

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2020

# *IMAGINE,* GUÉRIR LES MALADIES GÉNÉTIQUES



imagine

INSTITUT DES 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 des Hôpitaux.

2008

1<sup>ers</sup> recrutements, 1<sup>ères</sup> plateformes et 1<sup>ers</sup> 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<sup>ers</sup> recrutements d'équipes à l'international. Teddy Riner devient le parrain d'*Imagine*.

2011

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

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 AP-HP affiliés à *Imagine*, ainsi que 4 laboratoires associés.

2020

Labellisation *Institut Carnot*.

6 nouveaux centres de référence maladies rares s'affilient à *Imagine*, portant leur nombre à 31.

# SOMMAIRE



2

INTERVIEWS CROISÉES



4

CHIFFRES CLÉS 2019



8

FAITS MARQUANTS



10

**S'ADAPTER, S'ENGAGER, ACCÉLÉRER**



22

**S'ENGAGER** dans la course contre la Covid-19



34

**PENSER DEMAIN**



44

**NOS PILIERS**



48

LES iCARPs, ACCÉLÉRATEURS DE RECHERCHE ET DE SOINS



54

NOTRE GOUVERNANCE



55

NOTRE COMITÉ SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL



58

RESSOURCES HUMAINES ET VIE DE L'INSTITUT



59

BILAN SOCIAL



64

ILS NOUS SOUTIENNENT



70

NOS FINANCES



77

CONTACTS

**imagine**

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

# INTERVIEWS CROISÉES

## 2020 a été marquée par une crise exceptionnelle, quel a été l'impact pour l'Institut ?



**Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut Imagine :** A l'heure où nous écrivons ce rapport, nous sommes toujours plongés dans la troisième vague de la pandémie de Covid-19. Nos pensées vont avant tout à nos collègues médecins et soignants, de notre campus Necker-Enfants malades AP-HP et partout en France et dans le monde, mobilisés depuis plus d'un an et demi maintenant pour accueillir les patients et leur assurer les meilleurs soins, dans une tension extrême. Je tiens à les remercier pour leur engagement dans cette crise sans précédent. Saluons aussi ici la mobilisation extraordinaire de tous les scientifiques et médecins, qui a permis de progresser à une vitesse folle dans la compréhension de la Covid-19, ses traitements, et de créer des vaccins moins d'un an après son début, une véritable prouesse.

Cet esprit exemplaire, nous l'avons pleinement trouvé à *Imagine*. La solidarité et l'engagement ont animé nos équipes, qu'elles soient impliquées dans la recherche sur les maladies génétiques, dans la recherche et les soins de la Covid-19, ou dans le soutien aux médecins et chercheurs. C'est ce qui a rendu possible la poursuite souvent maximale de nos activités de recherche et de soins, pour les patients et leurs familles, dans le parfait respect des mesures de sécurité sanitaire.



**Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut Imagine :** *Imagine*, dans des conditions très dégradées, a réussi à déployer sa meilleure science dans une agilité sans pareille, dans ou hors les murs, grâce à un engagement collectif de tous les personnels. Cette crise a montré encore une fois et de manière très puissante qu'*Imagine* est avant tout une histoire de femmes et d'hommes attachés à une cause, c'est une grande fierté, une inspiration, et une marque de solidité pour l'avenir. Je remercie les équipes de l'Institut, mais aussi celles de notre campus hospitalo-universitaire, de nos membres fondateurs pour leur accompagnement durant cette crise, ainsi que nos amis et fidèles soutiens, encore une fois à nos côtés, pour leur présence sans faille même si nos événements de levée de fonds ont dû être reportés.



**Arnold Munnich, Président de la Fondation Imagine :** Ce qui guide *Imagine*, ce sont les enfants. La lutte contre les maladies génétiques ne s'arrête pas avec la crise, nous sommes restés concentrés sur notre combat. Ces enfants et leur famille sont encore plus durement frappés par la crise et nous devons continuer à avancer et à accélérer coûte que coûte, pour eux.

## L'Institut a poursuivi l'accélération de la recherche et des soins malgré tout ?

**Arnold Munnich :** Les équipes de recherche se sont fortement mobilisées et les découvertes ont été nombreuses, permettant de mieux comprendre, diagnostiquer, et parfois traiter les maladies génétiques. Les équipes de recherche clinique, très impactées par la crise, ont été sur le pont pour assurer la continuité des essais cliniques et la prise en charge des patients. Des grands projets transverses structurants ont été lancés à l'échelle de l'Institut et de la nation, nouveaux espoirs de diagnostic et de traitement.

**Laure Boquet :** Dans ce fil rouge qui nous anime et notre ambition de changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques, nous avons œuvré à l'ouverture de l'Institut aux familles et associations de patients. Nous avons lancé des programmes de sciences humaines et sociales et des actions pour accompagner le parcours de vie des patients et de leurs proches, de la recherche de diagnostic à la prise en charge et au suivi, et réfléchir aux conséquences de la maladie, autant d'un point de vue sociologique, psychologique, que linguistique ou artistique. Nous souhaitons fédérer ces énergies pour aller au-delà de la paillasse et du soin.

**Stanislas Lyonnet :** Avant même le confinement de mars 2020, plusieurs équipes de l'Institut se sont lancées dans la course contre la Covid-19. Mettant à profit leurs connaissances sur les maladies génétiques, elles ont contribué à mieux comprendre le virus et la maladie, dont certains aspects sont proches de réactions immunitaires anormales qu'elles ont déjà étudiées dans d'autres circonstances. Des découvertes majeures ont été réalisées par ces équipes et ont été un immense progrès pour la recherche, le dépistage, et les soins des patients. C'est un nouvel exemple de l'impact de la recherche sur des maladies génétiques, même rares, sur les maladies bien plus fréquentes, et de l'agilité d'un IHU, capable de se déployer dans l'urgence et de trouver pour un grand nombre, quand il cherche pour quelques-uns.

## Quels sont les deux maîtres-mots pour l'avenir ?

**Laure Boquet :** Adaptation et ouverture.

**Arnold Munnich :** Maladies génétiques et familles.

**Stanislas Lyonnet :** Innovation et humanisme.

Aujourd'hui, encore un enfant sur deux n'a pas de diagnostic. Nous mettrons tout en œuvre, à travers une feuille de route ambitieuse et avec l'enfant au centre de notre approche, pour accélérer et combler le plus rapidement possible le retard diagnostique et atteindre 80% d'enfants diagnostiqués, et doubler les solutions thérapeutiques disponibles.

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



*A Imagine domine dans les motivations de chacun, quelles que soient ses fonctions, le profond désir de mettre l'enfant malade au centre de tout, au centre de la boucle vertueuse qui part d'une volonté de comprendre la genèse de ses maux pour revenir vers lui pour mieux le traiter ou au moins le soulager, et d'autres après lui. Nous sommes fiers que cet état d'esprit ait perduré depuis la création de l'Institut et n'ait pas été entaché par la crise ; bien au contraire, il a été le moteur de notre mobilisation.*

CHIFFRES CLÉS

2020

1 000

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

24

LABORATOIRES DE RECHERCHE  
FONDAMENTALE ET TRANSLATIONNELLE  
*IN SITU*

17

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

4

LABORATOIRES ASSOCIÉS INSTALLÉS  
À L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

773

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES  
(PÉRIMÈTRE IHU)

38

NATIONALITÉS

32%

DE DOCTORANTS, POST-DOCTORANTS  
ET ÉTUDIANTS

PLUS DE  
30 000

CONSULTATIONS *IN SITU*

6

PROGRAMMES INTÉGRÉS DE RECHERCHE  
ET DE SOINS (iCARPs)

