

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2019
IMAGINE,
GUÉRIR LES MALADIES
GÉNÉTIQUES



HISTORIQUE

IMAGINE

2007

Création de la Fondation *Imagine*, par son président fondateur Claude Griscelli. Six membres fondateurs : AP-HP, Inserm, Université Paris Descartes (désormais Université de Paris), Mairie de Paris, AFM-Téléthon et Fondation Hôpitaux de Paris-Hôpitaux de France.

2008

1^{ers} recrutements, 1^{ères} plateformes et 1^{ers} équipements.

2009

Création du Comité Scientifique International d'*Imagine*, présidé par le Pr Elizabeth Blackburn, Prix Nobel de Médecine 2009.

2014

Inauguration du bâtiment *Imagine*.

2012

1^{ers} recrutements d'équipes à l'international.

2011

Labellisation IHU (Institut Hospitalo-Universitaire) dans le cadre du Programme Investissements d'Avenir.

2015

Premier Gala *Heroes* au profit de l'Institut *Imagine*, dans son enceinte, suivi par de nouvelles éditions en 2016 et 2018.

2016

Le Pr Stanislas Lyonnet succède au Pr Alain Fischer en tant que Directeur d'*Imagine*, et le Pr Arnold Munnich succède au Pr Claude Griscelli en tant que Président de la Fondation *Imagine*.

2017

Lancement du projet RHU C'IL-LICO : « Médecine du futur pour les ciliopathies avec atteinte rénale ». Labellisation Domaine d'Intérêt Majeur (DIM) Thérapie Génique, par la Région Ile-de-France.

2019

Lancement du projet RHU ATRACtion : « Déficiences immunitaires primaires avec auto-immunité ou auto-inflammation ».

Succès à l'appel d'offre ANR-PIA (Programme Investissements d'Avenir) de prolongation du label IHU jusqu'en 2024.

2018

Évaluation des 24 laboratoires de recherche de l'Institut par l'HCERES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur).

Un total de 25 centres de référence maladies rares sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades affiliés à *Imagine*, ainsi que 4 laboratoires associés.

SOMMAIRE



2

INTERVIEWS CROISÉES



4

CHIFFRES CLÉS 2019



6

LES iCARPs, ACCÉLÉRATEURS DE RECHERCHE ET DE SOINS



8

NOTRE GOUVERNANCE



9

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL



10

FAITS MARQUANTS



12

LA FEUILLE DE ROUTE « IMAGINE 18-28 »



14

DÉCOUVRIR
Trouver l'origine d'une maladie génétique est indispensable à comprendre son mécanisme



24

INNOVER POUR GUÉRIR
Construire la meilleure science d'aujourd'hui pour la meilleure médecine de demain



38

S'OUVRI
Être un acteur de la société



56

S'ENGAGER
Agir aux côtés des médecins et des chercheurs



65

CONTACTS

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

INTERVIEWS CROISÉES

2019 a été une année clé pour *Imagine*, de nouveau labellisé Institut Hospitalo-Universitaire ?



Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut *Imagine* : 2019 fut une année capitale pour l'avenir d'*Imagine* en vue de la réalisation de ses projets pour les dix prochaines années. À la suite d'une évaluation de la plus grande exigence par des experts internationaux, portant sur la feuille de route « *Imagine 18-28* », le Premier Ministre Édouard Philippe a décidé de prolonger le label d'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) d'*Imagine*, dans le cadre du Programme Investissements d'Avenir (PIA). Un financement de 17 millions d'euros a ainsi été attribué par l'Agence Nationale de Recherche (ANR) à l'Institut jusqu'en 2024. Le comité a confirmé la place d'*Imagine* comme « leader mondial de la génétique et du traitement des maladies génétiques rares ». Cette décision témoigne de la reconnaissance de la qualité des travaux menés par nos équipes depuis la création de l'Institut, et de notre capacité à développer un écosystème d'innovation efficace, en comprenant bien le I de PIA comme un véritable « investissement » et donc la ferme intention de donner à la science liée à la médecine toute la valeur qu'elles ont ensemble, elles deux qui ne figurent souvent que sur la ligne des dépenses dans les comptes de la Nation. Mais d'autres grands succès ont accompagné la marche en avant d'*Imagine* en cette année, comme le succès du projet d'*Imagine* sur les déficits immunitaires (ATRACTION) à l'appel de recherche hospitalo-universitaire (RHU), autre objet du PIA.



Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut *Imagine* : Nous tenons ici à remercier nos membres fondateurs publics et privés, ainsi que nos partenaires et mécènes, qui nous ont fortement soutenus dans cette candidature en manifestant leur confiance et en œuvrant à nos côtés à déployer nos projets stratégiques - ils ont d'ailleurs à nouveau été formidables dans leur soutien et dans leurs actions pendant la crise exceptionnelle liée à l'épidémie de Covid-19 que nous traversons au moment d'écrire ce rapport. Cette prolongation du label IHU les récompense aussi, amis publics et privés d'*Imagine*, en donnant à l'Institut la possibilité de poursuivre ses ambitions au profit des enfants malades. Fort de ce nouvel engagement, *Imagine* va mener des projets de rupture tels que la création d'un data-center, d'un accélérateur financier, d'un labs-in-labs, l'extension de ses capacités d'accueil scientifique et bioinformatique, et le développement d'un programme social intégratif de sciences humaines et sociales.

2019 a aussi été une année d'ouverture et de collaborations internationales ?



Arnold Munnich, Président de la Fondation *Imagine* : Pour changer la vie des familles frappées par les maladies génétiques, pour rester à la pointe des avancées de la génétique, pour produire la meilleure science, et valoriser ses découvertes, *Imagine* doit collaborer à l'international. En attirant des talents venus du monde entier, en diffusant ses connaissances, mais aussi en menant des projets collaboratifs européens ou mondiaux. 2019 en a été une belle illustration, avec le lancement de projets internationaux porteurs de nouveaux espoirs de recherche thérapeutique pour les familles. Cette ouverture s'illustre aussi par l'implication de l'Institut dans des grands projets européens tels que HDM-FUN, sur les infections fongiques invasives, BIND pour améliorer les connaissances sur la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker, dans deux réseaux européens de formation, SCiLS sur la signalisation ciliaire lors du développement normal et pathologique, et NEUcrest sur la crête neurale.

Laure Boquet : L'ouverture vers le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, vers la communauté médicale, vers des associations de patients, mais aussi tout simplement vers notre ville et les parisiens, est essentielle et se poursuit. En 2019, nous avons continué l'accueil de séminaires dédiés, participé aux grands plans et projets régionaux et nationaux relatifs aux maladies génétiques et aux maladies rares, tels que l'European Joint Program on Rare Diseases. *Imagine* a tenu à soutenir des événements dédiés aux associations de patients comme la Winterschool d'Eurordis ou les toutes premières rencontres européennes des familles touchées par les pathologies liées aux mutations du gène KCNB1. Pour une vision plus humaine de la génétique pédiatrique et de la génomique de précision, *Imagine* a travaillé au déploiement d'un programme de sciences sociales et humaines, avec le lancement d'un appel d'offres qui a sélectionné trois projets, dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients.

Quel est le plus grand défi d'*Imagine* ?

Stanislas Lyonnet : La boucle vertueuse d'*Imagine*, des soins à la recherche, puis de la recherche aux soins, passe toujours par le diagnostic précis des enfants et familles touchés par les maladies génétiques, très souvent difficile, en errance voire même en impasse. Aujourd'hui, encore un enfant sur deux n'a pas de diagnostic. Or, les tests génétiques sont de plus en plus performants, mais conduisent à une interprétation difficile et longue. Il y a au fond ici, sous la forme de paradoxe, un des plus grands défis de la génétique moderne : plus les données de génétique sont aisées à obtenir, plus leur interprétation est complexe ! Cette question est gigantesque mais nous sommes persuadés qu'il n'y a pas de plafond de verre à 40% de diagnostic pour les enfants atteints de maladies génétiques. Notre ambition d'ici 2028 est de doubler cette proportion. Pour y arriver, *Imagine* regorge des meilleurs talents, en clinique, en génomique, en bioinformatique, en intelligence artificielle, et dispose, à l'heure de l'écriture de ce rapport, des deux accélérateurs nécessaires : le label IHU garantissant la pratique de la meilleure science d'aujourd'hui pour inventer la meilleure médecine de demain, et le label Institut Carnot qu'*Imagine* vient d'obtenir en vue de la meilleure valorisation de sa recherche. Ils sont tous deux indispensables à accomplir notre mission : changer la vie des familles atteintes de maladies génétiques.

Le mot de
Claude Griscelli,
Président fondateur
d'*Imagine* :



Cinq ans déjà se sont écoulés depuis la création d'Imagine : assez pour estimer ses valeurs. Nul doute sur l'importance de la cause : comprendre pour soulager. C'est devenu une devise qui unit les équipes entre elles et fait leur force. Que de magnifiques résultats de recherche qui permettent de mieux lutter contre les maladies génétiques ! Que de nouveaux espoirs pour certaines d'entre elles ! Mais il reste tant à faire, la tâche est immense. Soyons tout autant confiants que fiers .

CHIFFRES CLÉS 2019

1 000

PERSONNELS DE RECHERCHE ET DE SANTÉ
RASSEMBLÉS AUTOUR D'UNE MÊME CAUSE

24

LABORATOIRES DE RECHERCHE
FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE
IN SITU

16

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

4

LABORATOIRES ASSOCIÉS INSTALLÉS
À L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

862

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES
(PÉRIMÈTRE IHU)

37

NATIONALITÉS

31%

DE DOCTORANTS, POST-DOCTORANTS
ET ÉTUDIANTS

PLUS DE 30 000

CONSULTATIONS *IN SITU*

6

PROGRAMMES INTÉGRÉS DE RECHERCHE
ET DE SOINS (iCARPs)

25

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES
AFFILIÉS

6

UNITÉS HOSPITALIÈRES AFFILIÉES

2

CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE

544

ÉTUDES CLINIQUES EN COURS
DANS LE PÉRIMÈTRE IHU

PRÈS DE 140 000

ÉCHANTILLONS
(CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES)

55

FAMILLES DE BREVETS ET LOGICIELS ACTIFS

PRÈS DE 3 M€

PAR CONTRATS DE PARTENARIATS
INDUSTRIELS REMPORTÉS EN 2019

PRÈS DE 4 M€

COLLECTÉS
(DONS, GRANTS PRIVÉS ET MÉCÉNAT)

6

ERC (BOURSES DU CONSEIL EUROPÉEN
DE LA RECHERCHE) EN COURS,
DONT 2 ERC CONSOLIDATOR

LES 6 MEMBRES FONDATEURS D'IMAGINE :

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS

Inserm
La science pour la santé
From science to health

Université
de Paris

FONDATION
Hôpitaux de Paris
Hôpitaux de France
Reconnue d'utilité publique
Mieux vivre l'hôpital,
c'est aussi guérir.

MAIRIE DE PARIS

AFMTELETHON
INNOVER POUR GUÉRIR

LES iCARPs (INTEGRATED CARE AND RESEARCH PROGRAMS), ACCÉLÉRATEURS DE RECHERCHE ET DE SOINS

HÉMATOLOGIE

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Lymphohématopoïèse humaine ▶ **I. André**
- Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques et implications thérapeutiques ▶ **O. Hermine**
- Chromatine et régulation génique au cours du développement ▶ **A. Miccio**

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Hémophilie pédiatrique ▶ **A. Harroche**
- Mastocytoses ▶ **O. Hermine**
- Syndromes drépanocytaires majeurs ▶ **M. de Montalembert**

SERVICES CLINIQUES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

- Thérapies innovantes ▶ **M. Cavazzana**
- Hématologie adulte ▶ **O. Hermine**

NEURODÉVELOPPEMENT

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Génétique des troubles du neurodéveloppement ▶ **V. Cantagrel**
- Recherche translationnelle sur les maladies neurologiques ▶ **E. Kabashi**
- Génétique et développement du cortex cérébral ▶ **A. Pierani**
- Génétique des maladies mitochondriales ▶ **A. Rötig**
- Génétique ophtalmologique ▶ **JM. Rozet**

LABORATOIRES ASSOCIÉS

- Image@imagine Imagerie cérébrale multimodale ▶ **N. Boddaert**

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Déficiences intellectuelles de causes rares ▶ **M. Rio**
- Déficiences intellectuelles de causes rares – RETT ▶ **N. Bahi-Buisson**
- Maladies rares en ophtalmologie ▶ **D. Brémond-Gignac**
- Maladies héréditaires du métabolisme ▶ **P. de Lonlay**
- Maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte ▶ **JP. Bonnefont**
- Epilepsies rares ▶ **R. Nabbout**

IMMUNOLOGIE- INFECTIOLOGIE

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition complexe ▶ **L. Abel**
- Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition monogénique ▶ **JL. Casanova**
- Immunité intestinale ▶ **N. Cerf-Bensussan**
- Neurogénétique et neuroinflammation ▶ **Y. Crow**
- Activation lymphocytaire et susceptibilité au virus d'Epstein-Barr ▶ **S. Latour**
- Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques dans les maladies ▶ **M. Ménager**
- Base moléculaire des anomalies de l'homéostasie immunitaire ▶ **G. Ménasché & F. Sepulveda**
- Immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques ▶ **F. Rieux-Laucat**
- Dynamique du génome et système immunitaire ▶ **JP. de Villartay & P. Revy**

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Déficiences immunitaires héréditaires ▶ **A. Fischer**
- Maladies rares digestives ▶ **O. Goulet**
- Rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant ▶ **P. Quartier dit Maire**

SERVICES CLINIQUES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

- Immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques ▶ **S. Blanche**
- Maladies infectieuses et tropicales ▶ **O. Lortholary**

NÉPHROLOGIE

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Maladies rénales héréditaires ▶ **S. Saunier & C. Antignac**
- Biologie et maladies épithéliales ▶ **M. Simons**

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte ▶ **R. Salomon**

SERVICES CLINIQUES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

- Néphro-transplantation ▶ **C. Legendre**
- Néphrologie pédiatrique ▶ **R. Salomon**



DÉVELOPPEMENT & CARDIOLOGIE

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Embryologie et génétique des malformations ▶ **J. Amiel & S. Lyonnet**
- Maladies génétiques cutanées : des mécanismes physiopathologiques aux traitements ▶ **A. Hovnanian**
- Bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies ▶ **L. Legeai-Mallet & V. Cormier-Daire**
- Morphogenèse du cœur ▶ **S. Meilhac**

LABORATOIRES ASSOCIÉS

- Bases moléculaires des troubles endocriniens congénitaux et néonataux et nouvelles stratégies thérapeutiques ▶ **M. Polak**
- IMAG2 Anatomie computationnelle pour la chirurgie mini-invasive guidée par imagerie des tumeurs et anomalies du développement ▶ **S. Sarnacki & I. Bloch (Télécom ParisTech)**

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Syndrome de Pierre Robin et troubles de la succion-déglutition congénitaux ▶ **V. Abadie**
- Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France ▶ **J. Amiel**
- Maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique ▶ **C. Bodemer**
- Malformations cardiaques congénitales complexes ▶ **D. Bonnet**
- Maladies osseuses constitutionnelles ▶ **V. Cormier-Daire**
- Malformations ORL rares ▶ **F. Denoyelle**
- Surdités génétiques ▶ **S. Marlin**
- Malformations crânielles et faciales ▶ **A. Picard**
- Pathologies gynécologiques rares ▶ **M. Polak**
- Maladies anorectales et pelviennes rares ▶ **S. Sarnacki**
- Craniosténoses et malformations cranio-faciales ▶ **M. Zérah**
- Malformations vertébrales et médullaires ▶ **M. Zérah**

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET COMPUTATIONNELLE

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Bioinformatique clinique ▶ **A. Rausell**

SERVICES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

- Fédération de génétique médicale ▶ **JP. Bonnefont**
- Informatique médicale ▶ **A. Burgun**

SOCLE CLINIQUE ET TECHNOLOGIQUE

2 CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES AP-HP

- 1 centre plurithématique Mère-Enfant ▶ **JM. Tréluyer**
- 1 centre de Biothérapie ▶ **M. Cavazzana**

PLATEFORME DE SOUTIEN À LA RECHERCHE CLINIQUE (IMAGINE)

- 1 équipe investigation
- 1 équipe promotion

16 PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

- *Imagine* : Data Sciences, IPS (cellules souches pluripotentes induites), transgénèse, analyse en cellules uniques, rAAV
- SFR Necker / *Imagine* et membres fondateurs : Imagerie/IRM3T, génomique, bioinformatique, centre de ressources biologiques, protéomique, cytométrie, imagerie cellulaire, histologie, vecteurs viraux et transfert de gènes, animalerie, métabolomique.

NOTRE GOUVERNANCE

L'Institut *Imagine* est porté par une **Fondation de Coopération Scientifique (FCS)** créée en 2007. Cette structure privée permet de gérer des fonds à la fois publics et privés. Ce statut apporte souplesse et réactivité en associant le meilleur du domaine public et du secteur privé, dans le but d'accélérer la recherche sur les maladies génétiques.

Imagine a été labellisé **Institut Hospitalo-Universitaire (IHU)** en 2011. Dans ce cadre, l'Institut reçoit une dotation qui lui est attribuée au titre du **Programme Investissements d'Avenir (PIA)** jusqu'en 2020. En 2019, *Imagine* a présenté sa candidature pour une prorogation d'une partie de cette subvention jusqu'en 2024. A l'issue d'une évaluation par un comité d'experts internationaux, le Secrétariat Général pour l'Investissement (SGPI, Matignon) et l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) ont décidé de renouveler le label IHU de l'Institut et de lui attribuer un financement de 17 millions d'euros pour la période 2020-2024.

Labellisé Tremplin Carnot par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de l'Innovation et de la Recherche depuis 2016, l'Institut a porté sa candidature en 2019 à l'obtention du **label Institut Carnot**. A l'heure de l'écriture de ce rapport, nous apprenons qu'*Imagine* a obtenu cette très compétitive labellisation pour la période 2020-2024, marque de reconnaissance de la qualité et du dynamisme de ses relations industrielles et partenariales.



Nos membres fondateurs

Imagine est soutenu depuis sa création par six membres fondateurs. Nous les remercions pour le soutien et la confiance qu'ils nous renouvellent chaque année.

- Assistance Publique-Hôpitaux de Paris • Inserm • Université de Paris
- Fondation Hôpitaux de Paris-Hôpitaux de France • Mairie de Paris
- AFM-Téléthon

Nos instances de gouvernance

La Fondation *Imagine* dispose d'un **Conseil d'Administration** dans lequel siègent les six institutions fondatrices, des personnalités qualifiées choisies par elles, ainsi que les représentants élus des enseignants, chercheurs, enseignants-chercheurs et salariés de la Fondation.

Le Directeur de l'Institut s'appuie sur un **Comité de Direction** mixte composé de représentants chercheurs et cliniciens des différents programmes de recherche et de soins menés à *Imagine*.

