurs cellulaires de la CMA liés à l'obésité et de comprendre leur interaction avec le remodelage myocardique et les anomalies métaboliques.

## PRIX REÇUS/DISTINCTIONS

- 2023 — **Best Poster award**, ESC working group CBH&MF, Italy.
- 2023 — **Alain Castaigne Award**, Société Française de Cardiologie, France.
- 2020 — **Lefoulon-Delalande Foundation**, Bourse Post-doctoral, PARCC France.
- 2012 — **Best Young Researcher oral award**, Société Française de Cardiologie, France.
- 2008 — **Bourse du ministère de la recherche**, Faculté des sciences et médecine Sorbonne Paris Nord France.



**PUBLICATIONS MAJEURES  
VOIR PAGE 78**



**FLASHEZ  
POUR DÉCOUVRIR  
LE PARCOURS  
COMPLET**





**Louis PARKER**



### ÉQUIPE

**UMR 1146 Doctorant Louis Parker** Imagerie Cardio-Vasculaire (iCV), Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB)



### FORMATION

Louis Parker a étudié le génie mécanique à l'université d'Australie-Occidentale, où il a découvert un intérêt pour la biomécanique pendant son projet de maîtrise au VascLab. Il a appliqué la mécanique des fluides numérique à l'analyse du flux sanguin dans les anévrismes aortiques et iliaques. Fasciné par la diversité des problématiques liées à ces sujets de recherche, il a poursuivi un doctorat sur la dissection aortique et a ensuite travaillé comme post-doctorant au KTH de Stockholm, collaborant avec l'équipe de réanimation extracorporelle de l'hôpital universitaire Karolinska.

L'équipe dans laquelle il travaillait a utilisé la CFD (computational fluid dynamics) pour optimiser le traitement ECMO, crucial pendant la pandémie de COVID-19. Louis a alors réalisé l'importance de l'imagerie pour des modèles précis, notamment l'IRM 4D, ce qui l'a conduit à postuler pour une bourse Marie-Curie au LIB avec le Dr Nadjia Kachenoura.

*“ Je suis ravi d'être dans un environnement interdisciplinaire avec des installations de pointe et une réelle expertise en imagerie. J'ai hâte d'apporter ma pierre à l'édifice notamment en mécanique des fluides ! ”*

Louis Parker



### PROJET DE RECHERCHE

Le projet «**HiDDyn-AF**» combine la modélisation numérique des fluides, l'IRM de flux 4D, l'IRM de rehaussement au gadolinium tardif et la tomodensitométrie pour créer un nouveau modèle de flux de l'oreillette gauche (LA). Ce modèle sera appliqué à l'étude des patients atteints de fibrillation auriculaire (FA) avant et après l'ablation, visant à développer une stratification des risques personnalisée et à découvrir de nouvelles informations sur la physiopathologie de la FA. Contrairement aux approches antérieures, ce projet utilise l'IRM de flux 4D pour développer un modèle dynamique de l'écoulement de l'oreillette gauche. Les simulations seront exécutées sur le supercalculateur de la Sorbonne (MeSU) en utilisant des données de patients (N=50) pour définir l'hémodynamique de l'oreillette gauche pour la fibrillation atriale et évaluer l'impact de l'ablation. Les chercheurs exploreront également les relations entre l'hémodynamique de l'oreillette gauche, la déformation du myocarde et la fibrose.

### PRIX REÇUS/DISTINCTIONS

- 2024 — **Marie Skłodowska-Curie** Commission européenne.
- 2023 — **Bourse postdoctorale.**
- 2020 — pour l'ingénierie biomédicale.
- 2018 — **Prix de l'innovation Mimics.**
- 2016 — **Bourse William et Marlene Schrader** pour l'ingénierie biomédicale.



**PUBLICATIONS MAJEURES**  
**VOIR PAGE 78**



**FLASHEZ POUR DÉCOUVRIR**  
**LE PARCOURS COMPLET**



**Carine BEAUPÈRE**



**ÉQUIPE**

**UMR 938 Ph.D., équipe «Lipodystrophies, adaptations métaboliques et hormonales, et vieillissement»** Pr. Bruno Fève



**FORMATION**

Ancienne étudiante de l'université Pierre et Marie Curie, Carine Beaupère a orienté sa carrière vers l'étude du vieillissement dès son master. Son doctorat au CRSA, dirigé par Jacqueline Capeau et Claire Lagathu, portait sur le vieillissement osseux chez les patients atteints du VIH.

Après un postdoctorat de 4 ans à Boston, axé sur la régulation de la longévité dans le modèle levure avec des approches multi-omiques, elle a réintégré le CRSA dans l'équipe de Bruno Fève pour un second postdoctorat.

En 2023, Carine a été recrutée comme chercheuse INSERM. Son travail se focalise sur le vieillissement métabolique et les stratégies pour le retarder, dans le but de prévenir diverses maladies. La recherche, une véritable passion pour elle, allie liberté thématique et environnement collaboratif, ce qu'elle trouve particulièrement stimulant.

*“ Le récepteur des glucocorticoïdes, notamment dans les adipocytes, est une cible thérapeutique intéressante pour prévenir les troubles cardiométaboliques liés à l'âge et favoriser un vieillissement en bonne santé ! ”*



**PROJET DE RECHERCHE**

Carine Beaupère s'intéresse au vieillissement métabolique, notamment en réponse aux glucocorticoïdes, comme le cortisol chez l'homme. Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes régulant le métabolisme et l'inflammation. Or, le vieillissement entraîne des dérégulations métaboliques et pro-inflammatoires, causant entre autres diabète, maladies cardiovasculaires, lipodystrophie et déminéralisation osseuse. La production endogène de glucocorticoïdes change avec l'âge, et la surexposition aux glucocorticoïdes favorise les maladies métaboliques associées au vieillissement. Son projet vise à clarifier l'impact des glucocorticoïdes sur le vieillissement, la sensibilité à l'insuline et la sénescence cellulaire, ciblant particulièrement le récepteur des glucocorticoïdes adipocytaires pour prévenir les troubles cardiométaboliques liés à l'âge et prolonger l'espérance de vie en bonne santé. Parallèlement, elle étudie comment le vieillissement affecte la sensibilité aux glucocorticoïdes, information cruciale pour adapter la prise en charge des plus de 65 ans avec des glucocorticoïdes aux propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives.

**PRIX REÇUS/DISTINCTIONS**

- 2022 — Allocation de recherche de la Société Francophone du Diabète, Lilly.
- 2020 — Allocation de recherche de l'association Aide aux Jeunes Diabétiques.



**PUBLICATIONS MAJEURES**  
VOIR PAGE 78



**FLASHEZ POUR DÉCOUVRIR LE PARCOURS COMPLET**

“ S’améliorer, c’est changer ;  
être parfait, c’est changer souvent. ”

Winston Churchill



**Jérémie GAUTHERON**



### ÉQUIPE

**CRCN Inserm HDR**, Chef d’équipe au Centre de Recherche Saint-Antoine. UMR 938, Biliary and Fatty Liver Diseases



### FORMATION

Après une Licence en Biologie Cellulaire et Moléculaire à l’Université Picardie Jules Vernes, Jérémie Gautheron a obtenu un Master 2 à l’UPMC. En 2008, il a commencé sa thèse à l’Université Paris 5, focalisée sur l’ubiquitination dans la voie NF-kappaB. Son doctorat terminé, il a effectué un post-doctorat en Allemagne, étudiant la nécroptose dans les pathologies hépatiques où les travaux de son équipe ont remis en question le rôle de l’apoptose dans la MASLD.

De retour en France en 2017, Jérémie a dirigé un groupe de recherche démontrant le potentiel des inhibiteurs de la nécroptose dans le traitement de la stéatohépatite. Ces découvertes ont conduit au dépôt d’un brevet. Il a également initié des études sur les interactions foie-tissu adipeux dans les syndromes lipodystrophiques, avec des publications dans des revues prestigieuses. En 2022, Jérémie Gautheron a pris la codirection de l’équipe et assumé la direction à part entière à partir de septembre 2023.



**PUBLICATIONS  
MAJEURES  
VOIR PAGE 78**



**FLASHEZ POUR  
DÉCOUVRIR  
LE PARCOURS  
COMPLÉT**



### PROJET DE RECHERCHE

**Les maladies chroniques du foie**, avec leur impact socio-économique significatif, se caractérisent par un processus inflammatoire destructeur menant à la fibrose, la cirrhose, voire au cancer hépatique. La mort cellulaire initie une cascade inflammatoire, libérant des signaux dommageables qui activent les cellules non parenchymateuses, favorisant ainsi la fibrogénèse.

Les recherches actuelles explorent les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués, depuis les défauts moléculaires héréditaires jusqu’au développement de cancer. En combinant études humaines, modèles murins et biologie cellulaire, l’objectif des projets de recherche de son équipe est de traduire ces découvertes en thérapies, identifiant de nouvelles cibles moléculaires pour des traitements innovants.



### PRIX REÇUS/DISTINCTIONS

- 2023 — **Lauréat du Prix G. & JL. Smadja**, Société Francophone du Diabète (SFD).
- 2018 — **Lauréat du programme Émergences** de la mairie de Paris.
- 2017 — **Lauréat du programme aide aux retours de la FRM.**
- 2015 — **Prix des meilleurs articles**
- 2017 — RWTH Aachen Université.
- 2008 — **Bourse MESR.**
- 2017



**Éloïse GIABICANI**



**ÉQUIPE**

**Explorations Fonctionnelles Endocriniennes  
Centre de recherche de Saint-Antoine :  
Physiopathologie de la croissance fœtale :  
système IGF et empreinte parentale**

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

**UF Endocrinologie moléculaire et Pathologies  
d'empreinte**



**FORMATION**

La Dre Éloïse Giabicani est spécialiste en pédiatrie avec une expertise en endocrinologie pédiatrique, détenant également un Master 2 en Endocrinologie & Métabolisme. Sa thèse universitaire explore le rôle physiopathologique des maladies soumises à empreinte parentale dans la croissance et le système des IGFs.

Son parcours professionnel combine recherche fondamentale et pratique clinique, avec un focus sur la restriction de croissance fœtale. Elle est attachée à traduire

les découvertes de la recherche fondamentale en solutions tangibles pour ses patients.

En effet, engagée dans la prise en charge des patients présentant des anomalies rares de croissance, elle suit une approche translationnelle pour améliorer leur prise en charge.

“ Apprendre,  
expérimenter,  
comprendre se fait  
grâce aux patients  
et pour eux, prendre  
part à cette aventure  
est une chance. ”



**PROJET DE RECHERCHE**

Les travaux les plus récents portent sur le développement de modèles cellulaires de pathologies rares de la croissance foetale d'origine épigénétique. L'approche de son équipe repose sur des cellules souches pluri-potentes induites mais également sur des cellules souches issues de la pulpe dentaire que l'on différencie en type cellulaires impliqués dans le phénotype des patients.

L'idée, en comprenant les mécanismes physiopathologiques sous-jacents en jeu dans ces maladies, est d'ensuite pouvoir améliorer la prise en charge de ces patients mais également en anticiper les conséquences à long terme chez les individus nés avec une restriction de croissance fœtale, qui représentent autour de 7% des naissances en France.

Ces individus sont exposés à un risque accru de complications métaboliques à l'âge adulte qui sont maintenant bien décrites mais encore mal comprises.

**PRIX REÇUS/DISTINCTIONS**

2023 — **Prix «Young investigator» European Society of Pediatric endocrinology (ESPE), La Haye.**



**PUBLICATIONS MAJEURES  
VOIR PAGE 79**



**FLASHEZ POUR  
DÉCOUVRIR  
LE PARCOURS  
COMPLET**

# Les équipes cliniques



“ Les équipes cliniques du Département Médico-Universitaire ARCHIMEDE bénéficient de l'expertise des plateformes technologiques et de montage de projets de l'IHU ICAN pour structurer des programmes de recherche novateurs et complexes. En effet, la position stratégique de l'IHU ICAN, au croisement de la recherche fondamentale et clinique, ainsi que de la recherche académique et industrielle, favorise une approche pluridisciplinaire essentielle pour accélérer les avancées médicales. Ces avancées permettront de transformer la prise en charge des maladies cardiométaboliques dans les années à venir.”

**Pr Richard ISNARD** Cardiologue, directeur médical du DMU ARCHIMEDE

## 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

##### Pr Gilles MONTALESCOT

Département de cardiologie

##### Pr Pascal LEPRINCE

Département de chirurgie thoracique et cardiovasculaire

##### Pr Alain COMBES

Département de médecine intensive et réanimation

##### Pr Laurent CHICHE

Service de chirurgie vasculaire

### Institut E3M

##### Pr Agnès HARTMANN

Service de diabétologie

##### Pr Philippe TOURAINÉ

Service d'endocrinologie et médecine de la reproduction

##### Dr Antonio GALLO

Service d'Endocrinologie, Métabolisme et Prévention des Maladies Cardiovasculaires

##### Pr Laurence LEENHARDT

Unité fonctionnelle de pathologies thyroïdiennes et tumorales endocrines

##### Pr Zahir AMOÛRA

Service de Médecine Interne

##### Pr Jean-Michel OPPERT

Service de Nutrition

### Groupe Hospitalier Saint-Antoine

##### Pr Ariel COHEN

Service de cardiologie

##### Pr Sophie CHRISTIN-MAITRE

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

## 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.

# La gouvernance

## LE CONSEIL D'ADMINISTRATION (CA)

Composé de 16 membres, 6 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.

Présidente du conseil d'administration **Catherine BOILEAU**, PUPH, CS Génétique, Hôpital Bichat (remplacée par **Anne-Marie ARMANTERAS** le 20 juin 2024).

### 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 santé 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 INRAE

**Jessica LEYGUES**, CEO MEDICEN, Paris Région  
(remplacée par Julien ETTERSBERGER  
en juin 2024)

### 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 FÈVE**, Directeur de l'unité de recherche 938

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

## LE CONSEIL DE L'IHU

Le conseil de l'IHU est présidé par le directeur général de l'IHU et composé du secrétaire général, du doyen de la faculté de santé Sorbonne Université, des directeurs et responsables d'équipes des UMRs impliqués dans l'ICAN, du directeur médical et des chefs de service du DMU ARCHIMEDE.

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.

## LE COMITÉ EXÉCUTIF COMEX

Il est composé du directeur général, du secrétaire général, des responsables des 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, nouveau membre**  
Cardiologie et maladies vasculaires

**Pr Alain COMBES,** Médecine intensive-réanimation

**Dr Laurie DUFOUR, nouveau membre**  
Cardiologie et maladies vasculaires

**Pr Bruno FÈVE,**  
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



“L'IHU ICAN permet non seulement de promouvoir les interactions transdisciplinaires au sein de notre communauté, mais aussi de soutenir directement la recherche par l'aide active au montage de projets, et l'accès aux plateaux techniques et plateformes scientifiques qui servent de bases à nos collaborations industrielles et académiques.”

### **Pr Philippe CHARRON**

Cardiologie et maladies vasculaires  
Coordinateur du Centre  
de référence pour les maladies  
cardiaques héréditaires ou rares

**Wilfried Le GOFF,**

Chef de l'équipe métabolisme lipidique systémique  
et cellulaire dans les maladies cardiométaboliques

**Pr Irène NETCHINE,**

Physiologie - Explorations fonctionnelles  
pédiatriques

**Pr Vlad RATZIU,** Gastro-entérologie et hépatologie

**Pr Alban REDHEUIL,** Imagerie cardiovasculaire

## 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. En 2023, le conseil scientifique a été en partie renouvelé.

Le Pr Roden et le Pr Hoyles ont été remplacés par le Pr Michel Komajda et le Pr David Savage.



**Pr André CARPENTIER**

Le Pr Carpentier est titulaire de la Chaire de recherche du Canada en imagerie moléculaire du diabète, professeur et endocrinologue-lipidologue au Département de médecine de la Faculté de médecine et des sciences de la santé de l'Université de Sherbrooke. Il est directeur scientifique du Centre de recherche du CHUS depuis décembre 2020. Il a été directeur du réseau de recherche sur la santé cardiométabolique, le diabète et l'obésité du Québec (Réseau CMDO de 2012 à 2021).

De 2012 à 2021, il est le co-responsable scientifique de Diabète Action Canada. Ses recherches portent notamment sur :

- 1 le rôle du métabolisme postprandial des acides gras dans le développement du diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires ;
- 2 l'étude du métabolisme du tissu adipeux brun chez les humains ;
- 3 les mécanismes antidiabétiques de la chirurgie bariatrique.



Depuis 2007, le Pr Carpentier a publié plus de 180 articles évalués par des pairs. Il a reçu de nombreux prix, notamment le Prix du jeune chercheur en diabète 2011 de la Société canadienne d'endocrinologie et de métabolisme, le Prix du jeune chercheur de l'ACD et de l'IRSC en 2012 et le Prix du médecin-chercheur de la Conférence canadienne sur les lipoprotéines en 2014. Il a été élu membre de l'Académie canadienne des sciences de la santé (FCAHS, 2015).



**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.**

Arnold Von Eckardstein a étudié la médecine à Giessen et à Kiel, puis s'est spécialisé en médecine de laboratoire et en chimie clinique à Francfort et à Münster (Allemagne). Depuis 2001, il est professeur à la faculté de médecine de l'université de Zurich et directeur de l'Institut de chimie clinique de l'hôpital universitaire de Zurich. Ses principales recherches portent sur les facteurs de risque et les biomarqueurs des maladies cardiovasculaires et métaboliques, ainsi que sur la structure, la fonction et le métabolisme des lipoprotéines de haute densité (HDL) et des sphingolipides. Il a publié plus de 450 articles originaux et de synthèse dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture (Scopus h-index : 91).

Arnold von Eckardstein est actuellement rédacteur en chef d'*Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, de *BBA Molecular and Cell Biology of Lipids*, de *Cardiovascular Research* et de *European Heart Journal*.

Auparavant, il a été président du Club européen des lipoprotéines, des sociétés suisse et allemande d'athérosclérose et de la Société suisse de chimie clinique, ainsi que secrétaire de la Société européenne d'athérosclérose.



**Pr Michel KOMAJDA**  
**Nouveau membre**

**Michel KOMAJDA a été professeur de cardiologie à l'Université Paris Sorbonne de 1990 à 2017 et y est actuellement professeur émérite.** Il a été chef du service de cardiologie de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière (Paris) et de la division cardio-métabolique (2006-2014).

Membre de l'Académie Nationale de Médecine depuis 2012, il y préside le comité cardiovasculaire et est président du conseil d'administration de la Fondation Cœur et Recherche, une institution caritative collectant des fonds pour la recherche cardiovasculaire depuis 2014.

Les principaux domaines d'intérêt du Pr Michel Komajda sont la pharmacologie de l'insuffisance cardiaque, les neuro-hormones dans l'insuffisance



“ L'ICAN est un centre d'excellence ambitieux et tourné vers l'avenir, d'envergure internationale, à la pointe de la recherche cardiometabolique. Ce domaine est très pertinent compte tenu de l'essor actuel autour de l'obésité, du diabète et des maladies cardiovasculaires. L'ICAN a une approche unique en mettant l'accent sur la communication entre les organes. Le Conseil scientifique a particulièrement apprécié la profondeur et l'étendue de la recherche de l'ICAN, qui s'appuie sur des plateformes de technologies avancées pour collecter et utiliser une multitude de données, en reliant la recherche fondamentale et clinique afin d'optimiser l'application des résultats. Les scientifiques en début et en milieu de carrière qui ont participé à la réunion ont souligné l'avenir prometteur de la mission de l'ICAN.”

**Pr Karine SIPIDO** Présidente du Conseil scientifique

cardiaque, la génétique de la cardiomyopathie dilatée et hypertrophique. Il a été président de la Société européenne de cardiologie de 2010 à 2012. Il a également été coprésident du programme «Euro Heart Failure Survey I» et membre du comité exécutif du programme «Euro Heart Failure Survey II». Il a aussi été président de la Société française de cardiologie en 2002 et 2003.

Il est membre des comités de rédaction de l'*European Heart Journal*, de l'*European Journal of Heart Failure* et de *Circulation*.

Michel Komajda est l'auteur de plus de 500 articles évalués par des pairs, principalement dans le domaine de l'insuffisance cardiaque. Il a collaboré à plusieurs comités directeurs, comités exécutifs, comités d'adjudication ou DSMB d'essais internationaux sur l'insuffisance cardiaque et les maladies cardiovasculaires (CARMEN, COMET, I-PRESERVE, HEAL, RECORD, CORONA, SHIFT, PARADIGM HF, PARAGON, PARALLEL, RELAX AHF 2, PARADISE, COLCOT).



**Pr David SAVAGE**  
**Nouveau membre**

**Le professeur David SAVAGE est un clinicien scientifique basé à l'université de Cambridge.** Il dirige le service clinique national pour les patients atteints de lipodystrophie et d'autres syndromes associés à une résistance sévère à l'insuline. Ses recherches sont axées sur la compréhension des liens entre le dysfonctionnement du tissu adipeux et les maladies métaboliques. Il est une autorité mondiale en matière de syndromes lipodystrophiques et a contribué à l'identification de plusieurs formes monogéniques de lipodystrophie humaine. Son groupe utilise ensuite des approches cellulaires, des modèles de souris ainsi que des approches physiologiques humaines détaillées pour comprendre les liens entre les variantes génétiques et les maladies métaboliques humaines.





**Pr Karin SIPIDO**

**Présidente du SAB, Professeur de médecine et responsable de la cardiologie expérimentale, Université de Louvain, Belgique.** Ses recherches portent sur les troubles du rythme et l'insuffisance cardiaque, en identifiant les mécanismes cellulaires et moléculaires, dans une perspective translationnelle. Son expertise porte sur l'électrophysiologie cellulaire et l'imagerie calcique de cellules et de tissus isolés, en utilisant des myocytes et des fibroblastes cardiaques vivants, isolés à partir de modèles animaux et de cœurs humains.

Les études fonctionnelles s'appuient sur des études moléculaires de l'expression et de la régulation des gènes. Elle est membre élu de l'Academia Europaea et membre élu de la Société européenne de cardiologie, de l'American Heart Association et de l'International Society for Heart Research.

Elle s'intéresse activement à la politique de la recherche et a occupé divers postes à la KU Leuven, aux niveaux européen et international. Elle a été membre du conseil d'administration de la Société européenne de cardiologie et a dirigé le Conseil des sciences cardiovasculaires fondamentales. Elle a été membre fondateur et présidente de l'Alliance biomédicale en Europe.

De 2015 à 2020, elle a présidé le groupe scientifique pour la santé (SPH) de la Commission européenne, un groupe d'experts à vocation scientifique fondé sur les dispositions d'Horizon 2020. Elle est membre du conseil scientifique d'ORE, la plateforme de recherche ouverte de la Commission européenne.



**Pr Rozemarijn VLIEGENTHART**

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

Ses intérêts cliniques et de recherche se concentrent sur la détection précoce des maladies cardiothoraciques, en particulier l'imagerie des maladies cardiovasculaires, du cancer du poumon et de la BPCO.