31

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES  
AFFILIÉS

7

UNITÉS HOSPITALIÈRES AFFILIÉES  
(8 EN 2021)

2

CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE

PLUS DE  
500

ÉTUDES CLINIQUES EN COURS  
DANS LE PÉRIMÈTRE IHU

PLUS DE  
140 000

ÉCHANTILLONS  
(CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES)

57

FAMILLES DE BREVETS ET LOGICIELS ACTIFS

PLUS DE  
5 M€

DE CONTRATS DE PARTENARIATS  
INDUSTRIELS REMPORÉS EN 2020

PRÈS DE  
3,7 M€

COLLECTÉS  
(DONS, GRANTS PRIVÉS ET MÉCÉNAT)

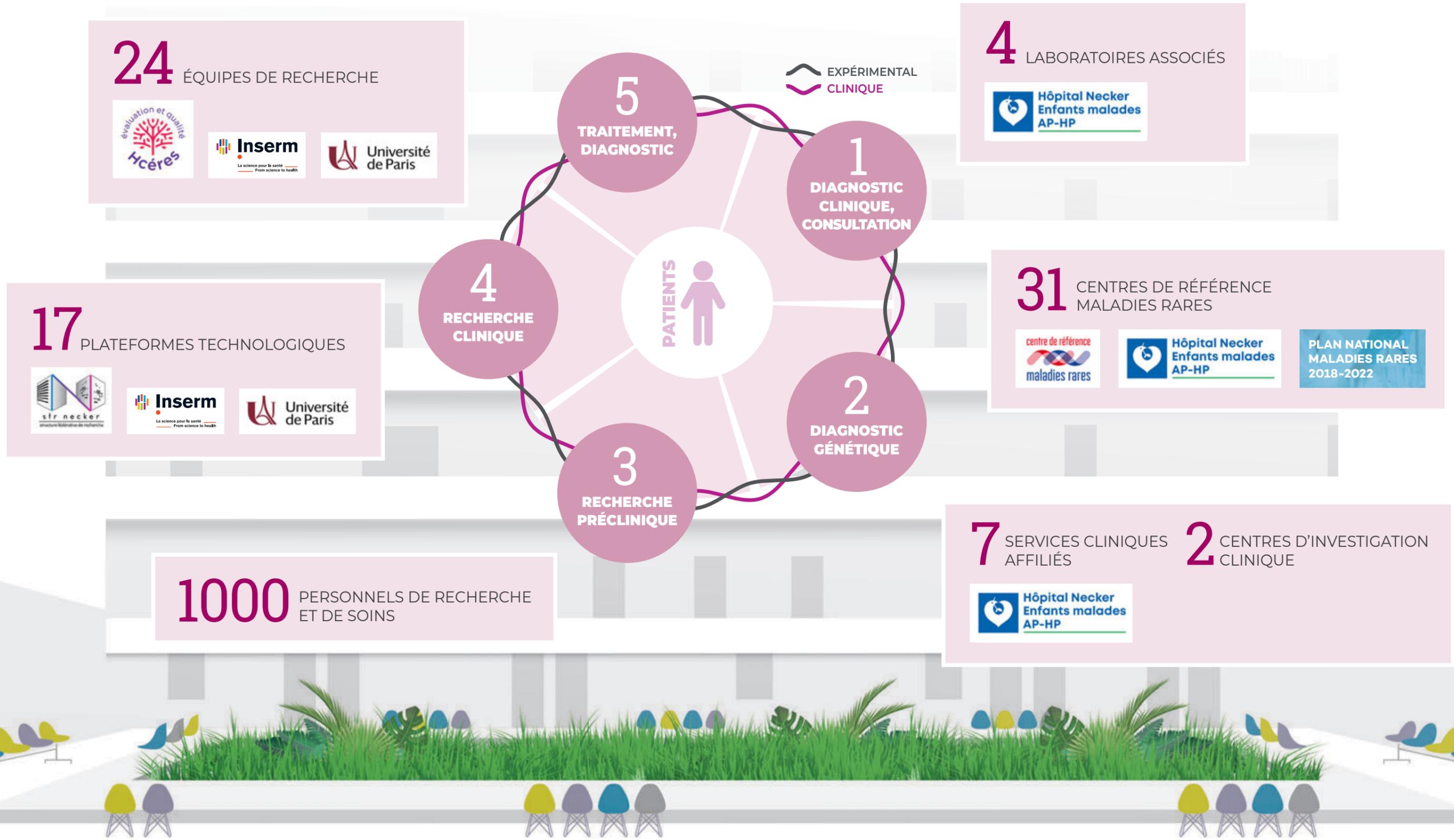
6

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

LES 6 MEMBRES FONDATEURS D'IMAGINE :



# Périmètre scientifique et clinique d'Imagine



LES 6 MEMBRES FONDATEURS D'IMAGINE :



# FAITS MARQUANTS



## Imagine obtient le label Institut Carnot

De « Tremplin » à « Institut » Carnot, le pas a été franchi en 2020 pour *Imagine*. Transformer les avancées scientifiques des chercheurs en innovations diagnostiques et thérapeutiques est l'une des missions de l'Institut. L'obtention du label « Institut Carnot » marque la reconnaissance de la qualité et du dynamisme des relations industrielles d'*Imagine* par le ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, et représente une étape importante pour le développement de l'Institut et la prise en charge des patients atteints de maladies génétiques.

« 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 Marange, Directeur du département Innovation et Valorisation de l'Institut *Imagine*. « La valorisation de nos travaux de recherche et la mobilisation de partenaires industriels sont essentielles pour apporter le plus rapidement possible aux patients atteints de maladies génétiques rares des innovations qui transforment leur vie ».

*Imagine* remercie ses membres fondateurs pour leur soutien, et félicite l'AP-HP, également lauréate du label Institut Carnot.

## Imagine inaugure son LabTech Single-Cell@Imagine



Le 14 octobre 2020, *Imagine* a inauguré, en présence de Pierre-Antoine Molina, préfet, secrétaire général aux politiques publiques de la Préfecture de la Région Île-de-France, et la présidente de la Région Île-de-France, Valérie Pécresse, un pôle technologique unique en Europe, le LabTech Single-Cell@*Imagine*. Dirigé par Mickaël Ménager, il regroupe les compétences humaines, technologiques, et les équipements permettant d'analyser l'expression de milliers de gènes cellule par cellule, et de plonger au cœur des cellules avec une précision jamais atteinte, pour porter un regard neuf sur les maladies génétiques.

La technologie, développée par 10X Genomics, offre la possibilité d'établir une véritable carte d'identité cellulaire pour chaque individu. Ces informations compléteront les autres données du patient et pourront être comparées à celles de différentes pathologies connues, afin de poser

un diagnostic. « Ce laboratoire de développement technologique unique renforce les compétences de l'Institut *Imagine* dans la recherche sur les maladies génétiques. C'est une étape majeure vers une médecine réellement personnalisée », explique le Pr Stanislas Lyonnet, directeur d'*Imagine*.

Ce laboratoire a reçu un soutien de 0,6 million d'euros dans le cadre de l'appel à projets SESAME Filières PIA en 2019. Il est accessible à tous les laboratoires d'*Imagine*, et plus largement, à l'ensemble des chercheurs d'Île-de-France, académiques ou industriels.

## Visite du Président de la République à l'Institut *Imagine*

Le 4 décembre 2020, le Président de la République Emmanuel Macron s'est rendu à l'Institut *Imagine*, accompagné du Ministre des Solidarités et de la Santé, Olivier Véran, et de la Ministre de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, Frédérique Vidal. Après une longue visite de l'Institut, croisant de nombreux patients, familles, médecins et chercheurs, le Président de la République a souhaité un temps d'échange avec les équipes de Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova, directeurs des laboratoires de Génétique humaine des maladies infectieuses à *Imagine*, pionniers dans la découverte du rôle de la génétique dans le développement de formes graves de la Covid-19. Le Président a enfin partagé sa vision sur la recherche et l'innovation en santé pour les prochaines années, lors d'une rencontre avec les porteurs du projet de campus dédié au numérique en santé, le projet Val de Grâce.