Le **Conseil d'IHU** rassemble les directeurs de laboratoire et les représentants des personnels dans le but d'échanger sur les grandes orientations scientifiques et l'organisation de la vie de l'Institut.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

Composé d'éminents scientifiques mondialement reconnus, le Conseil Scientifique International émet chaque année des recommandations au Conseil d'Administration et à la Direction d'*Imagine* sur les orientations scientifiques et stratégiques de l'Institut, incluant la sélection de nouvelles équipes, l'évolution et l'organisation des groupes scientifiques et l'évaluation de leur travaux. En 2019, ce conseil s'est réuni à *Imagine* les 21 et 22 octobre.

Composition du Conseil Scientifique



Pr Elizabeth Blackburn

Lauréate 2009 du Prix Nobel de Médecine
Département de biochimie et de biophysique, Université de Californie, San Francisco, USA



Pr Bernard Malissen

Centre d'Immunophénomique
Marseille-Luminy, France



Pr Stylianos Antonarakis

Département de génétique médicale, Université de Genève, Faculté de médecine de Genève, Suisse



Dr Anthony Monaco

Tufts University, Medford/Somerville, USA



Pr Aravinda Chakravarti

Faculté de Médecine
Université de New-York Grossman (NYU), New-York, USA



Pr Fiona Powrie

Institut de rhumatologie Kennedy, Université d'Oxford, Royaume-Uni



Pr Iain Drummond

Laboratoire biologique MDI, Bar Harbor, USA



Pr Antoine Triller

Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure Paris, France



Pr Denis Duboule

Laboratoire de génomique du développement, Lausanne, Suisse.

Au moment où nous écrivons ce rapport, un nouveau membre a été invité à siéger au Conseil, le **Pr Douglas Higgs**, Institut de médecine moléculaire MRC Weatherall, Université d'Oxford, Royaume-Uni.

2 questions à Elizabeth Blackburn, Présidente du Conseil Scientifique International :

Que reprenez-vous de cette réunion du Conseil 2019 ?

Encore une fois cette année, l'avis du Conseil est extrêmement positif : *Imagine* grandit et confirme sa place de leader international de la génétique médicale et de la génomique humaine. Avec le campus Necker, *Imagine* combine de manière très forte et efficace une recherche scientifique et clinique translationnelle de haut niveau sur les maladies génétiques infantiles et leur traitement, permettant d'atteindre des avancées bien ciblées et continues. Non seulement la découverte de gènes a fait de grands progrès, mais la traduction de ces progrès en diagnostics et en thérapies efficaces pour les patients, notamment en thérapies géniques, a commencé à changer la donne.

Quels défis pour *Imagine* ?

La science à *Imagine* doit rester florissante et vitale. L'Institut doit être tourné vers l'avenir et ceux qui feront la science et la médecine de demain, en attirant des étudiants et jeunes chercheurs, en les soutenant dans leurs parcours et leurs carrières, grâce à des programmes d'enseignement, de mentorat, d'émulation scientifique. Nous encourageons également l'Institut à recruter de nouvelles équipes juniors, notamment dans le domaine de la neurogénétique. En outre, les besoins augmentent en matière de stockage de données, de partage de données et de décisions politiques de diffusion. Le Conseil soutient l'investissement dans ces domaines et encourage *Imagine* à en prendre le leadership mondial.

FAITS MARQUANTS

Le label Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) d'Imagine est renouvelé

Créés dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir en 2011, les IHUs sont des lieux d'excellence scientifique et médicale en matière de recherche, de soin, de formation et de transfert de technologies. Le Premier Ministre a souhaité renouveler sa confiance dans ce modèle innovant en confiant à l'Agence Nationale de la Recherche l'évaluation de ces IHUs. En novembre 2019, celle-ci a annoncé la prolongation du label IHU d'Imagine et de cinq autres IHUs pour la période 2020-2024, avec l'attribution à Imagine d'un montant de 17 millions d'euros sur cette période.

Le jury international a souligné l'excellence d'Imagine, qu'il a décrit comme l'un des leaders mondiaux de la recherche en génétique et du traitement des maladies génétiques rares, rassemblant les meilleurs talents dans ce domaine. « Cette décision témoigne de la reconnaissance de la qualité des travaux menés depuis la création de l'Institut et de notre capacité à développer un écosystème d'innovation efficace », se réjouit le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur d'Imagine.

ATRACTION, pour mieux comprendre les déficits immunitaires

Le projet ATRACtion est l'un des lauréats du 4ème appel à projets « Recherche Hospitalo-Universitaire en santé » du Programme Investissements d'Avenir. Il regroupe autour de lui 11 partenaires, académiques dont l'Inserm, l'AP-HP, l'INRA, le CEA, l'Université de Paris, ou industriels, en l'occurrence, Sanofi et Ariana Pharma.



« A ce jour, on ne sait pas faire la différence entre les diverses formes de déficits immunitaires primaires, ni anticiper leur évolution et les risques encourus. En utilisant des technologies innovantes, qui s'appuient sur des analyses cellule par cellule, couplées à l'intelligence artificielle, nous voulons pouvoir mieux diagnostiquer ces pathologies, les stratifier en fonction des risques, développer des kits pour affiner le pronostic, proposer une application pour accompagner les professionnels de santé dans leurs décisions en termes diagnostiques et thérapeutiques, et mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. L'originalité de ce projet est de réaliser des analyses à l'échelle de la cellule unique, tout en analysant la composition du microbiote et des métabolites qu'il produit », explique le Dr Frédéric Rieux-Laucat, porteur du projet à Imagine.

2 projets lauréats d'un ERC Consolidator Grant



En 2019, le Conseil Européen de la Recherche a attribué un prestigieux financement, l'ERC Consolidator Grant, à deux chefs d'équipe Imagine pour leur permettre de consolider leurs équipes et leurs projets de recherche.

Grâce à cet ERC, Annarita Miccio, directrice du laboratoire de chromatine et régulation génique au cours du développement, va pouvoir accélérer le développement de stratégies thérapeutiques innovantes pour les bêta-hémoglobinopathies, avec, au cœur de son travail, la thérapie génique et l'exploration du base editing, une nouvelle approche qui consiste à modifier une lettre du code génétique sans le casser.

Matias Simons, directeur du laboratoire de biologie et maladies épithéliales, explore quant à lui les mécanismes à l'origine des maladies rares du rein afin de mieux les comprendre et les traiter. Ce financement va lui permettre de développer un projet portant sur le ciblage de la réabsorption tubulaire comme stratégie de protection rénale.



PRIX ET RÉCOMPENSES



- **Corinne Antignac**
Nommée à l'Académie des Sciences
- **Meriem Belabed :**
Lauréate du Imagine Thesis Award
- **Marina Cavazzana :**
Nommée à l'Académie Nationale de Médecine des Etats-Unis
- **Jean-Laurent Casanova**
Grand Prix Claude Bernard 2018 de la Ville de Paris
Prix Thomas A. Waldmann de la Foundation for Primary Immunodeficiency Diseases
- **Max Cooper** (ex-membre du SAB)
Prix Albert Lasker 2019 de recherche médicale fondamentale
- **Alain Fischer**
Nommé à l'Académie des Sciences des Etats-Unis
- **Chiara Guerrero**
Prix Innovation de l'Inserm
- **Emmanuelle Jouanguy**
Prix 2019 Charles-Louis de Saulses de Freycinet (Académie des Sciences)
- **Gaspard Kerner**
Lauréat du Imagine Thesis Award
- **Mickaël Ménager**
Financement Emergence de la Ville de Paris
Prix Delheim 2019 du Collège de France
- **Annarita Miccio**
Sanofi iAwards Europe
ERC Consolidator Grant
- **Géraldine Mollet**
Sanofi iAwards Europe
- **Gayetri Ramachandran**
Prix National Jeunes Chercheurs de Promega
- **Matias Simons**
ERC Consolidator Grant

LA FEUILLE DE ROUTE

« *IMAGINE* 18-28 »,

POUR NOMMER ET GUÉRIR LES MALADIES GÉNÉTIQUES



Des programmes prioritaires de recherche et de soins

Afin d'accélérer les découvertes et l'innovation au bénéfice des patients, *Imagine* a identifié des domaines prioritaires pour les prochaines années. Chacun de ces domaines (voir pages 6-7) rassemble des équipes de recherche, plateformes technologiques, laboratoires associés, centres de référence et services cliniques du campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP.

Depuis la création de la Fondation *Imagine* en 2007, *Imagine* a mis en œuvre de nombreux projets transverses et structurants, formalisés dès 2010 dans son programme d'Institut Hospitalo-Universitaire et renouvelés en 2016, avec ses membres fondateurs, dans une feuille de route stratégique 2016-2025. En 2018, guidé par l'ambition de changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques, *Imagine* a porté de nouvelles ambitions pour les 10 ans à venir. Ces objectifs ont été réajustés en 2019, dans le cadre de la soumission au prolongement du label et au financement d'Institut Hospitalo-Universitaire de l'Institut pour la période 2020-2024.

Prises séparément, les maladies génétiques sont très peu fréquentes, voire exceptionnelles. Mais, collectivement, à l'échelle de l'Europe, elles touchent 30 millions de personnes. En France, 3 millions de personnes sont concernées, soit près d'un Français sur 20. A ce problème de santé publique s'ajoute le fait que près de 50% de ces maladies ne sont pas diagnostiquées, et lorsqu'elles le sont, c'est le plus souvent après des mois, voire des années d'errance diagnostique.

La force d'*Imagine* est de pouvoir rassembler dans un même lieu équipes de recherche, de soins, centres de référence maladies rares et services cliniques de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP autour des patients. En rapprochant tous ces acteurs, *Imagine* crée les conditions favorables pour aller plus loin et plus vite grâce à une approche « en boucle » unique : observation clinique, analyse et compréhension des causes et des mécanismes des maladies qui encouragent la découverte de nouveaux diagnostics, de nouveaux traitements et leur mise en œuvre.

Imagine, 1^{er} centre européen de recherche et de soins sur les maladies génétiques

Au cours de son existence, *Imagine* a fait la preuve de ses capacités uniques pour accélérer la recherche et l'innovation, que ce soit en termes de diagnostic ou de traitement. Depuis sa création, *Imagine* a :

- ▶ Ouvert plus de 30 000 consultations/an *in situ* et au sein des centres de référence,
- ▶ Identifié plus de 250 gènes, permettant d'accélérer le diagnostic,
- ▶ Mis au point plus de 32 panels de gènes et exomes cliniques, qui ont permis le diagnostic en clinique de plus de 3 000 maladies,
- ▶ Réalisé des 1ères mondiales thérapeutiques, qu'il s'agisse de nouvelles thérapies ou de repositionnement de molécules déjà utilisées pour d'autres pathologies : drépanocytose, bêta-thalassémie, interféronopathie, achondroplasie,
- ▶ Rassemblé 50 millions de données concernant 700 000 patients, issues de 5,6 millions de documents, structurées dans un entrepôt de recherche sur les maladies rares, et qui permettent de faciliter les avancées et les découvertes,
- ▶ Identifié 52 solutions thérapeutiques, au stade clinique ou préclinique,
- ▶ Réalisé plus de 25 000 séquençages d'ADN,
- ▶ Inclus plus de 7 000 patients dans plus de 580 essais cliniques.

6 PROGRAMMES INTÉGRÉS DE RECHERCHE ET DE SOINS (iCARPs) :



- ▶ DÉVELOPPEMENT ET CARDIOLOGIE ▶ HÉMATOLOGIE
- ▶ IMMUNOLOGIE-INFECTIOLOGIE ▶ INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET COMPUTATIONNELLE
- ▶ NÉPHROLOGIE ▶ NEURODÉVELOPPEMENT

Imagine 2028 : changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques

Les chercheurs et médecins d'*Imagine* poursuivent leur efforts et intensifient leurs actions car il reste encore beaucoup à faire pour nommer les maladies, les comprendre, et offrir des solutions thérapeutiques aux enfants atteints.

D'ici 2028, l'Institut s'est fixé comme objectifs de :

- ▶ Doubler le nombre d'enfants diagnostiqués (en portant le taux d'élucidation à 80%), et ainsi réduire de manière significative l'errance diagnostique,
- ▶ Donner accès à 30% d'entre eux à un traitement, en doublant les pistes et projets de recherche sur les mécanismes des maladies, et en doublant le nombre d'essais cliniques, pour à terme, doubler les solutions thérapeutiques disponibles,
- ▶ Trouver des dénominateurs communs pour traiter des groupes de maladies en ciblant des mécanismes communs,
- ▶ Poursuivre l'enrichissement des cohortes exceptionnelles de l'Institut, points de départ de tout travail de recherche et des avancées de demain.

A la suite de son évaluation par un jury international en juin 2019 en vue de la prolongation de son label d'IHU, et de la tenue de son Conseil Scientifique International en octobre 2019, *Imagine* maintient un haut niveau d'innovation et une science florissante au cœur de ses priorités. Dans cette perspective, *Imagine* s'est également fixé pour objectifs ces prochaines années :

- ▶ Poursuivre son ouverture et son ressourcement scientifique, notamment à l'international, grâce au recrutement de nouvelles équipes ainsi qu'à des projets collaboratifs internationaux, et étendre ses horizons et champs d'actions vers les sciences humaines et sociales,
- ▶ Investir dans l'innovation technologique, avec le renouvellement de ses plateformes, l'implémentation de son Labs-in-labs, une plateforme *Imagine* d'accueil des industriels et sociétés innovantes, et le lancement de Springboard, le premier accélérateur financier au monde dédié aux maladies génétiques,
- ▶ Accélérer ses programmes de bioinformatique, génomique et traitement des données en renforçant ses ressources,
- ▶ Soutenir les étudiants et jeunes chercheurs avec une offre d'enseignement structurée, un soutien aux carrières et un dispositif de mentorat.



DÉCOUVRIR

**TROUVER L'ORIGINE D'UNE MALADIE
EST INDISPENSABLE À COMPRENDRE
SON MÉCANISME**

« Aujourd'hui, encore plus d'un 1 enfant sur 2 sort de consultation de génétique sans diagnostic. Or, sans diagnostic, pas de traitement spécifique. Le diagnostic, c'est le mécanisme qui se cache derrière les troubles, leur signature et leur raison d'être. C'est la condition sine qua non pour aller plus loin dans la recherche et donc les soins ».

Pr Stanislas Lyonnet,
Directeur de l'Institut *Imagine*

« L'errance diagnostique a été pour nous la période la plus difficile dans la maladie de notre fils. On se demande si on est fou, on n'a aucun élément sur lequel se baser. Mettre un nom sur une maladie ou sur la cause de la maladie, ça ouvre des pistes, ça nous permet de nous appuyer sur quelque chose et de sortir de l'impasse pour aller vers l'avenir ».

Parents de Louis, 5 ans, atteint d'une maladie génétique en cours de diagnostic.

Avant de pouvoir envisager de traiter une maladie génétique, il faut en premier lieu la comprendre et la nommer. Trois étapes sont nécessaires : identifier le ou les gènes responsables des troubles, caractériser leurs mutations pour comprendre les perturbations qu'elles génèrent, transférer ces données vers la recherche fondamentale mais aussi les outils de diagnostic et, enfin, la recherche clinique. Ce sont également ces étapes qui rendront possible un conseil génétique auprès des familles.

« Une des grandes questions de la génétique moderne est l'annotation des variants, c'est-à-dire l'identification des informations utiles au patient, parmi la masse d'informations accessibles dans son génome. Le défi est immense, mais nous y croyons. Aujourd'hui, environ 50% des enfants qui consultent en génétique repartent sans diagnostic, mais cela évolue. Cela doit et va changer grâce à une recherche à la pointe, à une clinique excellente, à des méthodes désormais puissantes, et à des collaborations d'échelle internationale. Dans moins de dix ans, nous espérons que 80% de ces enfants auront un nom posé sur leur maladie », explique le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut Imagine.

C'est pour répondre à cette question de santé publique, accélérer les découvertes et apporter des réponses aux familles touchées par les maladies génétiques, que les équipes mixtes Inserm/Université de Paris de l'Institut Imagine collaborent dans une approche décloisonnée, interdisciplinaire et translationnelle autour des patients.

C'est en partant du patient et pour revenir vers lui que les équipes de recherche, de soins et les centres de références affiliés à Imagine se battent au quotidien. En 2019, ces équipes ont mobilisé leurs connaissances et leurs talents pour faire avancer la recherche, identifier de nouveaux gènes et mécanismes, elles ont publié 862 articles scientifiques dans des revues nationales et internationales.

La découverte de nouveaux gènes, 1^{er} pas vers le diagnostic et la compréhension de la maladie

En 2019, l'équipe de **Gaël Ménasché et Fernando Sepulveda**, qui travaille sur les bases moléculaires des anomalies de l'homéostasie immunitaire, a mis au jour une nouvelle fonction du gène *Ttc7a*. En se penchant sur le rôle de la protéine *Ttc7a* dans la production des cellules sanguines dans un modèle animal, ils ont découvert que l'altération du gène *Ttc7a* provoque une plus grande résistance au stress des cellules souches hématopoïétiques et un renouvellement plus important des cellules sanguines, entraînant un risque majeur pour l'organisme de développer des pathologies hématologiques. L'équipe décrit donc ***Ttc7a* comme un régulateur de l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et de la réponse au stress.** (*Haematologica*, décembre 2019).



Équipe de Frédéric Rieux-Laucat



Équipe de Mickaël Ménager

L'équipe de **Laurence Legeai-Mallet et Valérie Cormier-Daire**, spécialiste des bases moléculaires et physiopathologiques des ostéocondrodysplasies, a signalé de **nouvelles mutations génétiques à l'origine du syndrome Beemer-Langer (BLS) ou de type BLS**, une maladie génétique caractérisée notamment par de multiples anomalies du squelette et par la mort *in utero* ou au début de la période néonatale à la suite d'une insuffisance respiratoire. Cette découverte met au jour la possible implication du gène *IFT80* dans les ciliopathies, et sa valeur diagnostique pour le BLS (*Am J of Medical Genetics*, avril 2019).

Les ciliopathies, défauts dans la formation ou le fonctionnement du cil, un organe présent à la surface de la majorité de nos cellules, avaient déjà été associées à des mutations de gènes codant pour les composants des complexes de transport intraflagellaire (IFT). L'équipe de **Sophie Saunier et Corinne Antignac**, en explorant les mutations de l'un de ces gènes, le gène *IFT52*, ont mis au jour une nouvelle fonction de régulation des microtubules, ces rails de transport qui parsèment les cellules, et de cohésion des centrosomes, centres autour desquels s'organisent les microtubules (*Hum Mol Genet.*, août 2019).

Au même moment, l'équipe de **Jeanne Amiel et Stanislas Lyonnet**, concentrée sur l'embryologie et la génétique des malformations, découvrait des mutations du gène *PAICS*, chez des enfants atteints d'un syndrome poly-malformatif, montrant pour la première fois les effets d'une atteinte du métabolisme des purines, éléments biochimiques indispensables à la synthèse de l'ADN (*Hum Mol Genet.*, novembre 2019).