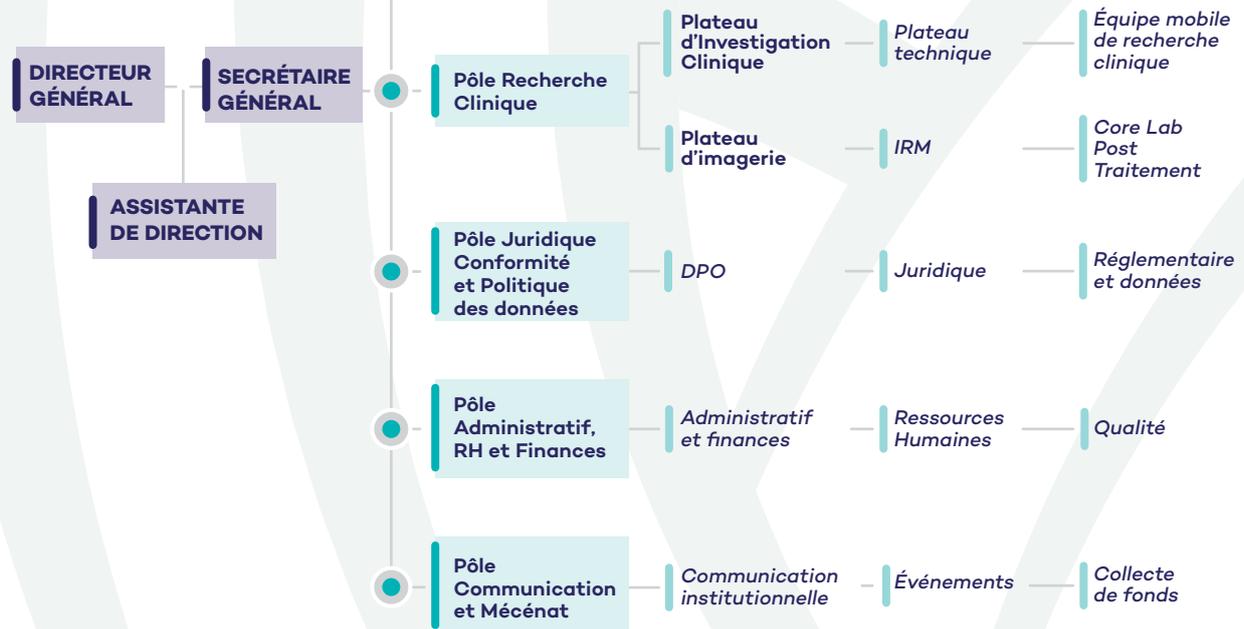
Elle s'intéresse à l'IA et participe au Data Science Center in Health (DASH) de l'UMCG en tant qu'experte en données de cohortes. Elle est PI de ImaLife, CONCRETE, NELSON-POP et B3Care. Elle est (co-) auteur de 305 articles (indice H 50) et est rédactrice en chef adjointe de Radiology. Elle a été invitée à donner des conférences lors de nombreux congrès internationaux, notamment RSNA, SCCT et ECR. Elle est l'actuelle présidente de l'ESCR (Société européenne de radiologie cardiovasculaire).

## 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 BARRITAUULT**, 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 Recherche Clinique
- Ludovic LE CHAT**  
pôle Plateformes et Business Développement
- Stéphanie LAPOUS**  
pôle Administratif, RH et Finances
- Francine TROCMÉ**  
pôle Communication et Mécénat



# FAITS MARQUANTS

---



## Colloque mégadonnées et IA

**Le vendredi 10 février 2023, l'IHU ICAN a coorganisé avec le Conseil d'Etat, la CNIL et l'Alliance IHU France un colloque d'envergure sur l'utilisation des données et de l'intelligence artificielle (IA) dans le secteur de la santé.**

**D**isponible également en visioconférence, ce colloque a réuni plus de 600 participants en distanciel et une centaine en présentiel dont 10 médias de la presse nationale généraliste et de la presse spécialisée en santé et en numérique, venus assister aux débats animés par des intervenants spécialistes du sujet.

**La journée a été ouverte par Didier-Roland Tabuteau** (Vice-Président du Conseil d'État), **Marie-Laure Denis** (Présidente de la CNIL) et le **Pr Stéphane Hatem** (Directeur Général de l'IHU ICAN) et s'est déroulée autour de 3 tables rondes. Celles-ci ont permis de débattre sur les problématiques de l'usage de l'IA en recherche et dans la pratique médicale, le cadre réglementaire des données de santé et l'écosystème économique de ces données en France.

**Renaud Vedel** (Directeur de cabinet de **Jean-Noël Barrot**, Ministre délégué chargé de la Transition

numérique et des télécommunications) et **Thierry Tuot** (Président-adjoint de la section de l'intérieur du Conseil d'État) ont conclu ces débats riches en propositions.

Les travaux initiés lors de ce colloque ont pour vocation de se poursuivre au sein de l'Alliance IHU France afin de construire un nouveau modèle d'utilisation des données de santé en recherche en France. L'objectif pour l'Alliance IHU France est de créer, en collaboration avec la CNIL et avec les soutiens du Conseil d'État et du gouvernement, un nouvel espace expérimental afin de trouver des solutions aux différentes problématiques économiques, sociales et médicales que soulèvent la manipulation de l'intelligence artificielle et l'exploitation des données en recherche au sein du secteur de la santé. Le tout, réalisé en totale transparence avec le public, les patients et la presse.

POUR REVIVRE CE COLLOQUE  
RDV SUR LE SITE DE L'IHU ICAN





## Signature d'un MOU avec SEHA

L'IHU ICAN a signé un protocole d'accord (*Memorandum of Understanding*) avec SEHA (*Abu Dhabi Health Services*) afin de contribuer à la lutte contre les maladies cardiométaboliques aux Emirats arabes unis.

Les maladies cardiométaboliques, en constante augmentation ces dernières décennies, sont la première cause de mortalité dans le monde et un problème majeur de santé publique aux Émirats arabes unis. Conscients de ce problème, SEHA et l'IHU ICAN ont signé un protocole d'accord le 6 novembre 2023 pour développer des outils innovants basés sur l'intelligence artificielle afin de lutter contre ces maladies.

Cette collaboration stratégique entre la France et les Émirats arabes unis met l'accent sur deux projets clés : **une déclinaison locale du projet européen MAESTRIA coordonné par le Pr Stéphane Hatem** pour la détection précoce de la fibrillation auriculaire, une cause majeure de décès et d'invalidité, et **une étude approfondie de la stéatose hépatique, en pleine expansion**, qui touche un quart de la population mondiale et devrait affecter 30,2% des Émiratis d'ici 2030. La collaboration vise à améliorer la prévention, le diagnostic et les soins médicaux, à stimuler un écosystème de haute technologie médicale centré sur le patient, et à encourager la production locale de produits pharmaceutiques et médicaux.



Elle cherche également à intégrer les Émirats arabes unis dans des projets européens d'envergure, favorisant ainsi des échanges et des avancées dans le domaine des maladies cardiométaboliques.

**Stéphane Hatem**  
Directeur Général de l'IHU ICAN



*« Pour améliorer la prévention, le diagnostic, les traitements et bénéficier à un plus grand nombre de personnes, la coopération internationale en matière de développement de la recherche est indispensable. Étant donné la prévalence des maladies cardiométaboliques, les Émirats arabes unis accordent de l'importance au développement d'une médecine personnalisée de pointe s'appuyant sur les technologies numériques et l'expertise accumulée par les équipes de l'IHU ICAN dans ce domaine. Il était donc naturel que SEHA et l'IHU ICAN se rapprochent dans l'objectif de construire ensemble des projets de recherche innovants contre les maladies cardiométaboliques et permettre à de plus larges populations de bénéficier des recherches de pointe engagées depuis plusieurs années en France et en Europe. »*



**Antonio GALLO MD, PhD**  
MCU, Unité lipidologie  
et prévention  
cardiovasculaire



*“ Pour l’IHU ICAN, MEDITWIN est un projet ambitieux qui intègre divers facteurs tels que le traitement médicamenteux, l’environnement de vie et les risques cardiovasculaires. L’objectif est d’améliorer la gestion clinique en personnalisant les soins et en anticipant les évolutions de santé grâce aux avancées des jumeaux numériques. ”*

## Excellence scientifique et technologique française au service du soin



**L**e 11 décembre 2023, le consortium MEDITWIN a été lancé en présence du **Président de la République**.

Ce projet réunit 7 Instituts Hospitalo-Universitaires, le CHU de Nantes, l’Inria, des startups et Dassault Systèmes. MEDITWIN vise à développer des jumeaux numériques pour améliorer les soins médicaux, avec des applications en neurologie, cardiologie

et oncologie. Les jumeaux numériques développés dans le cadre du projet permettront de simuler des scénarios médicaux pour les patients, avec 7 nouveaux produits de santé virtuels commercialisés sur une plateforme cloud industrielle. Le projet s’étendra sur 5 ans, de 2024 à 2029, avec un soutien financier de l’État dans le cadre de France 2030.

## Renouvellement du label IBiSA pour la plateforme OMICS



**L**a métabolomique et la lipidomique sont des disciplines qui permettent de découvrir des biomarqueurs précieux et des cibles thérapeutiques potentielles, comme dans l’athérosclérose où le profil lipidique du sérum est lié au risque de progression. L’IHU ICAN utilise

des technologies avancées telles que la chromatographie et la spectrométrie de masse pour analyser ces signatures moléculaires complexes.

Le renouvellement du label IBiSA, en 2023, pour la plateforme ICAN Omics, avec un financement de 80 000 € pour un nouvel équipement de spectrométrie de masse, souligne son rôle prépondérant dans la recherche biomédicale en France. Cette reconnaissance institutionnelle et financière permettra d’approfondir les recherches et de maintenir la position d’excellence de l’IHU ICAN dans le domaine des Big Data appliquées à la santé.



**Marie LHOMME**  
Responsable de la plateforme  
Omics - lipidomics



*“ Le renouvellement du label IBiSA est crucial pour notre plateforme. Il assure une visibilité nationale de la plateforme, facilite les échanges avec des experts, co-finance le renouvellement technologique et offre des formations clés, notamment sur la gestion des données et l’empreinte carbone. ”*





**Eric THIBAUT**  
Responsable valorisation  
de la recherche



*Le Brevet GEAT est la proposition d'un nouveau Biomarqueur en Imagerie (IRM, Scanner) pour l'évaluation du risque cardiovasculaire et cardiométabolique (diabète). Il représente un signal fort vers des industriels de la Santé de la volonté de l'ICAN de soutenir l'innovation en Santé."*

## L'IHU ICAN enrichit son catalogue de formations (Al-Aïn, Émirats Arabes Unis)

Pour la première fois en 2023, l'IHU ICAN a proposé aux jeunes chercheurs de sa communauté de participer à un camp d'automne organisé, dans le cadre des formations jeunes chercheurs, à Al-Aïn (Emirats Arabes Unis) en partenariat avec l'United Arab Emirates University (UAEU). Dédié à l'alimentation durable et la santé cardiométabolique, ce camp unique est une nouvelle opportunité pour les doctorants et posts-doctorants de la communauté de l'ICAN de découvrir les avancées de la recherche fondamentale et clinique émirienne.



### Au programme :

- De nouvelles perspectives sur la consommation alimentaire durable et la lutte contre l'obésité
- Le développement de l'intelligence artificielle pour combattre les maladies cardiométaboliques
- Des interventions de représentants canadiens et français spécialisés en nutrition
- Des découvertes culturelles enrichissantes

## Brevet - un nouveau biomarqueur de cardiomyopathie : GEAT

En juin 2023, l'équipe du Core Lab de l'IHU ICAN (Pr Alban REDHEUIL et Khaoula BOUAZIZI-VERDIER [Inserm-IHU ICAN]) et le Pr Stéphane HATEM, avec le support du LIB (Laboratoire d'imagerie Biomédicale) accompagné des Drs Nadjia KACHENOURA et Maharajah PONNAIAH (Data Scientist IHU ICAN) ont mis en évidence une corrélation significative entre des patients diabétiques et la quantité de tissu adipeux sur le sillon atrial épicaudial (GEAT Groove Epicardial Adipose Tissue) à partir de l'IRM cardiaque.

Le groove (sillon) est un repère anatomique stable, assurant une constance dans l'échantillonnage et permettant une comparabilité entre les examens et les patients. Le tissu adipeux du groove, exclusivement épicaudial (biomarqueur GEAT), utilisé pour diagnostiquer la prédisposition à la cardiomyopathie, a fait l'objet d'un brevet déposé sous la référence PCT/FR2023/051602 en 2023.

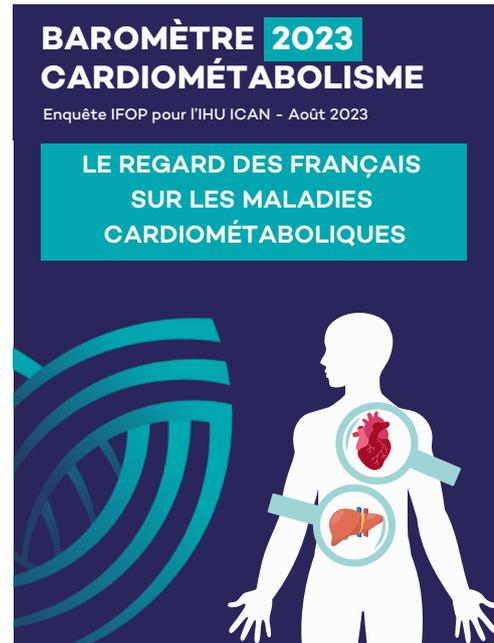
## 1<sup>ère</sup> édition du baromètre sur les maladies cardiométaboliques

**L**es maladies cardiométaboliques (MCM) sont méconnues du grand public en France malgré leur prévalence et leur impact significatif sur la santé.

Selon un baromètre réalisé par l'IHU ICAN en collaboration avec l'IFOP en novembre 2023, **seulement 38 % des Français ont déjà entendu** parler des MCM, et parmi eux, seulement 10 % savent précisément de quoi il s'agit. Cette méconnaissance est inquiétante car ces pathologies sont parmi les principales causes de décès dans le monde, bien que seulement 15 % des sondés les positionnent ainsi, souvent avec la conviction erronée qu'elles sont curables.

L'étude révèle également que **57 % des participants ignorent que les MCM sont des maladies chroniques**, lourdes de conséquences sur la qualité de vie des patients et pouvant entraîner des hospitalisations d'urgence. De plus, moins de la moitié des personnes ayant entendu parler des MCM savent que des affections comme l'obésité (49 %), l'hypercholestérolémie (47%) et le diabète (37%) en font partie. **La maladie du foie gras (MASH) est encore moins reconnue comme une maladie métabolique.**

Face à cette méconnaissance préoccupante, l'IHU ICAN intensifie ses efforts de sensibilisation et d'information. L'objectif est de mieux informer le public sur la gravité et la prévalence des MCM, ainsi que sur l'importance cruciale d'améliorer le diagnostic précoce et la prise en charge de ces maladies. **Ces actions visent à réduire l'impact des MCM en améliorant leur prévention.**



**62%**

des Français n'ont jamais entendu parler des maladies cardiométaboliques (MCM)

**57%**

ne savent pas qu'il s'agit de maladies chroniques et pensent qu'il est possible de guérir d'une MCM

**15%**

les perçoivent comme une des causes principales de décès en France

*A savoir ! Les maladies cardiométaboliques sont la 1<sup>ère</sup> cause de décès chez les femmes et la 2<sup>e</sup> cause de décès en population générale en France. (source CépiDC)*

**40%**

ne craignent pas d'être atteints d'une MCM

# INNOVATION EN **RECHERCHE**

---



## Une stratégie cohorte, au service de la communauté scientifique et médicale

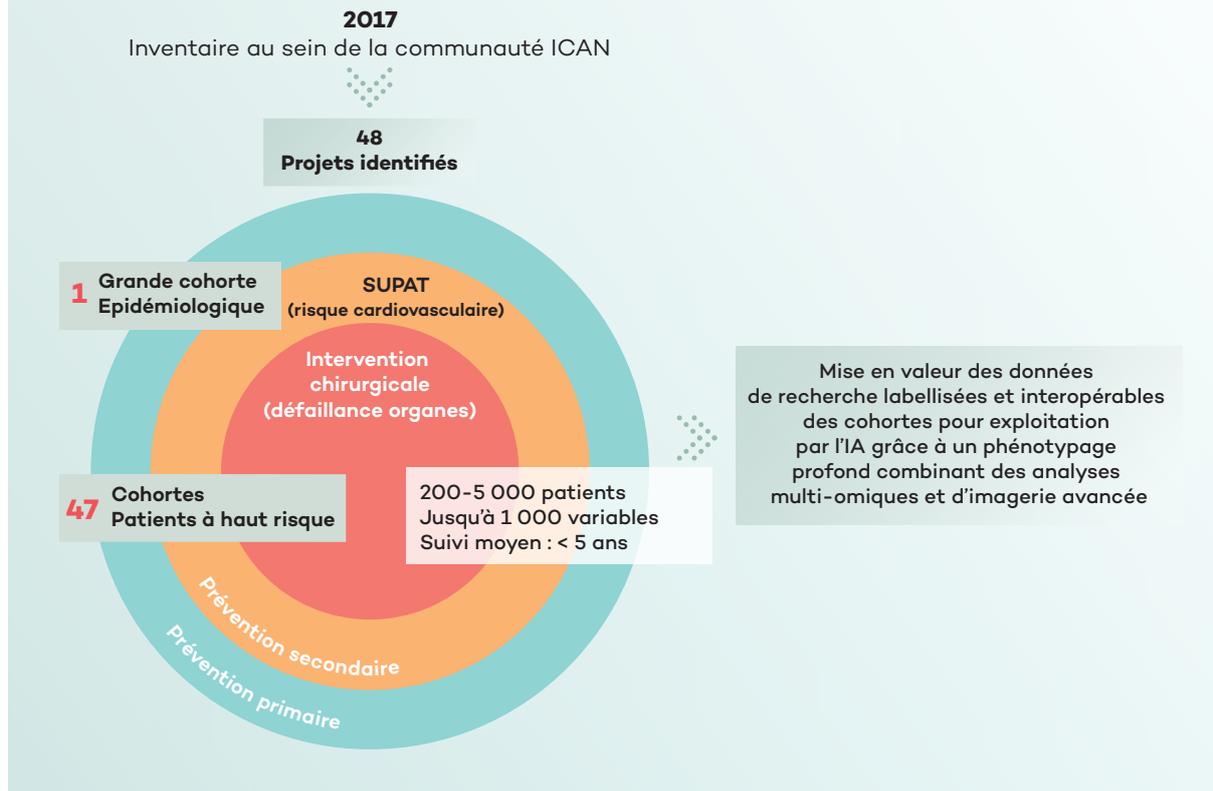
Les maladies cardiométaboliques se caractérisent par une progression lente et asymptomatique, qui prend généralement des décennies avant d'être révélées cliniquement grâce à la combinaison d'outils de diagnostic associant des biomarqueurs sanguins avec de l'imagerie médicale et/ou des électrocardiogrammes. Les patients présentent généralement plusieurs facteurs de risque et, une fois diagnostiqués, la progression peut rester lente en termes de taux d'événements cliniques. Il existe donc un besoin de marqueurs de substitution efficaces pour identifier les populations de patients les plus à risque de développer des formes graves progressant rapidement.

Les cohortes constituent l'un des outils essentiels de recherche pour accélérer l'innovation dans le domaine biomédical grâce à la médecine fondée sur les preuves. À ce titre, **les cohortes sont devenues un pilier majeur de la recherche translationnelle développée au sein de la communauté ICAN pour la compréhension des maladies cardiométaboliques.** Pour être exploitables, ces cohortes doivent répondre à des critères stricts en termes de respect de la réglementation, de qualité des données et des

échantillons biologiques. De nombreuses équipes de l'IHU ont constitué, au fil des années, des collections d'échantillons et des bases de données associées, sans cadre favorisant une réutilisation et une valorisation adéquates. Depuis sa création, **l'ICAN a donc mis en œuvre une politique active de structuration et de consolidation de ces cohortes pour permettre leur utilisation dans des projets de recherche académiques et industriels nationaux et internationaux.** Ce travail est complémentaire à la structuration par les hôpitaux d'Entrepôts de Données de Santé (EDS).

	EDS	Cohortes
Taille	> 100 000	500 - 10 000
Pathologies	Toutes	Focalisées
Origine des données	Soins	Soins + Recherche
Profondeur Phénotypage	Faible	<b>Importante</b>
Qualité des données	+	<b>+++</b>
Valeur innovation	+	<b>+++</b>
Coût/sujet	+	<b>+++</b>

## INVENTAIRE DES COHORTES DE L'IHU ICAN



“ Pour l'IHU ICAN, les cohortes sont au cœur de l'innovation grâce à leurs finalités ciblées combinées à un phénotypage approfondi qui ne peut être réalisé qu'en étudiant des groupes spécifiques de patients avec les derniers outils de recherche « omiques » et d'imagerie disponibles. Les découvertes faites par l'intermédiaire des cohortes peuvent ensuite être testées dans la vie réelle grâce aux entrepôts de données de santé des hôpitaux.”

### Stéphane COMMANS

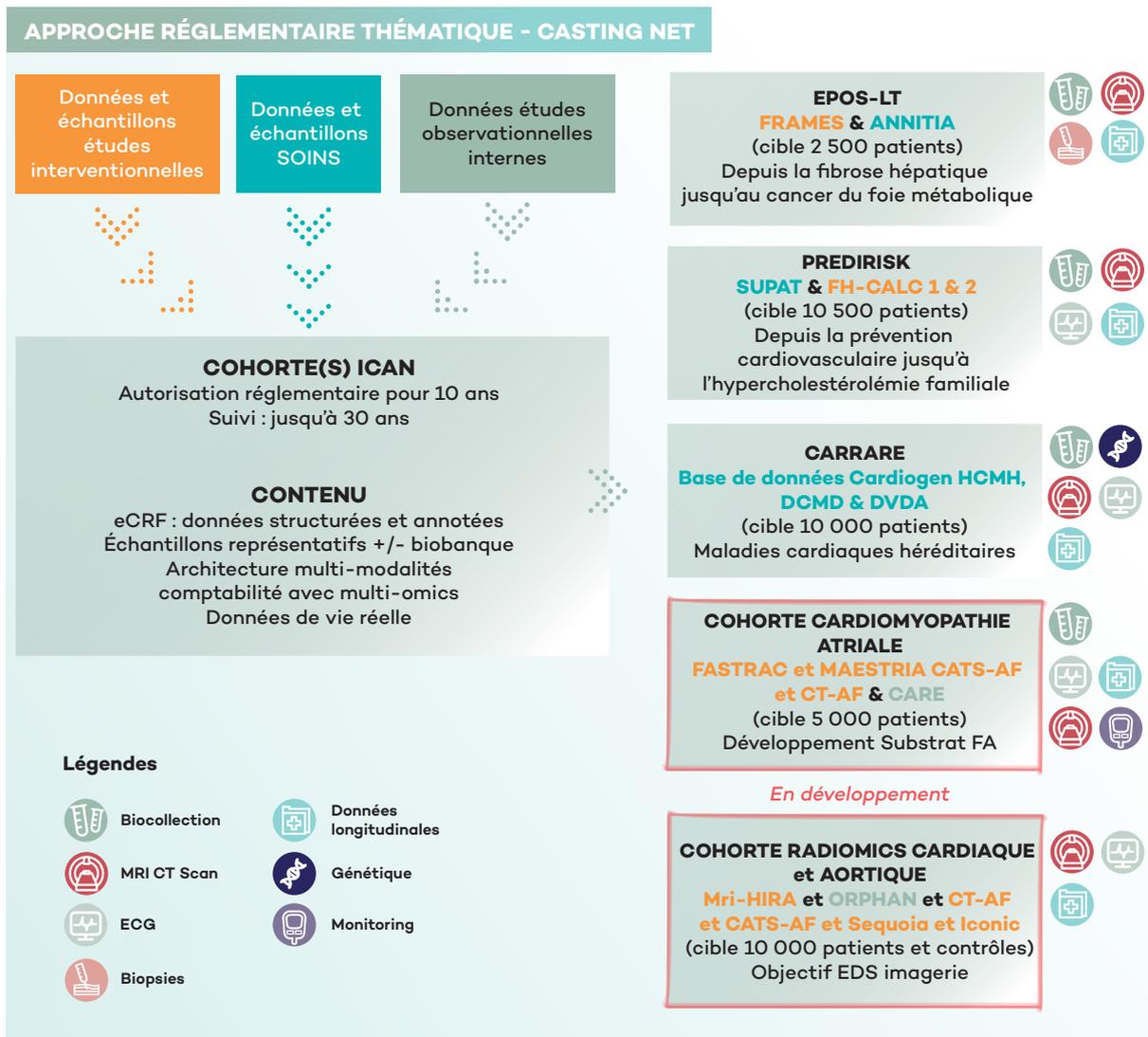
Responsable du pôle Innovation et valorisation de la recherche



Dans un premier temps, en 2014, à la suite de la constitution de la cohorte **METACARDIS**, l'IHU ICAN a développé 4 nouvelles cohortes prospectives spécifiques (**BARICAN**, **FIFA**, **Myocard-ICAN** et **ACS-APPROACH**). En 2017, conscient de la valeur innovante du big data en santé combinée au développement de la technologie des algorithmes décisionnels utilisant l'IA dans la médecine, l'ICAN a lancé un plan cohorte pour identifier, répertorier, structurer et classer les cohortes rétrospectives qui avaient été constituées par les chercheurs de sa communauté.