Le Président de la République a décrit *Imagine* comme un « modèle à consolider et riche en enseignements à tirer », et a souligné son caractère « pionnier dans sa capacité à trouver de la souplesse et de la rapidité, à casser les barrières, et décloisonner au service de la santé ». Il a fait le choix d'un lieu unique et catalyseur d'innovation pour présenter son ambition de construire des écosystèmes au croisement de la recherche, de l'innovation et de l'industrie.

## PRIX ET RÉCOMPENSES



### • Pr Jean-Laurent Casanova

Nommé Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nommé membre du Conseil scientifique Covid-19, chargé par le Gouvernement d'éclairer la décision publique de la gestion de la crise sanitaire.

### • Pr Françoise Denoyelle

Nommée Chevalier de la Légion d'Honneur.

### • Dr Anne Durandy-Torre

Nommée Officier de la Légion d'Honneur.

### • Pr Alain Fischer

Nommé à la tête du Comité national d'orientation de la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

### • Pr Stanislas Lyonnet

Nommé Officier de la Légion d'Honneur.

### • Dr Matias Simons

Prix Carl Ludwig de la German Society for Nephrology.



# S'ADAPTER, S'ENGAGER, ACCÉLÉRER

« Le combat contre les maladies génétiques qui anime Imagine s'est poursuivi coûte que coûte en 2020. Si l'Institut a dû temporairement plier et adapter ses activités à la situation sanitaire, son esprit n'en a pas été entaché. C'est au contraire avec une solidarité inouïe qu'Imagine s'est mobilisé pour continuer à accélérer la recherche, restant plus que jamais tourné vers les familles touchées par les maladies génétiques, tout en s'engageant avec agilité et détermination dans la riposte scientifique à la pandémie virale ».

Pr Stanislas Lyonnet,  
Directeur de l'Institut Imagine

imagine  
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



Comme le disait Teddy Riner, parrain d'Imagine, aux chercheurs en avril 2020, « je sais que même à distance, vous continuez à faire progresser les connaissances sur les maladies génétiques et à aider les enfants qui en sont atteints. Car là non plus, la lutte ne s'arrête pas. La maladie continue à toucher les familles, et c'est grâce à votre travail quotidien qu'elles retrouvent l'espoir. Malgré cette crise qui éloigne beaucoup d'entre vous de vos laboratoires, je sais que vous avez toutes les capacités pour innover, rebondir et continuer à aller de l'avant. Avec vous, la recherche contre les maladies génétiques s'accélère, quels que soient les obstacles, au bénéfice des enfants malades »

Teddy avait raison. Faire de la recherche nécessite une dose importante de créativité et, cette année, il en a fallu aux chercheurs pour poursuivre leurs travaux malgré la pandémie, en tenant compte des contraintes sanitaires, et continuer à générer des connaissances au profit des enfants atteints de maladies génétiques.

## L'esprit d'Imagine a continué à vivre

Imagine s'est en effet vu contraint de réduire la présence de ses équipes une grande partie de l'année et privilégier le travail à distance. Qu'à cela ne tienne. Dans les services hospitaliers, les laboratoires de recherche, ou derrière leurs ordinateurs, médecins, chercheurs, ingénieurs, étudiants, sans céder d'un pouce, sont restés rivés sur un objectif : explorer les maladies génétiques pour mieux les comprendre. Et ce savoir unique sur des maladies le plus souvent rares s'est aussi avéré d'une grande utilité pour décrypter les mécanismes d'infection par le SARS-CoV2.

Si le maître-mot a été adaptation, les chercheurs ont aussi profité de cette période pour enrichir la vie scientifique de leur laboratoire. « Nous avons pu tirer avantage de ce temps de télétravail pour approfondir des analyses bioinformatiques, bibliographiques, rédiger des articles et des rapports et réfléchir aux futurs projets de l'équipe », expliquait en avril Sigolène Meilhac, directrice du laboratoire de Morphogénèse du cœur. En novembre, son équipe a d'ailleurs publié, dans *Developmental Cell*, les résultats de l'observation en 3D de la transformation du tube servant d'ébauche au futur cœur dans l'embryon de souris, en suivant tout particulièrement un acteur de l'asymétrie, le gène Nodal. « Nodal est connu de longue date pour définir le côté gauche de l'organisme, explique Sigolène Meilhac. Nous avons observé que son action était transitoire et précoce dans les cellules cardiaques, avant que le cœur ne commence à battre ».

Et comme le soulignait Mickaël Ménager, directeur du laboratoire de Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques dans les maladies : « Même si, en tant que chefs d'équipes scientifiques, nous sommes habitués aux situations de mobilité et de télétravail, la période n'en était pas moins nouvelle pour tous. Ce qui importait était de pouvoir garder le lien et une vie de laboratoire dynamique. Les réseaux sociaux et les outils de chat ont été précieux pour communiquer facilement et rapidement. » D'ailleurs, le jeune chercheur est resté tourné vers l'avenir tout au long de cette période, puisque le 14 octobre, il a inauguré un tout nouveau laboratoire, le Labtech Single-Cell@Imagine, doté des toutes dernières technologies pour l'analyse des cellules uniques (à découvrir p.38)



## Des congrès virtuels, mais tout aussi riches

Rapidement, séminaires et congrès scientifiques, hauts lieux d'échanges et de partage des savoirs, sont devenus virtuels, ce qui a rendu possibles les interactions entre médecins et chercheurs, si importantes pour faire progresser les connaissances. Dès le lundi 30 mars 2020, moins de 15 jours après le début du premier confinement, un séminaire virtuel réunissait plus de 410 chercheurs d'Imagine, autour des programmes scientifiques d'urgence lancés à l'Institut en réplique à la Covid-19. Citons aussi le plus grand congrès européen de génétique, ESHG 2020, qui s'est déroulé en juin avec pas moins de 8 interventions de chercheurs d'Imagine. Début septembre, Jean-Michel Rozet, directeur du laboratoire de Génétique ophtalmologique, a organisé un séminaire rassemblant scientifiques et cliniciens pour poser les bases de futures collaborations sur les maladies génétiques oculaires. Du 14 au 17 octobre, une douzaine de chercheurs de l'Institut étaient virtuellement présents au Congrès de la Société européenne des immunodéficiences (ESID), une importante réunion dans le domaine de l'immunologie, dont l'objectif est de promouvoir la recherche récente et la coopération entre tous ceux qui sont impliqués dans le diagnostic et le traitement de ces maladies. L'Institut a également maintenu une vie scientifique riche en partages avec des séminaires scientifiques virtuels tous les lundis, présentés par des membres de l'Institut ou leurs invités.



Équipe de Sigolène Meilhac - 1<sup>er</sup> lab meeting virtuel, mars 2020

« Malgré une année invraisemblable, Imagine a continué à explorer les maladies génétiques, selon 3 piliers essentiels : nommer la maladie, en identifiant le gène ou les gènes responsables, la comprendre, en étudiant les perturbations auxquelles conduisent le ou les gènes mutés, et trouver des traitements », rappelle le Pr Stanislas Lyonnet, directeur de l'Institut Imagine.