La recherche sur l'activation lymphocytaire et la susceptibilité au virus d'Epstein-Barr (EBV), menée par l'équipe de **Sylvain Latour**, continue elle aussi à progresser. En 2019, celle-ci a identifié des déficiences concomitantes des gènes *PIK3CD* et *TNFRSF9* dans une maladie apparentée au CAEBV, une pathologie rare dans laquelle les personnes sont incapables de contrôler l'infection par le virus EBV, en général bénigne. Cette découverte suggère que ces mutations entraînent des défauts dans une voie de signalisation des cellules immunitaires T et consécutivement une accumulation de cellules T infectées par l'EBV, ce qui souligne le rôle essentiel de cette voie de signalisation dans les défenses contre l'EBV. (*J Exp Med.*, décembre 2019).

Du côté des déficits immunitaires primaires, l'équipe de **Frédéric Rieux-Laucat** a exploré les pistes de la **prédisposition génétique au syndrome d'Evans**, une maladie auto-immune rare qui pousse le système immunitaire à s'attaquer aux globules rouges, provoquant des anémies chroniques, et aux plaquettes, perturbant la coagulation sanguine. L'origine de cette pathologie reste le plus souvent inconnue. En explorant le génome de 80 patients atteints de ce syndrome, l'équipe a mis en évidence une origine génétique chez 65% d'entre eux. 32 de ces mutations étaient connues pour affecter 9 gènes qui jouent un rôle dans les immunodéficiences primaires. Mais, 20 mutations n'avaient encore jamais été référencées dans les maladies du système immunitaire (*Blood*, juillet 2019).

Dr Guillaume Dorval



LA DOUBLE COMPÉTENCE MÉDECINE-RECHERCHE AU SERVICE DES DÉCOUVERTES

Le **Dr Guillaume Dorval**, pédiatre, suit des enfants atteints de maladies rénales à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, dont certains souffrent du syndrome néphrotique, qui dans 10% des cas, est totalement résistant aux traitements immunosuppresseurs, et évolue vers l'insuffisance rénale chronique. C'est pour mieux comprendre les pathologies de ses patients que Guillaume Dorval a souhaité effectuer une thèse de science dans le laboratoire de Sophie Saunier et Corinne Antignac, spécialisé dans les maladies rénales héréditaires.

« *En science fondamentale, je pense qu'il est crucial de pouvoir bénéficier d'un temps 100% dévolu à la recherche. Au sein d'Imagine, c'est courant : nombre de médecins sont également chercheurs et vice-versa* », déclare Guillaume Dorval*. C'est cette double compétence qui lui a permis de découvrir un nouveau gène à l'origine du syndrome néphrotique cortico-résistant.

L'analyse de l'exome d'un patient a permis de mettre en évidence une mutation présentant des scores de pathogénicité élevés dans le gène *TBC1D8B*. Grâce à un programme de partage de données européen, un autre patient a été identifié, à Bristol en Grande Bretagne, avec une autre mutation dans le même gène. Des études fonctionnelles *in vivo* et *in vitro* ont mis au jour un mécanisme cellulaire dû aux mutations de ce gène, dont les altérations n'avaient jamais été décrites dans le syndrome néphrotique, ouvrant donc la voie à de nouvelles découvertes. Certains patients atteints de syndrome néphrotique cortico-résistant verront ainsi leur diagnostic se préciser, et un conseil génétique pourra être proposé (*Am J of Human Genetics*, février 2019).

* Guillaume Dorval bénéficie du programme Santé-Science Md-PhD financé par la Fondation Bettencourt Schueller.

La compréhension des mécanismes, une étape vers une solution thérapeutique

L'équipe de **Matias Simons**, spécialisée dans la biologie épithéliale et les maladies du rein, a identifié des **variants génétiques pouvant être protecteurs pour les reins**. La protéinurie (présence de protéines dans les urines) accélère les maladies rénales et cardiovasculaires. Or, chez les patients porteurs d'une mutation dans le gène *cubilin*, la protéinurie ne se traduit par aucun dysfonctionnement ou pathologie des reins. En séquençant le génome de plus grandes cohortes de patients, Matias Simons et son équipe ont montré que certains variants étaient même associés à une meilleure fonction rénale chez des personnes atteintes de maladie chronique du rein. Ils ont ainsi découvert que l'inhibition de la *cubilin*, en entravant l'absorption des protéines dans les tubules proximaux du néphron, pourrait être à l'origine d'une nouvelle stratégie néphroprotectrice (*J Clin Invest*, décembre 2019).

Sur le plan des maladies génétiques cutanées, l'équipe menée par **Alain Hovnanian** a identifié plusieurs pistes pour **traiter le syndrome de Netherton** une maladie de peau rare et grave, avec un taux de mortalité élevé chez les nouveau-nés. Elle est causée par des mutations du gène *SPINK5*, qui entraînent une dérégulation des protéines kallikréines 5 (KLK5), qui jouent un rôle important dans l'inflammation. L'identification de 5 inhibiteurs puissants de ces protéines pourrait aboutir à un traitement (*Bioorg Med Chem Lett*, mars 2019).

En parallèle, l'équipe de **Nadine Cerf-Bensussan**, spécialisée dans l'immunité intestinale, a découvert une mutation du gène *STAT3* à l'origine d'une entérocolite sévère chez un patient adulte résistant aux médicaments et biothérapies usuels. Cette identification a ouvert la voie vers un nouveau traitement par inhibiteur du JAK1/2, le Ruxolitinib (*Gastroenterology*, mars 2019).



Equipe d'Alain Hovnanian



DES MUTATIONS GÉNÉTIQUES BÉNÉFIQUES, VOIRE GUÉRISSEUSES

En génétique, mutation est souvent synonyme de maladie. L'endommagement de l'ADN au cœur de nos cellules peut donner lieu à une cellule défaillante et ainsi être le point de départ d'une maladie génétique ou d'un cancer.

Il existe toutefois des mutations bénéfiques, voire presque guérissuses, de natures très diverses : certaines corrigent la mutation d'origine, d'autres entraînent la disparition du fragment d'ADN concerné, certaines restaurent indirectement le mécanisme défectueux. Parfois, elles donnent lieu à une mosaïque de cellules saines et défaillantes, avec dans certains cas, une atténuation des symptômes.

Elles sont principalement décrites dans les maladies hématopoïétiques dues à des mutations germinales, donc présentes dans toutes les cellules. Des mutations correctrices au niveau cellulaire ont été répertoriées dans 33 pathologies hématologiques héréditaires.

Ces découvertes ouvrent des pistes pour de nouvelles formes de thérapies géniques, mais aussi pour de nouvelles stratégies thérapeutiques basées sur la réparation des dommages, soit *ex vivo* dans les lymphocytes T par exemple, soit *in vivo* en utilisant CRISPR/Cas9. Le développement de techniques d'analyse à l'échelle de la cellule unique devrait dans les années à venir faire émerger d'autres maladies concernées par ces mécanismes « d'autoréparation », mais aussi de nouveaux outils pour corriger ces défauts chez les patients.

Revue publiée par Alain Fischer*, Caroline Kannengiesser* et Patrick Revy, spécialiste du la dynamique du génome et du système immunitaire (*Nat Rev Genet.*, octobre 2019).



Et si les maladies infectieuses étaient aussi des maladies génétiques ?



Pr Jean-Laurent Casanova



Dr Laurent Abel

Entretien avec Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel, co-directeurs du laboratoire de Génétique humaine des maladies infectieuses à Imagine et au Rockefeller Institute à New-York.

Pourquoi seules certaines personnes touchées par une maladie infectieuse développent une maladie grave ?

J-L.C : Grippe, tuberculose, herpès...tout commence par la présence d'un virus ou d'une bactérie dans l'organisme. Mais, alors que la plupart des patients se remettent spontanément, d'autres développent des formes cliniques graves, voire mortelles. Depuis que nous travaillons ensemble avec Laurent, nous avons identifié une centaine de variations, mutations et maladies génétiques pouvant expliquer une susceptibilité à des infections.

Quelles sont les avancées majeures dans ce domaine en 2019 ?

L.A : Dans le cas de la tuberculose, nous avons découvert que les personnes homozygotes, c'est-à-dire avec les deux copies d'une mutation du gène *TYK2*, étaient plus vulnérables à la bactérie à l'origine de la maladie. En recourant à une cohorte britannique de plus 500 000 personnes, UK Biobank, nous avons identifié 620 personnes ayant eu la tuberculose. La fréquence de l'homozygotie du gène *TYK2* est de 1 % chez ces personnes contre 0,2 % chez les autres. Cette découverte pourrait avoir plusieurs conséquences en termes de médecine prédictive, et en termes thérapeutiques. L'injection d'interféron gamma pourrait être envisagée en complément des antituberculeux. Il a également été montré que l'homozygotie pour cette mutation a un rôle protecteur contre certaines pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou la maladie de Crohn, entraînant des études pour le développement de nouveaux traitements anti-*TYK2* (*PNAS*, mai 2019).

Nous avons identifié pour la première fois une cause génétique de l'hépatite virale fulminante, une forme extrêmement sévère d'hépatite A qui se traduit par la destruction du foie. L'analyse du génome d'une fillette de 11 ans décédée de cette forme sévère, a mis au jour une mutation des deux copies du gène *IL18BP* produisant une protéine altérée, l'empêchant de jouer correctement son rôle de neutralisation de la cytokine IL-18. En conséquence, IL-18 accroît la capacité des cellules du système immunitaire à cibler et détruire les cellules du foie. Cela ouvre des pistes thérapeutiques permettant d'envisager l'administration d'IL-18 BP pour remplacer la protéine défaillante (*J Exp Med.*, août 2019).

Cette année, nous avons aussi signalé une mutation du gène *NLRP1* à l'origine de la papillomatose respiratoire récurrente chez deux frères, une maladie causée par le papillomavirus humain qui entraîne la croissance de verrues dans la gorge (*PNAS*, septembre 2019). Enfin, nous avons trouvé une voie jouant un rôle protecteur lors de l'infection par le *Candida* et dans le soutien de l'homéostasie des tissus conjonctifs dépendante du *TGF-β*. Chez trois patients d'une même famille qui présentaient une candidose muco-cutanée chronique associée à une forme atypique de troubles du tissu conjonctif, nous avons détecté une déficience de l'immunité *TH17* due à une mutation du gène *MAPK8* (*Science Immunology*, novembre 2019).

Quelles sont les implications dans l'approche des maladies infectieuses ?

J-L. C : L'impact de ces avancées concerne aussi bien la prévention, le conseil en génétique, que le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans un domaine qui reste une cause majeure de mortalité dans le monde. L'accélération des capacités de séquençage associée à la bioinformatique devrait nous permettre d'aller encore plus loin dans l'étude du déterminisme génétique pour mieux comprendre les maladies infectieuses et lutter contre ces pathologies qui ne cessent d'évoluer.

* Au moment de la rédaction de ce rapport, Jean-Laurent Casanova et le consortium international Covid Human Genetic Effort mènent un projet de recherche visant à identifier des susceptibilités génétiques qui pourraient expliquer la sévérité du COVID-19 chez certains patients. Jean-Laurent Casanova a d'ailleurs été appelé pour siéger au sein du conseil scientifique COVID sur les avis duquel se fondent les décisions de l'exécutif français.

L'importance des tests génétiques et des méthodes innovantes pour diagnostiquer et comprendre

Pour pouvoir identifier toutes ces variations génétiques, rechercher et comprendre les causes des symptômes présentés par un enfant, rapprocher un patient d'autres cas, mener des projets de recherche fondamentale, clinique, voire thérapeutique, les tests génétiques et méthodes innovantes de diagnostic jouent un rôle majeur.

A *Imagine*, toutes les compétences et technologies en recherche, recherche clinique, bioinformatique et génomique sont rassemblées, et 2019 a été marquée par de nouvelles innovations en la matière.

L'équipe de bioinformatique clinique d'**Antonio Rausell** a mis au point *NCBoost*, une **nouvelle méthodologie** pour faciliter l'identification de l'origine des 4000 maladies génétiques d'origine inconnue recensées à ce jour. Cette méthode permet de classer les variants pathogènes non-codants des maladies mendéliennes (*Genome biology*, décembre 2019).

De son côté, l'équipe de **Mickaël Ménager**, spécialiste des réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques dans les maladies, explore notre système immunitaire et ses défaillances face à une attaque virale ou bactérienne grâce aux technologies de *big data*, intelligence artificielle et analyse par cellule unique. En 2019, son équipe a développé une approche mêlant expérimentations et biologie computationnelle pour **cartographier la réponse innée** suite à l'infection au HIV-1 dans les cellules dendritiques. Les résultats de cette cartographie et ses impacts sur les approches diagnostiques thérapeutiques seront publiés en 2020.



Equipe de Mickaël Ménager



Equipe d'Antonio Rausell



INNOVER POUR GUÉRIR

**CONSTRUIRE LA MEILLEURE SCIENCE
D'AUJOURD'HUI POUR LA MEILLEURE
MÉDECINE DE DEMAIN**

*« Imagine confirme aujourd'hui que
notre rêve au moment de sa création,
à savoir qu'ensemble, en réunissant nos
expertises communes, on irait plus vite
et on ferait mieux, était réaliste.
A Imagine, la meilleure science rencontre
une médecine humaine et innovante au
profit des enfants malades. »*

Pr Alain Fischer, co-fondateur et premier
directeur de l'Institut *Imagine*

« Les tests génétiques ont débuté quand Louis avait un an. Aujourd'hui, il a 5 ans et on a une piste, mais avant on était dans l'impasse. Désormais, on peut s'appuyer sur quelque chose. On se concentre sur la prise en charge quotidienne et Imagine continue à travailler pour trouver ».

Parents de Louis, 5 ans, atteint d'une maladie génétique en cours de diagnostic.

« La phase d'attente, quels que soient les tests, est longue et difficile, explique le Pr Stanislas Lyonnet, directeur d'Imagine. La génétique, en raison de l'interprétation des tests, est une discipline complexe. Cela va changer et s'améliore déjà de jours en jours, mais pour les familles, cette attente demeure une épreuve pendant laquelle le plus souvent, il n'y a pas encore d'orientation vers une filière de soins ».

Le diagnostic, c'est trouver la raison d'être des troubles, mais le diagnostic est aussi une signature qui ouvre sur le conseil en génétique, permet de rapprocher les familles et est indispensable pour aller plus loin dans la recherche et la mise au point de traitements ciblés.

« La génétique ne peut pas se passer de la clinique. Plus il y a de génétique, plus une clinique de qualité est nécessaire », rappelle Stanislas Lyonnet. Imagine a été conçu pour accélérer ce passage entre la clinique et la recherche et vice-versa. Les découvertes effectuées ne cessent de le montrer. Ainsi, en 2019, l'équipe d'Olivier Hermine a découvert que la sérotonine, une molécule produite au sein de la moelle osseuse, peut agir sur la production des cellules sanguines, ce qui ouvre une nouvelle piste thérapeutique pour les syndromes myélodysplasiques. L'origine de ces syndromes est liée à une anomalie de cellules progénitrices de la lignée des globules rouges. Les patients souffrent d'anémie nécessitant des transfusions régulières et parfois un traitement par érythropoïétine (EPO). Les recherches menées à Imagine suggèrent que la correction du taux de sérotonine chez les patients, par exemple par un traitement antidépresseur, pourrait permettre une amélioration de leur anémie.

De la recherche fondamentale au traitement

A Imagine, tout est fait pour le patient. Imagine est un véritable réacteur d'expertises qui, en plus d'abriter des laboratoires de recherche et des plateformes de pointe, associe 25 centres de référence maladies rares, 6 services hospitalo-universitaires et 2 centres d'investigation clinique (CIC) de l'Hôpital Necker-Enfants-malades AP-HP. Ce continuum unique de la recherche aux soins assure une prise en charge optimale des enfants et de leurs pathologies.

Ainsi, en travaillant main dans la main, médecins et chercheurs, et dans de nombreux cas médecins-chercheurs, améliorent les connaissances sur les maladies génétiques, leur prise en charge, et innovent en termes de traitement. Ces avancées ne pourraient pas voir le jour et surtout se déployer à une plus large échelle sans des collaborations avec des industriels ou des biotechs.



LES TROUBLES DU SPECTRE AUTISTIQUE : DES MALADIES ENCORE TROP MÉCONNUES

2019 a marqué plusieurs avancées émanant des médecins-chercheurs d'Imagine sur le front des troubles du spectre autistique (TSA). Ce trouble majeur de la communication, qui touche 700 000 personnes en France, est l'une des premières causes de consultation à l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, sur le site d'Imagine.

Le Pr Arnold Munnich, président de la Fondation Imagine, a montré que les formes génétiques des TSA étaient encore très largement sous-évaluées. Pendant 20 ans, une équipe mobile de généticiens de l'Institut Imagine et de la Fondation Élan Retrouvé est allée au-devant de 502 patients atteints de TSA et de leurs familles dans 26 institutions spécialisées pour leur proposer des consultations de génétique. « Les résultats montrent que combiner la technique NGS à la CGH* et au dépistage du syndrome de l'X fragile permet d'améliorer significativement la précision du diagnostic », précise-t-il.

Parallèlement, le laboratoire de recherche en imagerie cérébrale du Pr Nathalie Boddart Image@Imagine, a eu recours à l'IRM et à l'eye-tracking pour rechercher une signature cérébrale de notre degré de sociabilité. L'équipe a ainsi montré que l'étude des modèles de regard peut fournir des informations objectives sur le comportement social. Cette manière d'observer l'autre est propre à chaque individu et ne change pas au cours du temps. Ces résultats apportent de nouveaux éléments pour la compréhension de la variabilité des comportements sociaux et de ses substrats neuraux, et pourraient par ailleurs contribuer à une meilleure compréhension des TSA.

[*NDLR : NGS pour next-generation sequencing, est un ensemble de méthodes de séquençage haut-débit de l'ADN. CGH pour Comparative Genomic Hybridization ou hybridation génomique comparative est une technique qui permet d'analyser les variations du nombre de copies dans l'ADN.]

Imagine à la pointe des thérapies géniques et cellulaires

Imagine contribue, depuis sa création, au développement des thérapies innovantes – géniques et cellulaires –, de la recherche expérimentale à la validation clinique des nouvelles approches.

En mars 2019, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a émis un avis favorable pour l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du Zynteglo de la société Bluebird Bio à destination des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT). Depuis 2013, cette société de biotechnologies conduit des études cliniques en collaboration avec le **Pr Marina Cavazzana**, chercheuse à *Imagine* et médecin à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, spécialiste de la thérapie génique dans le traitement des hémoglobinopathies. Les récentes données cliniques de l'étude HB-205 incluant 4 patients pris en charge à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, ont révélé l'efficacité thérapeutique du Zynteglo chez des patients TDT pour lesquels aucun donneur compatible pour une transfusion n'est disponible. Plus de 3 ans après les traitements, 14 patients sur les 22 traités n'ont plus besoin de transfusions sanguines, tandis que les autres ont durablement diminué leurs besoins transfusionnels.