48 projets cliniques ont ainsi été identifiés :

- une large cohorte épidémiologique du risque cardiovasculaire en clinique de prévention primaire avec une biocollecion existante et des données d'imagerie (scanner ou échographie) avec plus de 7 000 patients présentant des données longitudinales couvrant les 20 dernières années.
- 47 cohortes de groupes à haut risque allant de 200 à 5 000 patients avec un suivi moyen inférieur à 5 ans, la plupart sans collection biologique mais



avec des données d'imagerie liées aux interventions de soins (telles que les ablations de FA, la chirurgie bariatrique, les résections hépatiques ou la transplantation de greffons...) ou des maladies génétiques (lipodystrophies, obésité, cardiomyopathies ou hypercholestérolémie familiale...).

À partir de 2021, l'IHU ICAN a intégré ces projets en :

- **mettant en œuvre une approche à fine maille** (« casting-net ») pour regrouper les données et échantillons issus de projets et études cliniques potentiellement complémentaires sous des cadres réglementaires unificateurs plus larges afin de permettre la récupération de données complexes

et anticiper la recherche translationnelle, le développement de solutions informatiques incluant l'IA, aider au diagnostic et faciliter l'utilisation des données pour des partenariats ultérieurs.

- **créant des pipelines pour la récupération et l'analyse de données complexes** par ses plateformes techniques (ICAN Imaging, ICAN Omics et ICAN I/O) grâce à la priorisation des projets avec des biocollections disponibles pour la découverte de biomarqueurs.
- **élaborant une étude d'imagerie de population significative** (le projet ICONIC) permettant de futures études de validation cas-témoins.

# Les cohortes

Un phénotypage profond et des données précises sur des patients à des stades avancés de leurs pathologies.

POPULATION À RISQUE  
CARDIOMÉTABOLIQUE



Identification par  
la médecine de ville

PATIENTS  
DIAGNOSTIQUÉS



Prise en charge  
hospitalière

**SUPAT-PCV**  
25 000 patients  
(prévention cardiovasculaire)



**Filière nationale CARIOGEN**  
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**  
300 patients  
(fibrillation atriale)



**Cohorte FH-CALC**  
270 patients  
(hypercholestérolémie)



**Cohorte FRAMES**  
600 patients  
(stéatose métabolique)  
Extension Europe  
EpOS/Litmus  
> 10 000 patients



**Cohorte METACARDIS**  
800 patients  
Extension européenne  
> 2 000 patients





**PATIENTS AVEC  
UNE ATTEINTE SÉVÈRE**



**Intervention chirurgicale  
nécessaire**

**Cohorte  
de transplantation  
> 1 000 patients**  
(cœur et foie)



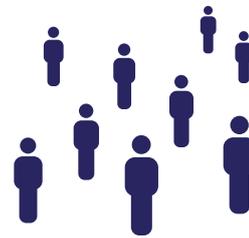
**Cohorte  
DATABRAVE  
200 patients**  
(chirurgie vasculaire)



**Cohorte ATLANTIS  
1 500 patients**  
(Transcatheter Aortic  
Valve Implantation)



**Cohorte LIVERBASE  
2 200 patients**  
(chirurgie du foie)



**Plus de  
42 000 personnes  
inclus dans  
des cohortes,  
registres ou des  
essais cliniques**

**Légendes**



Métabolique



MRI CT Scan



Biocollection



Cardiovasculaire



Ultrasons



Biopsies



Optique



Nutrition



ECG



Monitoring



Données  
longitudinales

## FOCUS

### Cardiomyopathie auriculaire

La fibrillation atriale (FA) est le plus fréquent des troubles du rythme cardiaque. Son incidence et sa prévalence sont en rapide croissance, principalement en rapport avec le vieillissement de la population. En France, environ 750 000 personnes sont victimes de fibrillation atriale. Cette affection entraîne un coût des soins estimé à environ 2,5 milliards d'euros par an.

Le projet MAESTRIA (Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation) est un consortium de 18 partenaires d'Europe, des Etats-Unis et du Canada répondant à un appel à projet H2020 sur le diagnostic numérique qui vise à développer et à valider la première plateforme numérique de diagnostic intégrant de la cardiomyopathie atriale.

#### RÉUNION DU CONSORTIUM MAESTRIA À MADRID

En octobre, la troisième assemblée générale du consortium s'est tenue à Madrid dans les locaux du CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III) avec plus de 60 participants.

#### COUP D'ENVOI DE L'ÉTUDE PROSPECTIVE EUROPÉENNE MAESTRIA-AFNET 10

Le 12 mars 2023, le premier patient a été recruté dans la cohorte MAESTRIA-AFNET 10, pilier central des travaux du consortium MAESTRIA puisque les données de la cohorte participeront au déploiement d'une plateforme de diagnostic numérique. **La cohorte MAESTRIA-AFNET 10 est essentielle pour affiner la stratification du risque chez les patients atteints de FA grâce à des techniques d'imagerie de pointe, des investigations électrophysiologiques et des approches d'intelligence artificielle.** Elle contribuera au développement d'un ensemble d'outils de médecine de précision pour la gestion simultanée de la FA et des accidents vasculaires cérébraux en Europe et au-delà.

MAESTRIA-AFNET 10 est une cohorte observationnelle internationale, multicentrique, non interventionnelle, qui constituera un échantillon représentatif de patients atteints de FA en Europe avec une analyse détaillée des paramètres cliniques pertinents (ECG numérisé, imagerie cardiaque, biomarqueurs sanguins). Les recherches issues de cette cohorte



Réunion du consortium MAESTRIA à Madrid



Réunion du consortium MAESTRIA au CNIC

pourront à terme faire évoluer la pratique clinique du diagnostic de la cardiomyopathie auriculaire et des risques associés. Les ensembles de données seront évalués, y compris, mais sans s’y limiter, en recourant à des algorithmes d’IA pour caractériser des sous-groupes spécifiques de FA ou pour définir de nouveaux prédicteurs de risque.

Fin 2023, 93 patients étaient déjà inclus en Allemagne et des sites se préparaient à démarrer les inclusions en Espagne, en France (2 sites : hôpital de la Pitié-Salpêtrière et hôpital Saint-Antoine) et aux Pays-Bas. Les données des ECG et d’imagerie sont transférées dans un datahub créé pour MAESTRIA afin qu’elles puissent être analysées par différents Core Labs experts.



**Louise MEYFROIT**  
Chargée d'affaires  
scientifiques - IMAGERIE



*Les équipes d’ICAN ont un rôle central dans le projet MAESTRIA et interviennent à divers degrés sur l’ensemble des lots de travail, notamment sur la thématique transversale des données (transfert, utilisation et réutilisation, réglementaire, gouvernance, qualité) mais aussi sur la conception de la plateforme numérique, le design d’algorithmes d’intérêt, le suivi des études cliniques, la coordination scientifique et organisationnelle. La cohorte MAESTRIA-AFNET 10 concentre plusieurs questions sur les données. Car en associant des données d’imagerie aux données physiologiques (omics, cliniques...) des patients de cette cohorte, la plateforme numérique issue du projet sera capable d’identifier de nouvelles cibles thérapeutiques afin d’améliorer la précision du diagnostic dans la cardiomyopathie atriale.”*

**CETTE COHORTE PROSPECTIVE, SOUS LA PROMOTION D’AFNET, EST DESTINÉE À RECRUTER**

**200 patients atteints de FA paroxystique**

**200 patients atteints de FA persistante**

**200 patients avec FA permanente**

## FOCUS

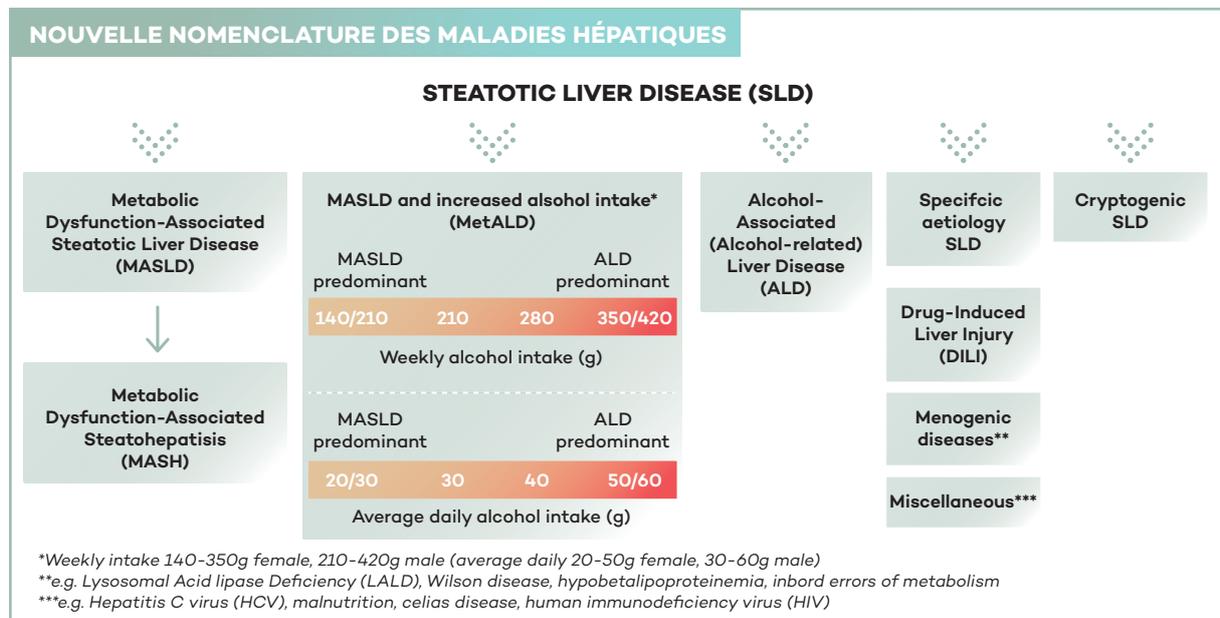
# Dysfonctionnement métabolique associé à la stéatose

La NAFLD (maladie du foie gras non alcoolique) est actuellement évaluée par biopsie hépatique, une procédure invasive, coûteuse et risquée, qui ne peut pas prédire le taux individuel de progression de la maladie. Le manque de biomarqueurs non invasifs a entravé les soins aux patients et le développement de médicaments en compliquant la conduite des essais cliniques. Grâce à l'une des plus anciennes et des plus grandes cohortes monocentriques européennes de NAFLD, l'IHU ICAN joue un rôle clé dans le développement, la validation et la qualification de nouveaux biomarqueurs non invasifs grâce à de multiples partenariats public-privé internationaux (FLIP, EpOS, LITMUS) qui ont le potentiel de clarifier la validité de ces nouveaux biomarqueurs pour la NAFLD, en soutenant le développement de médicaments et le ciblage des soins médicaux et des ressources de santé limitées sur ceux qui en ont le plus besoin.

### CONSENSUS DELPHI CHANGEMENT DE NOMENCLATURE

Les principales limites des dénominations NAFLD et NASH sont le recours à des termes confondants d'exclusion et l'utilisation d'un langage potentielle-

ment stigmatisant. Un processus Delphi modifié a été dirigé par trois grandes associations internationales. Un comité indépendant d'experts externes au processus de nomenclature a formulé la recommandation finale sur l'acronyme et ses critères de diagnostic. Au total, 236 panélistes de 56 pays ont participé à 4 enquêtes en ligne et 2 réunions hybrides. 74 % des personnes interrogées estiment que la nomenclature actuelle est suffisamment imparfaite pour envisager un changement de nom. Les termes «non alcoolisé» et «gras» ont été jugés stigmatisants respectivement par 61 % et 66 % des personnes interrogées. **La maladie hépatique stéatosique a été choisie comme terme général pour englober les diverses étiologies de la stéatose.** Le terme stéato-hépatite a été considéré comme un concept physiopathologique important qui devrait être conservé. **Le nom choisi pour remplacer la NAFLD était maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD).** Il y a eu un consensus pour modifier la définition afin d'inclure la présence d'au moins 1 des 5 facteurs de risque cardiométaboliques. Ceux qui ne présentaient aucun paramètre métabolique et aucune cause connue étaient considérés comme atteints d'une maladie hépatique



stéatosique cryptogénique. Une nouvelle catégorie, en dehors de la maladie hépatique stéatosique pure associée à un dysfonctionnement métabolique, appelée maladie hépatique métabolique et liée/ associée à l'alcool (MetALD), a été sélectionnée pour décrire les personnes atteintes d'une maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement

métabolique, qui consomment de plus grandes quantités d'alcool par semaine (140 à 350 g/semaine et 210 à 420 g/semaine pour les femmes et les hommes, respectivement). **La nouvelle nomenclature et les nouveaux critères de diagnostic non stigmatisants, peuvent améliorer la sensibilisation et l'identification des patients.**

L'ANNÉE 2023 A ÉTÉ PARTICULIÈREMENT RICHE AVEC L'OBTENTION DE 4 NOUVEAUX PROJETS EUROPÉENS AUXQUELS PARTICIPENT LE Pr VLAD RATZIU ET LE Dr RALUCA PAIS DE L'IHU ICAN



#### EDC-MAFLD

**qui se concentrera sur l'étude de l'impact de l'exposition environnementale aux perturbateurs endocriniens sur l'exposome interne** (métabolome, microbiome intestinal, épigénome, protéome, immunome) et le degré de lésions hépatiques dans la MASLD, et plus particulièrement sur les interactions entre l'exposition à chaque perturbateur, le sexe, le génotype, l'alimentation, les facteurs socio-économiques et le mode de vie, *via* les données et les échantillons biologiques disponibles dans la cohorte européenne unique de la NAFLD, issue du projet LITMUS.



#### ARTEMIS

**qui fusionnera des modèles de mécanisme informatique et d'apprentissage automatique pour fournir aux cliniciens des « jumeaux virtuels » via un système d'aide à la décision clinique.**

Ces homologues virtuels promettent une prise en charge personnalisée, allant des stades latents aux complications critiques comme la cirrhose et le cancer du foie, en prédisant la progression de la maladie et les risques cardiovasculaires associés, et en évaluant les différentes stratégies de traitement.



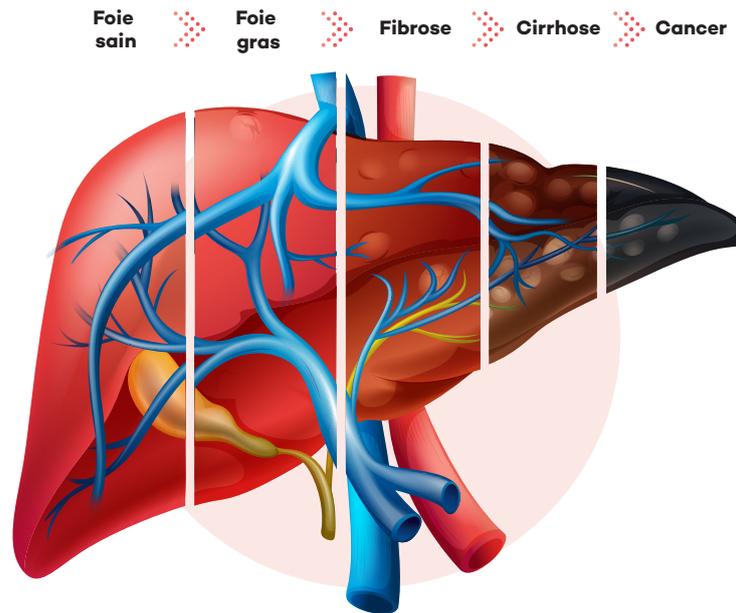
#### LIVERAIM

**qui développera une plateforme de dépistage précoce des maladies du foie** utilisant un panel de biomarqueurs combinés grâce à l'IA, pour un diagnostic précoce et personnalisé de la fibrose. Cette plateforme sera validée dans un essai clinique portant sur 100 000 sujets provenant de 6 pays représentatifs de l'UE. Un grand nombre de biomarqueurs existants seront ainsi testés au préalable pour déterminer la précision de la prédiction de la fibrose à l'aide d'échantillons de plasma provenant de 40 000 sujets issus de précédentes cohortes dont LITMUS.



#### GRIPonMASH

**qui développera une plateforme durable et évolutive** pour la détection précoce de développer ou déjà diagnostiqués avec une MASLD par des médecins de ville. Cette plateforme, mise en œuvre dans 12 centres d'excellence européens, facilitera une meilleure stratification des patients grâce à des outils d'aide à la décision basés sur l'IA utilisant à la fois des biomarqueurs existants et nouveaux. De plus, elle offrira des conseils personnalisés sur le mode de vie en examinant les facteurs de style de vie fondés sur des données probantes et l'impact des recommandations nutritionnelles.



L'année 2023 a également été marquée par l'**obtention d'un financement France 2030 «Data challenges en santé» de Bpifrance**. Mené par le Pr Vlad Ratziu, le **projet ANNITIA** vise à stratifier le risque de progression de la NAFLD en modélisant l'évolution longitudinale simultanée de tests non invasifs à l'aide d'un jumeau numérique.

Pour cela, l'équipe de recherche va évaluer la trajectoire des changements longitudinaux de 3 tests non invasifs (rigidité du foie par VCTE- Fibroscan, Fibro-Test/FibroSure et FIB4) au cours du suivi à long terme de plus de 2500 patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et à déduire les seuils de changements associés à la progression ou à la régression de la maladie. L'hypothèse principale est que les changements dans les valeurs de ces tests sont indicatifs de la progression de la fibrose hépatique et peuvent donc être utilisés pour décrire l'histoire naturelle de la maladie et pour surveiller les évolutions de la fibrose chez les patients traités et non traités.

Ces résultats amélioreront considérablement notre compréhension de la manière dont les maladies fibrotiques hépatiques peuvent être surveillées à l'aide de tests non invasifs au cours du suivi clinique et des limites de l'utilisation des tests non invasifs

actuels dans la pratique clinique. Cela facilitera la prise en charge des patients dans la pratique clinique et simplifiera la conduite des futurs essais thérapeutiques.

“ L'IHU ICAN joue un rôle clef dans les projets de recherche sur la stéatose métabolique et stéatohépatite métabolique, en combinant différentes cohortes permettant l'émergence de projet de recherche innovants tels que ANNITIA. Grâce à l'analyse des données de plus de 2 000 patients par intelligence artificielle, le Data Challenge ANNITIA permettra d'explorer s'il est possible de prédire chez un individu donné l'évolution de la maladie hépatique et la survenue des formes graves à partir des mesures consécutives des tests non invasifs.”

**Leila KARA**

Chargée d'affaires scientifiques -  
Hépatologie



RÉSULTATS DU PROJET LITMUS

Au cours des sept dernières années, LITMUS a rempli avec succès sa mission consistant à développer, valider et faire progresser de manière robuste vers la qualification réglementaire des biomarqueurs non invasifs qui répondent aux contextes d'utilisation de Biomarqueurs de Diagnostic et d'Enrichissement du Diagnostic. Cela a abouti à l'acceptation de deux lettres d'intention par les agences du médicament aux États-Unis et en Europe, et la soumission d'un plan de qualification détaillé pour «l'enrichissement du diagnostic» à la *food and drug administration* (FDA).

Parmi les autres réalisations du consortium LITMUS auxquelles ICAN a largement contribué, figurent :

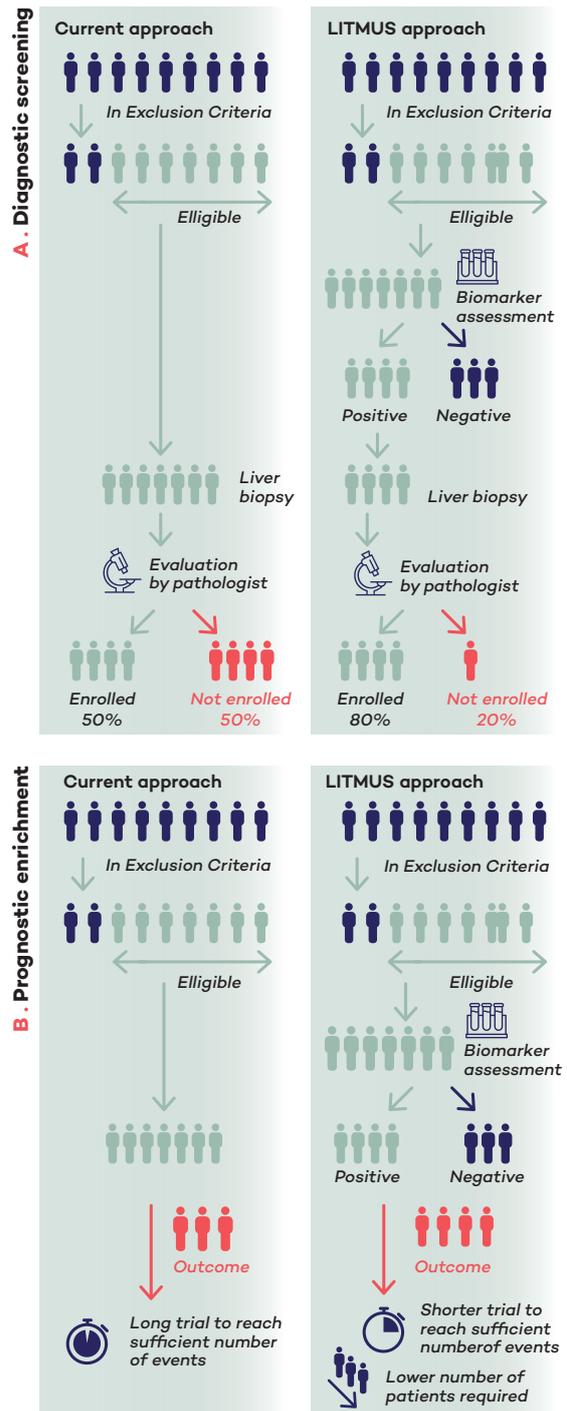
1 Une extension du «Registre européen SLD» (anciennement «Registre européen NAFLD») pour devenir la plus grande cohorte internationale de patients atteints de MASLD histologiquement caractérisée avec un suivi longitudinal comprenant des données cliniques sur plus de 10 000 cas et une collection centralisée d'échantillons de sérum/plasma.