## NOMMER LA MALADIE

- > Découverte d'une mutation dans le gène *NOS2* expliquant **pourquoi une infection a priori bénigne par un cytomégalo virus peut devenir mortelle** | Equipes Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel | *New England Journal of Medicine*
- > Mise au jour de mutations du gène *SMO*, gène connu dans la cancérogénèse, dans un grand nombre d'anomalies du développement affectant le cerveau, le cœur, le squelette et le tube digestif, avec des combinaisons variables permettant de **reconnaitre des syndromes classés dans le groupe des ciliopathies** | Equipe Jeanne Amiel | *American Journal of Human Genetics*
- > Mise en évidence de la nature hétérogène de la production de lignées cellulaires à partir de cellules souches et progénitrices hématopoïétiques humaines en thérapie génique, et **nouvelles méthodes d'analyse et de différenciation hématopoïétique** | Equipe Isabelle André | *Blood*
- > Découverte de mutations dans le gène *RIMS2* à l'origine d'une **nouvelle maladie rare de l'œil**, avec des conséquences pour la prise en charge des enfants malvoyants | Equipe Jean-Michel Rozet | *American Journal of Human Genetics*
- > Mise au jour d'une **nouvelle forme de syndrome de prédispositions mendéliennes aux infections mycobactériennes** liée à une mutation de l'interféron gamma. 1ère découverte dans ce gène codant pour la cytokine, clé de l'immunité antimycobactérienne | Equipes Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel | *Journal of Clinical Investigation*
- > Mise au point d'une **méthode statistique pour l'identification de signatures génétiques** et la reconnaissance de l'identité cellulaire à l'échelle de la cellule individuelle | Equipe Antonio Rausell | *Nature Biotechnology*
- > 1ère description d'un déficit du gène *SOCS1*, avec implications possibles dans le **développement de pathologies auto-immunes** assez variées allant de cytopénies au lupus, en passant par le psoriasis | Equipe Frédéric Rieux-Laucat | *Nature Communications*
- > Etude du rôle du gène Nodal dans la **mise en place de l'architecture asymétrique du cœur**, essentielle à son bon fonctionnement | Equipe Sigolène Meilhac | *Developmental Cell*
- > Découverte de deux nouveaux gènes, *LSM11* et *RNU7-1*, impliqués dans le **syndrome d'Aicardi-Goutières** | Equipe Yanick Crow | *Nature Genetics*
- > Mise au jour du rôle des mutations du gène *MINPP1* dans la survenue d'hypoplasies pontocérébelleuses, des **maladies neurodégénératives graves du jeune enfant** | Equipe Vincent Cantagrel | *Nature Communications*
- > Découverte d'une nouvelle origine génétique aux prédispositions mendéliennes aux infections mycobactériennes, par mutation du facteur de transcription *T-bet*, qui permet de **mieux comprendre les mécanismes de la réponse immunitaire** | Equipes Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel | *Cell*

## COMPRENDRE LA MALADIE

- > Découverte d'un **nouveau processus de mort cellulaire programmée** entraînant l'élimination d'un sous type de neurones immatures transitoires nécessaires à la fonction et au câblage adéquat des circuits corticaux | Equipe Alessandra Pierani | *E-life*
- > Découverte d'une **déficiência des protéines de réparation de l'ADN**, PAXX et XLF, dans le développement et la maturation du système hemo-lymphoïde | Equipe Jean-Pierre de Villartay et Patrick Revy | *Journal of Biological Chemistry*
- > Développement d'une approche mêlant expérimentations et biologie computationnelle pour **cartographier la réponse innée suite à l'infection au HIV-1** dans les cellules dendritiques, permettant aussi de mieux comprendre la réponse immunitaire dérégulée dans de nombreuses maladies génétiques | Equipe Mickaël Ménager | *Cell Report*
- > Mise en évidence du rôle du gène *FGFR3* dans **l'ostéogénèse et la « soudure » des os du crâne** chez le poisson zèbre | Equipe Laurence Legai-Mallet | *Journal of Bone and Mineral Research*
- > Mise au point d'un **modèle d'étude de la sclérose latérale amyotrophique** : une lignée de poissons zèbres avec une mutation du gène *FUS* | Equipe Edor Kabashi | *Neurobiology of Disease*
- > Démonstration de l'intérêt d'identifier les lieux d'**interactions entre les lymphocytes T et les cellules lymphoïdes innées** pour mieux les comprendre | Equipe Nadine Cerf-Bensussan | *Mucosal Immunology*
- > Mise en évidence du rôle du gène *COPA*, à l'origine d'une **maladie auto-inflammatoire rare**, dans l'induction des interférons de type 1, une des premières lignes de défense de notre organisme contre les infections virales | Equipe Yanick Crow | *Journal of Experimental Medicine*
- > Identification de la région du chromosome X responsable du **syndrome néphrotique** avec cataracte, déficience auditive et entérocolite | Equipe Sophie Saunier | *Proceedings of the National Academy of Sciences*
- > Revue des effets pathologiques de l'altération du gène *PRPS1*, de la **perte auditive isolée à l'encéphalopathie congénitale sévère** | Equipe Jeanne Amiel | *European Journal of Medical Genetics*
- > Mise en évidence du rôle majeur de la réponse immunitaire par les interférons de type 1 contre le **virus Herpes simplex** | Equipes Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel | *Journal of Clinical Investigation*
- > Décryptage génétique et phénotypique d'une maladie génétique extrêmement rare, la **leuco-encéphalopathie**, avec calcifications et kystes | Equipe Yanick Crow | *American Journal of Medical Genetics*
- > Description des différentes erreurs innées de l'immunité impliquées dans la **réponse immunitaire à Candida Albicans** et de leur impact chez les patients atteints d'autres affections | Equipes Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel | *American Journal of Human Genetics*

## TROUVER DES TRAITEMENTS

- > Mise au jour du gène *CTPS1* comme cible thérapeutique intéressante pour **inhiber la prolifération des cellules T pathologiques**, y compris les lymphomes | Equipe Sylvain Latour | *Journal of Clinical Investigation*
- > Mise en évidence de l'efficacité du Ruxolitinib dans le **lymphome sous-cutané à cellules T** de type panniculitique et la lymphohistiocytose hémophagocytaire | Equipe Gaël Ménasché et Fernando Sepulveda | *Blood Advances*
- > Découverte d'une mutation dans le gène *RAC2* associée à une hypoplasie de la moelle osseuse et à une **forme d'immunodéficience combinée sévère** | Equipe Isabelle André | *Haematologica*
- > Analyse des **lésions causées par le HPV** pouvant conduire à de nouvelles approches diagnostiques, préventives et curatives chez les patients | Equipes Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel | *Human Genetics*
- > Découverte d'une cause génétique aux **maladies inflammatoires de l'intestin précoces** ouvrant sur une possible piste thérapeutique | Equipe Nadine Cerf-Bensussan | *Gastroenterology*
- > Découverte d'un moyen rapide d'identifier et de caractériser les cellules sanguines infectées par le **virus Epstein-Barr** | Equipe Sylvain Latour | *Journal of Experimental Medicine*
- > Mise en évidence du rôle du moteur moléculaire, kinésine 1, dans la « préparation » des **cellules dendritiques, les sentinelles de l'immunité**, et consécutivement dans la réponse anti-tumorale *in vivo* | Equipe Gaël Ménasché et Fernando Sepulveda | *Nature Communications*
- > Découverte d'un mécanisme de réparation des cassures double brin de l'ADN pouvant devenir une **base de thérapie contre le cancer** | Equipe Patrick Revy et Jean-Pierre de Villartay | *Nature Communications*





## Recherche clinique

En regroupant au sein d'un même bâtiment chercheurs, médecins, et patients des consultations de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, l'Institut *Imagine* crée les conditions favorables pour aller encore plus loin et plus vite dans une approche « en boucle » : l'observation clinique, l'analyse et la compréhension des causes et des mécanismes des maladies encouragent la découverte de nouveaux diagnostics et traitements. Dans cette boucle, la recherche clinique est un chaînon essentiel au déploiement des innovations scientifiques et au développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques améliorant la prise en charge des patients. *Imagine* en a fait une de ses priorités.