En 2019, l'Institut a également renforcé son partenariat avec la jeune société de biotechnologies Tree Frog Therapeutics, dédiée à la production de cellules souches à des fins thérapeutiques. Lauréate du Grand Prix i-Lab du Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, la start-up a livré en 2019 un premier lot de cellules souches avec un contrôle de qualité élevé à *Imagine*, afin de développer de nouvelles pistes dans le domaine des thérapies cellulaires.



Pr Marina Cavazzana



Laurence Legeai-Mallet

Continuer à mettre au point des traitements innovants

Imagine et ses chercheurs ont déjà fait la preuve de leurs capacités uniques pour mettre au jour de nouvelles pistes thérapeutiques.

Dès 1994, **Laurence Legeai-Mallet**, bien avant la création d'*Imagine* qu'elle a rejoint dès son ouverture, a co-découvert le gène responsable de l'achondroplasie, la forme de nanisme la plus fréquente. Depuis, la chercheuse n'a cessé d'explorer les mécanismes dérégulés par l'altération de ce gène et a mis au point des modèles animaux uniques permettant de tester différents candidats médicaments. En 2019, un premier traitement expérimental, directement issu de ses recherches, a été évalué à travers le monde par la société Biomarín, et a été proposé dans le cadre d'un essai clinique à des enfants de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP venus en consultation au rez-de-chaussée même du bâtiment où Laurence Legeai-Mallet et son équipe continuent à explorer de nouvelles pistes. Bien que les résultats ne soient pas encore définitifs, ils semblent très encourageants. Cette boucle vertueuse symbolise parfaitement le modèle *Imagine*, qui en plus, accompagne les scientifiques pas à pas dans les différentes étapes – parfois longues et laborieuses – de la découverte à la validation clinique des nouvelles approches proposées, en passant par les modèles pré-cliniques.

Promouvoir les essais cliniques

Une fois que les laboratoires ont réuni toutes les preuves précliniques nécessaires sur de potentiels traitements ou méthodes diagnostiques, il s'agit ensuite de procéder au développement clinique.

Pour cela, l'Institut *Imagine* donne des moyens aux équipes de recherche clinique et déploie des programmes de recherche clinique. **La recherche clinique constitue en effet une étape essentielle du développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques améliorant la prise en charge des patients.**

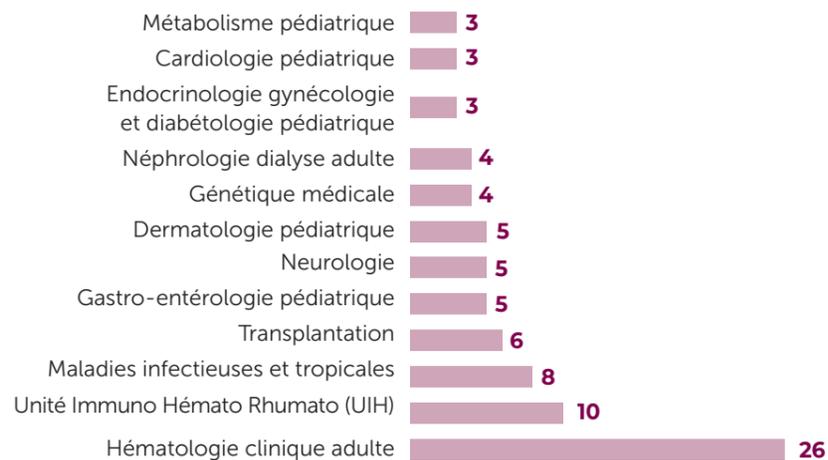
L'équipe de recherche clinique d'*Imagine*, dirigée par Salma Kotti, est au service des centres de référence maladies rares et des services cliniques de l'Hôpital Necker-Enfants malades constitutifs du périmètre clinique d'*Imagine*, en complémentarité avec les plateformes de recherche clinique de l'Hôpital Necker-Enfants malades. L'équipe promotion est composée de deux chefs de projet dans le cadre de l'IHU track AP-HP *Imagine* et l'IHU track Inserm *Imagine*, et d'un attaché de recherche clinique. L'équipe investigation est composée de coordonnateurs de recherche clinique (CRC), de techniciens d'étude clinique (TEC) et d'infirmiers (IMRC).

« Le passage de la recherche fondamentale à l'essai clinique est un long parcours ; nous aidons les chercheurs et cliniciens de nos membres fondateurs, l'AP-HP, l'Inserm et l'Université de Paris, tout au long de ce parcours qui nécessite des expertises distinctes. Il faut tout d'abord évaluer la faisabilité de l'étude, aider au montage du projet et la rédaction du protocole, procéder aux soumissions réglementaires et puis sélectionner les patients et gérer au jour le jour les questions qui surviennent », explique Salma Kotti.

En 2019, 15 centres de référence sur les 25 affiliés ont bénéficié de l'aide à l'investigation *Imagine* dans la gestion de leurs essais cliniques. Ainsi les TEC/CRC et IMRC ont pu aider à la mise en place et au démarrage des études, à la sélection des patients, et à la gestion des essais cliniques au quotidien. L'équipe d'aide à l'investigation *Imagine* a pris en charge 33 essais cliniques en 2019 et a permis l'inclusion de 180 patients.

En 2019, 544 études cliniques incluant plus de 7 500 patients étaient en cours au sein du périmètre clinique de l'IHU *Imagine*, incluant les centres de référence maladies rares, les services cliniques, et les deux centres d'investigation clinique de l'Hôpital Necker-Enfants malades. Parmi ces études, 80% ont été menées par 12 services cliniques comme le montre la figure ci-dessous, et plus de 55% ont été conduites principalement par 20 investigateurs.

12 principaux services cliniques ayant conduit des études cliniques en 2019



Pr Stéphane Blanche

Humaniser la prise en charge

Les trois infirmiers mobiles de recherche clinique de l'équipe de recherche clinique d'*Imagine* jouent un rôle clé dans la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques. Ils réalisent les prélèvements indispensables à l'essai, assurent le lien entre les équipes soignantes et les promoteurs des essais cliniques.

« Dans le cadre des essais cliniques, nous sommes amenés à suivre les patients sur plusieurs mois, voire années, nous explique Léa Péroni, infirmière de recherche clinique *Imagine*. Ce qui est formidable, c'est que nous avons du temps à leur accorder pour leur expliquer les examens et répondre à leurs questions ».

Les infirmiers développent avec des centres de référence (Déficiences Intellectuelles, Anomalies du Développement et Maladies Osseuses Constitutionnelles...) des parcours de soins personnalisés pour les enfants.

En 2019, grâce à l'aide et la générosité de la Fondation Sisley, l'équipe a pu mettre en œuvre son projet de rénovation du box des infirmiers mobiles *Imagine*. Ils peuvent désormais assurer tous les actes infirmiers et répondre aux questions des parents et enfants vis-à-vis du consentement dans un environnement plus adapté, chaleureux et moins anxiogène. Ce nouvel espace lumineux et plein de couleurs permet également l'amélioration de l'accueil des patients, notamment ceux atteints de déficiences intellectuelles et moteur.

Les centres de référence maladies rares, un accélérateur d'innovations au bénéfice du patient

Face à une maladie génétique, l'expertise des médecins ayant déjà été confrontés à une telle pathologie, souvent rare, est cruciale. Les centres de référence et filières maladies rares ont été conçus à cette fin : organiser et structurer des filières de soins afin d'offrir aux patients, quel que soit l'endroit où ils se trouvent, une prise en charge optimale.

Car au-delà de la recherche, les centres de référence maladies rares intègrent toutes les dimensions de l'enfant, le considèrent comme une personne, pas uniquement comme une maladie, et le guident dans sa transition vers l'âge adulte. Chacun exprime sa maladie différemment et il est nécessaire pour comprendre le mécanisme d'une maladie, de prendre en compte une personne et une famille dans toutes leurs globalités.

En soutien de ces centres, dont 25 sont constitutifs du périmètre de l'Institut (voir pages 32-33), les équipes d'*Imagine* se sont fixé comme objectif de doubler les essais cliniques. C'est une étape essentielle pour ensuite pouvoir proposer de nouvelles solutions thérapeutiques à plus large échelle.

« Les centres de référence maladies rares mettent tout en œuvre pour le patient, sa famille et ses proches au quotidien, explique le Pr Christine Bodemer, Présidente de la Commission maladies rares Necker - AP-HP. Centre Université de Paris, chef de service Dermatologie de l'Hôpital Necker-Enfants malades et responsable du Centre de référence des maladies rares génétiques de la peau. Car la souffrance est partagée par tous. Ces centres se projettent aussi dans le long terme et garantissent les progrès de demain en déployant la recherche clinique ».

Les 25 centres de référence maladies rares affiliés à *Imagine*

Hématologie :



HÉMOPHILIE PÉDIATRIQUE
Annie Harroche



MASTOCYTOSES
Olivier Hermine



SYNDROMES DRÉPANOCYTAIRES MAJEURS
Marianne de Montalembert

Neurodéveloppement :



DÉFICIENCES INTELLECTUELLES DE CAUSES RARES
Marlène Rio



DÉFICIENCES INTELLECTUELLES DE CAUSES RARES - RETT
Nadia Bahi-Buisson



OPHTARA - MALADIES RARES EN OPHTALMOLOGIE
Dominique Brémond-Gignac



MAMEA - MALADIES HÉRÉDITAIRES DU MÉTABOLISME
Pascale de Lonlay



CARAMMEL - MALADIES MITOCHONDRIALES DE L'ENFANT À L'ADULTE
Jean-Paul Bonnefont



CRÉER - EPILEPSIES RARES
Rima Nabbout

Immunologie-Infectiologie :



CEREDIH - DÉFICITS IMMUNITAIRES HÉRÉDITAIRES
Alain Fischer



MARDI - MALADIES DIGESTIVES RARES
Olivier Goulet



RAISE - RHUMATISMES INFLAMMATOIRES ET MALADIES AUTO-IMMUNES SYSTÉMIQUES RARES DE L'ENFANT
Pierre Quartier dit Maire

Néphrologie :



MARHEA - MALADIES RÉNALES HÉRÉDITAIRES DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE
Rémi Salomon

Développement et cardiologie :



SYNDROME DE PIERRE ROBIN ET TROUBLES DE SUCCION-DÉGLUTITION CONGÉNITAUX
Véronique Abadie



ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT ET SYNDROMES MALFORMATIFS D'ILE-DE-FRANCE
Jeanne Amiel



MAGEC - MALADIES RARES DE LA PEAU ET DES MUQUEUSES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE
Christine Bodemer



M3C - MALFORMATIONS CARDIAQUES CONGÉNITALES COMPLEXES
Damien Bonnet



MOC - MALADIES OSSEUSES CONSTITUTIONNELLES
Valérie Cormier-Daire



MALO - MALFORMATIONS ORL RARES
Françoise Denoyelle



SURDITÉS GÉNÉTIQUES
Sandrine Marlin



MAFACE - MALFORMATIONS CRÂNIALES ET FACIALES
Arnaud Picard



PATHOLOGIES GYNÉCOLOGIQUES RARES
Michel Polak



MAREP - MALFORMATIONS ANO-RECTALES ET PELVIENNES RARES
Sabine Sarnacki



CRANIOSTÉNOSES ET MALFORMATIONS CRANIO-FACIALES
Michel Zérah

MALFORMATIONS VERTÉBRALES ET MÉDULLAIRES
Michel Zérah



De la découverte à l'innovation

Imagine, avec l'appui de son département Innovation et Valorisation, DIVA, a fait la preuve depuis sa création, de ses capacités à accélérer les efforts de recherches translationnelles et cliniques, et à valoriser ces développements auprès des partenaires socio-économiques. À l'heure de la rédaction de ce rapport, *Imagine*, déjà labellisé « Tremplin Carnot » depuis 2016, vient d'être labellisé « Institut Carnot », par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, en reconnaissance de la qualité et du dynamisme de ses activités de recherche partenariale avec l'industrie. « Ce label d'Institut Carnot est obtenu pour 4 ans. Il va nous permettre d'accroître significativement et de financer nos efforts de développement de partenariats de R&D. Le label apporte aussi à nos partenaires la garantie que les projets collaboratifs sont instruits et mis en œuvre suivant les meilleures pratiques », explique Romain Marlange, Directeur du département Innovation et Valorisation de l'Institut *Imagine*.



Protéger, (co-)développer, transférer

Dans la perspective d'un transfert industriel, l'une des premières étapes est de protéger les résultats scientifiques par tous les moyens nécessaires – en premier lieu par un dépôt de brevet. **En 2019, 10 nouveaux brevets ont été déposés.** Le portefeuille de brevets d'*Imagine* couvre un spectre d'applications très large et comporte 50 familles de brevets actifs. Ces brevets et autres savoir-faire développés au sein d'*Imagine* ont déjà donné lieu à la signature de 12 licences d'exploitation. De nombreux développements sont conduits en partenariat avec des entreprises, afin d'en assurer plus efficacement les étapes d'industrialisation puis de mise sur le marché, nécessaires à la diffusion des avancées au bénéfice des patients. Depuis la création d'*Imagine*, la recherche partenariale a été multipliée par deux. En 2019, 30 nouveaux accords (ou avenants) de partenariats R&D au stade préclinique ont été signés, et plus de 60 nouvelles études cliniques impliquant des partenaires industriels ont été mises en place ; l'ensemble des contrats industriels en vigueur en 2019 a généré plus de 5 millions d'euros de recettes investies dans les activités de recherche de l'Institut. Certains projets donnent lieu à la création de start-up : depuis 2012, 10 start-ups, dont 6 issues des travaux de recherche d'*Imagine*, ont vu le jour. Les 4 autres ont été propulsées dans le cadre du programme *Bioentrepreneurs*, un programme de formation d'entrepreneurs et d'accélération de projets de start-up healthtech, véritable tremplin vers l'entreprenariat et la création de valeur dans le secteur biomédical.

Amorcer les projets les plus innovants

Pour stimuler les projets les plus innovants, *Imagine* a mis en place deux dispositifs internes d'amorçage : **Cross-lab** pour les projets transverses à plusieurs équipes de recherche (laboratoires, plateformes et centres de référence) et dont on peut attendre des innovations de rupture, et **Innogrants** pour les projets à fort potentiel de transfert industriel.

En 2019, 4 projets **Cross-lab** lancés en 2018 étaient toujours en cours, dans les domaines de la microcéphalie, des maladies mitochondriales et auto-immunes, des interactions kératinocyte-leucocyte et de l'intelligence artificielle en dysmorphologie. Un cinquième projet, initié en 2017, a donné lieu en 2019 à un projet de plus grande ampleur associant le laboratoire pharmaceutique Sanofi et la société Ariana Pharma, lauréat de l'appel à projets « Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) » lancé par l'ANR dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir.

Deux projets ont pu bénéficier en 2019 du dispositif de pré-maturation Innogrants. Parmi les 6 projets financés par ce dispositif depuis 2017, un avait déjà donné lieu à la création de la start-up CoDoc, valorisant la solution d'entrepôt de données biomédicales Dr Warehouse. Deux autres de ces projets ont été orientés vers le programme **Springboard**, nouveau dispositif de soutien à l'innovation d'*Imagine*, dont le lancement a eu lieu en février 2020. Il s'agit du premier accélérateur financier et d'expertises dédié aux maladies génétiques. *Springboard* est un programme d'accélération de projets amont présentant un fort potentiel de transfert dans le domaine thérapeutique, diagnostique ou de la prise en charge, au bénéfice du patient, prioritairement via la création de start-up.

Ainsi, *Imagine* déploie l'expertise et tous les moyens nécessaires pour accompagner les chercheurs dans leurs projets d'innovation et de transfert de technologies. De plus, *Imagine* s'intègre dans un écosystème très dynamique, propice au développement d'innovations biomédicales, et contribue à développer cet écosystème.



Equipe d'Alessandra Pierani

Lab-in-labs, plateforme d'accueil d'industriels

Imagine accueille sur sa plateforme Lab-in-Labs des sociétés innovantes dans ses domaines d'activité. En 2019, la société Medetia Pharmaceuticals, partenaire du projet C'IL-LICO, lauréat du programme RHU3, a rejoint cette plateforme. Ce rapprochement de chercheurs et médecins d'une part, et d'industriels d'autre part, facilite l'émergence et le développement des partenariats les plus ambitieux.

France Biotech, l'association française des entrepreneurs de l'innovation en santé, est également hébergée à *Imagine* depuis 2018. Au-delà de cet écosystème local, *Imagine* est partenaire du consortium Findmed, qui réunit les Instituts Carnot dans le domaine de la santé et de la chimie, membre du pôle de compétitivité Medicen Paris Region, et partenaire privilégié du consortium Human Health Sart-up Factory coordonné par Inserm Transfert.



Des projets d'envergure avec les industriels

En 2019, trois grands projets de recherche – dont un coordonné par *Imagine* et deux auxquels *Imagine* est associé –, associant des partenaires industriels, ont été sélectionnés dans le cadre de l'appel à projets ANR « Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) » du Programme d'Investissements d'Avenir, visant à soutenir des projets de recherche innovants et de grande ampleur dans le domaine de la santé. Le projet ATRACTion, piloté par le **Dr Frédéric Rieux-Laucat**, directeur d'un laboratoire à *Imagine*, porte sur les déficits immunitaires primaires, grands domaines d'expertise de l'Institut, et regroupe autour de lui 11 partenaires, parmi lesquels l'Inserm, l'AP-HP, l'Inra, le CEA, l'Université de Paris, le laboratoire pharmaceutique Sanofi et la société Ariana Pharma. *Imagine* est aussi associé aux projets IRIS, dirigé par la **Pr Marina Cavazzana** et coordonné par l'AP-HP dans le domaine de la thérapie génique, et COSY, conçu par le **Pr Guillaume Canaud** et coordonné par l'Inserm dans le domaine des syndromes d'hypercroissance dysharmonieuse.

Par ailleurs, *Imagine* a été lauréat en 2019 de l'appel à projets Sésame Filières PIA, permettant d'ouvrir sa plateforme d'analyse en cellules uniques, au-delà des laboratoires d'*Imagine*, à la communauté industrielle.



DR WAREHOUSE : ACCÉLÉRATEUR DE CONNAISSANCES ET DE LA RECHERCHE CLINIQUE

L'entrepôt de données biomédicales **Dr Warehouse** a été développé par la plateforme de data science dirigée par **Nicolas Garcelon**. Destiné aux médecins, Dr Warehouse, dont l'architecture de la base est accessible en open source, permet de constituer à partir de l'analyse textuelle des cohortes pour des essais cliniques. Dans son utilisation à l'Hôpital Necker Enfants-malades AP-HP, les données anonymisées de plus de 700 000 enfants sont d'ores et déjà répertoriées. En plus d'être nombreuses, elles sont d'excellente qualité : comptes rendus médicaux, imagerie, analyse d'anatomopathologie etc... Dr Warehouse offre la possibilité de rapprocher des dossiers à priori sans lien et ainsi de former des groupes de patients en vue d'une étude. Il révèle également des problématiques qui n'avaient pas été soulevées. La société Codoc a été créée en 2017 pour proposer aux hôpitaux des services d'installation, de maintenance et de formation relatifs à cette solution.