2 La génération d'importants ensembles de données «multi-omiques» sur ces mêmes patients (génétiques, transcriptomiques, protéomiques, métagénomiques et métabolomiques) qui caractérisent l'ensemble du spectre physiopathologique du MASLD, pour découvrir de nouveaux biomarqueurs circulants. Couplés aux riches données phénotypiques cliniques transversales et longitudinales générées au sein de la cohorte, ils constituent une ressource unique pour soutenir l'innovation dans le domaine des biomarqueurs.

3 L'évaluation des performances diagnostiques de plusieurs candidats biomarqueurs dans plus de 2 500 cas MASLD caractérisés histologiquement pour définir les biomarqueurs diagnostiques les plus précis et les plus faciles à utiliser.

4 La réalisation d'une étude d'imagerie prospective pour évaluer les performances d'une gamme de biomarqueurs basés sur les ultrasons (Fibroscan VCTE, CAP) ou l'IRM (MRI-PDFF, MRE, cT1, etc) dans des centres à travers l'Europe.

NOUVEAUX USAGES DE BIOMARQUEURS NON INVASIFS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES PHARMA DANS LA MALADIE MÉTABOLIQUE DU FOIE



Daniel Guldager Kring Rasmussen, Quentin M. Anstee, Richard Torstenson, Bruno Golding, Scott D. Patterson, Clifford Brass, Paresh thakkern Stephen Harrison, Andrew N. Bilin, Detlef Schuppan, Jean-François dufour, Annel Anderson, Ioan Wigley, Elizabeth Shumbayawonda, Andrea Dennis, Corinna Schaeich, Vlad Ratziu, Carla Yunis, Patrick Bossuyt, Morten Asser Karsdal

# FOCUS

## Maladies rares et génomiques

Les cardiomyopathies recouvrent l'ensemble des maladies du muscle cardiaque. Ces maladies évoluent par stade vers des complications cliniques similaires : l'insuffisance cardiaque ou les troubles du rythme. Pour autant, les causes moléculaires, cellulaires et tissulaires dans lesquelles ces maladies trouvent leur origine sont extrêmement diverses et encore mal connues.

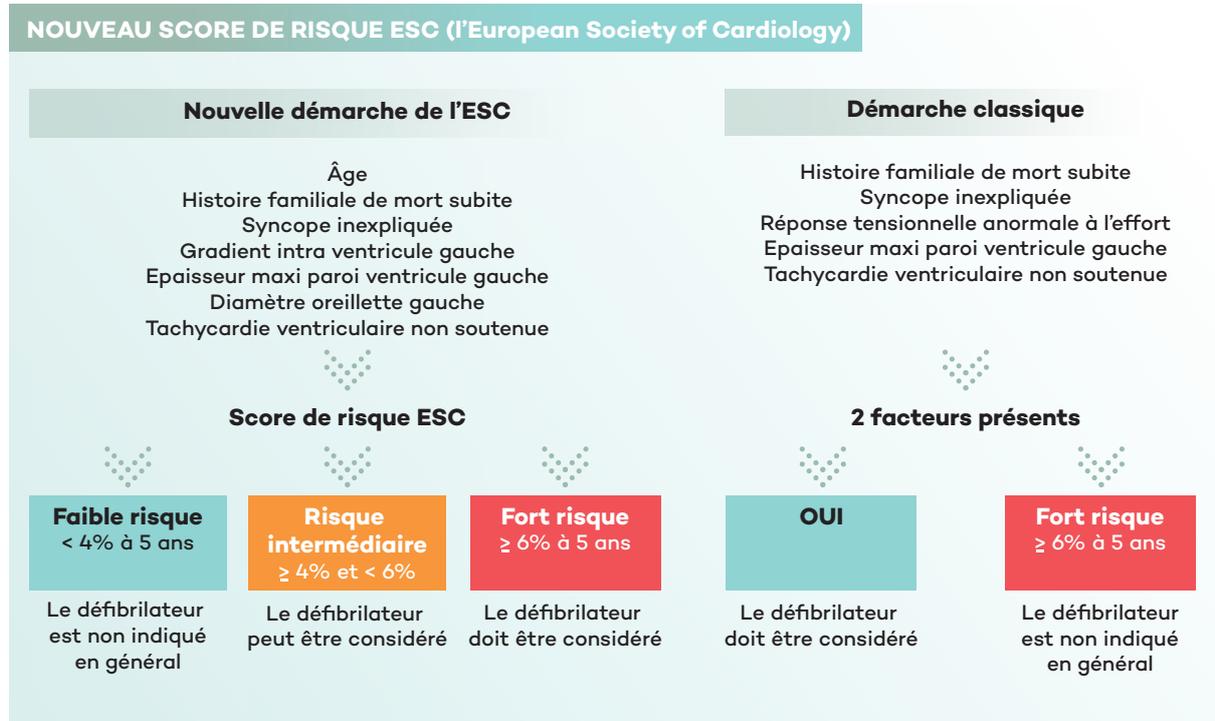
La sous-classe « héréditaire » des cardiomyopathies correspond à des maladies graves, dites « rares » car elles touchent moins d'une personne sur 2000<sup>1</sup>. Elles comprennent notamment les cardiomyopathies dilatées, « CMD », les cardiomyopathies hypertrophiques « CMH », les restrictives, celles dites « ventriculaire droite », « CVDA/DVDA » etc. Certaines restent non classifiées à ce jour.

1. Définition de l'Union Européenne

Du fait de leur rareté, les différents recueils de données cliniques et génétiques réalisés pour ces maladies sont hétérogènes et collectés sur des cohortes de patients souvent distinctes. À l'heure actuelle, les cardiogénétiens des centres de maladies rares se retrouvent encore trop souvent démunis face aux résultats qui leur sont communiqués à la suite des examens génétiques et cardiologiques prescrits dans l'évaluation du bilan de la maladie. L'évolution de la maladie est en réalité éminemment variable et reste difficile à prévoir. Ceci est particulièrement illustré chez les apparentés des patients qui, avec une mutation génétique pourtant similaire, ont parfois un tableau clinique et/ou une évolution complètement différents.

### Cardi-HACK

À l'occasion de l'obtention d'un financement France 2030 « Data challenges en santé » de Bpifrance, l'IHU ICAN développera un projet de recherche autour de la **cardiomyopathie hypertrophique (CHM), une de ces maladies héréditaires rares.**





Mené par le Pr Philippe Charron, **le projet Cardl-HACK vise à établir pour chaque patient, un score de risque polygénique (SRP)**, c'est-à-dire une combinaison de variants génétiques fréquents et à risque, et l'intégrer aux données cardiologiques afin de mieux identifier les patients qui vont bénéficier d'une prise en charge thérapeutique pro-active, notamment via l'implantation d'un dispositif médical (défibrillateur automatique endocavitaire ou sous-cutané, par exemple).

**L'objectif général de ce projet est de combiner des données génétiques et cliniques** détaillées de plus de 500 patients souffrant de cardiomyopathies hypertrophiques (CMH), et **d'appliquer l'Intelligence Artificielle (IA) pour progresser vers une médecine de précision** à travers l'identification de nouveaux scores biocliniques capables de mieux prédire le pronostic de ces pathologies.

L'Intelligence Artificielle (IA) fournira une nouvelle stratification du risque avec une application translationnelle directe visant à guider la prise de décision thérapeutique. En effet, nous souhaitons qu'elle permette au clinicien de connaître le risque auquel son patient est exposé afin d'adapter la prise de décision et la fréquence de son suivi.

#### DCM-NEXT

**La cardiomyopathie dilatée (DCM) constitue l'une des principales causes d'insuffisance cardiaque à fonction systolique abaissée et une des causes importantes de mort subite d'origine cardiaque.** Elle touche souvent les jeunes adultes, avec une prévalence pouvant atteindre 1 individu sur 2500. Actuellement, le traitement médical est important mais n'agit pas sur la cause de la maladie et la seule option

curative est une transplantation cardiaque au stade terminal de la DCM. Le projet du consortium européen DCM-NEXT, financé par l'UE, comblera les lacunes dans la compréhension de l'architecture génétique, de la DCM par l'analyse détaillée et intégrative des variants génétiques rares et des variants fréquents. Ce projet est soutenu par des experts de renommée mondiale dans divers domaines tels que le phénotypage, la cardiogénomique, l'intelligence artificielle, les modèles cellulaires et animaux.

Les principaux objectifs de ce projet sont :

- d'**identifier et valider** de nouvelles cibles impliquées dans la physiopathologie de DCM,
- de **révolutionner** les tests de diagnostic de cette maladie,
- de **mieux prédire** les risques cardiovasculaires liés à la maladie
- de **développer** de nouvelles thérapies pour la DCM.



*Les cardiomyopathies rares et héréditaires sont déroutantes en raison de la grande diversité des impacts qu'elles peuvent avoir sur les patients, y compris au sein d'une même famille. L'avènement du séquençage génétique et la réduction des coûts associés ont considérablement augmenté la quantité de données disponibles pour expliquer ces phénotypes variés, introduisant ainsi une nouvelle source de complexité. L'intelligence artificielle sera d'un grand secours pour interpréter ces données et, in fine, permettre la personnalisation de la prise en charge des patients souffrant de ces pathologies. L'ITHU ICAN a créé une plateforme technologies de pointe : ICAN I/O – data sciences, pour notamment traiter avec précision les données générées par les nouvelles techniques OMICS.”*



**Aurélie FOUCHER**  
Chargée d'affaires scientifiques  
Cardiologie

## COHORTE PREDIRISK



Cohorte de patients



Score calcique



Protéines



Bilan lipidique



ADN

Données générées à partir de la collecte de données de santé et de vos échantillons



Analyse statistique de données, incluant des outils d'intelligence artificielle

### Résultats attendus de cette recherche

- Une meilleure classification des facteurs prédictifs de risque cardiovasculaire et un suivi amélioré de votre maladie
- Amélioration de votre parcours de soin
- Identification de nouvelles cibles thérapeutiques

## FOCUS

### Prévention cardiometabolique

Aujourd'hui la mortalité cardiovasculaire représente encore plus de 30 % de la totalité des décès dans les pays développés et ce malgré l'identification des facteurs de risque et des mécanismes majeurs du métabolisme des lipides impliqués dans la survenue de ces maladies, qui ont permis le développement de nouveaux médicaments tels que les statines et les inhibiteurs de PCSK9, ainsi qu'à l'amélioration des modalités de prise en charge.

**La prévention primaire devient désormais un véritable cheval de bataille, mais actuellement, elle ne repose principalement que sur une évaluation du risque coronaire basé sur le recueil des facteurs de risque traditionnels.** L'association entre certains marqueurs biologiques classiques (bilan lipidique classique, LDL-cholestérol) et le risque de maladie cardiovasculaire est incontestable, mais à ce jour, l'utilisation seule de ces marqueurs en pratique médicale ne permet pas de stratifier finement cette population.

L'avancée des techniques d'imagerie, telles que le scanner thoracique, au niveau des grosses et petites artères permet aujourd'hui une analyse fine non-

invasive de l'atteinte vasculaire chez des patients sans maladie cardiovasculaire avérée. Cependant ces techniques ne sont pas encore intégrées dans les algorithmes décisionnels et leur utilisation en pratique clinique n'est pas systématisée. Ces techniques permettront de détecter les individus avec un risque bas et/ou intermédiaire, ces mêmes sujets étant probablement les premiers bénéficiaires d'une thérapie médicale préventive, ainsi que des sujets à surrisque cardiovasculaire, pouvant bénéficier d'un traitement préventif plus agressif. Par ailleurs, **d'autres découvertes sur le lien entre la santé cardiovasculaire et le microbiote ont vu le jour.** Les régimes riches en fibre, comme l'alimentation méditerranéenne, réduisent le risque de développer de l'athérosclérose, grâce à leur transformation bactérienne en acides gras à chaîne courte, par exemple.

Il est donc nécessaire d'agir sur un risque multifactoriel prenant en considération l'ensemble des facteurs de risque qui vont impacter notre métabolisme. Ces facteurs environnementaux sont

PREDIRISK

L'étude PREDIRISK, portée par le Dr Antonio Gallo, vise à analyser des données et des échantillons recueillis dans le cadre de la prise en charge habituelle d'environ 10 000 patients suivis sur plusieurs années dans l'Unité de Lipidologie et Prévention Cardiovasculaire à l'hôpital Pitié-Salpêtrière par le Dr Philippe Giral, avec l'objectif d'étudier des facteurs prédictifs des maladies cardiovasculaires (MCV), leurs effets à long terme et la survenue de complications liées à ces maladies.

L'objectif de cette recherche est d'établir une cohorte rétrospective et prospective de patients caractérisés par la présence d'un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, afin d'étudier les facteurs prédictifs de la progression des MCV. L'intégration des jeux de données (génétiques, cliniques, biologiques, d'imagerie, métaboliques et lipidiques) grâce à l'intelligence artificielle, permettra de développer de nouveaux algorithmes plus

spécifiques pour prédire la trajectoire de risque des patients et de mieux personnaliser leur prise en charge, notamment chez les sujets les plus susceptibles de développer une MCV.

Le critère d'évaluation est la corrélation entre les facteurs prédictifs identifiés et l'évolution / la sévérité du risque cardiovasculaire et la survenue des événements cardiométaboliques : maladie coronarienne non fatale définie par un syndrome coronarien aigu, revascularisation coronarienne (angioplastie, pontage, stent, etc.), AVC ischémique non fatal, artériopathie des membres inférieurs et diabète.

Les facteurs prédictifs recherchés sont principalement centrés autour de biomarqueurs sanguins (lipidomique, métabolomique et protéomique) ou d'imageries (échodoppler cardiodio-fémoral, IRM, angioscanner coronaire et scanner thoraciques), microbiote intestinal.

notamment liés à l'alimentation (excès de gras, de sucre, de sel, de calories ou insuffisance de fibres, etc), à l'exposition aux xénobiotiques (médicaments, pesticides, additifs alimentaire, etc) et aux polluants. Évaluer les effets de cette multiplicité de facteurs sur notre organisme nécessite donc de faire évoluer nos outils d'évaluation des risques environnementaux et des traces qu'ils laissent sur notre organisme. **La recherche scientifique et biomédicale a fait des avancées significatives dans ce domaine, en permettant l'intégration de ces facteurs de risque à partir des données omiques qui incluent la métagénomique, la métabolomique, la lipidomique, la protéomique** et représentent une empreinte de la relation individuelle génome-exposome<sup>1</sup>.

L'effet du traitement médical du patient devra être pris en compte très attentivement et représente un autre verrou à lever, car ses effets secondaires ne sont pas encore complètement expliqués et ils modifient les marqueurs d'étude. Sans outils de prédiction, il est difficile d'individualiser le suivi des patients et de choisir les traitements les plus appropriés, ainsi que les doses optimales, tout en réduisant les effets secondaires associés aux traitements (statines).

1. Exposome : impact sur un organisme de tous les facteurs environnementaux auxquels il a été exposé au cours de sa vie

L'hypercholestérolémie familiale (HF) est une cause importante de maladie cardiovasculaire prématurée et représente un modèle de progression accélérée de la pathologie. Suivre la trajectoire de ces patients est donc une opportunité d'accéder aux indicateurs de prédiction du risque dans une période restreinte.

Des données récentes ont montré que, même dans le cas de l'hypercholestérolémie familiale, l'utilisation de l'imagerie coronaire non invasive permet de prédire l'incidence des accidents cardiovasculaires chez les sujets asymptomatiques, avec un pouvoir prédictif élevé sur un suivi de moins de 3 ans.

Cependant, ces techniques ne sont pas pleinement intégrées dans les algorithmes de prise

de décision et leur utilisation dans la pratique clinique n'est pas systématisée.

Avec ce cas d'usage des jumeaux virtuels en liaison avec le Pr. Bertrand Cariou du CHU de Nantes et en utilisant les résultats de la cohorte SAFIR du projet RHU CHOPIN et de la cohorte PREDIRISK du Dr Antonio Gallo, l'ambition du consortium MEDITWIN, constitué de 7 Instituts Hospitalo-Universitaires (IHUs) dont l'IHU ICAN, du CHU de Nantes, d'Inria, des startups associées et de Dassault Systèmes, est de développer un service de diagnostic de prédisposition personnalisée aux maladies cardiovasculaires et de sélectionner les meilleures stratégies de traitement, tout en intégrant l'environnement du patient tel que son microbiote intestinal et sa nutrition.

Les prédictions de tels jumeaux en termes de trajectoires et d'amélioration de ces dernières pourraient accompagner le praticien dans la prise en charge du patient, et aussi rendre plus tangible l'avenir de ce dernier en l'absence d'intervention afin d'améliorer son adhérence au traitement. Il sera ainsi possible de mesurer l'impact des solutions proposées par la réduction du nombre de patients avec événements cardiovasculaires (coronarien, cérébrovasculaire, artériel...).

Ces retombées seront positives pour le patient, qui bénéficiera d'une prise en charge adaptée à son risque individuel, en lien direct avec l'état d'avancement de la maladie, et pour les praticiens qui pourront profiter d'outils de repérage et de prise en charge précoce des maladies chroniques.



*L'ICAN est un acteur clé dans les projets de recherche où l'analyse des données biologiques et cliniques est effectuée pour trouver de nouveaux biomarqueurs des maladies cardiovasculaires grâce à l'utilisation de méthodes d'intelligence artificielle. Des projets innovants et de grande envergure tels que Meditwin, auquel l'ICAN participe dans le cas d'usage du cardiométabolisme, seront d'une grande importance pour la communauté scientifique et les patients, car les données cliniques, biologiques et d'imagerie des vaisseaux du cœur seront analysées et intégrées à l'aide de méthodes d'intelligence artificielle. Le résultat de ce projet ambitieux sera le développement de nouveaux algorithmes qui permettront au médecin de donner un meilleur diagnostic et de personnaliser le traitement du patient."*



**Arturo HERNANDEZ-CERVANTES**

Chargé d'affaires scientifiques - Endocrinologie



## FOCUS

### Imagerie Cardiométabolique

Les progrès des techniques d'imagerie permettent aujourd'hui d'explorer de nouvelles voies de recherche très innovantes. **L'imagerie joue désormais un rôle central dans la compréhension *in vivo* des mécanismes physiopathologiques permettant une détection plus précoce des maladies, l'évaluation du risque individuel de développer une maladie et de faire une forme grave et ainsi d'améliorer la prise en charge des patients en développant une médecine personnalisée.**

Pourtant, il existe une absence de données d'imagerie cardiovasculaire et hépatique en population générale et encore plus chez les 20-40 ans. Les personnes de moins de 45 ans sont très peu représentées dans les études de population.

#### ICONIC

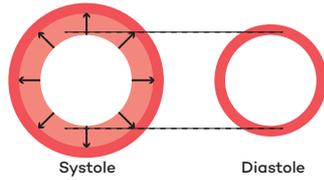
Le projet ICONIC, porté par le Pr Alban Redheuil, sera réalisé sur le plateau d'imagerie ICAN Imaging, en association avec la cohorte CONSTANCES de l'Inserm, portée par le Pr Marie Zins de l'Université Paris Cité.

Au-delà de l'importance de disposer de données de santé en population, ces données permettront une compréhension nouvelle de l'origine des maladies et du vieillissement, leur détection très précoce, la détermination de nouveaux profils de risque cardiovasculaires et métaboliques individuels et la constitution d'une cohorte d'imagerie multimodale de référence pour la recherche sur les maladies fréquentes et les maladies rares.

**Le premier objectif du projet ICONIC sera de générer des données normatives par catégorie d'âge et de sexe issues de l'analyse des images IRM et échocardiographiques dans la population française.** Ces données normatives pourront constituer une base de validation de nouveaux biomarqueurs d'imagerie et servir de contrôle pour des études fondamentales ou cliniques sur données humaines.

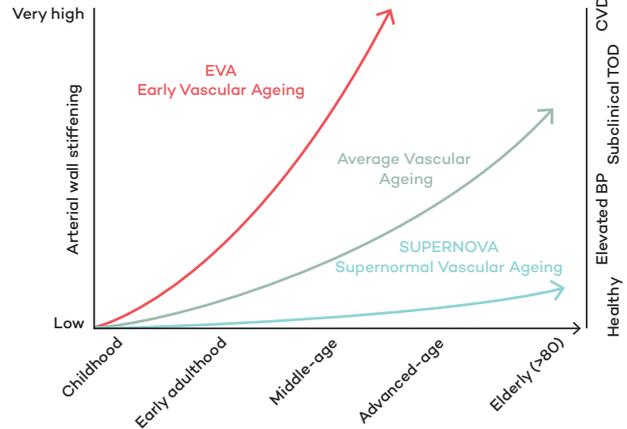
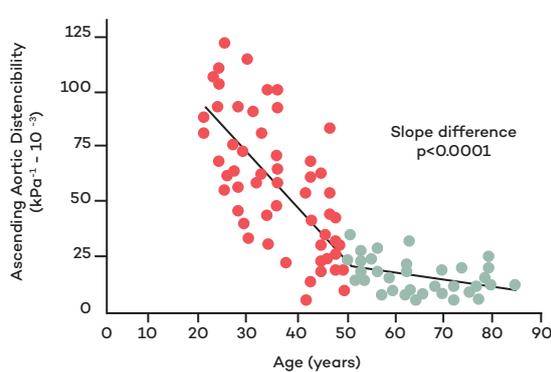
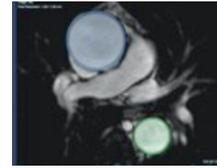
Les nouveaux outils diagnostiques et pronostiques ont vocation à devenir multiparamétriques en intégrant des données cliniques, biologiques et d'imagerie. Cette base participera au découplage de la médecine et sera ouverte aux médecins et chercheurs permettant aux équipes françaises de collaborer aux projets d'imagerie de population internationaux en cours et à venir.

## ÉTUDE ICONIC



■ Wall cross-sectional area

■ Change in lumen area (AA) = maximal aortic area (Amax) - minimum aortic area (Amin)



N = 2400 participants  
From 20 to 79 years old

200 men and 200 women by decade (25% devoid of risk factors)



### Echantillon de sang

Génome • Métabolome  
Lipidome

### Imagerie

Foie, cœur et aorte  
Ultra son et IRM

### Examen médical

Composition corporelle • Activité physique •  
Pression artérielle centrale et  
Pression artérielle périphérique •  
Fréquence cardiaque et ECG • Facteurs de risque  
cardiométabolique • AGE- reader

### CŒUR

Volume • Masse • Fibrose  
Déformation • Gradient de pression

### VAISSEAUX

Rigidité artérielle • Rigidité aortique  
Produits de Glycation Avancée

### INFLAMMATION

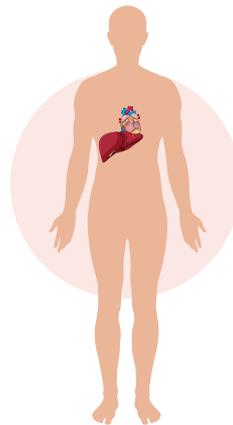
Cytokines • Inflammation des tissus

### HORMONES

Androstènedione • Progestérone 18  
18-hydroprogestérone

### MÉTABOLOMIQUE LIPIDOMIQUE

Acides aminés, SCFAs • Tryptophane & Choline  
voies métaboliques  
Glycérophospho-, sphingo- et lipides neutres  
Stérols et acides biliaires



### FOIE

Fibrose • Stéatose • Élasticité  
Enzymes hépatiques

### GRAISSE

Sous-cutanée • Viscérale • Ectopique •  
Epicardique

### RÉNAL

Acide urique sérique • Créatinine  
Azote uréique sanguin

### PHYSIQUE

Composition corporelle •  
Activité physique

### GÉNOMIQUE

Séquençage du génome entier



“ *ICONIC est la rencontre de deux grandes infrastructures de recherche, la plateforme d'imagerie de l'IHU ICAN et CONSTANCES. Nous pourrions ensemble apporter des données cruciales inédites qui permettront d'améliorer la prévention et le traitement de nombreuses maladies cardiométaboliques.*”

**Pr Marie ZINS**

Epidémiologiste, Directrice de l'UMS 011, « Cohortes épidémiologiques en population » INSERM, Responsable scientifique et technique de la cohorte Constances

**DÉCRYPTER NOS HORLOGES CARDIOVASCULAIRES ET HÉPATIQUES : APERÇU DU VIEILLISSEMENT GRÂCE À L'IMAGERIE DE LA POPULATION**

L'importance pronostique de l'âge biologique par rapport à l'âge chronologique est de plus en plus reconnue, ainsi que l'hétérogénéité des processus de vieillissement qui peuvent différer selon les organes et les systèmes. Une étude portant sur de vastes échantillons de population de centaines et d'individus chinois d'âge moyen utilisant une approche multi-organes a récemment suggéré que les organes vieillissent à des rythmes différents. Les auteurs montrent également que les âges biologiques spécifiques à un organe peuvent prédire les maladies correspondantes et soulignent la valeur des données génomiques associées.