## Encourager 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 poursuivre les développements en clinique, c'est-à-dire chez les patients. Pour cela, l'Institut *Imagine* déploie un dispositif d'aide au montage et à la conduite d'essais cliniques en appui des équipes médicales et de recherche. Ce dispositif d'accélération de la recherche clinique se décline en 4 axes complémentaires : soutien à l'investigation (c'est-à-dire la conduite des essais cliniques) par la mise à disposition auprès des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR) de compétences propres en recherche clinique ; fonds d'amorçage permettant d'initier des projets en attente de financement externe ; accompagnement réglementaire, méthodologique et éthique notamment dans le traitement des collections d'échantillons biologiques et des données personnelles de santé ; et enfin aide au montage de projets de recherche clinique à promotion institutionnelle – principalement AP-HP ou Inserm.

« 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 chemin 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, directrice de la Recherche Clinique à *Imagine*.

Le service de recherche clinique d'*Imagine* intervient en support des centres de référence maladies rares et des services cliniques constitutifs du périmètre de l'Institut *Imagine*. L'équipe d'aide à la promotion est composée de deux chefs de projet intervenant dans le montage et la mise en place d'essais cliniques ; et l'équipe d'aide à l'investigation, de coordonnateurs de recherche clinique (CRC), de techniciens de recherche clinique (TEC) et d'infirmiers mobiles de recherche clinique (IMRC), intervenant dans l'inclusion des patients et dans la conduite des essais dans le respect des bonnes pratiques cliniques et de la réglementation en vigueur. Au sein de l'équipe d'aide à l'investigation, les CRC sont intégrés aux CRMR et interviennent ainsi à proximité immédiate des médecins, contribuant ainsi au développement des activités de recherche clinique, à l'accélération des inclusions de patients et à la diffusion des meilleures pratiques en matière de recherche clinique. Quinze centres de référence sur les 31 alors affiliés à *Imagine* bénéficient ainsi de ce dispositif.

De plus, quatre infirmiers mobiles de recherche clinique sont attachés spécifiquement à l'ensemble des équipes de recherche clinique de l'Institut. Ils prennent en charge les patients faisant partie des protocoles de recherche, assurent le lien entre les équipes soignantes et les promoteurs de l'essai, et effectuent des prélèvements pour la recherche. Ils développent avec les CRMR des parcours de soins personnalisés pour les enfants.

Au total en 2020, sur plus de 500 études cliniques mobilisant les équipes de l'institut, les moyens d'accélération déployés par *Imagine* ont permis d'accompagner 60 projets à promotion institutionnelle ou industrielle et d'inclure 423 patients, par exemple dans les domaines des déficiences intellectuelles, des maladies métaboliques, des maladies rares de la peau, des maladies rénales, des désordres du développement, ou encore de l'hématologie ou des immunodéficiences. Parmi ces projets, on peut citer le projet Defidiag, visant à développer des stratégies de séquençage haut

débit du génome pour le diagnostic génétique des patients atteints de déficience intellectuelle. Ce projet, à promotion Inserm dont les inclusions ont commencé en juin 2020, a déjà inclus 91 patients sur les 108 prévus en s'appuyant sur les moyens d'investigation clinique déployés par *Imagine* (IMRC et CRC).

Enfin, *Imagine* a lancé en 2020 un appel à projets conjoint avec l'Hôpital Necker-Enfants malades reposant sur la mise en commun, au bénéfice des CRMR du campus Necker, de financements de donateurs de l'Institut *Imagine* et du Groupe hospitalier Necker AP-HP. Ayant pour critère d'éligibilité l'association au projet des équipes soignantes et associations de patients, l'objectif de cet appel était d'encourager le développement de projets collaboratifs et interdisciplinaires dans le champ de la recherche clinique appliquée aux maladies rares. 15 projets ont été présentés et parmi eux, 4 retenus pour financement en 2021.

« Sans les moyens financiers déployés et le personnel de recherche clinique mis à disposition par l'Institut *Imagine*, nous n'aurions jamais pu mener cette étude. Grâce à l'aide d'*Imagine*, nous avons aujourd'hui la plus importante cohorte d'adolescents suivis pour un syndrome de Pierre Robin en France. Il s'agit d'une maladie génétique rare caractérisée par des malformations oro-faciales et des troubles néonataux de la succion-déglutition et de la respiration. L'étude est désormais terminée et la publication est en cours ».

Pr Véronique Abadie, chef de service de pédiatrie générale à l'Hôpital Necker-Enfants malades et responsable du Centre de Référence Maladies Rares des « Syndromes de Pierre Robin et Troubles de Succion-Déglutition Congénitaux » (SPRATON)

Si la crise sanitaire qui a marqué l'année a demandé adaptation et créativité aux laboratoires de recherche, il en a été de même pour les équipes de recherche clinique. Les Centres de Référence Maladies Rares ont maintenu au maximum les consultations et études cliniques en cours pendant et après le premier confinement pour faire perdre le moins de temps possible aux patients, et ne pas ralentir le développement des études et l'inclusion de nouveaux patients dans celles-ci. En plus de ces études, les personnels de recherche clinique ont été très engagés dans les protocoles et études mises en place de manière très rapide pour lutter contre la Covid-19, et les infirmiers de recherche clinique ont été fortement mobilisés sur le terrain. « L'équipe d'aide à la promotion a pu contribuer à la mise en place rapide d'une étude mondiale de l'atteinte myocardique et pulmonaire par IRM et Scanner chez les enfants atteints par la COVID-19 » témoigne Dr Francesca Raimondi, responsable de l'activité d'imagerie cardiaque pédiatrique par IRM et scanner cardiaque à l'Hôpital Necker-Enfants Malades AP-HP, qui coordonne l'étude. A ce jour plus de 120 patients ont été inclus dans plusieurs pays (USA, Europe, UK, Amérique du Sud). C'est le seul registre mondial dans le domaine.

## Les Centres de Référence Maladies Rares au cœur de la prise en charge

Un centre de référence rassemble les forces d'équipes hospitalières hautement spécialisées ayant une expertise avérée pour une maladie rare ou un groupe de maladies rares. Cette équipe médicale intègre des compétences paramédicales, psychologiques, médico-sociales, éducatives et sociales, elle organise la prise en charge des patients en lien avec l'ensemble des professionnels de santé concernés.

Sur les 34 Centres de Références Maladies Rares de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, 31 sont désormais affiliés à l'Institut *Imagine*. Ils sont les interlocuteurs des associations de patients, jouent un rôle capital pour le développement des essais cliniques et la constitution des cohortes, sans lesquelles la recherche ne pourrait se conduire. Ils facilitent le diagnostic et la prise en charge des patients, coordonnent des travaux de recherche clinique, améliorent la lisibilité des pathologies pour les patients. Au-delà de la recherche, ils 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.