Dr Warehouse

S'OUVRIR

ÊTRE UN ACTEUR DE LA SOCIÉTÉ

« Une des missions d'Imagine est d'agrandir le savoir, et ensuite, de le partager avec les étudiants, les jeunes chercheurs et jeunes médecins. La recherche, c'est un échange réciproque où tout le monde apprend de tout le monde, en France et à l'international. On doit partager cette passion, élargir le champ des connaissances, pour apporter le plus rapidement possible une solution aux patients »

Dr Frédéric Rieux-Laucat, Directeur de laboratoire et responsable du programme de formation à Imagine.

« Toute la famille s'est sentie très seule face à la maladie qui touche notre fils, face au manque d'informations, à l'impossibilité de comprendre, de frapper à la bonne porte et de pouvoir en parler. Il est primordial de sensibiliser et d'informer sur les maladies génétiques, de faire de la pédagogie auprès des familles, et de fédérer toutes les forces autour des patients et de leurs familles ».

Parents de Louis, 5 ans, atteint d'une maladie génétique en cours de diagnostic.

La vocation d'Imagine est de transmettre les savoirs et de diffuser les connaissances, auprès des communautés scientifiques et médicales à l'échelle internationale, mais aussi du grand public, et d'élargir ainsi les horizons de la recherche.

« On a voulu inscrire Imagine au cœur de la société et dans le cœur des citoyens. La vision sociétale d'Imagine, c'est avant tout de porter à la connaissance du public des informations sincères, authentiques et véritables face aux nombreuses fake news, et pour le bien des familles », affirme le Pr Arnold Munnich, Président de la Fondation Imagine. Et cela passe en premier lieu par la formation des médecins et chercheurs de demain, et par la formation continue des médecins et personnels de santé.

Enseignement et transmission, des missions prioritaires à *Imagine*

À *Imagine*, étudiants, chercheurs, médecins-chercheurs et bioentrepreneurs bénéficient de programmes de formation dédiés, pour une recherche d'excellence. Ces programmes favorisent la double compétence recherche-médecine, qui fait la particularité et la force de l'Institut. Les médecins et chercheurs de l'Institut enseignent par ailleurs en licence et master dans les universités et écoles.

Cette mission d'enseignement est portée avec l'Université de Paris, membre fondateur d'Imagine, ses écoles doctorales, et ne pourrait se développer sans le très généreux soutien de la Fondation Bettencourt Schueller.

Engagée depuis plus de 30 ans dans des actions d'enseignement et de formation en France, mécène d'honneur de l'Institut *Imagine* depuis 2012, la Fondation Bettencourt Schueller contribue grandement à la mission éducative de l'Institut. Outre le financement de la « Chaire de Biologie du Développement Liliane Bettencourt » dirigée à *Imagine* par Matias Simons, elle apporte son soutien au centre de séminaires de l'Institut, qui contribue à la diffusion des connaissances à travers l'organisation de conférences et de discussions scientifiques, et elle finance la moitié des programmes de formation par et à la recherche (MD-PhD, Temps protégé, PhD International, programme *Bioentrepreneurs*).



Former à la recherche et par la recherche

La formation à la recherche et par la recherche s'illustre à *Imagine* à travers deux programmes stratégiques visant d'une part à attirer de nouveaux talents, et d'autre part, à développer la formation en lien avec les nouveaux besoins en matière de recherche et de soins. Ces plans permettent de développer la formation doctorale des étudiants français et étrangers, l'implication de médecins hospitaliers dans la recherche, et la formation de bioentrepreneurs.

En 2019, 5 lauréats ont pu bénéficier de ces programmes et 13 étudiants et auditeurs libres ont intégré la première session du nouveau programme *Bioentrepreneurs Launchpad*, lancé en 2019.

Trois médecins ont aussi bénéficié du programme « Santé-Science MD-PhD », qui permet à des jeunes médecins ayant déjà obtenu un Master 2 de recherche, de compléter leur formation en réalisant une thèse de sciences sous la direction d'un chercheur d'un laboratoire à *Imagine*. Une nouvelle étudiante ayant obtenu un Master 2 de recherche à l'étranger, a rejoint l'Institut dans le cadre du programme « PhD International ». Un médecin est lauréat du programme « Temps protégé pour la recherche », qui a pour objectif de rapprocher les cliniciens de la recherche clinique ou fondamentale développée à *Imagine* en leur accordant un temps protégé pour réaliser leur projet de recherche.

Ils témoignent

« Grâce au programme MD-PhD, j'ai pu débiter ma thèse de sciences dès la fin de mon internat. Il m'a permis de développer mon projet en utilisant les nombreuses ressources de recherche et technologiques de l'Institut, tout en travaillant en collaboration rapprochée avec les cardiopédiatres de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ».

Ségolène Bernheim, lauréate 2018.

« J'ai apprécié l'environnement de travail et l'étroite collaboration entre chercheurs et cliniciens qu'offre *Imagine*. J'ai trouvé le niveau de travail, de recherche et de professionnalisme très élevé en France, avec d'excellents centres de recherche, et je me vois bien revenir pour y poursuivre ma carrière scientifique ».

Anna-Lena Neehus, lauréate 2019 du programme PhD International.

Former les bioentrepreneurs

En 2019, *Imagine* a lancé le **programme Bioentrepreneurs Launchpad** à la suite d'un programme pilote de 2016. « Ce programme réactualisé fait suite au Master Bioentrepreneurs que nous avons lancé à *Imagine* avec de prestigieux partenariats (X et HEC), et qui vise à donner à de jeunes étudiants de nos universités une formation vivante dans le domaine de l'entrepreneuriat en biotechnologie, mais avec de véritables sujets, tirés des travaux des chercheurs de l'Institut » nous rappelle Stanislas Lyonnet, directeur d'*Imagine*. Ce programme de formation d'entrepreneurs et d'accélération de projets de start-up healthtech présentant un fort impact pour les patients est un véritable tremplin vers l'entrepreneuriat et la création de valeur dans le secteur biomédical. Il s'adresse à des étudiants scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs ou managers. Dirigé par le Pr Olivier Hermine, il se déroule en deux phases, la première met en relation les étudiants, et les médecins et chercheurs proposant des projets (voir ci-dessous), la deuxième prend la forme d'un *bootcamp* de 9 à 12 semaines où les équipes travaillent à temps plein sur leurs projets. Le programme est également ouvert à des auditeurs libres. Il est reconnu par le Master 2 AIRE (Université de Paris) et par le MSc X-HEC Entrepreneurs (Ecole Polytechnique et HEC Paris). L'Université de Paris, HEC Paris et l'Ecole Polytechnique en sont toujours les partenaires.



LE BIOENTREPRENEURS LAUNCHPAD FAIT SON « MATCHING DAY »

Le 14 octobre 2019, chercheurs/praticiens académiques et étudiants entrepreneurs se sont rencontrés à *Imagine* à l'occasion du « Matching day ». Cet événement a rassemblé apporteurs de projets, étudiants, alumni, partenaires et intervenants du programme *Imagine Bioentrepreneurs Launchpad*, et structures de valorisation des projets proposés autour de présentations, de tables-rondes et d'échanges. Les projets issus de l'Institut *Imagine* et des autres instituts Carnot et de l'AP-HP. Centre Université de Paris ont été présentés aux étudiants des masters partenaires du programme « Bioentrepreneurs » (MSc, X-HEC Entrepreneurs, M2 AIRE track Bioentrepreneurs de l'Université de Paris). Cet événement a lancé la phase de constitution des équipes autour des projets.

Former les générations du futur

Près d'un tiers (31%) des membres de l'Institut *Imagine* sont étudiants, doctorants ou post-doctorants. La formation de ces étudiants, futurs médecins et chercheurs, est une priorité. En plus des programmes de formation, *Imagine* offre une vie d'Institut riche et permet aux étudiants et jeunes chercheurs de bénéficier d'événements et des synergies entre les membres de l'Institut.

L'Association des Jeunes Chercheurs d'*Imagine* (YR2I) et l'Association Sportive d'*Imagine* (ISA) organisent toute l'année des événements scientifiques, sociaux et sportifs qui permettent de créer des liens et favorisent les échanges.

« YR2I accompagne les jeunes chercheurs tout au long de leur parcours à *Imagine* en les aidant à s'intégrer au sein de l'institut et dans la communauté scientifique. Nos événements sociaux ouverts à tous les membres d'*Imagine* tels que les Afterworks ou les Olympiades permettent de créer de réels liens entre nous. De plus, nous les soutenons aussi dans le développement de leurs compétences et la vision de leur carrière. En 2019, ils ont pu bénéficier de 9 séminaires où les doctorants peuvent s'entraîner à présenter leurs travaux, 5 petits déjeuners professionnels, d'un entraînement aux concours doctoraux, de l'invitation d'intervenants internationaux, et de notre Congrès annuel. En 2019 également, nous avons créé un nouvel événement, le YUMP (Young researchers Union Meeting in Paris) pour développer le réseau de doctorants inter-institut », explique Cyril Longé, Président de l'Association YR2I, créée il y a 6 ans, et qui regroupe plus d'une centaine d'étudiants, doctorants, post-doctorants, ingénieurs et techniciens.

Par ailleurs, un café des post-doctorants a été créé en 2019 à *Imagine* dans le but de faciliter les rencontres et échanges, de dispenser des sessions de formation sur les modes de financements dédiés aux post-doctorants, et de les conseiller pour postuler dans les organismes de recherche. Cela va dans le sens, notamment, des recommandations du Conseil Scientifique International d'*Imagine*, de prêter une attention particulière à cette catégorie de chercheurs.



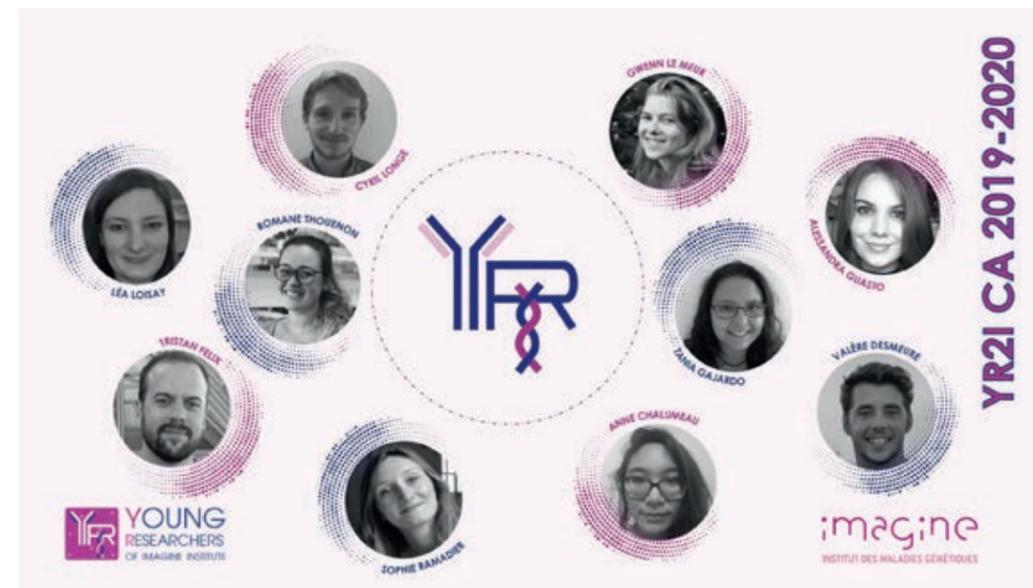
5^e CONGRÈS DES JEUNES CHERCHEURS DE L'INSTITUT *IMAGINE*

Le 23 mai 2019, l'association YR2I organisait la 5^e édition de son congrès annuel.

Les étudiants et jeunes chercheurs ont présenté leurs projets et échangé avec des scientifiques et des fournisseurs. Les 180 participants ont également eu la chance d'assister à l'intervention exceptionnelle du Dr Philippe Charlier, du Département de la Recherche et de l'Enseignement du Musée du Quai Branly - Jacques Chirac, ainsi qu'aux interventions de BD Biosciences et Bio Techne.



Congrès des Jeunes Chercheurs d'*Imagine*



Recruter et former les meilleurs talents, c'est les accompagner tout au long de leur carrière, en soutenant leur parcours dès le démarrage. Des bourses et financements ont été créés pour aider les doctorants à terminer ou poursuivre leur projet scientifique. Ainsi, des financements de quelques mois, dits de 4^e année de thèse, sont accordés pour terminer et soutenir la thèse. 5 étudiants en ont bénéficié en 2019-2020. En 2019, un prix de thèse, le *Imagine Thesis Award*, a été créé pour permettre à des doctorants ayant soutenu leur thèse dans la limite de trois ans, et dont les travaux ont été publiés ou sont en cours de publication, de poursuivre leurs travaux pendant 6 à 12 mois et ainsi de finaliser leur recherche et de postuler à un stage postdoctoral. En 2019, deux doctorants, Meriem Belabed et Gaspard Kerner, en ont été lauréats.



Association des Jeunes Chercheurs d'*Imagine* (YR2I)

Sensibiliser les plus jeunes

Depuis six ans, *Imagine* participe au dispositif Apprentis Chercheurs, mené par le Dr Frédéric Rieux-Laucat et le Dr Aude Magerus-Châtinnet, en partenariat avec l'association l'Arbre des Connaissances. Tout au long de l'année scolaire, 6 binômes d'élèves de 3^e et de 1^{ère} ont découvert les métiers de la recherche et mené un projet scientifique qu'ils ont présenté lors du Congrès des Apprentis Chercheurs le 22 mai 2019 à l'Institut Pasteur. Le programme est soutenu par la Fondation Bettencourt Schueller.

En 2019, *Imagine* a accueilli plus de 45 stagiaires de collèges et lycées de Paris et Ile-de-France.

Un Institut impliqué dans son environnement et au-delà

Offrir une émulation scientifique et médicale

Les nombreuses expertises rassemblées à l'Institut *Imagine* et sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP font que les échanges sont nombreux et rapides. C'est ce qui permet de faire avancer plus vite la recherche et le développement de traitements, au bénéfice des familles touchées par les maladies génétiques.

En 2019, dans son centre de séminaires, *Imagine* a pu organiser ou accueillir 35 conférences, discussions scientifiques et symposiums. Ces séminaires ont offert la possibilité aux chercheurs des laboratoires de l'Institut, du campus, ainsi qu'à des chercheurs invités issus de France ou de pays étrangers, de se tenir informés de leurs avancées respectives et de s'enrichir mutuellement pour accélérer les découvertes et leur application.

Cette émulation et cette proximité entre les équipes, les chercheurs et les cliniciens ont permis à des projets transverses et collaboratifs de voir le jour. En 2019, 5 projets lauréats du financement interne Cross-lab sont en cours, un projet a été labellisé projet de recherche hospitalo-universitaire (RHU) et *Imagine* est partenaire de deux autres RHU (voir pages 35 et 37).

Les chercheurs d'*Imagine* sont impliqués dans de nombreux projets impliquant des scientifiques en interne et en externe, tels que le projet DEVO-DECODE et le DIM Thérapie Génique.



Poursuivre l'ouverture vers la communauté médicale et les associations de patients

L'Institut *Imagine* a à cœur de s'intégrer au maximum au campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, et de s'impliquer au-delà de son périmètre de recherche auprès de la communauté médicale et des associations de patients.

Ainsi, *Imagine* a poursuivi et même renforcé son implication dans les plans et projets régionaux ou nationaux relatifs aux maladies rares et aux maladies génétiques. L'Institut a participé au pilotage et à la mise en œuvre du Plan France Génomique 2025 à travers le co-pilotage de la plateforme génomique à très haut débit de Paris Région « SeqOIA », portée par l'AP-HP, l'Institut Curie, Gustave Roussy et *Imagine*, et au co-pilotage du projet DEFIDIAG associant généticiens, épidémiologistes, économistes, sociologues et psychologues pour étudier l'efficacité de l'utilisation du séquençage de génome entier pour le diagnostic étiologique de la déficience intellectuelle. En 2019, *Imagine* était également invité au Comité de pilotage national des Filières Maladies Rares et a continué à contribuer au Plan National Maladies Rares 2018-2022. L'Institut est aussi partenaire de l'EJP RD (European Joint Program on Rare Diseases) au travers de son comité de pilotage et via l'organisation d'un atelier « Organiser et maximiser les données d'échantillons biologiques de maladies rares dans les biobanques ». *Imagine* est aussi partenaire de PRAIRIE (PaRis Artificial Intelligence Research InstutE), labellisé 3IA (Institut Interdisciplinaire d'Intelligence Artificielle) en 2019, avec qui il mène un travail sur l'éthique et la garantie humaine de l'intelligence artificielle.



En parallèle, dans l'idée de contribuer à partager et à enrichir les connaissances, *Imagine* a accueilli toute l'année des événements organisés par les centres et filières maladies rares du campus et du territoire, ainsi que par les associations de patients. En 2019, il a par exemple accueilli les séminaires de génétique Pierre Royer, la Journée des maladies rares en hématologie et médecine interne animée par le Pr Olivier Hermine, la Journée annuelle de la filière Sengene, celle du centre de référence sur les surdités génétiques, ou encore la Journée mondiale de la cystinose de la filière ORKID.

Du 11 au 15 mars 2019, *Imagine* a reçu la deuxième édition de l'Eurordis Winterschool, organisée par Eurordis et la filière AnDDI-Rares. Une semaine d'échanges et de formation qui a rassemblé 40 participants représentant d'associations de patients pour apporter une expertise et les connaissances les plus récentes aux patients et à leurs familles.



IMAGINE SOUTIENT LA 1^{ère} JOURNÉE EUROPÉENNE DE L'ASSOCIATION KCNB1 FRANCE

La 1^{ère} Journée européenne de l'Association KCNB1 France, soutenue par *Imagine*, s'est tenue le 30 mars 2019 à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP. Organisée par l'Association KCNB1 et la Pr Rima Nabbout, coordinatrice du Centre national de référence sur les épilepsies rares, l'événement a rassemblé 25 familles de patients touchés par une mutation du gène KCNB1, issues de toute l'Europe, pour échanger sur cette encéphalopathie épileptique et faire le point sur la recherche.

« Nous nous sommes réunies car nous pensons déjà à demain. Si le programme de recherche aboutit à une piste thérapeutique, il faudra lancer un essai clinique. En nous unissant avec les familles européennes, nous aurons ainsi une force de frappe encore plus grande pour le mettre en place. Plus on est nombreux, plus on mobilisera », explique Mélissa Cassard, présidente de l'Association et maman de Maïa, atteinte d'une maladie génétique causée par une mutation du gène KCNB1.

Élargir les horizons vers les sciences humaines et sociales

Vaste question de santé publique, les maladies génétiques ont des répercussions bien au-delà des aspects scientifiques et médicaux : c'est toute la sphère familiale qui est touchée par la maladie. Souvent associées à des polyhandicaps, ces maladies, le plus souvent rares, ouvrent tout un champ de questionnements sur la place des personnes malades dans nos sociétés, les moyens à mettre en œuvre pour vivre avec la maladie et ensemble, avec la famille et bien au-delà.