Cependant, les diaphonies entre organes n'ont pas été évaluées et l'imagerie a été limitée dans cette étude à l'imagerie de la peau du visage. Nous postulons qu'une évaluation directe de la structure et de la fonction des organes à l'aide d'imagerie non

invasive a aujourd'hui atteint à la fois la maturité technique et un niveau de faisabilité suffisant et qu'un phénotypage in vivo précis peut offrir une valeur diagnostique et pronostique supérieure à celle des approches biologiques indirectes.



*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. (...) ICONIC va permettre de construire la première cohorte d'imagerie française en multimodalité à la fois par échographie et IRM du cœur, des vaisseaux, du foie, et du tissu adipeux en utilisant les dernières technologies et en intégrant les sujets jeunes de moins de 40 ans de la cohorte Constances.*”



**Pr Alban REDHEUIL**

Cardioradiologue (AP-HP), Responsable de l'imagerie cardiovasculaire et thoracique ICT (Hôpital Pitié-Salpêtrière) Responsable médical et scientifique ICAN Imaging (IHU ICAN)

**SOUTIEN DU FONDS DE DOTATION MSDAVENIR**

**Avec la signature d'une convention de mécénat de 1,2 million d'euros, MSDAVENIR apporte un soutien majeur à la phase pilote de ce projet pour contribuer à la constitution d'un référentiel unique au monde d'imagerie cardiovasculaire et hépatique chez les jeunes adultes de 20 à 40 ans.**

**Cette rencontre entre imagerie médicale et épidémiologie produira des données de population uniques au monde incluant les jeunes adultes.**

## FOCUS

### Chirurgie cardiaque

Aujourd'hui, en dépit d'un contexte de pénurie d'organes, certains greffons cardiaques ne sont actuellement pas prélevés en raison des durées d'ischémie nécessaires à leur acheminement, non compatibles avec la transplantation. Aussi, l'IHU ICAN a structuré un programme de recherche innovant sur la transplantation cardiaque.

#### **PHENIX : Programme d'augmentation du pool de greffons cardiaques Humains disponibles grâce au développement de biomarqueurs innovants Et à l'utilisation de dispositifs médicaux de conservation hypothermiques ex-vivo**

Le programme PHENIX est composé de 3 projets ayant l'objectif commun d'améliorer les conditions de la transplantation cardiaque en France :

- 1 En augmentant le nombre de greffons disponibles
  - Par l'extension du délai actuel de 6h maximum entre la poitrine du donneur et celle du receveur grâce à un nouveau dispositif de préservation des greffons : projet **PEGASE**
  - Par la mise en évidence d'une technique de prélèvement de greffon sûre chez les patients en stade Maastricht 3 : projet **MAC 3**
- 2 En objectivant la qualité de préservation des organes des nouveaux dispositifs : projet **MANDRAGORE**



**PEGASE**, menée par l'AP-HP et l'IHU ICAN, en collaboration avec le CHU de Martinique et le CHU de Guadeloupe, vise à évaluer la faisabilité de la conservation d'un cœur grâce au dispositif de préservation de la société XVIVO qui utilise une perfusion hypothermique oxygénée. Dans le cadre de cette étude, le cœur du donneur est prélevé selon les procédures habituelles puis installé dans le dispositif de préservation hypothermique et oxygénée pour être transporté par avion depuis les Antilles jusqu'à Paris. À son arrivée à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière AP-HP, et après plus de 12 heures de préservation, le cœur est transplanté à un receveur selon les procédures habituelles.

Ce transfert transatlantique inédit sur une ligne commerciale a pour ambition de remettre en question les contraintes géographiques et temporelles de la transplantation cardiaque. Une première transplantation a été réalisée début janvier 2024 avec succès et à fait l'objet d'une publication dans la prestigieuse revue The Lancet. L'étude se poursuit afin de confirmer cette avancée et ouvrir de nouvelles perspectives sur les procédures de transplantation notamment dans des centres isolés ou distants comme les Antilles ainsi que d'augmenter le nombre de greffons disponibles. Une vingtaine de patients doivent être inclus dans cette étude.



### MAC 3

Les patients en soins palliatifs, en fin de vie ou atteints d'une pathologie aigüe à pronostic défavorable à court terme peuvent se trouver concernés par la «Limitation et Arrêt des Traitements Actifs» (LATA), qui découle du principe de refus d'obstination déraisonnable. Il s'agit de patients chez qui le décès survient après un arrêt circulatoire, lui-même consécutif à un arrêt des thérapeutiques décidé, puis mis en œuvre selon les dispositions des lois Leonetti et Clayer-Leonetti<sup>1</sup>. A l'heure actuelle, lorsque le patient est donneur d'organes et que son état le permet, les reins et le foie peuvent être prélevés et transplantés à des patients en attente d'un greffon.

Les greffons cardiaques, quant à eux, ne le sont pas encore, notamment faute de technique appropriée pour le prélever dans les meilleures conditions de préservation, tout en se conformant aux procédures en vigueur qui permettent à la famille d'être présente jusqu'à la fin de la procédure. Cette étude vise à faire la démonstration de la faisabilité de ces prélèvements.

1. La notion de LATA doit être différenciée de celle d'euthanasie et de suicide assisté.

### MANDRAGORE

Le but du projet MANDRAGORE (Modèle d'évaluation multimodal iRm et métabolique des Greffons cardiaques En transplantation) est d'être le premier pas vers l'amélioration de la préservation, et donc de la qualité, des greffons cardiaques en limitant les conséquences de l'ischémie. L'ischémie est une insuffisance circulatoire aigüe correspondant à l'arrêt de l'apport sanguin vers un organe, ici le cœur. Cette étape, nécessaire à la réalisation des greffes cardiaques, permet l'arrêt de la fonction de pompe du cœur et le place au repos, le temps de son transport vers le receveur. Il est ainsi protégé pour une durée de 4 heures.

Par ailleurs, 42 % des patients transplantés « cardiaques » présentent, dans les 24 premières heures, une altération de la fonction contractile cardiaque, qui entraîne la souffrance de l'ensemble des organes et peut conduire au rejet du greffon. Améliorer la protection cardiaque pourrait diminuer les dysfonctions précoces ainsi que les complications pour les patients, qui sont à l'origine de 40 % des décès dans le mois qui suit la transplantation cardiaque. Nous avons établi un protocole qui compare les nouveaux dispositifs de transport du greffon qui arrivent sur le marché et qui promettent d'améliorer la protection du greffon pendant le transport.

Dans ce cadre, nos objectifs sont :

- a **Identifier les premiers marqueurs de souffrance** en imagerie par résonance magnétique (IRM), validés par des résultats biochimiques (OMICS), en réalisant un modèle d'évaluation objectif de la qualité des greffons.
- b **Evaluer**, dans un protocole standardisé, **les performances de 3 dispositifs en cours de développement ou commercialisés** (Sherpa Pack, de PARA-

GONYX, HEART BOX d'XVIVO), avec la conservation hypothermique sans contrôle de température (glacière) utilisée quotidiennement.

**Le but de ces deux expérimentations vise in fine à émettre les recommandations qui permettront l'optimisation de la gestion des ressources à mettre en œuvre pour le transport des greffons.**

## PSPC CALYPSO

Le programme CALYPSO, auquel participe l'IHU ICAN, a l'ambition d'optimiser puis de valider en clinique le dispositif Neptune de la société CorWave, une assistance cardiaque totale implantable (Left Ventricular Assist Device ou « LVAD ») au comportement physiologique, devant réduire le risque de complications associées aux LVAD existants, et destiné aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère.

Ce projet est composé de 2 sous-projets :

- **ECPELLA** qui vise à évaluer la fonction ventriculaire droite pour mieux sélectionner les patients éligibles au LVAD, afin d'améliorer la survie de ces patients à haut risque chirurgical (Bridge to bridge). Les données, notamment hémodynamiques (Swann-Ganz) et échographiques, ont été collectées, et vont pouvoir être analysées pour établir les critères prédictifs de sevrabilité de l'ECMO, et donc de fonction ventriculaire droite préservée (facteur prédictif de succès de l'implantation du LVAD).

- **IMPULSMACS**, après la fin du suivi post-opératoire sur les derniers patients inclus, les analyses omiques pourront être réalisées et les analyses des données de LVAD pourront être effectuées afin de déterminer des algorithmes de prédictions du risque d'effets indésirables à la suite de l'implantation d'un LVAD comme des complications infectieuses graves, des défaillances ventriculaires droites, des épanchements péricardiques, des fusions et insuffisances aortiques

majeures, des chocs hémorragiques, des syndromes occlusifs ou des troubles du rythme grave.

Cette collaboration illustre la capacité des équipes de l'IHU ICAN à porter des projets de recherche industrielle ambitieux. La jeune société française CorWave développe une approche inédite dans le domaine de l'assistance cardiaque grâce à une membrane ondulante qui assure un flux sanguin pulsatile similaire à celui du cœur natif.



**Pr Guillaume LEBRETON**  
Chirurgien cardiaque



*Le programme PHENIX est très prometteur pour l'avenir de la greffe cardiaque, car il explore plusieurs hypothèses pour répondre à la pénurie actuelle de greffons cardiaques (1 cœur pour 2 receveurs). Grâce à l'IHU ICAN, j'ai pu bénéficier d'un environnement propice pour structurer mes projets de recherche. Les interactions avec des experts en imagerie médicale et en biotechnologie m'ont permis d'affiner le design du projet PHENIX. De plus, le soutien logistique et financier de l'IHU m'a permis de lancer le premier volet de ce programme avec l'étude PEGASE dès 2023. Cette étude clinique de grande envergure est cruciale dans le contexte de la pénurie de greffons cardiaques que connaît actuellement la France. L'IHU a été un catalyseur pour structurer une recherche innovante et collaborative, centrée sur des résultats concrets pour les patients.<sup>99</sup>*

# HORUS

Le projet européen piloté par Hannah Kaminski de l'université de Bordeaux, vise à mieux prédire pour mieux prévenir et traiter l'infection à cytomegalovirus qui peut survenir à cause de l'utilisation de traitement anti-rejet lors des greffes d'organes. L'objectif ambitieux du projet HORUS est d'améliorer notre compréhension des interactions CMV/hôte dans le contexte de l'immunosuppression, avec un accent particulier sur :

1 la caractérisation de signatures associées au contrôle ou au contraire au risque d'infection à CMV après transplantation

2 la caractérisation de signatures associées au risque d'évolution vers une maladie à CMV réfractaire

3 et la découverte de nouvelles molécules immunomodulatrices spécifiques favorisant le contrôle du CMV tout en maintenant la prévention du rejet de la greffe.

Pour réaliser ces objectifs, HORUS réalise la première cohorte longitudinale européennes de patients greffés d'organes solides (rein, poumon, cœur, foie). Le projet a débuté en juin 2023.

## PROJET EUROPÉEN HORUS

### Projet Européen HORUS

Casting light on **HO**st-cytomegalovi**RU**s interaction in **S**olid organ transplantation

**Coordination :** Hannah Kaminski, MD, PhD  
Université de Bordeaux

**Contribution UE :** € 7, 136, 104.42  
Programme horizon Europe

**N° accord de subvention :** 101057651  
**Durée du projet :** 2022-2027

#### Qu'est-ce que le cytomegalovirus (CMV) ?

- Type de virus (famille herpès)
- Transmission : fluides corporels, transfusion, greffe, ...
- Infection chez personnes saines : peu ou pas de symptômes
- Après infection, CMV reste inactif (dormant)

#### Effets CMV chez les personnes transplantées ?

- Traitements anti-rejets → affaiblit les défenses immunitaires des patients transplantés
- Risque d'infections opportunistes plus importantes (virus, bactéries, champignons)
- CMV = maladie opportuniste la plus fréquente (réactivation ou nouvelle infection via le donneur)
- Augmentation du risque de rejet

#### Buts projet HORUS

Constitution et suivi de la **première cohorte Européenne** de 450 personnes greffées d'organe

24  
partenaires  
7  
pays  
européens

- Mieux comprendre comment le CMV se transmet ou se réactive après transplantation
- Identifier des patients + susceptibles de développer une infection à CMV → médecine personnalisée
- Comment les défenses immunitaires, malgré un traitement anti-rejet, peuvent contrôler le CMV ?

# FORMER LES **EXPERTS DE DEMAIN**

---



## Formations et collaborations internationales

Initiés en 2012 avec le camp d'hiver au Québec, créé par le partenaire canadien historique de l'ICAN, le réseau de recherche sur la santé cardiométabolique, le diabète et l'obésité (CMDO), les camps de formation jeunes chercheurs permettent chaque année aux doctorants et post-doctorants de découvrir des écosystèmes de recherche internationaux afin d'enrichir leur expérience et leurs compétences dans leurs disciplines de recherche. À l'instar de ce camp d'hiver, l'IHU ICAN organise à Paris depuis 2022, en juin de chaque année, un camp d'été. Cet événement vise à réunir des jeunes chercheurs de plusieurs centres de recherche internationaux afin de favoriser les collaborations de recherche hors de l'hexagone.

En 2023, 3 nationalités étaient réunies avec la participation de 4 étudiants québécois du CMDO, 3 étudiantes émiriennes et 4 étudiants français.

En effet, en 2023, L'IHU ICAN a mis en place une nouvelle collaboration avec l'Université des Emirats arabes unis située à Al Ain afin de pouvoir envoyer 4 participants issus de la communauté de l'ICAN. L'organisation de ce camp s'inscrit dans le cadre de collaborations scientifiques entre l'IHU ICAN et plusieurs entités émiriennes.

### Retour sur le camp d'hiver 2023

Organisé par le réseau CMDO au Québec du 2 au 11 février, le camp d'hiver 2023 a été l'occasion d'une semaine de formation intensive en ateliers interactifs avec des conférenciers de renommée internationale pour 4 doctorants et posts-doctorants de la communauté scientifique de l'IHU ICAN. Le camp d'hiver se déroule chaque année sur 4 jours divisés en 16 modules de cours construits autour d'une thématique centrale : le cardiométabolisme. Les participants ont ainsi pu optimiser leurs connaissances sur la recherche translationnelle et ont pu être informés des dernières innovations pour lutter contre les maladies cardiométaboliques notamment sur la prise en charge du diabète et de l'obésité au Canada.

De plus, grâce aux précieux moments de convivialité du camp d'hiver, les participants ont pu bénéficier d'un espace privilégié pour le réseautage, qui leur



ouvre de nouvelles opportunités postdoctorales outre-Atlantique en recherche fondamentale, clinique et épidémiologique dans le domaine de la santé cardiométabolique.

## Retour sur le camp d'été 2023

**D**u 12 au 16 juin, l'IHU ICAN a eu le plaisir de recevoir à Paris des jeunes chercheurs français, québécois et émiriens pour une semaine de formation sur le site de Sorbonne Université et de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Le camp d'été est l'occasion pour les participants de découvrir ou d'approfondir des sujets scientifiques liés aux maladies cardiométaboliques : iPS, Omics, utilisation des données de santé, MASH... mais également de suivre un stage sur la gestion de carrière en recherche afin de mieux comprendre les parcours possibles aussi bien dans le secteur public que dans le privé et de pouvoir saisir des opportunités.



*Le camp d'été m'a permis de découvrir différentes entités de l'ICAN. J'ai particulièrement apprécié la visite de l'IRM et les échanges avec notre formatrice de l'après-midi qui m'a apporté de nouvelles perspectives de carrière. Les moments conviviaux et les activités étaient également un vrai plus pour créer des liens avec les autres participants.*

**Témoignage anonyme**  
issu de l'enquête de satisfaction post-camp



## Retour sur le camp d'automne 2023

**D**u 11 au 15 décembre 2023, des doctorants et post-doctorants de la communauté de l'IHU ICAN ont participé à la 1<sup>ère</sup> édition du Camp d'automne, organisée à Al Ain par l'United Arab Emirates University. Grâce à son partenariat avec le CMDO, l'IHU ICAN a également pu faire bénéficier de ce camp des jeunes chercheurs québécois du CMDO.



*Ce nouveau camp d'automne m'a apporté de nouvelles perspectives sur l'intérêt d'une alimentation saine et durable et de son impact sanitaire et environnemental. J'ai également apprécié de découvrir les solutions proposées aux émiriens pour améliorer leur mode de vie ainsi que la communication mise en place pour diffuser des messages clés auprès du grand public. Le partage des connaissances avec des homologues internationaux est une véritable plus-value !*

**Témoignage anonyme**  
issu de l'enquête de satisfaction post-camp

Les jeunes chercheurs ont participé à plusieurs modules de présentation et de discussion autour de la thématique scientifique centrale : « Nutrition durable et maladies cardiométaboliques ». Ainsi, ils ont pu découvrir et approfondir leurs connaissances sur la culture alimentaire aux Emirats Arabes Unis, le concept de nutrition durable et les recommandations nutritionnelles pour lutter contre les maladies cardiométaboliques. Le camp a été ponctué d'activités liées à la nutrition et à des moments conviviaux centrés sur le partage des cultures.



## Des livrets patients pour mieux comprendre sa maladie

**E**n 2023, l'IHU ICAN a créé deux livrets à destination des patients : Insuffisance cardiaque et MASH. Ces livrets ont été conçus pour permettre aux patients de mieux comprendre leur pathologie et bénéficier de conseils d'experts pour améliorer la prise en charge de leur maladie chronique. Destinés à accompagner les patients lors de leurs rendez-vous avec les professionnels de santé mais également lors de leurs déplacements, ils peuvent y noter leurs interrogations et les recommandations personnalisées de leurs médecins afin de suivre l'évolution de leur maladie cardiometabolique.

## Séminaire UMRS 1166/IHU ICAN

**E**n association avec l'UMRS 1166, l'IHU ICAN propose tous les mois des séminaires scientifiques en présentiel ou en distanciel pour se former et s'informer sur les innovations et pratiques dans le domaine des maladies cardiometaboliques. Chaque expert invité par un membre de la communauté de l'ICAN intervient sur un sujet à la pointe de l'innovation en recherche.



QUAND	THÉMATIQUE	INTERVENANT
Janvier	Caractérisation des facteurs d'épissage de l'ARN impliqués dans la régulation métabolique du foie	<b>Santiago VERNIA</b> Responsable du groupe Métabolisme et régulation des gènes - MRC London Institute of Medical Sciences Imperial College London
Février	La fibrillation auriculaire et les veines pulmonaires	<b>Lisa GOTTLIEB</b> Medical Doctor, PhD, Postdoctoral Researcher - Département des Sciences biomédicales Université de Copenhague
Mars	Regulation of the cardiac sodium channel Nav1.5 by 14-3-3	<b>Isabelle DESCHENES</b> PhD Physiology and Cell Biology - Ohio State University
Avril	Lp(a) et sténose aortique	<b>Franck BOCCARA</b> Pr. cardiologie et maladies vasculaires - Umr5 938-Centre de recherche Saint-Antoine
Avril	Role of Iron in Cardiovascular Diseases	<b>Professeur Hossein ARDEHALI</b> MD, PhD - Directeur du Feinberg Cardiovascular and Renal Research Institute, Center for Molecular Cardiology, Northwestern University, Chicago, USA
Mai	Progrès et limites de la conception de sinuséide hépatique in-vitro sur puce : vers la construction de systèmes biomimétiques de culture multicellulaire	<b>Mathieu HAUTEFEUILLE</b> Chercheur - Laboratoire de Biologie du Développement Institut de Biologie Paris-Seine Sorbonne Université
Juin	Importance de l'intégrité de la membrane interne des mitochondries dans l'homéostasie cardiaque	<b>Erminia DONNARUMMA</b> Postdoctoral Research Associate - Institut Pasteur
Sept.	Les vésicules extracellulaires adipocytaires : petites mais costauds	<b>Soazig LE LAY</b> Institut du Thorax

# MÉCÉNAT & GÉNÉROSITÉ

---



## Le mécénat, une dynamique gagnante pour faire progresser la recherche



**L**e fonds de dotation **MSDAVENIR** dédié à la recherche en santé, du laboratoire pharmaceutique MSD France, s'est engagé auprès de l'IHU ICAN pour soutenir le projet **ICONIC** qui vise à constituer un atlas d'imagerie cœur/foie en population générale de 20 à 80 ans. La contribution de MSDAVENIR, de **1,2 million d'euros**, à la phase pilote du projet, permettra de constituer **un référentiel unique au monde d'imagerie cardiovasculaire et hépatique chez les jeunes adultes de 20 à 40 ans.**

Le projet ICONIC, porté par le Pr Alban Redheuil, sera réalisé sur la plateforme d'imagerie ICAN Imaging de l'IHU ICAN, en association avec la cohorte CONSTANCES de l'Inserm, portée par le Pr Marie Zins.

Au-delà de l'importance de disposer de données de santé en population, ces données permettront une compréhension nouvelle de l'origine des maladies et du vieillissement, leur détection très précoce, la détec-

mination de nouveaux profils de risque cardiovasculaires et métaboliques individuels et la constitution d'une cohorte d'imagerie multimodale de référence pour la recherche sur des maladies fréquentes et des maladies rares.

Plus d'information sur le projet ICONIC page 49



*ICONIC va permettre de construire la première cohorte d'imagerie française en multimodalité à la fois échographie et IRM du cœur, des vaisseaux, du foie, et du tissu adipeux en utilisant les dernières technologies et en intégrant les sujets jeunes de moins de 40 ans de la cohorte Constances. Le soutien de MSDAVENIR est absolument déterminant pour réaliser la phase pilote du projet.*<sup>99</sup>



**Pr Alban REDHEUIL**  
Cardioradiologue (AP-HP),  
Responsable de l'imagerie  
cardiovasculaire et thoracique  
ICT (Hôpital Pitié-Salpêtrière)  
Responsable médical et  
responsable scientifique ICAN  
Imaging (IHU ICAN)



“ Avec une enveloppe de 1,2 million d’euros, MSDAVENIR – premier fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant en France – a souhaité apporter un soutien majeur au projet ICONIC porté par l’IHU ICAN, en association avec l’Inserm. Cette rencontre entre imagerie cardiaque et hépatique et épidémiologie produira des données de population uniques incluant les jeunes adultes : une première mondiale ! Depuis 2015, MSD a pour ambition de créer des synergies entre public et privé et d’accompagner les chercheurs pour favoriser l’émergence d’innovations au service des patients. ICONIC illustre parfaitement la volonté de MSD de soutenir les projets de recherche les plus innovants, pour construire la médecine de demain et faire rayonner l’excellence de la recherche française. ”

**Dr Golriz PAHLAVAN** Présidente du Conseil scientifique MSDAVENIR



## La course de Héros 2023, l’IHU ICAN mobilisé !

**P**our la seconde année consécutive, l’IHU ICAN a participé à la Course des Héros en mobilisant sa communauté pour lever des fonds pour un projet porteur de très grands espoirs sur la transplantation cardiaque : le projet PEGASE.