# 31 Centres de Référence Maladies Rares affiliés

## NÉPHROLOGIE



► **L. Heidet**  
Maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte (MARHEA)



► **A. Servais**  
Microangiopathies thrombotiques (CNR-MAT)



► **B. Knebelmann & O. Boyer**  
Syndrome néphrotique idiopathique (SNI)

## NEURODÉVELOPPEMENT



► **N. Bahi-Buisson**  
Déficiences intellectuelles de causes rares - polyhandicap



► **D. Brémond-Gignac**  
Maladies ophtalmologiques rares (OPHTARA)



► **JP Bonnefont**  
Maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte (CARAMMEL)



► **P. De Lonlay**  
Maladies héréditaires du métabolisme



► **I. Desguerre**  
Maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile de France



► **R. Nabbout**  
Epilepsies rares (CRÉER)



► **M. Rio**  
Déficiences intellectuelles de causes rares

## HÉMATOLOGIE



► **A. Harroche**  
Hémophilie pédiatrique



► **O. Hermine**  
Mastocytoses (CEREMAST)



► **M. de Montalembert**  
Syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse

## IMMUNOLOGIE- INFECTIOLOGIE- GASTROLOGIE



► **A. Fischer & N. Malhaoui**  
Déficits immunitaires héréditaires (CEREDIH)



► **F. Ruemmele**  
Maladies digestives rares (MARDI)



► **P. Quartier dit Maire**  
Rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant (RAISE)

## DÉVELOPPEMENT ET CARDIOLOGIE



► **V. Abadie**  
Syndrome de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux (SPRATON)



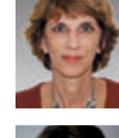
► **J. Amiel**  
Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France



► **D. Bonnet**  
Malformations cardiaques congénitales complexes (M3C)



► **D. Bonnet**  
Cardiomyopathies et troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares



► **C. Bodemer**  
Maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC)



► **V. Cormier-Daire**  
Maladies osseuses constitutionnelles (MOC)



► **C. Crétole**  
Maladies ano-rectales et pelviennes rares (MAREP)



► **F. Denoyelle**  
Malformations ORL rares (MALO)



► **A. Hagège**  
Cardiomyopathies et troubles du rythme cardiaque héréditaires



► **S. Marlin**  
Surdités génétiques



► **A. Picard**  
Fentes et malformations faciales (MAFACE)



► **M. Polak**  
Pathologies gynécologiques rares (PGR)



► **K. Wahbi**  
Cardiomyopathies des maladies neuromusculaires Nord/Est/IDF

## 2 CIC (CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE)



► **Jean-Marc Tréluyer**  
Pôle pluri-thématique Mère-Enfant (CIC)



► **Marina Cavazzana**  
Biothérapies (CIC-BT)

## 7 SERVICES CLINIQUES AFFILIÉS



► **Pierre Quartier dit Maire**  
Immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatrique



► **Olivier Hermine**  
Hématologie adulte



► **Marina Cavazzana**  
Thérapies innovantes



► **Fédération de Génétique Médicale**



► **Christophe Legendre**  
Transplantation rénale adulte



► **Rémi Salomon**  
Néphrologie pédiatrique



► **Olivier Lortholary**  
Maladies infectieuses et tropicales

## S'ouvrir à la société et aux Sciences Humaines et Sociales

Souvent associées à des polyhandicaps, les maladies génétiques ouvrent tout un champ de questionnements sur la place des personnes malades dans nos sociétés, les moyens à mettre en œuvre pour vivre ensemble avec la maladie, avec la famille, et bien au-delà. « *Accompagner les familles dans la maladie fait partie des missions de l'Institut Imagine* », explique Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut et co-responsable du programme Sciences Humaines et Sociales à *Imagine*. « *L'objectif est d'améliorer le parcours de vie des patients 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* ».

En 2019, *Imagine* a financé un appel à projets lancé visant à améliorer la qualité de vie des patients. 3 lauréats ont été sélectionnés, sur des projets couvrant les champs linguistiques, sociologiques et psychologiques. Parmi eux, Stéphanie Smadja, maître de conférences en linguistique et stylistique à l'Université de Paris, Célia Crétolle et Giulia Disnan, respectivement coordonnatrice et psychologue clinicienne du centre de référence pour les malformations ano-rectales et pelviennes rares de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, étudient la parole intérieure d'enfants atteints de malformations ano-rectales, pelviennes rares et/ou médullaires et celle de leur entourage, afin de mettre au jour les représentations qui se cristallisent autour de ces malformations. Les deux autres projets, portés par le Dr Sandrine Marlin, coordinatrice du centre de référence des surdités génétiques à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, membre du laboratoire d'embryologie et génétique des malformations à *Imagine*, et le Pr Rima Nabbut, coordinatrice du centre de référence des épilepsies rares (CRÉER), et membre du laboratoire de recherche translationnelle sur les maladies neurologiques à *Imagine*, sont dédiés à la transmission et l'hérédité des jeunes atteints de surdité génétique et à l'impact du suivi médical précoce et préventif dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Grâce au programme de financement Innogrant de l'Institut *Imagine*, Audrey Brugnoli effectue un doctorat à la fois en design et en santé au sein du laboratoire Sciences Arts Création Recherche de l'Université PSL. L'objectif de son projet « Les Peaux Ethiques » est de développer de nouvelles surfaces sensibles pour pallier la perte de sensation associée à certaines maladies de la peau et aider les patients à réinvestir leur organe peau de manière positive : vivre « avec » et non pas « malgré » le handicap corporel.



En début d'année, toujours dans l'objectif d'améliorer la qualité de vie des patients, *Imagine* a installé un mur sensoriel au sein de l'atrium, où les patients viennent en consultation. En partenariat avec l'association *It Is Now* et le collectif d'artistes *Dany Rose Studio*, ce mur propose des moments ludiques et joyeux aux patients grâce à une œuvre visuelle et sonore qui capte, retranscrit et amplifie les mouvements en couleurs. « *Nous avions à cœur de fédérer les énergies contributives et artistiques pour aller au-delà de la paillasse et du soin. C'est une source d'inclusion, de partage et d'émerveillement car les enfants développent des capacités artistiques par eux-mêmes très émouvantes* », raconte Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut.

Parallèlement, *Imagine* a poursuivi son engagement dans les programmes internationaux et nationaux dédiés aux maladies rares et génétiques, et aux côtés des associations de patients, même si cette année, un grand nombre d'événements ont dû être annulés.



## Sensibiliser le public

Si l'accès à l'Institut a été contraint une partie de l'année, *Imagine* a tout de même pu ouvrir ses portes à l'occasion de la Journée des Maladies Rares, le 29 février 2020. Quelques centaines de visiteurs ont ainsi pu découvrir l'Institut au fil de visites, de conférences, de parcours guidés et de rencontres avec les jeunes chercheurs. En amont, le 26 février, l'Institut sensibilisait et informait le grand public sur la thématique du diagnostic des maladies génétiques à l'occasion d'un Facebook Live.

Le 28 février, un club-cinéma exceptionnel avait lieu dans l'auditorium d'*Imagine* avec la projection du film « *Freaks* » de Tod Browning (1932). Afin de mieux comprendre le quotidien des personnes atteintes de maladies rares et offrir un autre regard sur la différence, cette projection a été suivie d'un débat animé par le Pr Stanislas Lyonnet, directeur d'*Imagine*, avec Serge Bromberg, réalisateur, historien du cinéma, Frédéric Worms, philosophe, professeur de philosophie contemporaine à l'École Normale Supérieure (ENS), directeur-adjoint Lettres de l'ENS Ulm, membre du Comité Consultatif National d'Éthique, et le Dr Geneviève Baujat, généticienne à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP et *Imagine*.

L'Institut a également accueilli, le 25 février, avec la Filière ANDDI-Rares, 130 jeunes élèves de 3ème du collège-lycée Duruy à Paris, pour une pièce de théâtre en faveur de l'inclusion sociale des jeunes atteints de maladies génétiques rares.

Faute de pouvoir ouvrir ses portes au public en octobre, l'Institut a proposé une visite virtuelle en vidéo à l'occasion de la Fête de la Science le 12 octobre.