Ce champ d'investigation fait aussi partie des missions d'*Imagine*, qui a développé en 2019 plusieurs programmes, dont un sur l'économie de la santé avec Hospinnomics (AP-HP et PSE-Ecole d'Économie de Paris) portant notamment sur le retard de diagnostic et l'accès à l'innovation, et un programme avec l'EnsAD (Ecole nationale supérieure des Arts Décoratifs) pour développer une recherche en design adapté. Une initiative avec Ethik-IA pour une régulation positive de l'intelligence artificielle en santé (chaire santé de Sciences-Po Paris, de l'Institut Droit-Santé de l'Université de Paris) a aussi été menée, et un séminaire avec la « Chaire de philosophie à l'hôpital » a été organisé à *Imagine* dans le cadre du programme « Médecine-Humanités » (voir ci-contre). En 2019, *Imagine* a lancé un appel à projets financé par l'Institut et visant à améliorer la qualité de vie des patients, et dont trois lauréats ont été sélectionnés en 2020. « Accompagner les familles dans la maladie fait partie des missions de l'Institut, explique Laure Boquet, co-responsable avec le Dr Sandrine Marlin de ce programme à *Imagine*. L'objectif de ce programme est d'améliorer le parcours de vie des patients, de leurs familles, et de leurs proches, depuis la recherche de diagnostic jusqu'à la prise en charge et le suivi, mais aussi de réfléchir sur les conséquences de la maladie ».



Rencontre avec les étudiants de l'EnsAD



LANCEMENT DU PROGRAMME « MÉDECINE-HUMANITÉS » À IMAGINE

Imagine est partenaire de ce programme de sciences humaines et sociales, porté par l'École Normale Supérieure, l'Université de Paris et l'AP-HP, et financé avec le soutien généreux de la Fondation Bettencourt Schueller.

Le 27 mai, 8 étudiants ont présenté leurs travaux dans le cadre d'un premier séminaire organisé à *Imagine* en lien avec la « Chaire de philosophie à l'Hôpital » et le séminaire « Soins : la personne en médecine » (ENS) sur la thématique : « La naissance : de la conception à la petite enfance. Entre approche médicale et regards des humanités ». Ce séminaire a permis d'apporter des points de vue originaux et complémentaires à la démarche scientifique.

En plus du développement de ces programmes dédiés, *Imagine* a pris part à de nombreuses réflexions et actions tout au long de l'année sur des thématiques sociétales, éthiques et d'innovation. Le Pr Arnold Munnich, Président de la Fondation *Imagine*, est intervenu lors d'une conférence sur la génétique et les droits de l'Homme, organisée à *Imagine*. Nicolas Garcelon a présenté le logiciel Dr Warehouse, développé à *Imagine* par la plateforme Data Science, au colloque Maladies Rares de la Fondation Maladies Rares lors de la table-ronde « esanté : quelles opportunités pour les maladies rares ? ». Enfin, Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut *Imagine*, a participé à la rencontre « Paris Capitale Européenne de l'innovation en santé ».

Sensibiliser le grand public



Journées Européennes du Patrimoine : visite guidée d'Imagine



Journées Européennes du Patrimoine : conférence du Pr Alain Fischer

L'information et le dialogue auprès du grand public sont essentiels pour l'Institut *Imagine* pour faire connaître et comprendre ses activités, ses avancées et ses projets, et sensibiliser au sujet des maladies génétiques. Dans cet objectif, l'Institut a ouvert ses portes et organisé des conférences.

Imagine s'est mobilisé jeudi 28 février à l'occasion de la Journée internationale des maladies rares. En partenariat avec la Plateforme maladies rares-maladies chroniques de l'Hôpital Necker-Enfants malades, l'Institut a proposé aux professionnels du campus et aux familles de participer à des visites de laboratoires, à un speed dating métiers, ainsi qu'à des ateliers d'extraction de leur propre ADN.

Le 21 septembre, pour les Journées Européennes du Patrimoine, l'Institut a ouvert ses portes. Plus de 250 adultes, jeunes et enfants ont découvert le monde de la génétique à travers un programme varié : expositions, parcours-découverte, visites guidées de l'Institut, atelier d'extraction d'ADN et observation de cellules au microscope. Les visiteurs ont également été passionnés par les conférences thématiques animées par les chercheurs d'*Imagine*.



IMAGINE SENSIBILISE LA JEUNESSE À LA THÉRAPIE GÉNIQUE

Le 6 novembre, 150 personnes, dont une majorité de jeunes et étudiants, ont participé à *Imagine* à l'événement « Thérapie Génique : Quand l'ADN devient médicament ». Un succès pour cette table-ronde, organisée par le DIM Thérapie Génique, coordonné à *Imagine* par la Pr Marina Cavazzana et soutenu par la Région Ile-de-France, qui avait pour objectif de sensibiliser le grand public et les chercheurs et médecins de demain à la thérapie génique. Autour d'une conférence-débat animée par Oumy Sonko, journaliste, et la Pr Marina Cavazzana, les intervenants (Valérie Péresse, Présidente du Conseil Régional d'Ile-de-France, le Pr Jean-François Delfraissy, Président du Comité Consultatif National d'Éthique, le Pr Arnold Munnich, Président de la Fondation *Imagine*, le Pr Olivier Hermine, médecin et directeur de laboratoire à *Imagine*, la Pr Christine Petit, directrice d'unité à l'Institut Pasteur, et Agnès Rötig, directrice de laboratoire à *Imagine*) ont expliqué ce qu'est la thérapie génique, comment elle fonctionne, quelles maladies elle peut permettre de soigner, quelles répercussions elle peut avoir.

Table-ronde sur la thérapie génique



Collaborer à l'international pour aller plus vite

« La recherche ne peut pas avancer rapidement sans collaboration internationale au plus haut niveau. Nous avons besoin de confronter nos données via des échanges informels mais aussi des bases de données internationales ; elles permettent de confronter des signes cliniques, de confronter des variants génétiques identifiés chez des patients, de rapprocher les dossiers, voire mettre en contact ces patients, de poser de nouvelles questions. Cette collaboration est non seulement souhaitable, mais elle est surtout constitutive, inhérente à la recherche sur les maladies génétiques, et désormais souvent informatisée », explique le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut *Imagine*.

L'implication à l'échelle internationale passe d'abord par l'attractivité de l'Institut *Imagine* et sa capacité à attirer les meilleurs talents provenant du monde entier. En 2019, les membres de l'Institut sont à 20 % de nationalité étrangère, issus de 37 pays en Europe et dans le monde.

Collaborer, c'est aussi établir des accords de collaboration ou d'enseignement avec les institutions et équipes dans d'autres pays, mettre en place des ponts sur des grandes thématiques de recherche, s'impliquer dans des projets hors de l'Institut, partager les savoirs à l'occasion de grands congrès internationaux. Toutes les équipes de recherche collaborent avec des équipes à travers le monde afin de faire avancer plus vite les connaissances sur les maladies génétiques.

D'un point de vue institutionnel, le 28 mars, lors de la visite officielle du Premier Ministre Édouard Philippe, le directeur de l'Institut a signé un MOU (mémoire d'entente) avec l'Université Hamad Bin Khalifa de Doha au Qatar, portant sur l'accueil de doctorants, les échanges étudiants et les collaborations scientifiques. *Imagine* a aussi signé une convention de collaboration avec le Guangzhou Women and Children Medical Center en Chine. Depuis, l'Institut accueille dans ses laboratoires quatre candidat(e)s doctorants et post-doctorants présélectionnés par l'Académie chinoise de médecine et l'Université de Doha. En 2019, le chercheur Mickaël Ménager, directeur de laboratoire à *Imagine*, s'est rendu au Japon dans le but d'établir des ponts et collaborations scientifiques sur le thème des cancers pédiatriques. L'Institut essaime progressivement dans d'autres pays. Le Dr Matias Simons, directeur de laboratoire, va quitter l'Institut pour s'installer à l'Université d'Heidelberg en Allemagne, où il compte diffuser l'esprit *Imagine*, et où il envisage de poursuivre ses collaborations fructueuses avec les médecins et chercheurs de l'Institut. Cet essaimage de jeunes équipes assure ainsi la diffusion de cet esprit *Imagine*, basé sur le rapprochement entre science et médecine.

En 2019, les médecins et chercheurs ont été très présents sur la scène internationale. Par exemple, la Pr Corinne Antignac, directrice de laboratoire à *Imagine*, a siégé au conseil scientifique du Cystinosis Research Foundation Day of Hope qui s'est tenu du 28 au 30 mars, et a été invitée à intervenir dans le cadre des Robert Berliner Lectures à l'Université de Yale. Le 3 mai, le Dr Antonio Rausell, également directeur de laboratoire, était présent au séminaire sur les maladies rares de l'Université de Yale pour présenter ses travaux sur les variants de l'ADN non-codant. En juin, de nombreux médecins et chercheurs ont assisté ou sont intervenus au Congrès européen de la génétique en Suède, ainsi qu'au Congrès annuel ASH-Hematology à Orlando (USA) en décembre. En octobre, les équipes d'Antonio Rausell et de Laurence Legeai-Mallet et Valérie Cormier-Daire ont présenté des travaux sur le traitement de l'achondroplasie au Congrès annuel Genetics Society à Houston (USA). Enfin, en novembre *Imagine* a reçu le tout premier Congrès international UK-France on Cilia sur les ciliopathies.

Ce dynamisme international a rendu possible l'obtention de grants et financements européens, ainsi que la mise en place de projets collaboratifs à l'échelle européenne et internationale. En 2019, le Conseil Européen de la Recherche a attribué un prestigieux financement, l'ERC Consolidator Grant, à deux chefs d'équipe *Imagine* : Annarita Miccio, directrice du laboratoire de chromatine et régulation génique au cours du développement, pour son projet sur les stratégies thérapeutiques innovantes pour les bêta-hémoglobinopathies, et Matias Simons, directeur du laboratoire de biologie et maladies épithéliales, pour l'exploration du ciblage de la réabsorption tubulaire comme stratégie de protection rénale. Cette année, l'Institut s'est impliqué dans des grands projets européens tels que HDM-FUN, sur les infections fongiques invasives, BIND pour améliorer les connaissances sur la dystrophie musculaire de Duchenne et Becker, et dans deux réseaux européens de formation, SCils sur la signalisation ciliaire lors du développement normal et pathologique, et NEUcrest sur la crête neurale.



BILAN SOCIAL

UMR 1163 et Fondation *Imagine*

Les chiffres de ce bilan social concernent l'ensemble des personnels travaillant au sein du bâtiment *Imagine*.



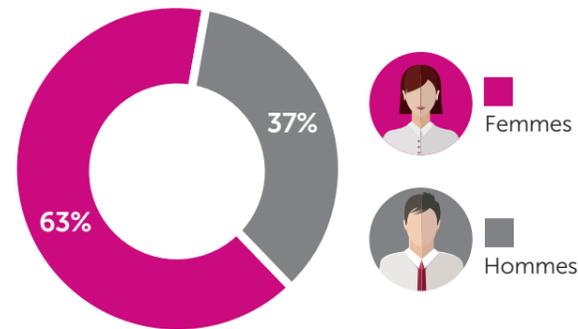
Equipe Edor Kabashi

EFFECTIFS

Au 31/12/2019

537 PERSONNES
472,07 ÉQUIVALENT TEMPS PLEIN (ETP)

Répartition des salariés par sexe au 31/12/2019



AFRIQUE

ALGÉRIE : **8** - BÉNIN : **1** - CAMEROUN : **1**
MADAGASCAR : **1** - TUNISIE : **3**

AMÉRIQUE

ARGENTINE : **3** - BRÉSIL : **6** - CANADA : **3** - CHILI : **2**
COLOMBIE : **3** - COSTA RICA : **1** - MEXIQUE : **1**

ASIE

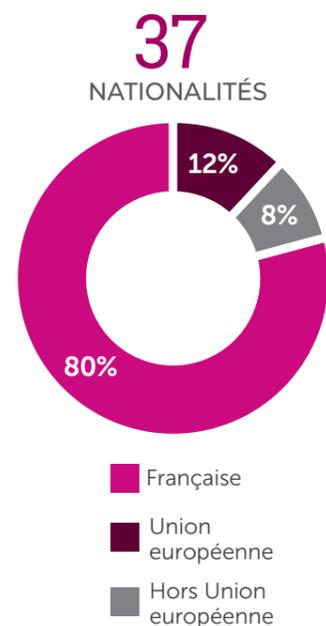
INDE : **4** - IRAN : **2** - JAPON : **1** - LIBAN : **1**
TURQUIE : **1** - VIETNAM : **1**

EUROPE

ALLEMAGNE : **5** - ANGLETERRE : **2** - BELGIQUE : **2**
BULGARIE : **2** - CROATIE : **1** - DANEMARK : **1**
ESPAGNE : **8** - FRANCE : **432** - GRÈCE : **4**
IRLANDE : **1** - ITALIE : **24** - LITUANIE : **1**
POLOGNE : **2** - PORTUGAL : **3** - ROUMANIE : **2**
RUSSIE : **1** - SUISSE : **1** - RÉPUBLIQUE TCHÈQUE : **1**

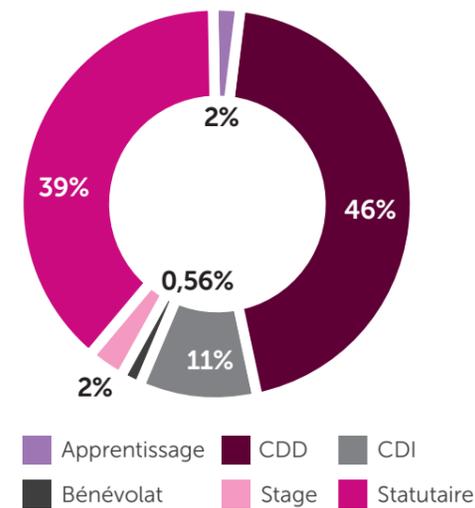
OCÉANIE

AUSTRALIE : **1**

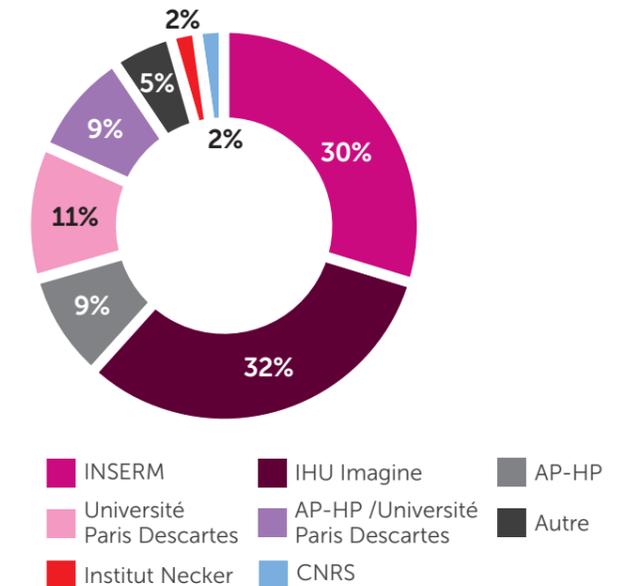


EMPLOI

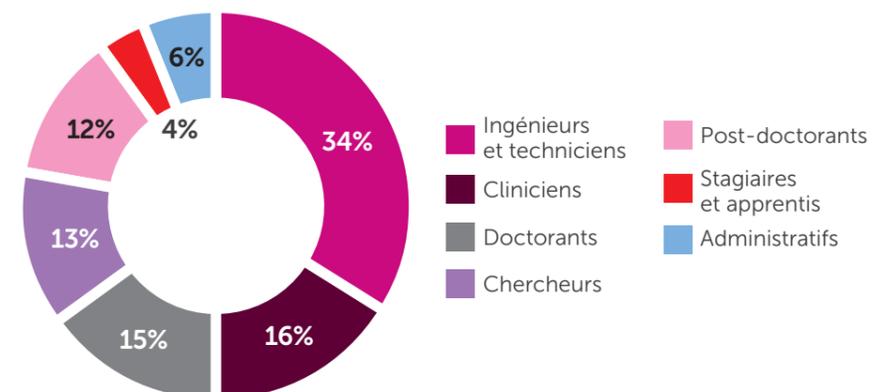
Répartition du personnel par type de contrat au 31/12/2019



Répartition du personnel par employeur au 31/12/2019



Répartition du personnel par métier au 31/12/2019





Fondation *Imagine*

Ces chiffres ne comprennent que les personnels employés de la Fondation de coopération scientifique *Imagine stricto sensu*.