Cette étude consiste à procéder **au prélèvement et au transfert sur une longue durée de greffons cardiaques** grâce à un dispositif de perfusion ex-vivo qui conserve le cœur jusqu’à la transplantation. Très motivés, tous les participants ont collecté

auprès de leurs réseaux un minimum de 250 euros pour prendre le départ de la course ou de la marche selon leur préférence et se sont retrouvés ensuite pour un pique-nique de récupération très convivial. Notre petite équipe a pu collecter près de 5000 euros et ainsi contribuer au financement de la première greffe cardiaque transatlantique au monde ! Une belle réussite pour les collecteurs et leurs donateurs de la course des héros de l’IHU ICAN.

Merci à tous !

### LE MÉCÉNAT SAUVE DES VIES !

En 2023, le Groupe Bouygues a rejoint le cercle des mécènes de l'IHU ICAN pour soutenir la recherche sur la transplantation cardiaque. Les maladies métaboliques se compliquent souvent de pathologies cardiaques comme l'insuffisance cardiaque. Le stade ultime de l'insuffisance cardiaque engage le pronostic vital des patients s'ils ne peuvent pas bénéficier d'une greffe du cœur. Or, aujourd'hui la France fait face à une pénurie de greffons cardiaques. Il est donc capital d'accélérer la recherche sur la transplantation cardiaque afin de pouvoir utiliser des greffons potentiels qui aujourd'hui sont écartés du circuit. Le mécénat est indispensable pour financer ces recherches novatrices. Les équipes de l'IHU ICAN remercient très sincèrement Bouygues d'avoir accepté de soutenir l'étude pilote PEGASE.

“ En tant que mécène, Bouygues est ravi d'apporter son soutien au projet PEGASE, lancé par l'IHU ICAN et porté par le chirurgien cardiaque Guillaume Lebreton, dont l'objectif est d'augmenter le nombre de transplantations cardiaques grâce à un dispositif de perfusion ex-vivo qui conserve le cœur jusqu'à la transplantation. Le don de Bouygues en 2023 a permis de lancer ce projet avec une première transplantation cardiaque en janvier dernier à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière qui s'est bien déroulée, ouvrant ainsi d'autres perspectives liées à la préservation prolongée d'organes vitaux.”

**Pierre AUBERGER,**  
Directeur central  
de la communication  
du groupe Bouygues



© Sophie Loubaton

**En 2023, l'IHU ICAN  
a collecté plus  
d'1 million d'euros**

**grâce à la générosité  
de mécènes engagés.**

Merci aux mécènes :

ADICARE

BIOTRONIK

BOSTON SCIENTIFIC

BOUYGUES

CRÉDIT AGRICOLE MÉCÉNAT IDF

ENTREPRENEURS AND GO

FÉDÉRATION FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE

FONDATION CARREFOUR

FONDATION CONSTANCE ET ANDREI RHOE

FONDATION TRIOMPHE DU CŒUR

FONDS DE DOTATION SICAME

MEDTRONIC

MSDAVENIR

NELLI MEDICALE

Mme FOTIADI

**LES DONS SONT ESSENTIELS**

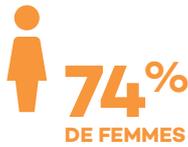
**Merci**

# BILAN SOCIAL & FINANCIER

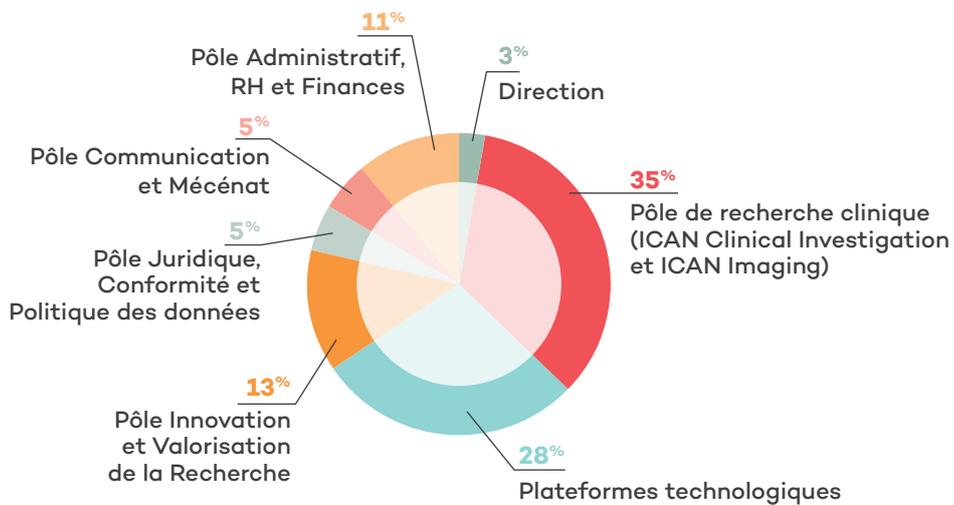
---



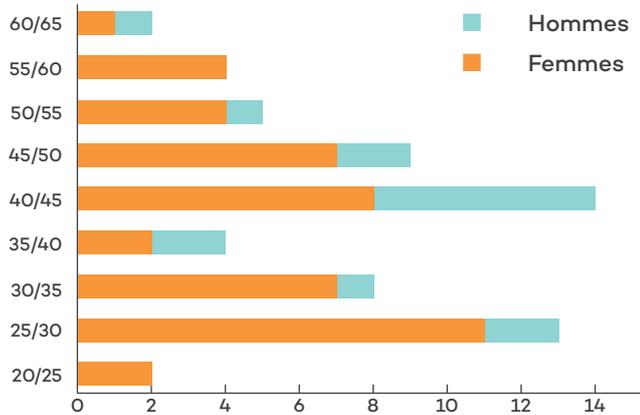
# Social



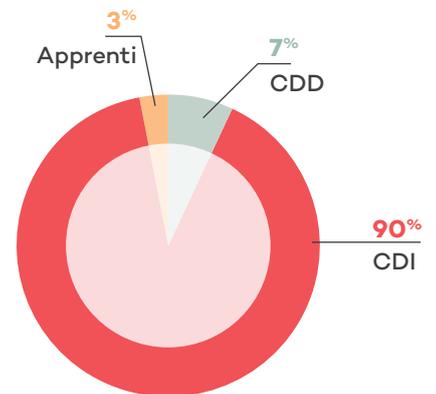
## RÉPARTITION DES COLLABORATEURS



## RÉPARTITION PAR TRANCHE D'ÂGE



## RÉPARTITION PAR TYPE DE CONTRAT



# Situation et évolution de la Fondation au cours de l'exercice 2023

L'IHU a poursuivi en 2023 sa politique de gestion financière prudente et attentive.

La fondation a connu sur 2023 une forte augmentation de ses produits d'exploitation, traduisant le renforcement des activités de gestion de projet, de collaboration et de prestation de recherche, ainsi que la poursuite du développement de recettes issues de l'appel à la générosité publique. Les produits de l'exercice sont en croissance de 50 % par rapport à l'exercice précédent, passant de 4,978 M€ en 2022 à 7,454 M€ en 2023. Une partie importante des produits d'exploitation fait cependant l'objet d'un report en fonds dédiés en raison de financements correspondant à des projets pluriannuels.

La fondation a continué, au cours de l'exercice, la mise en œuvre de la stratégie de levée de fonds (mécénat) prévue dans la trajectoire financière 2020-2024. Le soutien financier des mécènes a connu une forte progression avec une croissance de 60 % en comparaison avec 2022 (1,09M€ vs 591 K€). L'année 2023 est notamment marquée par la signature de la convention MSDAVENIR pour contribuer au projet ICONIC (1,2 million sur 3 ans – dont 560 K€ versés en 2023).

## FOCUS sur l'activité de mécénat

### Produits de l'activité de mécénat encaissés sur l'exercice 2023

<b>Particuliers</b>	35 320
<b>Entreprises</b>	183 135
<b>Fondations / Associations</b>	872 699
	<b>1 091 154</b>

L'activité est restée soutenue sur les plateformes de recherche et sur les plateaux de recherche clinique avec 60 études en cours en 2023 (34 industrielles et 26 académiques), dont 23 nouvelles études et 20 clôturées. Les recettes de prestation (Production vendue) augmentent de 1,228 M€ par rapport à l'exercice précédent, à 2,267 M€ pour 2023.

Les charges d'exploitation sont ainsi en hausse de 44 % par rapport à l'exercice précédent (5,787 M€ en 2022 vs. 8,335 M€ en 2023), principalement du fait de l'augmentation des charges de report en fonds dédiés de 2,261 M€ entre les deux exercices.

## Le bilan

Le total du bilan au 31 décembre 2023 est de 12 914 756 €.

Au 31 décembre 2023, le patrimoine de l'Institut se décompose ainsi :

ACTIF	PASSIF
<p><b>1. Actifs immobilisés : 1 583 526 €</b></p>	<p><b>3. Fonds associatifs : 3 232 842 €</b> (Dotation de la Fondation, résultat de l'Exercice, report à nouveau et subvention d'investissement)</p>
<p><b>2. Actif circulant : 11 331 231 €</b> (Créances clients, disponibilités, Charges constatées d'avance)</p>	<p><b>4. Provisions et fonds dédiés : 4 166 539 €</b> (Provisions pour risques, fonds dédiés sur autres ressources)</p>
	<p><b>5. Dettes : 5 515 375 €</b> (Dettes fournisseurs, dettes fiscales et sociales, autres dettes, Produits constatés d'avance)</p>

Au 31 décembre 2023, les provisions représentent 164 400 € et les fonds dédiés 4 002 139 €, correspondant à des produits d'exploitation qui ont été comptabilisés dans les produits d'ICAN l'année de leur versement, mais dont les dépenses correspondantes n'ont pas encore été engagées à la clôture de l'exercice 2023. Il s'agit essentiellement de projets financés par des fondations de droit privé, l'ANR et l'Europe.

# Le compte de résultat retraité 2023

	2023
Prestations de services	2 266 960
Subventions d'exploitation	1 675 968
Subvention PIA IHU (ANR)	1 572 017
Mécénat (y/c contributions financières)	1 091 154
Utilisation fonds dédiés	834 708
Autres produits	13 219
<b>TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION</b>	<b>7 454 026</b>
Charges de fonctionnement	(1 850 087)
Dotations aux amortissements et provisions	(464 459)
Personnel	(3 259 380)
Reports en fonds dédiés	(2 761 096)
<b>TOTAL DES CHARGES D'EXPLOITATION</b>	<b>(8 335 022)</b>
Résultat financier	144 897
<b>RÉSULTAT COURANT AVANT IMPÔTS</b>	<b>(736 098)</b>
Résultat exceptionnel	(1 923)
<b>TOTAL DES PRODUITS</b>	<b>7 732 560</b>
<b>TOTAL DES CHARGES</b>	<b>(8 470 581)</b>
<b>RÉSULTAT NET</b>	<b>(738 021)</b>

# Compte de résultat par origine et destination

A - PRODUITS ET CHARGES PAR ORIGINE ET DESTINATION	EXERCICE N	
	TOTAL	Dont générosité du public*
PRODUITS PAR ORIGINE		
1 - PRODUITS LIÉS A LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC		
1.1 Cotisations sans contrepartie		
1.2 Dons, legs et mécénat		
- Dons manuels	47 500	47 500
- Legs, donations et assurances-vie		
- Mécénat	170 955	170 955
1.3 Autres produits liés à la générosité du public		
2 - PRODUITS NON LIÉS A LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC		
2.1 Cotisations avec contrepartie		
2.2 Parrainage des entreprises		
2.3 Contributions financières sans contrepartie	872 699	
2.4 Autres produits non liés à la générosité du public	4 126 867	
3 - SUBVENTIONS ET AUTRES CONCOURS PUBLICS	1 675 968	
4 - REPRISES SUR PROVISIONS ET DÉPRÉCIATIONS	3 863	
5 - UTILISATIONS DES FONDS DEDIES ANTÉRIEURS	834 708	32 439
<b>TOTAL</b>	<b>7 732 560</b>	<b>250 894</b>
CHARGES PAR DESTINATION		
1 - MISSIONS SOCIALES		
1.1 Réalisées en France		
- Actions réalisées par l'organisme	4 194 682	171 135
- Versements à un organisme central ou à d'autres organismes agissant en France		
1.2 Réalisées à l'étranger		
- Actions réalisées par l'organisme		
- Versements à un organisme central ou à d'autres organismes agissant en France		
2 - FRAIS DE RECHERCHE DE FONDS		
2.1 Frais d'appel à la générosité du public	23 724	23 724
2.2 Frais de recherche d'autres ressources	94 776	
3 - FRAIS DE FONCTIONNEMENT	1 322 554	
4 - DOTATIONS AUX PROVISIONS ET DÉPRÉCIATIONS	73 750	
5 - IMPÔT SUR LES BÉNÉFICES		
6 - REPORTS EN FONDS DÉDIÉS	2 761 096	56 035
<b>TOTAL</b>	<b>8 470 581</b>	<b>250 894</b>
EXCÉDENT OU DÉFICIT	-738 021	-

Les contributions financières ne sont pas comptabilisées dans le compte de résultat par origine et par destination.

# PUBLICATIONS

**2023**



## 10 articles majeurs

1. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Dres M, Guervilly C, Richard JC, Sonnevile R, Winiszewski H, Muller G, Beduneau G, Mercier E, Roze H, Lesouhaitier M, Terzi N, Thille AW, Laurent I, Kimmoun A, Combes A ; PRONECMO Investigators, the REVA Network, and the International ECMO Network (ECMONet). **Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe ARDS: The PRONECMO Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2023 Dec 26;330(24):2343-2353. doi: 10.1001/jama.2023.24491. PMID: 38038395
2. Ratziu V, Harrison SA, Hajji Y, Magnanensi J, Petit S, Majd Z, Delecroix E, Rosenquist C, Hum D, Staels B, Anstee QM, Sanyal AJ. **NIS2+(TM) as a screening tool to optimize patient selection in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis clinical trials.** *J Hepatol.* 2024 Feb;80(2):209-219. doi: 10.1016/j.jhep.2023.10.038. Epub 2023 Dec 5. PMID: 38061448
3. Danial P, Olivier ME, Bréchet N, Ponnaiah M, Schoell T, D'Alessandro C, Demondion P, Clément M, Juvin C, Carillion A, Bouglé A, Combes A, Leprince P, Lebreton G. **Association Between Shock Etiology and 5-Year Outcomes After Venoaerterial Extracorporeal Membrane Oxygenation.** *J Am Coll Cardiol.* 2023 Mar 7;81(9):897-909. doi: 10.1016/j.jacc.2022.12.018. PMID: 36858709
4. Urbain F, Ponnaiah M, Ichou F, Lhomme M, Materne C, Galier S, Haroche J, Frisdal E, Mathian A, Durand H, Pha M, Hie M, Kontush A, Cluzel P, Lesnik P, Amoura Z, Guerin M, Cohen Aubart F, Le Goff W. **Impaired metabolism predicts coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus.** *EBioMedicine.* 2023 Oct;96:104802. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104802. Epub 2023 Sep 17. PMID: 37725854
5. Andrikopoulos P, Aron-Wisniewsky J, Chakaroun R, Myridakis A, Forslund SK, Nielsen T, Adriouch S, Holmes B, Chilloux J, Vieira-Silva S, Falony G, Salem JE, Andreelli F, Belda E, Kieswich J, Chechi K, Puig-Castellvi F, Chevalier M, Le Chatelier E, Olanipekun MT, Hoyles L, Alves R, Helft G, Isnard R, Køber L, Coelho LP, Rouault C, Gauguier D, Gøtze JP, Prifti E, Froguel P; MetaCardis Consortium; Zucker JD, Bäckhed F, Vestergaard H, Hansen T, Oppert JM, Blüher M, Nielsen J, Raes J, Bork P, Yaqoob MM, Stumvoll M, Pedersen O, Ehrlich SD, Clément K, Dumas ME. **Evidence of a causal and modifiable relationship between kidney function and circulating trimethylamine N-oxide.** *Nat Commun.* 2023 Sep 20;14(1):5843. doi: 10.1038/s41467-023-39824-4. PMID: 37730687
6. Guillas I, Lhomme M, Pionneau C, Matheron L, Ponnaiah M, Galier S, Lebreton S, Delbos M, Ma F, Darabi M, Khoury PE, Abifadel M, Couvert P, Giral P, Lesnik P, Guerin M, Le Goff W, Kontush A. **Identification of the specific molecular and functional signatures of pre-beta-HDL: relevance to cardiovascular disease.** *Basic Res Cardiol.* 2023 Aug 28;118(1):33. doi: 10.1007/s00395-023-01004-2. PMID: 37639039
7. Ha Van G, Schuldiner S, Sultan A, Bouillet B, Martini J, Vouillarmet J, Menai M, Foucher A, Bourron O, Hartemann A, Perrier A. **Use of the SINBAD score as a predicting tool for major adverse foot events in patients with diabetic foot ulcer: A French multicentre study.** *Diabetes Metab Res Rev.* 2023 Nov;39(8):e3705. doi: 10.1002/dmrr.3705. Epub 2023 Jul 31. PMID: 37525456
8. Hermida A, Ader F, Millat G, Jedraszak G, Maury P, Cador R, Catalan PA, Clerici G, Combes N, De Groote P, Dupin-Deguine D, Eschalier R, Faivre L, Garcia P, Guillon B, Janin A, Kugener B, Lackmy M, Laredo M, Le Guillou X, Lesaffre F, Lucron H, Milhem A, Nadeau G, Nguyen K, Palmyre A, Perdreau E, Picard F, Rebotier N, Richard P, Rooryck C, Seitz J, Verloes A, Vernier A, Winum P, Yabeta GA, Bouchot O, Chevalier P, Charron P, Gandjbakhch E. **NEXN Gene in Cardiomyopathies and Sudden Cardiac Deaths: Prevalence, Phenotypic Expression, and Prognosis** *Circ Genom Precis Med.* 2024 Feb;17(1):e004285. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004285. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38059363
9. Gosseume C, Fournier T, Jéru I, Vignaud ML, Missotte I, Archambeaud F, Debussche X, Droumaguet C, Fève B, Grillot S, Guerci B, Hieronimus S, Horsmans Y, Nobécourt E, Pienkowski C, Poitou C, Thissen JP, Lascols O, Degrelle S, Tsatsaris V, Vigouroux C, Vatier C. **Perinatal, metabolic, and reproductive features in PPARG-related lipodystrophy.** *Eur J Endocrinol.* 2023 Mar 2;188(3):lvad023. doi: 10.1093/aje/endo/lvad023. PMID: 36806620
10. Winters J, Isaacs A, Zeemering S, Kawczynski M, Maesen B, Maessen J, Bidar E, Boukens B, Hermans B, van Hunnik A, Casadei B, Fabritz L, Chua W, Sommerfeld L, Guasch E, Mont L, Batlle M, Hatem S, Kirchhof P, Wakili R, Sinner M, Stoll M, Goette A, Verheule S, Schotten U. **Heart Failure, Female Sex, and Atrial Fibrillation Are the Main Drivers of Human Atrial Cardiomyopathy: Results From the CATCH ME Consortium.** *J Am Heart Assoc.* 2023 Nov 20;12(22):e031220. doi: 10.1161/JAHA.123.031220. Online ahead of print. PMID: 37982389

# Publications 2023 présentant un score SIGAPS supérieur ou égal à 18

---

1. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Dres M, Guervilly C, Richard JC, Sonnevile R, Winiszewski H, Muller G, Beduneau G, Mercier E, Roze H, Lesouhaitier M, Terzi N, Thille AW, Laurent I, Kimmoun A, Combes A Prone Positioning During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe ARDS: The PRONECMO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023 PMID: 38038395
2. Freund Y, Vigliano D, Cachanado M, Cassard C, Montassier E, Douay B, Guenezan J, Le Borgne P, Yordanov Y, Severin A, Roussel M, Daniel M, Marteau A, Peschanski N, Teissandier D, Macrez R, Morere J, Chouihed T, Roux D, Adnet F, Bloom B, Chauvin A, Simon T Effect of Noninvasive Airway Management of Comatose Patients With Acute Poisoning: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023 PMID: 38019968
3. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B Review of Pulmonary Embolism-Reply. *JAMA* 2023 PMID: 36809325
4. Fenioux C, Abbar B, Boussouar S, Bretagne M, Power JR, Moslehi JJ, Gougis P, Amelin D, Dechartres A, Lehmann LH, Courand PY, Cautela J, Alexandre J, Procureur A, Rozes A, Leonard-Louis S, Qin J, Cheynier R, Charmeteau-De Muylder B, Redheuil A, Tubach F, Cadranel J, Milon A, Ederhy S, Similoski T, Johnson DB, Pizzo I, Catalan T, Benveniste O, Hayek SS, Allenbach Y, Rosenzweig M, Dolladille C, Salem JE Thymus alterations and susceptibility to immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Nat Med* 2023 PMID: 37884625
5. Schmidt M, Hajage D, Landoll M, Pequignot B, Langouet E, Amalric M, Mekontso-Dessap A, Chiscano-Camon L, Surman K, Finnerty D, Santa-Teresa P, Arcadipane A, Millán P, Roncon-Albuquerque R, Blandino-Ortiz A, Blanco-Schweizer P, Ricart P, Gimeno-Costa R, Albacete CL, Fortuna P, Schellongowski P, Dauwe D, Winiszewski H, Kimmoun A, Levy B, Hermans G, Grasselli G, Lebreton G, Guervilly C, Martucci G, Karagiannidis C, Riera J, Combes A Comparative outcomes of extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19 delivered in experienced European centres during successive SARS-CoV-2 variant outbreaks (ECMO-SURGES): an international, multicentre, retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2023 PMID: 36640786
6. Dubern B, Clément K Unravelling leptin variants: advancing precision medicine in obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2023 PMID: 37525005
7. Huang F, Ammirati E, Ponnaiah M, Montero S, Raimbault V, Abrams D, Lebreton G, Pellegrino V, Ihle J, Bottiroli M, Persichini R, Barrionuevo-Sánchez MI, Ariza-Solé A, Ng PY, Sin SWC, Ayer R, Buscher H, Belaid S, Delmas C, Ferreira R, Albuquerque RR, Lopez-Sobrinho T, Bunge JHH, Fisser C, Franchineau G, McCanny J, Ohshimo S, Sionis A, Hernández-Pérez FJ, Barge-Caballero E, Balik M, Muglia H, Park S, Donker DW, Porral B, Aïssaoui N, Mekontso Dessap A, Burgos V, Lesouhaitier M, Fried J, Jung JS, Rosillo S, Scherrer V, Nseir S, Winszewski H, Jorge-Pérez P, Kimmoun A, Diaz R, Combes A, Schmidt M Fulminant myocarditis proven by early biopsy and outcomes. *Eur Heart J* 2023 PMID: 37941449
8. Roussel M, Bloom B, Taalba M, Choquet C, Douillet D, Fémy F, Marouk A, Gorlicki J, Gerlier C, Macrez R, Arnaud E, Bompard R, Montassier E, Hugli O, Czopik C, Eyer X, Benhamed A, Peyrony O, Chouihed T, Penaloza A, Marra A, Laribi S, Reuter PG, Behringer W, Douplat M, Guenezan J, Javaud N, Lucidarme O, Cachanado M, Aparicio-Monforte A, Freund Y Temporal Trends in the Use of Computed Tomographic Pulmonary Angiography for Suspected Pulmonary Embolism in the Emergency Department : A Retrospective Analysis. *Ann Intern Med* 2023 PMID: 37216659
9. Roussel M, Teissandier D, Yordanov Y, Balen F, Noizet M, Tazarourte K, Bloom B, Catoire P, Berard L, Cachanado M, Simon T, Laribi S, Freund Y Overnight Stay in the Emergency Department and Mortality in Older Patients. *JAMA Intern Med* 2023 PMID: 37930696
10. Ammirati E, Vorovich E, Combes A Myocarditis: a primer for intensivists. *Intensive Care Med* 2023 PMID: 37430155
11. Lehmann LH, Heckmann MB, Bailly G, Finke D, Procureur A, Power JR, Stein F, Bretagne M, Ederhy S, Fenioux C, Hamwy O, Funck-Brentano E, Romano E, Pieroni L, Münster J, Allenbach Y, Anquetil C, Leonard-Louis S, Palaskas NL, Hayek SS, Katus HA, Giannitsis E, Frey N, Kaya Z, Moslehi J, Prifti E, Salem JE Cardiomyocardial Biomarkers in the Diagnosis and Prognostication of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation* 2023 PMID: 37317858
12. Salem JE, Bretagne M, Abbar B, Leonard-Louis S, Ederhy S, Redheuil A, Boussouar S, Nguyen LS, Procureur A, Stein F, Fenioux C, Devos P, Gougis P, Dres M, Demoule A, Psimaras D, Lenglet T, Maisonneuve T, Pineton DE Chambrun M, Hekimian G, Straus C, Gonzalez-Bermejo J, Klatzmann D, Rigolet A, Guillaume-Jugnot P, Champiaux N, Benveniste O, Weiss N, Saheb S, Rouvier P, Plu I, Gandjbakhch E, Kerneis M, Hammoudi N, Zahr N, Llontop C, Morelot-Panzini C, Lehmann L, Qin J, Moslehi JJ, Rosenzweig M, Similoski T, Allenbach Y Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Cancer Discov* 2023 PMID: 36815259
13. Ratziu V, Harrison SA, Hajji Y, Magnanensi J, Petit S, Majd Z, Delecroix E, Rosenquist C, Hum D, Stael B, Anstee QM, Sanyal AJ NIS2+ <sup>TM</sup> as a screening tool to optimize patient selection in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis clinical trials. *J Hepatol* 2023 PMID: 38061448