# S'ENGAGER

DANS LA COURSE CONTRE LA COVID-19

« Dès le début de la pandémie, les équipes d'Imagine se sont engagées avec une réactivité incroyable et une immense solidarité, que ce soit dans la recherche sur la maladie, à l'Hôpital en renforçant les unités cliniques de soins intensifs déployées en urgence, à travers des innovations technologiques et médicales, le renfort du montage des plateformes régionales de tests, ou par leur soutien pour faire vivre l'Institut tout au long de cette crise. Et la formidable mobilisation de nos laboratoires pour aider à comprendre et traiter les formes graves d'atteinte virale illustre encore une fois que la recherche contre les maladies génétiques a des implications au-delà même de ces maladies ».

Pr Stanislas Lyonnet,  
Directeur de l'Institut Imagine

« On compte sur vous ! Bravo aux chercheurs, médecins, techniciens, à tous les personnels d'Imagine engagés sur le front de la Covid-19. Vous avez su vous adapter, réagir dans des délais très brefs, et tout mettre en œuvre pour combattre cette pandémie », se réjouit Teddy Riner, parrain d'Imagine, en mai 2020.

Les médecins et les chercheurs d'Imagine se sont non seulement adaptés aux contraintes imposées par la Covid-19, mais ils se sont aussi, pour bon nombre d'entre eux, engagés dans la lutte contre cette pandémie.

## Plusieurs équipes lancées dans la recherche pour mieux comprendre la Covid-19

Compte-tenu de leur expertise et de leur savoir-faire, cinq laboratoires et quatre plateformes de l'Institut *Imagine* ont mis à profit leurs connaissances sur les maladies génétiques pour tenter de mieux comprendre la Covid-19, dont certains aspects ne sont pas sans rappeler certaines réactions immunitaires anormales qu'ils ont déjà étudiées dans d'autres circonstances, et pour identifier des facteurs génétiques prédisposant aux cas graves, notamment chez de plus jeunes patients.

Plusieurs équipes ont immédiatement répondu à l'appel de l'Agence Nationale de Recherche (ANR) visant à mobiliser les communautés scientifiques sur la pandémie, l'appel Flash Covid-19. Deux projets impliquant quatre laboratoires d'Imagine ont été lauréats de cet appel à projets.

C'est ainsi qu'a été lancé le projet GENCOVID, mené par les laboratoires de génétique humaine des maladies infectieuses dirigés par Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova à *Imagine*, avec l'objectif d'identifier des défauts monogéniques de l'immunité qui pourraient être responsables de formes sévères de la Covid-19 chez des patients précédemment en bonne santé. En quelques jours, Jean-Laurent Casanova a créé le Consortium Covid Human Genetic Effort avec une chercheuse américaine pour coordonner les forces à l'échelle internationale, avec plus de 45 centres de séquençage et près de 150 institutions partenaires dans le monde. Et, moins de six mois plus tard, les résultats étaient au rendez-vous avec deux découvertes capitales sur les formes sévères de la Covid-19 (voir encadré page 26) !

En parallèle, Frédéric Rieux-Laucat, directeur du laboratoire d'Immunogénétique des maladies autoimmunes pédiatriques, en collaboration avec le Pr Benjamin Terrier, médecin à Cochin, et Mickaël Ménager, directeur du laboratoire de Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques, ont développé le projet AIROCovid19. En recherchant une signature moléculaire des formes sévères de la Covid-19, et grâce à l'analyse single-cell de l'expression des gènes, ils ont pu décrypter les mécanismes dérégulés conduisant à une hyper inflammation, dans le but de mettre au jour une signature des formes sévères de la maladie, avec les signes biologiques avant-coureurs qui pourraient indiquer les patients à risque de développer un syndrome respiratoire aigu, et ainsi pourvoir anticiper l'évolution de la maladie et identifier des pistes thérapeutiques. Là aussi, des avancées majeures ont été réalisées (voir encadré page 26).



Équipe de Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova

À la suite des travaux menés par les équipes de Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova, un 3ème projet de recherche a été financé par l'ANR en décembre 2020. AABIFNCOV, coordonné par Aurélie Cobat au sein des laboratoires de génétique humaine des maladies infectieuses, étudie les bases génétiques et immunologiques des auto-anticorps (auto-Ac) dirigés contre les interférons de type I et prédisposant aux formes sévères de Covid-19.

Les plateformes de l'Institut *Imagine* se sont également fortement mobilisées pour aider la communauté scientifique et médicale à étudier et mieux comprendre le virus. La plateforme de Data Science, dirigée par Nicolas Garcelon, a par exemple été sollicitée par l'AP-HP pour co-coordonner avec d'autres hôpitaux et équipes de data scientists, le groupe « COVID – traitement automatique du langage ». Leur projet a permis de créer une base de données contenant les informations cliniques de patients atteints par la Covid-19, et notamment celles issues des comptes-rendus médicaux, pour permettre aux chercheurs et médecins de mieux comprendre la maladie et son risque évolutif. Dans une publication dans *J Med Internet Res*, l'équipe montre que l'utilisation d'inhibiteurs calciques est associée à une diminution de la mortalité hospitalière chez les patients atteints d'une infection à la Covid-19.

*Imagine* et l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ont également lancé l'étude mondiale « COPID19 » pour comprendre la présentation clinique et l'évolution de la Covid-19 chez les patients atteints de déficits immunitaires primaires, et ainsi, connaître le profil clinique, radiologique et le risque évolutif de la maladie chez ces patients à haut risque d'infections ; projet conduit avec le soutien de la plateforme Data Science et de l'équipe de recherche clinique d'Imagine.



Équipe de Mickaël Ménager

Du côté des soins hospitaliers, le Pr Olivier Hermine, praticien hospitalier et chef du service d'hématologie adulte à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, directeur du laboratoire des Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques à *Imagine*, coordonne le projet CORIMMUNO-19 lancé par l'AP-HP pour mener de manière rapide et simultanée des essais contrôlés randomisés de médicaments, notamment immuno-modulateurs, chez des patients hospitalisés pour une infection à Covid-19, dans l'objectif de déterminer si certaines molécules pourraient permettre d'éviter la réanimation aux malades ayant une atteinte modérée ou sévère, et d'accélérer le traitement et la sortie pour les malades en réanimation. Un premier essai sur le médicament Tocilizumab a livré ses premiers résultats dans le cadre de l'essai CORIMMUNO-TOCI-1. Une publication dans *JAMA Intern Med* confirme que son utilisation limite l'aggravation et la nécessité de transfert en réanimation des patients atteints de Covid-19 modérée et sévère.

Et, s'il y a une chose que cette période de crise a de nouveau mis en lumière, c'est le lien et la complémentarité entre la recherche et l'hôpital, entre la recherche expérimentale et le traitement d'une maladie, qui contribuent aux progrès mutuels de l'un et de l'autre. « *Le caractère d'urgence de cette situation ne doit pas nous faire oublier les fondamentaux de la recherche. Nous continuons à pratiquer la recherche telle que nous l'avons apprise, en posant des hypothèses, les étudiant dans le cadre d'une démarche expérimentale et d'une interprétation rigoureuse de ces résultats. Le temps de l'urgence et le temps de la recherche doivent vivre et avancer ensemble. Et c'est grâce à des structures de recherche solides comme l'Institut Imagine, associé à l'AP-HP, que nous pouvons*