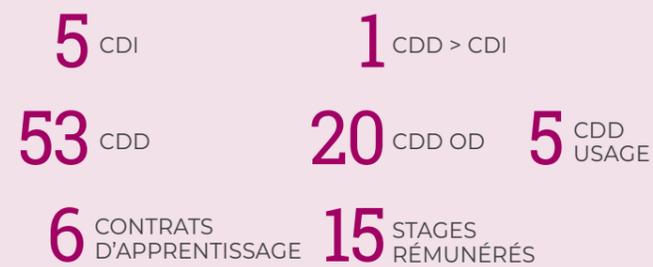
EFFECTIFS

Effectifs au 31/12/2019



* Hors apprentis et stagiaires

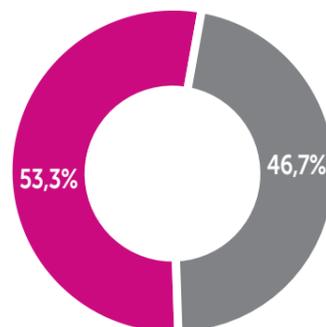
105 nouveaux contrats en 2019



74 fins de contrats en 2018



Répartition des salariés par sexe au 31/12/2019



Nationalités des salariés au 31/12/2019

AFRIQUE

ALGÉRIE : **6** - BENIN : **1** - CAMEROUN : **1**
MADAGASCAR : **1** - TUNISIE : **3**

AMÉRIQUE

ARGENTINE : **1** - BRÉSIL : **1** - CHILI : **1**
COLOMBIE : **1** - COSTA RICA : **1** - MEXIQUE : **1**

ASIE

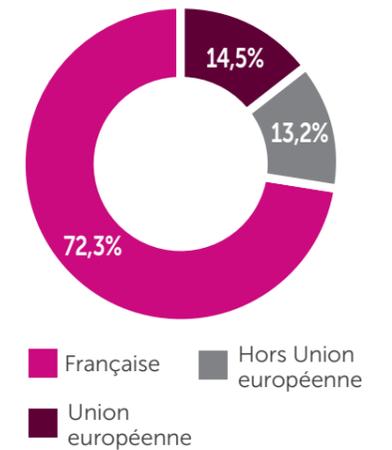
IRAN : **1** - LIBAN : **1** - PHILIPPINES : **1**

EUROPE

ALLEMAGNE : **2** - CROATIE : **1** - ESPAGNE : **3**
FRANCE : **120** - ITALIE : **12** - POLOGNE : **1**
PORTUGAL : **2** - ROUMANIE : **1** - RUSSIE : **1**
SUISSE : **1** - RÉPUBLIQUE TCHÈQUE : **1**

26

NATIONALITÉS

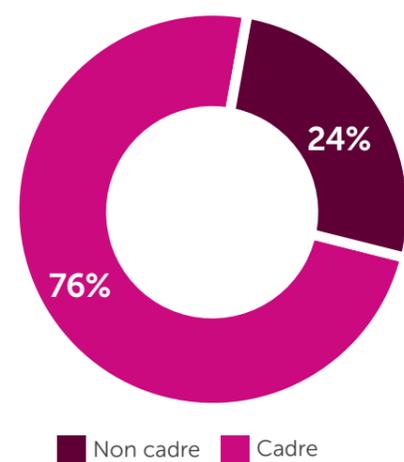


Âges moyen des salariés au 31/12/2019

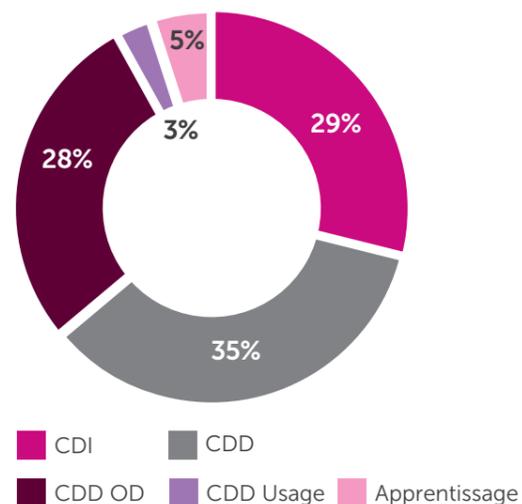


EMPLOI

Répartition des salariés par statut au 31/12/2019



Répartition des salariés par contrat au 31/12/2019



Répartition des salariés par work-packages (programme IHU) au 31/12/2019



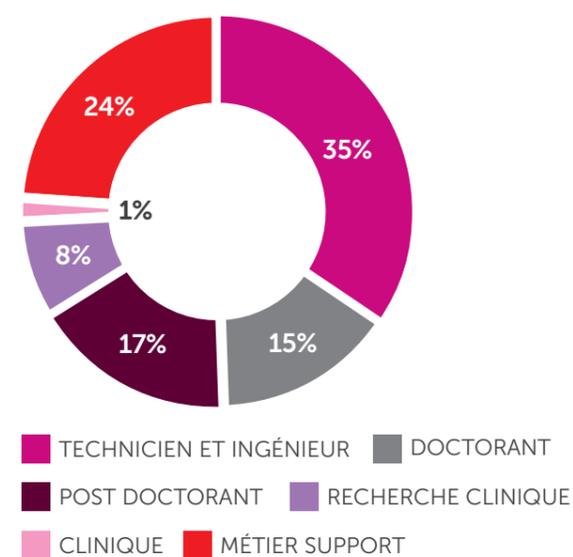
Indicateur égalité femmes-hommes *

83/100

* Basé sur 4 indicateurs : écart de rémunération, écart de taux d'augmentation, % de salariées augmentées dans l'année suivant leur retour de congé maternité, nombre de salarié(e)s du sexe sous-représenté (hommes) parmi les 10 plus hautes rémunérations.



Répartition des salariés par catégories de métier au 31/12/2019



STAGIAIRES

Nombre de stagiaires en 2019 :

STAGES D'UNE DURÉE SUPÉRIEURE À UN MOIS (DU NIVEAU LICENCE À MASTER 2) : **15** (1593 JOURS)

STAGES D'UNE DURÉE INFÉRIEURE À UN MOIS (DE LA 3^e AU MASTER 1) : **61** (408 JOURS)

S'ENGAGER

**AGIR AUX CÔTÉS DES MÉDECINS
ET DES CHERCHEURS**

« C'est vous, par vos dons, vos gestes de générosité, votre soutien, qui décuplez les possibilités de l'Institut Imagine, qui lui donnez l'agilité, la flexibilité de faire plus, de faire plus vite pour les enfants atteints de maladie génétique. Merci ! »

Pr Arnold Munnich, président de la Fondation Imagine.



« Mon regard sur le corps médical a évolué. Dans mon esprit, ils étaient des sachants. Or là, en matière de génétique, ce sont des chercheurs. Et c'est devenu un travail de recherche en équipe : le médecin fait son travail de chercheur mais il s'appuie sur la connaissance intime que les parents ont de leur enfant. Ça aide à faire confiance au corps médical. »

Mère de Giulia, polyhandicapée de naissance, porteuse d'une maladie génétique non identifiée.

« La générosité qui entoure Imagine nous oblige. Elle relève d'une véritable culture où l'engagement est réciproque, entre donateurs et chercheurs. Car c'est dans l'excellence et les exigences partagées de ces deux mondes que se trouvent les racines d'une boucle vertueuse de philanthropie, respectueuse et bienveillante », rappelle le Pr Stanislas Lyonnet, directeur de l'Institut Imagine.

Le monde de la recherche évolue vite : de nouvelles technologies apparaissent régulièrement, des avancées voient le jour partout dans le monde. Il faut les intégrer, en tenir compte, et pouvoir s'adapter et réagir rapidement. A cette fin, la conjugaison entre privé et public, qui fonde *Imagine*, constitue un atout. Cette synergie de financements émanant des pouvoirs publics, de ses membres fondateurs, et des mécènes, donne à l'Institut à la fois l'indépendance et la réactivité indispensables pour être à la pointe dans le domaine des maladies génétiques.

En tant que Fondation de Coopération Scientifique, l'Institut *Imagine* est habilité à recevoir des dons, legs et libéralités. **Ce soutien de ses fidèles et précieux donateurs et mécènes constitue un levier essentiel à l'accélération des recherches et représente un espoir pour les 3 millions de personnes en France touchées par les maladies génétiques**, comme le rappelle Anne Meniel, qui soutient depuis plusieurs années l'Institut : « Dans un monde inquiet et désordonné, seule la recherche médicale peut nous donner un espoir réel. Les résultats sont au rendez-vous chez Imagine et permettent une amélioration des conditions de vie d'un grand nombre de jeunes patients atteints de maladies génétiques. »

Un parrain en or

En 2019, Teddy Riner, double champion olympique de Judo et parrain de l'Institut depuis 2012, a encore une fois démontré tout son soutien aux enfants. Membre de la grande famille d'*Imagine*, il est venu en janvier à la fête interne pour célébrer les 5 ans de l'inauguration du bâtiment *Imagine* et soutenir l'ensemble des personnels qui œuvrent pour faire avancer la recherche et les soins.

En tant que porte-drapeau de l'opération « les Essais en Or » de Ford, il a par ailleurs tenu à faire d'*Imagine* le bénéficiaire de cet événement. Du 1^{er} au 30 avril 2019, Ford a donc reversé 2 euros à chaque essai de la nouvelle Ford Focus Active et l'Institut a par ailleurs été visible à travers les campagnes de communication de l'opération, à la radio, à la télévision et chez les concessionnaires.

En fin d'année, Teddy Riner a prêté sa voix et son image pour une campagne de sensibilisation à l'Institut *Imagine* avec un slogan à la hauteur du personnage.

« Bonjour, c'est Teddy Riner ! 2 m 04 pour 139 kg. Mais là, je ne fais pas le poids. »

Car il y a plus de 6 000 adversaires...

Plus de 6 000 maladies génétiques que combattent chaque jour, chercheurs, médecins, patients et leur famille... à l'Institut Imagine.

Alors aidez-les, aidez-nous en faisant un don sur InstitutImagine.org »



Teddy Riner à la fête d'anniversaire de l'inauguration d'Imagine

LES ENFANTS FONT DU JUDO AVEC TEDDY RINER

Fin octobre 2019, Teddy Riner a offert aux enfants et petits-enfants du personnel d'*Imagine*, ainsi qu'aux enfants malades, 8 places pour participer à son académie de judo.

Pendant 3 jours, les enfants, aux anges, ont eu l'occasion de pratiquer le judo et d'échanger avec leur champion, de recevoir ses conseils et techniques, et de se mesurer à lui et à ses entraîneurs. Un moment de bonheur pour ces judokas en herbe !

« Notre fille a vécu un incroyable moment, elle a fait de belles rencontres et a bien travaillé. Nous remercions chaleureusement Teddy, avec qui elle a même eu un tête-à-tête pour poser ses questions. Une expérience inoubliable! », témoigne la maman d'une jeune patiente qui a participé à l'événement.



Teddy Riner avec les enfants



Tous impliqués pour faire connaître *Imagine*

Vous êtes nombreux à soutenir l'Institut *Imagine*. Donateurs, bénévoles, mécènes, amis fidèles, quelle que soit la forme que prend votre soutien, cette présence à nos côtés renforce la détermination des médecins et des chercheurs. Grâce à votre générosité, les laboratoires de recherche repoussent toujours plus loin les frontières des connaissances sur les maladies génétiques avec, en ligne de mire, la découverte de nouveaux traitements. Par vos dons et vos actions de générosité, **vous êtes un maillon essentiel de cet effort collectif.**

En 2019, 22 collectes ont été lancées sur Facebook au profit d'*Imagine* : en lieu et place d'un traditionnel cadeau d'anniversaire ou de mariage, vous demandez à vos amis de soutenir une cause qui vous tient à cœur, en l'occurrence l'Institut *Imagine*.

Nombre d'associations de patients et de familles sont également mobilisées tout au long de l'année pour faire connaître l'Institut auprès de leurs proches, autour d'elles, dans la presse. Chacune de vos actions est une pierre de plus apportée à l'Institut et chacune de vos mobilisations accroît la renommée d'*Imagine*.

« Depuis le décès de notre enfant Titouan des suites d'une infection virale à l'âge d'un an, avec mon mari, nous voulions faire quelque chose pour éviter que d'autres familles ne vivent ce que nous avons vécu. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé de donner à *Imagine* » commence Fabienne, mère de Titouan. Pour toute la famille, « donner – chacun à sa manière – à *Imagine*, c'est aider les chercheurs à trouver de nouveaux moyens diagnostiques et des stratégies thérapeutiques innovantes pour soigner les maladies génétiques et ainsi redonner espoir aux enfants malades et à leurs familles » Ainsi, les deux sœurs de Titouan et leur club de Hand-ball, l'Entente des Abers, portent toutes les semaines un maillot avec le logo de l'Institut.

S'unir face à la maladie

Maïa, qui a aujourd'hui 10 ans et demi, est porteuse d'une mutation – extrêmement rare – sur le gène KCNB1, diagnostiquée à l'Institut *Imagine* en 2016. Ses parents ont créé une association afin de fédérer les familles touchées par cette pathologie et organisé les premières rencontres européennes le 30 mars 2019. L'association KCNB1 France a aussi mobilisé de nombreux coureurs lors de la Course des héros, le 23 juin, avec In Fine Group et le soutien de BNP Paribas, et ainsi collecté plus de 14 000 euros.



L'association KCNB1, In Fine Group et BNP Paribas soutiennent *Imagine* à la Course des héros

Pour la deuxième année consécutive, le navigateur d'Esprit Large, Corentin Douguet, a porté les couleurs d'*Imagine* pour la course Solitaire Urgo Le Figaro du 27 mai au 30 juin 2019. « J'ai découvert l'Institut *Imagine* avec Christian Ponthieu, mon co-skipper, sur plusieurs courses en Figaro, notamment la Transat AG2R l'an passé. Sa nièce Héloïse est atteinte d'une maladie génétique rare et est suivie par l'Institut. Quand ses parents m'ont demandé si on pouvait mettre en avant l'Institut sur le bateau, j'ai bien évidemment accepté », explique-t-il. Il a fini 4e de cette course réputée pour être la plus difficile des courses en solitaire.

L'association sportive d'*Imagine*, *Imagine Sport Association*, n'est pas en reste puisqu'elle a participé à plusieurs courses – semi-marathon de Paris, Paris-Versailles, etc. – toujours en arborant le T-shirt aux couleurs d'*Imagine*.

Chacun de vos élans de générosité touche directement les scientifiques et les soignants d'*Imagine*, et constitue un formidable facteur d'encouragement dans leurs efforts quotidiens pour combattre la maladie.



Imagine prend le large avec Corentin Douguet



Association Sportive d'*Imagine*

Des partenaires et des particuliers engagés pour faire progresser la recherche

Imagine sait aussi qu'il peut compter sur les initiatives d'entreprises partenaires et de ses mécènes. Par exemple, **Antoine Ramponi** a eu envie de s'impliquer avec son entreprise aux côtés d'*Imagine*. Alors en juin 2019, il a proposé à ses équipes de participer à la Course des Héros. Il a ainsi mobilisé 11 participants et pour chaque participant, son entreprise a fait un don de 100€. « *Tous ont été très fiers de s'engager dans cette cause et je recommande vivement aux autres entreprises de vivre cette expérience* ».

Cette année, **Havas** a continué à conseiller l'Institut et à l'aider tout au long de l'année dans le déploiement de ses campagnes de notoriété notamment.

Lors de son concours hippique international « Saut Hermès au Grand Palais » du 22 au 24 mars 2019, la **maison Hermès** a appelé ses invités à faire un don en faveur de l'Institut *Imagine* et elle-même fait un don à l'Institut.



Quant à la **Fondation Bettencourt Schueller**, elle est mécène d'honneur d'*Imagine* depuis 2012. A ce titre elle contribue fortement à la mission d'enseignement et de formation de l'Institut. En 2019, la fondation a soutenu le programme Bioentrepreneurs, le programme PhD International, qui offre des bourses de doctorat aux étudiants à l'international hautement motivés et talentueux, le programme Santé-Science (MD-PhD), qui soutient de jeunes médecins dans leurs projets de recherche, et le programme « Temps protégé », destiné à renforcer les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique.

Le 3 décembre, *Imagine* a remercié ses donateurs au cours d'une soirée conviviale à l'occasion de « Giving Tuesday ». Après un témoignage poignant de Laurence Bergugnat, de l'association « Un avenir pour Margot », chacun a pu échanger et évoquer son engagement pour l'Institut *Imagine*.



1^{ère} CÉRÉMONIE DE NAMING À IMAGINE

Le 19 décembre 2019, *Imagine* a rassemblé les grands donateurs ayant contribué à l'acquisition du NovaSeq, autour de Fati & Michel Rosenberg, à l'initiative d'un incroyable élan de générosité lors du gala *HeroesIII*, qui permet aujourd'hui à l'Institut de disposer de ce séquenceur d'ADN très haut débit et d'augmenter ainsi considérablement ses capacités de diagnostic des maladies génétiques.

Fidèles soutiens d'*Imagine*, Fati et Michel Rosenberg sont des membres essentiels du gala *Heroes*, une vente caritative initiée en 2015 par le galeriste Kamel Mennour au profit d'*Imagine*. D'ailleurs, l'ensemble du comité *Heroes* s'est fortement mobilisé tout au long du 2^e semestre 2019 en vue d'une nouvelle édition, qui en raison de la crise du COVID-19, n'a pas pu se tenir fin mars 2020 comme initialement prévu, et sera donc reportée.



« *Nous sommes extrêmement sensibles à la détresse des enfants et familles touchés par les maladies génétiques, mais aussi à l'excellence des chercheurs et médecins qui se battent au quotidien à Imagine pour les soigner. Nous savons que la première étape, c'est le diagnostic. Donner un nom à la maladie de l'enfant, c'est un immense espoir pour les familles. Car nommer, c'est commencer à soigner* », ont rappelé Fati et Michel Rosenberg à l'occasion de cette cérémonie.



Des membres fondateurs engagés

L'Institut *Imagine* est porté par une Fondation de Coopération Scientifique. Cette structure permet d'allier les partenaires privés et publics et lui offre la souplesse et la réactivité essentielles à l'accélération des recherches sur les maladies génétiques. *Imagine* est soutenu depuis sa création par six membres fondateurs : AP-HP, Inserm, Université de Paris, Fondation Hôpitaux de Paris-Hôpitaux de France, Mairie de Paris, AFM-Téléthon.

Après avoir été la première structure labellisée Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) en 2011, *Imagine* a vu son label renouvelé jusqu'en 2024 au titre du Programme Investissements d'Avenir, lui conférant un budget dit d'accélération de 17 millions d'euros pour la période 2020-2024. Cette dotation apporte à ses équipes de recherche ses meilleurs talents et équipements afin de multiplier les découvertes au service des patients.

« *Imagine est profondément reconnaissant pour l'engagement de la nation au travers de la décision du Premier Ministre et du financement consenti. Dans un contexte très compétitif, sous l'égide d'un jury international exigeant, ce sont de grands gages de confiance, venant saluer des résultats scientifiques et médicaux, des innovations réalisées grâce aux investissements d'Avenir, mais aussi le modèle d'agilité public-privé d'Imagine* », déclare Stanislas Lyonnet, directeur d'*Imagine*

Difficile de ne pas conclure ce chapitre sur l'engagement sans mentionner le formidable élan de solidarité qui s'est emparé d'*Imagine* à l'heure où nous rédigeons ce rapport en pleine crise du COVID-19. Compte-tenu de leur expertise et de leur savoir-faire, 5 laboratoires et 2 plateformes de l'Institut *Imagine* se sont immédiatement impliqués dans ce combat. **Ils mettent à profit leurs connaissances sur les maladies génétiques pour tenter de mieux comprendre le COVID-19**, dont certains aspects ne sont pas sans rappeler certaines réactions immunitaires anormales qu'ils ont déjà étudiées dans d'autres circonstances. Certains médecins-chercheurs sont, quant à eux, retournés dans les services hospitaliers, en renfort des services d'urgence et de réanimation de notre campus. Merci à eux pour l'engagement et à tous pour avoir su affronter cette situation singulière du mieux possible.



MERCI

A L'ENSEMBLE DE NOS DONATEURS, À NOS MEMBRES FONDATEURS, NOS PARTENAIRES INSTITUTIONNELS ET PRIVÉS, AUX MÉCÈNES QUI ŒUVRENT À NOS CÔTÉS DEPUIS L'ORIGINE, S'ENGAGENT AUPRÈS DE NOUS DEPUIS DES ANNÉES, À NOS INDÉFECTIBLES SOUTIENS.

Retrouvez la liste de nos mécènes, par ordre alphabétique :

- | | | |
|--|---|--------------------|
| > Fondation Bettencourt Schueller | > Fondation EDF | > kamel mennour |
| > Armelle et Sébastien de Lafond | > Fonds de Dotation Auxilium | > LVMH |
| > Hélène de Prittwitz | > Galerie kreo – Didier et Clémence Krzentowski | > Marcadé Event |
| > DGM, Shahan Sheikholeslami, Hugues Schmitt | > Havas | > Anne Meniel |
| > Dior | > Henner | > MSDAVENIR |
| > Elsevier | > Interparfums | > Salesforce |
| | > Michel Jalon | > Fondation Sisley |
| | | > Patrick Thomas |
| | | > Tollens |



NOS FINANCES

IL S'AGIT DU DOUZIÈME EXERCICE D'IMAGINE.