14. Pais R, Cariou B, Nouredin M, Francque S, Schattenberg JM, Abdelmalek MF, Lalazar G, Varma S, Dietrich J, Miller V, Sanyal A, Ratziu V A proposal from the Liver Forum for the management of comorbidities in nonalcoholic steatohepatitis therapeutic trials. *J Hepatol* 2023 PMID: 37001695
15. Ratziu V, Harrison SA, Loustaud-Ratti V, Bureau C, Lawitz E, Abdelmalek M, Alkhoury N, Francque S, Girma H, Darteil R, Couchoux H, Wolf M, Sanyal A, Vonderscher J, Scalfaro P Hepatic and renal improvements with FXR agonist vonafexor in individuals with suspected fibrotic NASH. *J Hepatol* 2023 PMID: 36334688
16. Franchineau G, Jonkman AH, Piquilloud L, Yoshida T, Costa E, Rozé H, Camporota L, Piraino T, Spinelli E, Combes A, Alcalá GC, Amato M, Mauri T, Frerichs I, Brochard LJ, Schmidt M Electrical Impedance Tomography to Monitor Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2023 PMID: 38127779
17. Chommeloux J, Valentin S, Winiszewski H, Adda M, de Chambrun MP, Moyon Q, Mathian A, Capellier G, Guervilly C, Levy B, Jaquet P, Sonneviller R, Voiriot G, Demoule A, Boussouar S, Painvin B, Lebreton G, Combes A, Schmidt M One-Year Mental and Physical Health Assessment in Survivors after Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2023 PMID: 36150112
18. Danial P, Olivier ME, Bréchet N, Ponnaiah M, Schoell T, D'Alessandro C, Demondion P, Clément M, Juvin C, Carillion A, Bouglé A, Combes A, Leprince P, Lebreton G Association Between Shock Etiology and 5-Year Outcomes After Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 2023 PMID: 36858709
19. Peyronel F, Haroche J, Campochiaro C, Pegoraro F, Amoura Z, Tomelleri A, Mazzariol M, Papo M, Cavalli G, Benigno GD, Fenaroli P, Grigoratos C, Mengoli MC, Bonometti A, Berti E, Savino G, Cives M, Neri I, Pacinella G, Tuttolomondo A, Marano M, Muratore F, Manfredi A, Broccoli A, Zinzani PL, Didona B, Massacesi C, Buono A, Ammirati E, Di Lernia V, Dagna L, Vaglio A, Cohen Aubart F EPIDEMIOLOGY AND GEOGRAPHIC CLUSTERING OF ERDHEIM-CHESTER DISEASE IN ITALY AND FRANCE. *Blood* 2023 PMID: 37871575
20. Wai-Sun Wong V, Anstee QM, Nitze LM, Geerts A, George J, Nolasco V, Kjær MS, Ladelund S, Newsome PN, Ratziu V FibroScan-aspartate aminotransferase (FAST) score for monitoring histological improvement in non-alcoholic steatohepatitis activity during semaglutide treatment: post-hoc analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *EClinicalMedicine* 2023 PMID: 38058795
21. Guérin E, Belin L, Franchineau G, Le Guennec L, Hajage D, Diallo MH, Frapard T, Le Fèvre L, Luyt CE, Combes A, Germain S, Hayon J, Asfar P, Bréchet N FX06 to rescue SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *Crit Care* 2023 PMID: 37641136
22. Velly L, Cancellà de Abreu M, Boutolleau D, Cherubini I, Houas E, Arousseau A, Hausfater P Point-of-care multiplex molecular diagnosis coupled with procalcitonin-guided algorithm for antibiotic stewardship in lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2023 PMID: 37549731
23. Chasset F, Jaume L, Mathian A, Abisror N, Dutheil A, Barbaud A, Kottler D, Girard C, Jousse-Joulin S, Tauber M, Livideanu CB, Avettand-Fenoel V, Lhote R, Pha M, Amoura Z Rapid Efficacy of anifrolumab in refractory cutaneous lupus erythematosus: a prospective study of 11 patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2023 PMID: 36878316
24. Corpechot C, Lemoine S, Soret PA, Chazouillères O, de Lédinghen V Reply: Improving access to transient elastography data for Real-World Prognostic Applications in primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2023 PMID: 38150175
25. Ratziu V, Francque S, Behling CA, Cejvanovic V, Cortez-Pinto H, Iyer JS, Krarup N, Le Q, Sejling AS, Tiniakos D, Harrison SA Artificial intelligence scoring of liver biopsies in a phase ii trial of semaglutide in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2023 PMID: 38112484
26. Corpechot C, Lemoine S, Soret PA, Hansen B, Hirschfeld G, Gulamhusein A, Montano-Loza AJ, Lytyvak E, Pares A, Olivas I, Eaton JE, Osman KT, Schramm C, Sebode M, Lohse AW, Dalekos G, Gatselis N, Nevens F, Cazzagon N, Zago A, Russo FP, Floreani A, Abbas N, Trivedi P, Thorburn D, Saffioti F, Barkai L, Roccarina D, Calvaruso V, Fichera A, Delamarre A, Sobenko N, Villamil AM, Medina-Morales E, Bonder A, Patwardhan V, Rigamonti C, Carbone M, Invernizzi P, Cristofori L, van der Meer A, de Veer R, Zigmund E, Yehezkel E, Kremer AE, Deibel A, Bruns T, Große K, Wetten A, Dyson JK, Jones D, Dumortier J, Pageaux GP, de Lédinghen V, Chazouillères O, Carrat F Adequate vs. deep response to UDCA in PBC: To what extent and under what conditions is normal ALP level associated with complication-free survival gain? *Hepatology* 2023 PMID: 37399238
27. Ratziu V, Reau N Reply: more questions than answers: response to the POP-NEXT project. *Hepatology* 2023 PMID: 37329168
28. Mallet M, Silaghi CA, Sultanik P, Conti F, Rudler M, Ratziu V, Thabut D, Pais R Current challenges and future perspectives in treating patients with NAFLD-related cirrhosis. *Hepatology* 2023 PMID: 37183906
29. Allaire M, Thabut D Reply: portal hypertension and variceal bleeding in patients with liver cancer: evidence gaps for prevention and management. *Hepatology* 2023 PMID: 36896969
30. Allaire M, Thabut D Portal hypertension and variceal bleeding in patients with liver cancer: Evidence gaps for prevention and management. *Hepatology* 2023 PMID: 36631021
31. Urbain F, Ponnaiah M, Ichou F, Lhomme M, Materne C, Galier S, Haroche J, Frisdal E, Mathian A, Durand H, Pha M, Hie M, Kontush A, Cluzel P, Lesnik P, Amoura Z, Guerin M, Cohen Aubart F, Le Goff W Impaired metabolism predicts coronary artery calcification in women with systemic lupus erythematosus. *EBioMedicine* 2023 PMID: 37725854

- 32.** Coppens A, Zahr N, Chommeloux J, Bleibtreu A, Hekimian G, de Chambrun MP, LeFevre L, Schmidt M, Robert J, Junot H, Combes A, Luyt CE Pharmacokinetic/pharmacodynamic of ceftobiprole in patients on ECMO. *Int J Antimicrob Agents* 2023 PMID: 36804372
- 33.** Dubern B, Faccioli N, Poitou C, Clément K Novel therapeutics in rare genetic obesities: A narrative review. *Pharmacol Res* 2023 PMID: 37037398
- 34.** Soubrane O, Scatton O The development of Transplant Oncology may worsen the liver gap and needs new technical options in liver transplantation. *Ann Surg* 2023 PMID: 37622319
- 35.** Amarenco P, Lavallée PC, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, Mahagne MH, Meseguer E, Nighoghossian N, Steg PG, Vicaut É, Bruckert E « More Than 50 Percent Reduction in LDL Cholesterol in Patients With Target LDL <math>\leq 70</math> mg/dL After a Stroke.» *Stroke* 2023 PMID: 37376989
- 36.** Soret PA, Lemoine S, Mallet M, Belkacem KB, Chazouillères O, Corpechot C Obeticholic acid as a second-line treatment for low phospholipid-associated cholelithiasis syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2023 PMID: 37818704
- 37.** Poynard T, Deckmyn O, Peta V, Paradis V, Gautier JF, Brzustowski A, Bedossa P, Castera L, Pol S, Valla D Prospective direct comparison of non-invasive liver tests in outpatients with type 2 diabetes using intention-to-diagnose analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023 PMID: 37642160
- 38.** Allaire M, Campion B, Demory A, Larrey E, Wagner M, Rudler M, Roux C, Blaise L, Carrie NG, Thabut D Baveno VI and VII criteria are not suitable for screening for large varices or clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2023 PMID: 37300315
- 39.** Bachelot G, Dhombres F, Sermondade N, Haj Hamid R, Berthaut I, Frydman V, Prades M, Kolanska K, Selleret L, Mathieu-D'Argent E, Rivet-Danon D, Levy R, Lamazière A, Dupont C A Machine Learning Approach for the Prediction of Testicular Sperm Extraction in Nonobstructive Azoospermia: Algorithm Development and Validation Study. *J Med Internet Res* 2023 PMID: 37342078
- 40.** Silvain J, Lattuca B, Puymirat E, Ducrocq G, Dillinger JG, Lhermusier T, Procopi N, Cachanado M, Drouet E, Abergel H, Danchin N, Montalescot G, Simon T, Steg PG Impact of transfusion strategy on platelet aggregation and biomarkers in myocardial infarction patients with anemia. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2023 PMID: 37609995
- 41.** Pasqua R, Davaine JM Paediatric Vascular Surgery with Total Visceral and Renal Vessel Replacement. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2023 PMID: 36273678
- 42.** Levy JH, Frere C, Koster A Resistance to unfractionated heparin in the ICU: evaluation and management options. *Intensive Care Med* 2023 PMID: 37278759
- 43.** Sanyal AJ, Ratziu V, Loomba R, Anstee QM, Kowdley KV, Rinella ME, Sheikh MY, Trotter JF, Knapple W, Lawitz EJ, Abdelmalek MF, Newsome PN, Boursier J, Mathurin P, Dufour JF, Berrey MM, Shiff SJ, Sawhney S, Capozza T, Leyva R, Harrison SA, Younossi ZM Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2023 PMID: 37517454
- 44.** Harrison SA, Ratziu V, Magnanensi J, Hajji Y, Deledicque S, Majd Z, Rosenquist C, Hum D, Staels B, Anstee QM, Sanyal AJ NIS2<sup>™</sup>, an optimization of the blood-based biomarker NIS4<sup>®</sup> technology for the detection of at-risk NASH: a prospective derivation and validation study. *J Hepatol* 2023 PMID: 37224923
- 45.** Andrikopoulos P, Aron-Wisniewsky J, Chakaroun R, Myridakis A, Forslund SK, Nielsen T, Adriouch S, Holmes B, Chilloux J, Vieira-Silva S, Falony G, Salem JE, Andreelli F, Belda E, Kieswich J, Chechi K, Puig-Castellvi F, Chevalier M, Le Chatelier E, Olanipekun MT, Hoyles L, Alves R, Helft G, Isnard R, Køber L, Coelho LP, Rouault C, Gauguier D, Gøtze JP, Prifti E, Froguel P, Zucker JD, Bäckhed F, Vestergaard H, Hansen T, Oppert JM, Blüher M, Nielsen J, Raes J, Bork P, Yaqoob MM, Stumvoll M, Pedersen O, Ehrlich SD, Clément K, Dumas ME Evidence of a causal and modifiable relationship between kidney function and circulating trimethylamine N-oxide. *Nat Commun* 2023 PMID: 37730687
- 46.** Roeser A, Bravetti M, Dong LD, Azoulay LD, Charlotte F, Miyara M, Ghillani-Dalbin P, Emile JF, El Kouari F, Ouni H, Lacorte JM, Brocheriou I, Amoura Z, Cohen-Aubart F, Haroche J Serum vascular endothelial growth factor is associated with cardiovascular involvement and response to therapy in Erdheim-Chester disease *Haematologica* 2023 PMID: 36005561
- 47.** Guillas I, Lhomme M, Pionneau C, Matheron L, Ponnaiah M, Galier S, Lebret S, Delbos M, Ma F, Darabi M, Khoury PE, Abifadel M, Couvert P, Giral P, Lesnik P, Guerin M, Le Goff W, Kontush A Identification of the specific molecular and functional signatures of pre-beta-HDL: relevance to cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol* 2023 PMID: 37639039
- 48.** Giani M, Rezoagli E, Guervilly C, Rilinger J, Duburcq T, Petit M, Textoris L, Garcia B, Wengenmayer T, Bellani G, Grasselli G, Pesenti A, Combes A, Foti G, Schmidt M Timing of Prone Positioning During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome *Crit. Care Med.* 2023 PMID: 36519981
- 49.** Cazzagon N, Gonzalez-Sanchez E, El-Mourabit H, Wendum D, Rainteau D, Humbert L, Corpechot C, Chazouillères O, Arrivé L, Housset C, Lemoine S Protective potential of the gallbladder in primary sclerosing cholangitis. *JHEP Rep* 2023 PMID: 36923239

- 50.** Massart N, Camus C, Nesseler N, Fillâtre P, Flecher E, Mansour A, Verhoye JP, Le Fevre L, Luyt CE Multiple-site decontamination to prevent acquired infection in patients with veno-venous ECMO support. *Ann Intensive Care* 2023 PMID: 37024761
- 51.** Bourcier S, Coutrot M, Ferré A, Van Grunderbeeck N, Charpentier J, Hraiech S, Azoulay E, Nseir S, Aissaoui N, Messika J, Fillatre P, Persichini R, Carreira S, Lautrette A, Delmas C, Terzi N, Mégarbane B, Lascarrou JB, Razazi K, Repessé X, Pichereau C, Contou D, Frérou A, Barbier F, Ehrmann S, de Montmollin E, Sztrymf B, Morawiec E, Bigé N, Reuter D, Schnell D, Ellrodt O, Dellamonica J, Combes A, Schmidt M Critically ill severe hypothyroidism: a retrospective multicenter cohort study. *Ann Intensive Care* 2023 PMID: 36892784
- 52.** Ha Van G, Schuldiner S, Sultan A, Bouillet B, Martini J, Vouillarmet J, Menai M, Foucher A, Bourron O, Hartemann A, Perrier A « Use of the SINBAD score as a predicting tool for major adverse foot events in patients with diabetic foot ulcer: A&nbsp;French multicentre study.» *Diabetes Metab Res Rev* 2023 PMID: 37525456
- 53.** Ha Van G, Schuldiner S, Sultan A, Bouillet B, Martini J, Vouillarmet J, Menai M, Foucher A, Bourron O, Hartemann A, Perrier A Use of the SINBAD score as a predicting tool for major adverse foot events in patients with diabetic foot ulcer: A French multicentre study *Diabetes-Metab. Res. Rev.* 2023 PMID: 37525456
- 54.** Vali A, Dalle H, Loubarette A, Gilleron J, Havis E, Garcia M, Beaupère C, Denis C, Roblot N, Poussin K, Ledent T, Bouillet B, Cormont M, Tanti JF, Capeau J, Vatier C, Fève B, Grosfeld A, Moldes M Adipocyte glucocorticoid receptor activation with high glucocorticoid doses impairs healthy adipose tissue expansion by repressing angiogenesis. *Diabetes* 2023 PMID: 37963392
- 55.** Drygalski K, Lecoutre S, Clément K, Dugail I Hyaluronan in Adipose Tissue, Metabolic Inflammation, and Diabetes: Innocent Bystander or Guilty Party? *Diabetes* 2023 PMID: 36668999
- 56.** Harrison SA, Ratziu V, Anstee QM, Noureddin M, Sanyal AJ, Schattenberg JM, Bedossa P, Bashir MR, Schneider D, Taub R, Bansal M, Kowdley KV, Younossi ZM, Loomba R Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023 PMID: 37786277
- 57.** Emile JF, Hélias-Rodzewicz Z, Durham BH, Héritier S, da Silva M, Younas K, Cohen-Aubart F, Abdel-Wahab OI, Diamond EL, Donadieu J, Haroche J Histiocytic neoplasm subtypes differ in their MAP2K1 mutations. *Blood Adv* 2023 PMID: 37878806
- 58.** Azoulay LD, Bravetti M, Cohen Aubart F, Emile JF, Charlotte F, Amoura Z, Cluzel P, Haroche J Cardiac involvement resolution is frequent and associated with improved outcome in Erdheim-Chester disease. *Blood Adv* 2023 PMID: 37611157
- 59.** Hermida A, Ader F, Millat G, Jedraszak G, Maury P, Cador R, Antoine Catalan P, Clerici G, Combes N, De Groote P, Dupin-Deguine D, Eschalier R, Faivre L, Garcia P, Guillou B, Janin A, Kugener B, Lackmy M, Laredo M, Le Guillou X, Lesaffre F, Lucron H, Milhem A, Nadeau G, Nguyen K, Palmyre A, Perdreau E, Picard F, Rebotier N, Richard P, Rooryck C, Seitz J, Verloes A, Vernier A, Winum P, Yabeta GA, Bouchot O, Chevalier P, Charron P, Gandjbakhch E NEXN Gene in Cardiomyopathies and Sudden Cardiac Deaths: Prevalence, Phenotypic Expression, and Prognosis. *Circ Genom Precis Med* 2023 PMID: 38059363
- 60.** Drouillard M, Trunet S, Hervochon R, Azoulay LD, Amoura Z, Cohen-Aubart F, Emile JF, Tankéré F, Haroche J Sinonasal and ear manifestations of Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* 2023 PMID: 37394840
- 61.** Roule V, Beygui F, Cayla G, Range G, Motovska Z, Delarche N, Jourda F, Goube P, Guedeny P, Zeitouni M, El Kasty M, Laredo M, Dumaine R, Ducrocq G, Derimay F, Van Belle E, Manigold T, Cador R, Combaret N, Vicaut E, Montalescot G, Silvain J P2Y <sub>12</sub> inhibitor loading time before elective PCI and the prevention of myocardial necrosis. *Can J Cardiol* 2023 PMID: 37660934
- 62.** Rahoual G, Zeitouni M, Charpentier E, Ritvo PG, Rouanet S, Procopi N, Boukhelifa S, Charleux P, Guedeny P, Kerneis M, Barthélémy O, Silvain J, Montalescot G, Redheuil A, Collet JP Phenotyping Coronary Plaque by Computed Tomography in Premature Coronary Artery Disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023 PMID: 37597177
- 63.** Montalescot G, Ferrante A Clopidogrel: still king of the ring for elective percutaneous coronary intervention! *EuroIntervention* 2023 PMID: 36939107
- 64.** Fourati S, Hamon A, Daclat R, Salem JE, Peoc'h K, Le Beyec J, Joly F, Lacorte JM Circulating Apolipoprotein B-48 as a Biomarker of Parenteral Nutrition Dependence in Adult Patients with Short Bowel Syndrome. *Nutrients* 2023 PMID: 37764766
- 65.** Decourtye-Espiard L, Clemessy M, Leneuve P, Mire E, Ledent T, Le Bouc Y, Kappeler L Stimulation of GHRH Neuron Axon Growth by Leptin and Impact of Nutrition during Suckling in Mice. *Nutrients* 2023 PMID: 36904077
- 66.** Bourcigaux N, Dubost E, Buzzi JC, Donadille B, Corpechot C, Poujol-Robert A, Christin-Maitre S Focus on liver function abnormalities in Turner syndrome patients: risk factors and evaluation of fibrosis risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 PMID: 36896592
- 67.** Gosseume C, Fournier T, Jéru I, Vignaud ML, Missotte I, Archambeaud F, Debussche X, Droumaguet C, Fève B, Grillot S, Guerci B, Hieronimus S, Horsmans Y, Nobecourt E, Pienkowski C, Poitou C, Thissen JP, Lascols O, Degrelle S, Tsatsaris V, Vigouroux C, Vatier C Perinatal, Metabolic and Reproductive Features in PPARγ-related Lipodystrophy. *Eur J Endocrinol* 2023 PMID: 36806620
- 68.** Cambray S, Dubreuil S, Tejedor I, Dulon J, Touraine P Family building after diagnosis of premature ovarian insufficiency - a cross-sectional survey in 324 women. *Eur J Endocrinol* 2023 PMID: 36763040