L'exercice 2019 a été une année charnière pour la Fondation *Imagine* en tant qu'Institut hospitalo-universitaire, année d'évaluation de l'IHU, fondée sur les réalisations clés de son programme labélisé en 2011 dans le cadre du Programme Investissements d'Avenir. Le Premier Ministre a souhaité renouveler sa confiance dans ce modèle innovant en confiant à l'Agence Nationale de la Recherche l'évaluation de ces IHUs. En novembre 2019, celle-ci a annoncé la prolongation du label IHU d'*Imagine* et de cinq autres IHUs pour la période 2020 - 2024, attribuant à *Imagine* un montant de 17 millions d'euros de dotation complémentaire sur cette période. Le jury international a salué la dynamique de l'institut, qu'il a décrit comme « l'un des leaders mondiaux de la recherche en génétique et du traitement des maladies génétiques rares », soulignant l'excellence scientifique de ses travaux, préalable indispensable à la soutenabilité financière de la trajectoire de levée de fonds de l'institut.

Par ailleurs, l'Institut, détenteur du label « Tremplin Carnot » depuis l'année 2016, a soumissionné au label « Institut Carnot » en septembre 2019. A l'heure de l'écriture de ce rapport, le succès de sa candidature début 2020 valide sa capacité à développer des partenariats avec le monde socio-économique.

Cette sixième année d'exploitation depuis l'ouverture du bâtiment a connu des réalisations importantes en matière d'activités de recherche, d'innovation et de formation : obtention de deux programmes européens d'envergure « ERC », obtention d'un deuxième programme de recherche hospitalo-universitaire financé par l'ANR-PIA (RHU4), sur les déficits immunitaires, et contribution significative à deux autres projets lauréats du même appel d'offres RHU4. 2019 a aussi été une année pleine d'exécution des projets transverses initiés les exercices précédents, sur les ciliopathies au titre du RHU3, sur les anomalies du développement au titre du projet Devodecode financé par MSD Avenir, et en Thérapie génique, au titre du programme Domaine d'Intérêt Majeur financé par la Région Ile France.

Les plateformes sciences des données et IRM3T ont pu être renforcées, la plateforme d'analyse en cellule unique a pu être lancée et labélisée par le programme Sésame Filière PIA financé par la Région et BPI France. L'année 2019 a aussi été celle de la poursuite des programmes collaboratifs de l'institut : programme Crosslab et programme Innogrant. Le programme de formation par et à la recherche a poursuivi sa dynamique et la Fondation a lancé un nouveau programme sociétal et de sciences humaines et sociales.

L'année 2019 a permis l'aboutissement de l'instruction du projet phare d'accélérateur financier et d'expertise, lancé en fin d'exercice et dont l'exécution commencera à se constater sur le prochain exercice.

Enfin, la Fondation a su confirmer sa dynamique de partenariats industriels et sa capacité à convaincre les grands donateurs, le lancement de sa nouvelle campagne de levée de fonds générant de premiers résultats significatifs autour de son nouveau président de campagne. Ces résultats ont partiellement compensé la perte de chiffre d'affaires lié au report du gala de charité Heroes, initialement programmé fin 2019, et décalé à 2020, l'exercice se soldant en conséquence à l'équilibre. Ce résultat est à considérer au regard des excédents des exercices antérieurs et du report à nouveau en conséquence constitué.

L'analyse globale des comptes 2019 fait ressortir les chiffres suivants.

Le bilan

Pour mémoire, le bilan est un état de synthèse qui permet de décrire en terme d'emplois et de ressources la situation patrimoniale d'Imagine à la date de clôture des comptes, soit le 31 décembre 2019.

Il s'équilibre, à cette date, à la somme de **35 821 909 €** contre **35 866 105 €** en 2018, soit une variation quasi nulle, les reprises sur fonds dédiés étant intégralement compensées par l'augmentation des subventions d'investissement et des produits constatés d'avance sur contrats industriels, inscrits au passif de l'institut.

Au 31 décembre 2019, le patrimoine d'Imagine se décompose ainsi en € :

Actif net	31/12/2018	31/12/2019	%	Passif net	31/12/2018	31/12/2019	%
Actif immobilisé	9 036 934 €	7 338 006 €	-19%	Fonds associatifs	17 695 296 €	18 750 101 €	6%
Actif circulant	26 829 172 €	28 483 903 €	6%	Provisions pour R&C	936 609 €	992 290 €	6%
Total	35 866 106 €	35 821 909 €	0%	Fonds dédiés	8 975 106 €	6 848 652 €	-24%
				Dettes	8 259 094 €	9 230 867 €	12%
				Total	35 866 105 €	35 821 910 €	0%

Actif net	Passif net
1. Actifs immobilisés : Représentant les immobilisations incorporelles, corporelles (et notamment les équipements des plateformes technologiques) et financières	3. Fonds associatifs : Dotation initiale et complémentaire, report à nouveau, résultat de l'exercice et subventions d'investissement
2. Actif circulant : Représentant les liquidités, les valeurs mobilières de placement et les créances	4. Provisions pour risques et charges : Provision TVA et indemnité de départ en retraite
	5. Fonds dédiés : Ressources affectées sur subventions de fonctionnement et produits issus de la générosité du public
	6. Dettes : Dettes fournisseurs, dettes fiscales et sociales, produits constatés d'avance et concours bancaires

Immobilisations incorporelles et corporelles

Le montant des immobilisations s'élève à fin 2019 à 21,46 millions d'euros (contre 20,77 millions en 2018), dont 14,62 M€ de matériel laboratoire. La valeur nette de l'actif immobilisé diminue en 2019 du fait d'une politique dynamique d'amortissements (raccourcissement des délais d'amortissements du nouveau séquenceur génomique) conjugué à de moindres acquisitions d'immobilisations courant 2019.

Immobilisations financières

En 2019, la société Step Pharma, dans laquelle Imagine détient des parts, ne génère pas encore de chiffres d'affaires, à son stade de développement, et poursuit une politique active de recherche et développement à laquelle elle alloue la totalité de ses financements. A la vue de ces éléments et par principe de prudence, les titres détenus ont été dépréciés pour 208 K€ en 2019 portant ainsi la provision à 358 K€.

Créances

Les créances clients s'élèvent à 3,43 M€ et sont en augmentation de 502 K€, liée essentiellement à la conclusion de nouveaux contrats industriels en fin d'exercice.

Les autres créances atteignent 4,06 M€ en 2019. Elles sont constituées majoritairement du crédit de TVA et progressent de 1 434 K€ par rapport au 31 décembre 2018 suite à l'inscription des subventions à recevoir pour 772 K€ au titre des tranches 2017 et 2019 du Domaine d'intérêt majeur Thérapie génique pour lequel la Fondation a reçu la validation des financements fléchés sur de nouveaux équipements acquis en 2018 et 2019.

Fonds propres

Les fonds associatifs de la Fondation sont constitués de sa dotation initiale, intégralement reconstituée à hauteur de 12,9 M€ en clôture des comptes 2017, du report à nouveau des exercices précédents, s'élevant à 2,89 M€, du résultat de l'exercice 2019 (+ 0,12 M€) et des subventions d'investissement perçues par la Fondation (valeur nette de 2,84 M€).

Les fonds associatifs totalisent 18,75 M€ et augmentent sensiblement en 2019 par la comptabilisation en subvention d'investissement des subventions – subventions perçues d'une part, en régularisation, et des subventions à recevoir d'autre part – correspondant au financement dûment validé par la Région Ile de France des immobilisations acquises en 2018 et 2019 par la Fondation au titre des tranches 2017, 2018 et 2019 du DIM thérapie génique.

Fonds dédiés

Conformément au plan comptable des associations et fondations, les fonds dédiés sont la rubrique du passif qui enregistre, à la clôture de l'exercice, la partie des ressources affectées par des tiers financeurs à des projets définis, dont l'exécution est en cours, conformément à l'engagement pris à leur égard, et dont le solde non consommé doit être sanctuarisé en comptabilité. Ils s'élèvent 6,85 M€ à fin 2019 et sont constitués pour 3,16 millions des provisions constituées sur la dotation non consommable ANR-IHU (en diminution, liée à l'accélération de l'exécution du programme IHU), pour 1,65 millions sur les autres subventions publiques (en augmentation significative liée aux nouvelles subventions obtenues dans le cadre des appels à projets génériques de l'ANR) et pour 2,04 millions de celles constituées sur dons affectés.

Dettes

Les dettes s'élèvent à 9,23 M€, au titre des dettes fournisseurs (pour 4,26 M€, en légère diminution), des dettes fiscales et sociales (pour 1,63 M€), des avoirs à verser (pour 0,57 M€) et des produits constatés d'avance sur contrats industriels. Ces derniers progressent de 31%, passant de 2 116 091 € en 2018 à 2 769 637 euros en 2019, marquant la hausse continue de ces contrats.

Le compte de résultat

Pour mémoire, le compte de résultat 2019 retrace l'ensemble des flux qui modifient positivement ou négativement la situation financière d'Imagine en 2019, retraçant les produits qui génèrent de la richesse et les charges qui viennent la réduire en permettant l'activité de l'Institut.

Le compte de résultat d'Imagine se présente comme suit :

- **Produits : 26 692 829 €** (contre 22 984 543 en 2018, 18 349 515 en 2017, 16 801 238 en 2016 et 19 155 981 en 2015),

- **Charges : 26 570 383 €** (contre 22 014 465 en 2018, 16 959 388 en 2017, 14 841 491 en 2016 et 14 373 478 en 2015).

L'excédent est de 122 446 € en 2019 contre un bénéfice de 970 078 € en 2018.

	31/12/2018	31/12/2019	%	Evol°
TOTAL PRODUITS	22 984 543 €	26 692 829 €	16%	3 708 286 €
TOTAL CHARGES	22 014 465 €	26 570 383 €	21%	4 555 918 €
RÉSULTAT	970 078 €	122 446 €		

Produits 2019

Les produits d'Imagine sont en croissance de 16% en 2019 : passés de 10 millions en 2014 à 19,1 millions en 2015 (dont 1,2 millions provenant de la régularisation de la récupération de TVA sur les achats des exercices antérieurs et 2,4 millions provenant de la reprise sur fonds dédiés) puis ramenés à 16,8 millions en 2016, ils ont atteint 18,3 millions en 2017, 22,98 millions en 2018 et atteignent **26,69 millions en 2019**.

Leur croissance est tirée par les reprises sur fonds dédiés qui passent de 3,44 M€ à 8,92 M€ en 2019 et celle des subventions publiques (6,40 M€ de subvention PIA et 2,93 M€ d'autres subventions, en progression de 29%). La croissance des revenus des contrats industriels continue à contribuer à cette évolution (près de 3M€). L'ensemble de ces évolutions positives vient plus que compenser la baisse constatée, et prévue, sur les dons (voir infra).

Les produits de l'exercice se décomposent en produits d'exploitation, en produits financiers et produits exceptionnels.

Les **produits d'exploitation** sont passés de 9 millions en 2014, 14,8 millions en 2015, 14,4 millions en 2016, 15 millions en 2017, 18,9 millions en 2018 ; ils s'inscrivent à hauteur de 17,04 millions en 2019 malgré le report de la soirée de charité Heroes dont l'année 2018 avait été marquée par les excellents résultats de la troisième édition et la correction d'erreurs antérieures venant grever le montant des subventions d'exploitation au bénéfice des subventions d'investissement inscrites aux fonds propres (basculé de 196K€).

Les prestations vendues poursuivent leur croissance passant de 1,2 millions en 2015 puis 1,9 millions en 2016, 2,46 millions en 2017, 2,89 millions en 2018 pour atteindre 2,93 millions en 2019 en raison de la dynamique des partenariats industriels (1,1M€ en 2016, 1,7M€ en 2017, 1,9M€ en 2018 et 2M€ en 2019 auxquels s'ajoutent 2,8 millions de produits constatés d'avance à valoir sur 2020).

Les dons enregistrent une diminution par rapport aux années précédentes, retrouvant en 2019 le niveau de 2017 (3,32 M€). Le poste « autres produits » qui les retracent au compte de résultat doit être analysé au regard du décalage de la soirée de charité Heroes qui avait marqué les résultats 2018.

Les **produits financiers** diminuent légèrement en 2019 dans un contexte de morosité générale des marchés monétaires (32 873 € en 2019 contre 72 928 € en 2018, 91 004 € en 2017, 44 514 € en 2016, 50 672 € en 2015 et 71 451 € en 2014). La situation saine de la trésorerie de l'institut, et sa liquidité, lui permet l'agilité de gestion nécessaire au maintien du rythme de développement des projets. L'institut souhaite néanmoins mener une instruction approfondie en 2020 aux fins d'établir un plan de pilotage à rythme infra annuel, seul capable de dégager d'éventuelles potentialités de placements supplémentaires.

Les **produits exceptionnels**, de 696 726 €, correspondent aux quotes-parts de subventions d'investissement préalablement comptabilisées au résultat dont la diminution naturelle est plus que compensée en 2019 par l'inscription d'une nouvelle subvention d'investissement dans le cadre de la tranche 2019 du DIM Thérapie génique.

Charges 2019

Les charges de la Fondation progressent en 2019 de 21% atteignant **26,57 millions** versus 22 millions en 2018, 16,6 millions en 2017, 14,8 en 2016 et 14,4 millions en 2015. Elles se décomposent en charges d'exploitation, en charges financières et en charges exceptionnelles.

Leur taux d'évolution 2019 est tiré par les dotations aux fonds dédiés (effet des nouveaux grants notamment ANR et effet des nouveaux dons fléchés). La neutralisation de ces derniers fait apparaître une évolution de 15% des dépenses courantes en 2019.

Les **dépenses d'exploitation** atteignent 19,54 millions en 2019, contre 17,1 millions en 2018 contre 13,8 millions en 2017, 12,9 millions en 2016 et 10,4 millions en 2015.

Elles traduisent la progression des dépenses de fonctionnement courant de l'Institut (+2,5 M€) en lien direct avec le développement des contrats hébergés sur partenariats industriels ou subventions publiques et les actions conduites au titre du programme IHU tel que prévu par sa feuille de route, et exposé en introduction du présent rapport.

Cette dynamique se traduit directement par la hausse des dépenses de personnel de 1,4 M€ entre 2018 et 2019 (+20% en moyenne, +44% sur les contrats hébergés, de fortes progressions par ailleurs concernant les plateformes), les autres dépenses (services, consommables et subventions) progressant en parallèle de 16%, tirées par les subventions reversées aux partenaires des projets DIM et RHU. Ces dernières figurent pour 0,86 M€ au sein des « subventions accordées par l'association » dont elles expliquent le bond en 2019. Les amortissements sont en revanche quasiment stables en 2019 (2,2 M€).

Les **charges financières et exceptionnelles** représentent des opérations comptables et varient entre 2018 et 2019 de 208 K€ en raison de la constatation d'une provision pour dépréciation des titres de participation dans la société Step Pharma explicitée page 3 du présent rapport.

Le jeu des **reprises et dotations aux fonds dédiés** traduit directement l'accélération de la mise en œuvre des programmes sur financements fléchés de l'institut.

Le **résultat** de l'exercice est très légèrement excédentaire, de 122 K€, et doit être analysé au regard de la cinétique des opérations de levée de fond ainsi que des excédents antérieurs qui traduisent également cette dernière.

Compte annuel d'emploi des ressources

Ce compte d'emploi annuel des ressources (CER) décrit l'affectation des ressources collectées auprès du public par type d'emploi, et trace la contribution des dons au projet scientifique.

Les emplois totaux sont consacrés à 87% aux missions sociales, à 4% aux frais de recherche de fonds et à 9% consacrés à l'ensemble des frais de fonctionnement.

Les dons collectés en 2019 sont de 3 317 803 euros et sont complétés d'une variation de fonds dédiés de 281 305 euros, correspondant à la reprise des dons collectés les années antérieures (2 274 574 euros), partiellement utilisés en 2019, d'où le report sur l'exercice 2020 de 1 993 270 euros.

En conséquence, les ressources collectées auprès du public et utilisées en 2019 totalisent 3 599 108 euros et sont réparties en :

- a. Missions sociales 3 239 197 € (90%)
- b. Frais d'appel à la générosité du public 179 955 € (5%)
- c. Frais de fonctionnement 179 955 € (5%)

Caroline YOUNG, Trésorier

CONTACTS

Laure Boquet
Déléguée générale

Anne-Marie Stikel-Martinez
Assistante de direction du secrétariat général
01 42 75 44 50
anne-marie.stikel-martinez@institutimagine.org

Laurent Mellier
Directeur du Développement
et de la Communication
01 42 75 45 79
Laurent.mellier@institutimagine.org

Julien Lamy
Responsable Mécénat et Philanthropie
01 42 75 44 67
julien.lamy@institutimagine.org

Anne-Maud Fablet
Chargée de mission mécénat
et base de données
01 42 75 46 18
Anne-maud.fablet@institutimagine.org

Céline Giustranti
Responsable Communication
01 42 75 43 64
Celine.giustranti@institutimagine.org

Justine Brossard
Chargée de communication
01 42 75 44 72
Justine.brossard@institutimagine.org

Mélissa Carballeda
Chargée de communication
01 42 75 46 44
Melissa.carballeda@institutimagine.org

REMERCIEMENTS

Merci à tous ceux qui ont apporté leur soutien à l'Institut *Imagine* en 2019.

Conception : Justine Brossard et Céline Giustranti/Institut *Imagine*, Bruno Boudon

Réalisation : Bruno Boudon

Crédits photos : Huguette & Prosper, Yves Forestier, Patrick Müller, Roland Halbe, Mathilda Bedin, Institut *Imagine*

Rédaction : Institut *Imagine*

Impression : DB Print

Suivez l'Institut *Imagine* sur notre site web
www.institutimagine.org
et sur les réseaux sociaux :



@Institutimagine



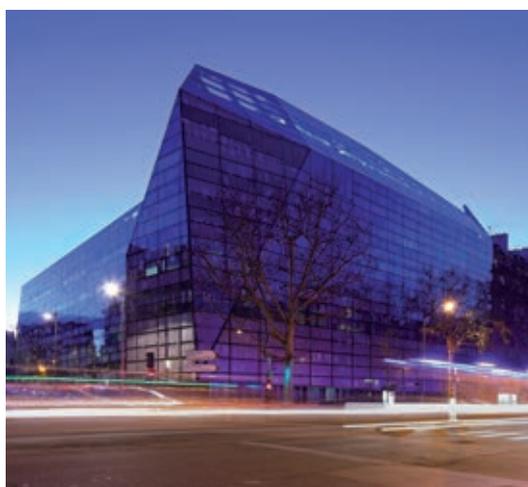
@Institutimagine



Imagine Institute of Genetic Diseases



institut_imagine



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

24 boulevard du Montparnasse - 75015 Paris
contact@institutimagine.org • www.institutimagine.org