- 69.** Delaunay JL, Elbahsi A, Bruneau A, Madry C, Durand-Schneider AM, Stary A, Housset C, Gautheron J, Callebaut I, Ait-Slimane T Ivacaftor-Mediated Potentiation of ABCB4 Missense Mutations Affecting Critical Motifs of the NBDs: Repositioning Perspectives for Hepatobiliary Diseases *Int. J. Mol. Sci.* 2023 PMID: 36674751
- 70.** Diertenbeck T, Bouaou K, Houriez-Gombaudo-Saintonge S, Guo J, Gencer U, Charpentier E, Giron A, De Cesare A, Nguyen V, Gallo A, Boussouar S, Pasi N, Soulat G, Redheuil A, Mousseaux E, Kachenoura N Value of aortic volumes assessed by automated segmentation of 3D MRI data in patients with thoracic aortic dilatation: A case-control study. *Diagn Interv Imaging* 2023 PMID: 37105782
- 71.** Volland L, Yuan M, Lecoutre S, Debédard J, Pelloux V, Pradeau M, Coles E, Merabtene F, Zhang C, Mardinoglu A, Le Roy T, Soula H, Clément K Tissue pleiotropic effect of biotin and prebiotic supplementation in established obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2023 PMID: 37646578
- 72.** Backus B, Bloom B, Lazzeri C, Yordanov Y, Freund Y The evolution of academic publishing: mega journals and artificial intelligence-authored articles. *Eur J Emerg Med* 2023 PMID: 37103895
- 73.** Goldman S, Aldana M, Cluzel P Resonant learning in scale-free networks. *PLoS Comput Biol* 2023 PMID: 36809235
- 74.** Sermondade N, Hesters L, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Fauque P, Gervoise-Boyer MJ, Labrosse J, Viot G, Bergère M, Devienne C, Jonveaux P, Levy R, Pessione F Fetal growth disorders following medically assisted reproduction: due to maternal context or techniques? A national French cohort study. *Reprod Biomed Online* 2023 PMID: 36906455
- 75.** Lim C, Turco C, Goumarand C, Jeune F, Perdiggao F, Savier E, Rousseau G, Soubrane O, Scatton O Perceptions of surgical difficulty in liver transplantation: A European survey and development of the Pitié-Salpêtrière classification. *Surgery* 2023 PMID: 37543467
- 76.** Worku E, Schmidt M, Shekar K Is It Time to Put Low-Flow Extracorporeal Carbon Dioxide Removal to REST? *Crit Care Med* 2023 PMID: 37318293
- 77.** Blandin A, Dugail I, Hilairnet G, Ponnaiah M, Ghesquière V, Froger J, Ducheix S, Fizanne L, Boursier J, Cariou B, Lhomme M, Le Lay S Lipidomic analysis of adipose-derived extracellular vesicles reveals specific EV lipid sorting informative of the obesity metabolic state. *Cell Rep* 2023 PMID: 36862553
- 78.** Martínez Martínez M, Schmidt M, Broman LM, Roncon-Albuquerque R, Langouet E, Campos I, Argudo E, Domènech Vila JM, Martín Sastre S, Gallart E, Ferrer R, Combes A, Riera J Survival and Long-Term Functional Status of COVID-19 Patients Requiring Prolonged ECMO Support. *Ann Am Thorac Soc* 2023 PMID: 38134435
- 79.** Marquet Y, Hékimian G, Lebreton G, Kerneis M, Rouvier P, Bay P, Mathian A, Bréchet N, Chommeloux J, Petit M, Gautier M, Lefevre L, Saura O, Levy D, Quentric P, Moyon Q, Ortuno S, Schmidt M, Leprince P, Luyt CE, Combes A, Pineton de Chambrun M Diagnostic yield, safety and therapeutic consequences of myocardial biopsy in clinically suspected fulminant myocarditis unweanable from mechanical circulatory support. *Ann Intensive Care* 2023 PMID: 37653258
- 80.** Chouik Y, Chazouillères O, Francoz C, De Martin E, Guillaud O, Abergel A, Altieri M, Barbier L, Besch C, Conti F, Corpechot C, Dharancy S, Durand F, Duvoux C, Gugenheim J, Hardwigsen J, Hilleret MN, Housset-Debry P, Kamar N, Maucourt-Boulch D, Minello A, Neau-Cransac M, Pageaux GP, Radenne S, Roux O, Saliba F, Serée O, Samuel D, Vanlemmens C, Woehl-Jaegle ML, Leroy V, Duclos-Vallée JC, Dumortier J Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis: a French nationwide study over 30 years. *Liver Int* 2023 PMID: 36825353
- 81.** Ungureanu IA, Cohen-Aubart F, Héritier S, Haroche J, Donadieu J, Emile JF PU.1 is a useful nuclear marker to distinguish between histiocytosis and histiocyte-rich tumours. *Histopathology* 2023 PMID: 37012662
- 82.** Mosbah H, Vazier C, Andriss B, Belalem I, Delemer B, Janmaat S, Jéru I, Le Collen L, Maiter D, Nobécourt E, Vantghem MC, Vigouroux C, Dumas A Patients' perspective on the medical pathway from first symptoms to diagnosis in genetic lipodystrophy. *Eur J Endocrinol* 2023 PMID: 38128113
- 83.** Bignard J, Atassi F, Claude O, Ghigna MR, Mougnot N, Soilih Abdoukarim B, Deknuydt F, Gestin A, Monceau V, Montani D, Nadaud S, Soubrier F, Perros F T-cell dysregulation and inflammatory process in Gcn2 (Eif2ak4 <sup>sup</sup> -/- <sup>sup</sup> ) deficient rats in basal and stress conditions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2023 PMID: 36852942
- 84.** Chouik Y, Corpechot C, Francoz C, De Martin E, Guillaud O, Abergel A, Altieri M, Barbier L, Besch C, Chazouillères O, Conti F, Dharancy S, Durand F, Duvoux C, Gugenheim J, Hardwigsen J, Hilleret MN, Housset-Debry P, Kamar N, Minello A, Neau-Cransac M, Pageaux GP, Radenne S, Roux O, Saliba F, Samuel D, Vanlemmens C, Woehl-Jaegle ML, Leroy V, Duclos-Vallée JC, Dumortier J « Autoimmune hepatitis recurrence after liver transplantation: \»Les jeux sont faits\»» Liver Transpl 2023 PMID: 37788303
- 85.** Dumortier J, Conti F, Hiriart JB, Dharancy S, Duvoux C, Besch C, Housset-Debry P, Latournerie M, Chermak F, Meszaros M, Pageaux GP, Radenne S, Boillot O, Hardwigsen J, Kounis I, Kamar N, Saliba F, Erard D, Del Bello A Treatment of donor-specific anti-HLA antibodies-mediated rejection after liver transplantation: A French nationwide retrospective study. *Liver Transpl* 2023 PMID: 37367954

- 86.** Lim C, Scatton O, Wu AGR, Zhang W, Hasegawa K, Cipriani F, Sijberden J, Aghayan DL, Siow TF, Dokmak S, Herman P, Marino MV, Mazzaferro V, Chiow AKH, Sucandy I, Ivanecz A, Choi SH, Lee JH, Prieto M, Vivarelli M, Giuliante F, Ruzzenente A, Yong CC, Yin M, Fondevila C, Efanov M, Morise Z, Di Benedetto F, Brustia R, Dalla Valle R, Boggi U, Geller D, Belli A, Memeo R, Gruttadauria S, Mejia A, Park JO, Rotellar F, Choi GH, Robles-Campos R, Wang X, Sutcliffe RP, Pratschke J, Lai ECH, Chong CCN, D'Hondt M, Monden K, Lopez-Ben S, Kingham TP, Ferrero A, Ettorre GM, Cherqui D, Liang X, Soubrane O, Wakabayashi G, Troisi RI, Cheung TT, Sugioka A, Han HS, Long TCD, Liu R, Edwin B, Fuks D, Chen KH, Abu Hilal M, Aldrighetti L, Goh BKP Impact of liver cirrhosis and portal hypertension on minimally invasive limited liver resection for primary liver malignancies in the posterosuperior segments: An international multicenter study. *Eur J Surg Oncol* 2023 PMID: 37591027
- 87.** Diallo A, Andreelli F, Pattou F, Guillot C, Servy H, Josse C, Robert M, Galtier F Perceptions of bariatric surgery in patients with type 2 diabetes: data from a self-administered questionnaire. *Surg Obes Relat Dis* 2023 PMID: 37573156

# Publications : portraits des jeunes chercheurs

---

## Portrait de Nadine Suffee page 13

1. Takaoka M, Zhao X, Lim HY, Magnussen C, Suffee N, Schrank P, Ang O, Tsiantoulas A, Sommer F, Mohanta S, Harrison J, Meng Y, Laurans L, Wu F, Lu Y, Masters L, Newland S, Denti L, Hong M, Chajadine M, Juonala M, Koskinen J, Kähönen M, Kaisho T, Habenicht A, Tedgui A, Ait-Oufella H, Zhao T, Nus M, Ruhrberg C, Taleb S, Williams J, Raitakari O, Angeli V, Mallat Z. Childhood hyperlipidaemia alters resident arterial macrophages and accelerates atherosclerosis (revision Nature).
2. Suffee N, Baptista E, Piquereau J, Ponnaiah M, Doisne N, Ichou F, Lhomme M, Pichard C, Galand V, Mougnot N, Dilanian G, Lucats L, Balse E, Mericskay M, Le Goff W, Hatem SN. Impacts of a high-fat diet on the metabolic profile and the phenotype of atrial myocardium in mice. *Cardiovasc Res.* 2022 PMID: 34971360.
3. Suffee N, Moore-Morris T, Jagla B, Mougnot N, Dilanian G, Berthet M, Proukhnitzky J, Le Prince P, Tregouet DA, Pucéat M, Hatem SN. Reactivation of the Epicardium at the Origin of Myocardial Fibro-Fatty Infiltration During the Atrial Cardiomyopathy. *Circ Res.* 2020 PMID: 32175811.
4. Suffee N, Moore-Morris T, Farahmand P, Rücker-Martin C, Dilanian G, Fradet M, Sawaki D, Derumeaux G, LePrince P, Clément K, Dugail I, Puceat M, Hatem SN. Atrial natriuretic peptide regulates adipose tissue accumulation in adult atria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 PMID: 28096344
5. Haemers P, Hamdi H, Guedj K, Suffee N, Farahmand P, Popovic N, Claus P, LePrince P, Nicoletti A, Jalife J, Wolke C, Lendeckel U, Jais P, Willems R, Hatem SN. Atrial fibrillation is associated with the fibrotic remodelling of adipose tissue in the subepicardium of human and sheep atria. *Eur Heart J.* 2017 PMID: 26612579.
6. Suffee N, Hlawaty H, Meddahi-Pelle A, Maillard L, Louedec L, Haddad O, Martin L, Laguillier C, Richard B, Oudat O, Letourneur D, Charnaux N, Sutton A. RANTES/CCL5-induced pro-angiogenic effects depend on CCR1, CCR5 and glycosaminoglycans. *Angiogenesis.* 2012 PMID: 22752444

## Portrait de Louis Parker page 14

1. Hemodynamic and recirculation performance of dual lumen cannulas for venovenous extracorporeal membrane oxygenation, *Scientific Reports*, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-34655-1.
2. Cannulation configuration and recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation, *Scientific Reports*, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-20690-x.
3. Impact of altered vena cava flow rates on right atrium flow characteristics, *Journal of Applied Physiology*, 2022. DOI: 10.1152/jappphysiol.00649.
4. Proximal false lumen thrombosis is associated with low false lumen pressure and fewer complications in type b aortic dissection, *Journal of Vascular Surgery*, 2021. DOI: jjvs.2021.10.035.
5. Morphology and hemodynamics in isolated common iliac artery aneurysms impacts proximal aortic remodeling, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 2019. DOI: ATVBaha.119.312687.

## Portrait de Carine Beaupère page 15

1. Patnaik PK, Beaupere C, Barlit H, Romero AM, Tsuchiya M, Muir M, Martínez-Pastor MT, Puig S, Kaeberlein M, Labunskyy VM., Deficiency of the RNA-binding protein Cth2 extends yeast replicative lifespan by alleviating its repressive effects on mitochondrial function. (2022) *Cell Reports*, Jul 19;4(3):111113
2. Beaupere, C., Dinatto, L., Wasko, B.M., Chen, R.B., VanValkenburg, L., Kiftezghi, M.G., Lee, M.B., Promislow, D.E.L., Dang, W., Kaeberlein, M., Labunskyy, V.M. Genetic screen identifies adaptive aneuploidy as a key mediator of ER stress resistance in yeast (2018) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115 (38), pp. 9586-9591
3. Beaupere, C., Wasko, B.M., Lorusso, J., Kennedy, B.K., Kaeberlein, M., Labunskyy, V.M. CAN1 Arginine Permease Deficiency Extends Yeast Replicative Lifespan via Translational Activation of Stress Response Genes (2017) *Cell Reports*, 18 (8), pp. 1884-1892.

## Portrait de Jérémie Gautheron page 16

1. Identification of a new NEMO/TRAF6 interface affected in incontinentia pigmenti pathology. Gautheron J, Pescatore A, Fusco F, Esposito E, Yamaoka S, Agou F, Ursini MV, Courtois G. *Hum Mol Genet.* 2010 Aug 15;19(16):3138-49. doi: 10.1093/hmg/ddq222. Epub 2010 Jun 7. (P)
2. A positive feedback loop between RIP3 and JNK controls non-alcoholic steatohepatitis. Gautheron J, Vucur

M, Reisinger F, Cardenas DV, Roderburg C, Koppe C, Kreggenwinkel K, Schneider AT, Bartneck M, Neumann UP, Canbay A, Reeves HL, Luedde M, Tacke F, Trautwein C, Heikenwalder M, Luedde T. *EMBO Mol Med.* 2014 Aug;6(8):1062-74. doi: 10.15252/emmm.201403856. (P)

3. The necroptosis-inducing kinase RIPK3 dampens adipose tissue inflammation and glucose intolerance. Gautheron J, Vucur M, Schneider AT, Severi I, Roderburg C, Roy S, Bartneck M, Schrammen P, Diaz MB, Ehling J, Gremse F, Heymann F, Koppe C, Lammers T, Kiessling F, Van Best N, Pabst O, Courtois G, Linkermann A, Krautwald S, Neumann UP, Tacke F, Trautwein C, Green DR, Longrich T, Frey N, Luedde M, Bluher M, Herzig S, Heikenwalder M, Luedde T. *Nat Commun.* 2016 Jun 21;7:11869. doi: 10.1038/ncomms11869. (P)

4. RIPK1 Suppresses a TRAF2-Dependent Pathway to Liver Cancer. Schneider AT\*, Gautheron J\*, Feoktistova M, Roderburg C, Loosen SH, Roy S, Benz F, Schemmer P, Büchler MW, Nachbur U, Neumann UP, Tolba R, Luedde M, Zucman-Rossi J, Panayotova-Dimitrova D, Leverkus M, Preisinger C, Tacke F, Trautwein C, Longerich T, Vucur M, Luedde T. \*Shared co-first authorship. *Cancer Cell.* 2017 Jan 9;31(1):94-109. doi: 10.1016/j.ccell.2016.11.009. Epub 2016 Dec 22. (P)

5. Inhibition of receptor-interacting protein kinase 1 improves experimental non-alcoholic fatty liver disease. Majdi A, Aoudjehane L, Ratziv V, Islam T, Afonso MB, Conti F, Mestiri T, Lagouge M, Fougelle F, Ballenghien F, Ledent T, Moldes M, Cadoret A, Fouassier L, Delaunay JL, Ait-Slimane T, Courtois G, Fève B, Scatton O, Prip-Buus C, Rodrigues CMP, Housset C, Gautheron J. *J Hepatol.* 2020 Apr;72(4):627-635. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.008. Epub 2019 Nov 21. (DC)

6. EPHX1 mutations cause a lipotrophic diabetes syndrome due to impaired epoxide hydrolysis and increased cellular senescence. Gautheron J, Morisseau C, Chung WK, Zammouri J, Auclair M, Baujat G, Capel E, Moulin C, Wang Y, Yang J, Hammock BD, Cerame B, Phan F, Fève B, Vigouroux C, Andreelli F, Jeru I. *Elife.* 2021 Aug 3;10:e68445. doi: 10.7554/eLife.68445. (PC)

7. Loss of phospholipase PLAAT3 causes a mixed lipodystrophic and neurological syndrome due to impaired PPAR $\gamma$  signaling. Schuermans N\*, El Chehadeh S\*, Hemelsoet D\*, Gautheron J\*, Vantuyghem MC, Nouioua S, Tazir M, Vigouroux C, Auclair M, Bogaert E, Dufour S, Okawa F, Hilbert P, Van Doninck N, Taquet MC, Rosseel T, De Clercq G, Debackere E, Van Haverbeke C, Cherif FR, Urtizberea JA, Chanson JB, Funalot B, Authier FJ, Kaya S, Terryn W, Callens S, Depypere B, Van Dorpe J; Program for Undiagnosed Diseases (UD-PrOZA); Poppe B, Impens F, Mizushima N, Depienne C, Jéru I, Dermout B. \*Shared co-first authorship. *Nat Genet.* 2023 Nov;55(11):1929-1940. doi: 10.1038/s41588-023-01535-3. Epub 2023 Nov 2. (P). *News & Views in Nat Rev Endocrinol* 2024. doi: 10.1038/s41574-023-00950-0.

## Portrait de Eloïse Giabicani page 17

1. H1-Imprinting Disorders. Eggermann T, Monk D, Perez de Nanclares G, Kagami M, Giabicani E, Riccio A, Tümer Z, Kalish J, Tauber M, Duis J, Weksberg R, Maher E, Begemann M, Elbracht M. *Nature Reviews Disease Primers* 2023 Jun 29;9(1):33.

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

3. Dental pulp stem cells as a promising model to study imprinting diseases. Giabicani E, Pham A, Selenou C, Sobrier ML, Andrique C, Lesieur J, Linglart A, Poliard A, Chaussain C, Netchine I. *International Journal of Oral Science.* 2022 Apr;14(19).

4. Height and body mass index in molecularly-confirmed Silver-Russell syndrome and the long-term effects of growth hormone treatment. Sodipe OK, Giabicani E, Canton APM, Ferrand N, Child J, Wakeling EL, Binder G, Netchine I, Mackay DJG, Inskip HM, Byrne CD, Temple IK, Davies, JH. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 2022 Mar 9.

5. Transcriptional profiling at the DLK1/MEG3 domain explains clinical overlap between imprinting disorders. Abi Habib W, Brioude F, Azzi S, Rossignol S, Linglart A, Sobrier ML, Giabicani E, Harbison MD, Le Bouc Y et Netchine I. *Science advances.* 2019 feb; 5 : eaau9425 22.

6. Increasing knowledge in IGF1R defects in fetal growth retardation: lessons from 35 new patients. Giabicani E, Willems M, Steunou V, Chantot-Bastaraud S, Thibaud N, Abi Habib W, et al. *Journal of Medical Genetics.* 2020 Mar;57(3):160-168.

7. Roles of Type 1 Insulin-Like Growth Factor (IGF) Receptor and IGF-II in Growth Regulation: Evidence From a Patient Carrying Both an 11p Paternal Duplication and 15q Deletion. Giabicani E, Chantot-Bastaraud S, Bonnard A, Rachid M, Whalen S, Netchine I, et al. *Frontiers in Endocrinology.* 2019;10:263.

8. Chromosome 14q32.2 imprinted region disruption as an alternative molecular diagnosis of Silver-Russell Syndrome. Geoffron S, Abi Habib W, Chantot-Bastaraud S, Dubern B, Steunou V, Canton A, Busa T, Dufour MN, Esteva B, Fradrin M, Geneviève D, Isidor B, Linglart A, Oliver Petit I, Phillip, Picard, Pienkowski C, Rio M, Rossignol S, Sandreau C, Tauber M, Thevenon J, Vu-Hong TA, Harbison MH, Brioude F, Netchine I, Giabicani E. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2018 Jul 1;103(7):2436-2446.

9. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, O'Connell SM, Salem J, Bliet J, Canton AP, Chrzanowska KH, Davies JH, Dias RP, Dubern B, Elbracht M, Giabicani E, Grimberg A, Grønsvov K, Hokken-Koelega AC, Jorge AA, Kagami M, Linglart A, Maghnie M, Mohnike K, Monk D, Moore GE, Murray PG, Ogata T, Petit IO, Russo S, Said E, Toumba M, Tümer Z, Binder G, Eggermann T, Harbison MD, Temple IK, Mackay DJ, Netchine I. *Nature Reviews Endocrinology.* 2017 Feb;13(2):105-124.

Responsable de la publication : Pr Stéphane Hatem

Rédaction : IHU ICAN

Conception graphique et fabrication : **fc**graphite

Crédits Photos : IHU ICAN, page 32 Dayami-AdobeStock,  
page 56 LuneVA/peopleimages.com-AdobeStock,  
page 64 everythingpossible-AdobeStock, page 70 onephoto-AdobeStock.



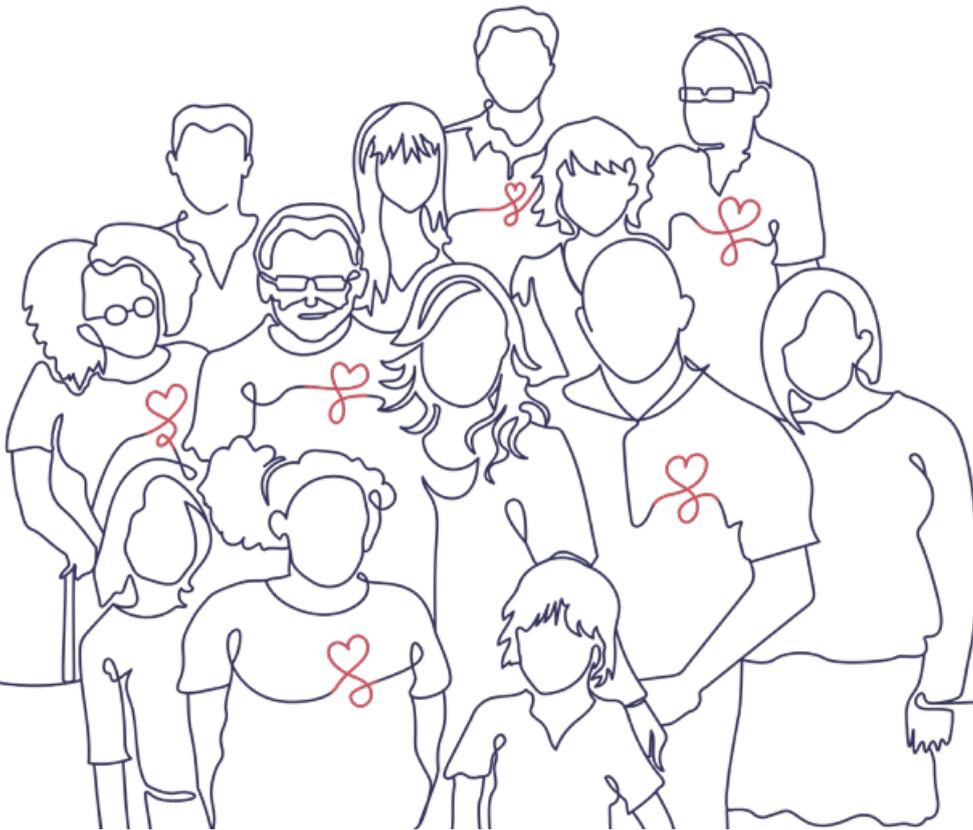
SEMAINE  
NATIONALE  
DES MALADIES  
CARDIOMÉTABOLIQUES



Du 8 au 12 avril 2024

# Ensemble combattons les maladies cardiométaboliques

DIABÈTE, OBÉSITÉ, MALADIE DU FOIE GRAS (MASH),  
HYPERCHOLESTÉROLÉMIE SE COMPLIQUENT SOUVENT  
DE MALADIES CARDIOVASCULAIRES.



**Les maladies  
cardiométaboliques  
nous concernent tous**

**2<sup>ème</sup> cause de décès** en France

**1<sup>ère</sup> cause de décès** chez les femmes



**Faites un don sur**  
[ihuican.org](http://ihuican.org)

L'IHU ICAN est une fondation de coopération scientifique, habilitée à recevoir des dons et legs, créée en 2011 pour accélérer la lutte contre les maladies cardiométaboliques. L'IHU ICAN rassemble une communauté de plus de 400 cliniciens et chercheurs de renommée mondiale.



Fondation pour l'Innovation  
en Cardiométabolisme  
et Nutrition