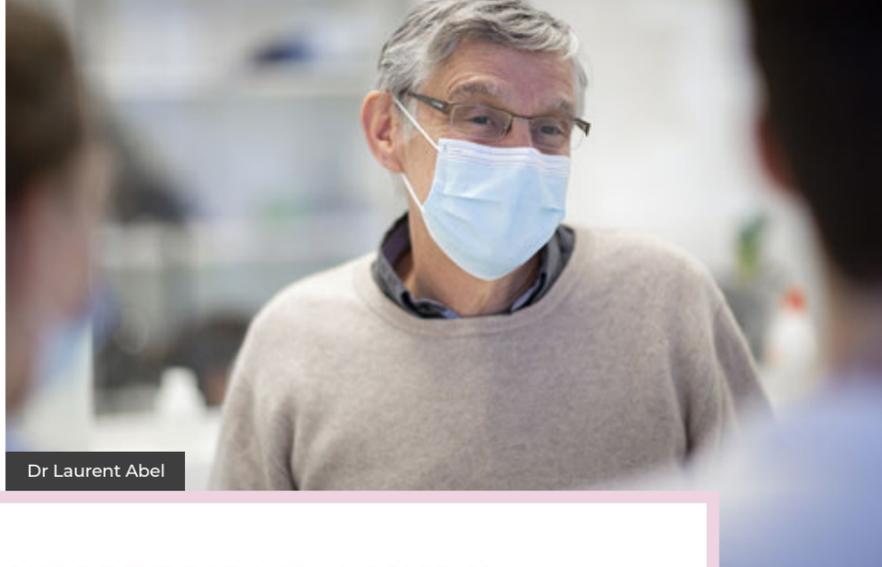
*répondre à ce défi en combinant rigueur expérimentale, impératif méthodologique, et rapidité* », déclare Quentin Philippot, doctorant à *Imagine* et réanimateur à l'hôpital Tenon AP-HP.

« *Les projets de recherche et de soins lancés avec une réactivité incroyable par nos équipes, se poursuivent avec de grands résultats. Ces travaux représentent un immense progrès pour la recherche, le dépistage, et les soins des patients touchés par la Covid-19. C'est un exemple magistral de l'agilité intellectuelle et opérationnelle d'un IHU capable de trouver pour tous, quand il cherche pour quelques-uns. Ces découvertes illustrent une fois encore que la recherche sur des maladies génétiques, même rares, a un impact direct sur les maladies bien plus fréquentes en enrichissant les connaissances scientifiques générales et donc la compréhension des mécanismes* », souligne le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut *Imagine*.

L'importance et la qualité de ces travaux et découvertes ont été saluées par le Président de la République, Emmanuel Macron, la Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Frédérique Vidal, et le Ministre des Solidarités et de la Santé, Olivier Véran, lors d'une visite officielle à l'Institut *Imagine* le 4 décembre 2020. Et les deux découvertes de Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel, sur le rôle des interférons de type I dans les formes graves de la Covid-19, et la présence exceptionnelle d'auto-anticorps chez plus de 15% des patients atteints de formes graves, ont été sélectionnées dans le palmarès des dix découvertes majeures de l'année par la revue scientifique la plus renommée : *Nature*.



Visite du Président de la République, Emmanuel Macron, à l'Institut *Imagine*



Dr Laurent Abel



## LE RÔLE DES INTERFÉRONS DE TYPE I DANS LA COVID-19 - 3 DÉCOUVERTES MAJEURES

QUESTIONS À LAURENT ABEL, JEAN-LAURENT CASANOVA,  
ET FRÉDÉRIC RIEUX-LAUCAT

**Quel patient va développer une forme grave de Covid-19 ? Pourquoi la réaction à l'infection est-elle aussi variable d'un individu à l'autre ? C'est à ces questions essentielles pour la prise en charge et le pronostic des patients qu'ont commencé à répondre ces trois chercheurs. Leurs découvertes ont été publiées dans la revue scientifique internationale de référence *Science* en juillet et septembre 2020.**

**Vous avez découvert un déficit en interférons chez les patients présentant une forme grave de Covid-19. Qu'est-ce que cela implique pour la compréhension de la maladie et pour les soins ?**

**Frédéric-Rieux-Laucat :** Notre équipe, en collaboration avec des équipes de l'AP-HP, de l'Inserm, de l'Université de Paris et de l'Institut Pasteur, a identifié un phénotype immunologique unique et inattendu chez les patients graves. Ceux-ci présentaient un déficit en interférons de type I (IFN de type I), des molécules du système immunitaire qui ont pour fonction de lutter contre les virus, associé à une charge virale sanguine persistante et à une réponse inflammatoire excessive. Cette déficience en IFN de type I est une signature des formes graves de la maladie, et pourrait permettre d'identifier une population à haut risque.

**Ce déficit en IFN de type I est la conséquence de deux mécanismes qui expliquent au moins 15% des formes graves de Covid-19 ?**

**Jean-Laurent Casanova :** Avec notre équipe franco-américaine située à *Imagine* et à l'Université Rockefeller à New York, en lien avec le consortium international Covid Human Genetic Effort, nous avons identifié les premières causes génétiques et immunologiques qui expliquent au moins 15% des formes graves de Covid-19. Les malades ont tous un point commun, qui confirme le rôle crucial des IFN de type I dans la réponse immunitaire contre le virus : ils ont un défaut de production ou d'activité des interférons de type I.

**Laurent Abel :** Mais les mécanismes à l'origine de ce dysfonctionnement diffèrent. Pour 3 à 4% des formes graves, nous avons mis en évidence des anomalies génétiques sur un groupe de gènes déjà connus pour régir la réponse immunitaire contrôlée par les IFN de type I contre le virus grippal, ayant pour conséquence de diminuer la production d'IFN de type I. Chez 10 à 11% d'autres patients graves, nous avons identifié des auto-anticorps qui viennent bloquer l'action des IFN de type I et neutraliser leur effet. Ces auto-anticorps ont été détectés avant tout chez les hommes et les personnes de plus de 65 ans.\*

**Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients**  
Jérôme Hadjadj et al. - *Science*, 13 juillet 2020

**Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19**  
Qian Zhang et al. - *Science*, 24 septembre 2020

**Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19**  
Paul Bastard et al. - *Science*, 24 septembre 2020

\* Au moment où nous écrivons ce rapport, les équipes de Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel ont démarré une collaboration avec Cerba HealthCare, acteur de référence du diagnostic médical, pour développer les applications cliniques de ces découvertes, et permettre de dépister les personnes à risque de développer une forme grave pour adapter leur prise en charge.

## Partager les connaissances pour aller plus vite

De manière générale, et d'autant plus dans ce contexte pandémique, la transmission, la discussion, le partage des idées et des découvertes sont essentiels pour faire avancer la science. Les scientifiques et médecins d'*Imagine* impliqués dans la recherche sur la Covid-19 ont donc été très actifs pour diffuser leurs découvertes et leurs connaissances auprès de la communauté scientifique et médicale française et internationale, mais aussi auprès du grand public.

Les chercheurs de l'Institut ont participé à des séminaires scientifiques et donné des conférences sur la Covid-19. Alain Fischer, premier directeur de l'Institut *Imagine*, a par exemple, dédié sa leçon de clôture au Collège de France en juin à la réponse immunitaire à la Covid-19. Frédéric Rieux-Laucat, directeur de laboratoire à *Imagine*, a animé en septembre une conférence au Festival des nouvelles explorations sur le thème de la recherche génétique sur la Covid-19, son traitement, ses disciplines et les collaborations pour mener cette recherche. En septembre également, Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova, directeurs de laboratoires à *Imagine*, ont tenu une conférence de presse pour expliquer leurs découvertes sur les formes graves de la Covid-19. Alain Fischer et Jean-Laurent Casanova ont aussi participé en octobre au S3 Odéon dédié à la Covid-19 et ce qu'en dit la science, avec deux interventions sur « La recherche peut-elle nous sauver ? » et « Quelles pistes pour soigner les formes sévères ? ».

Les médecins et chercheurs sont régulièrement intervenus dans les médias et réseaux sociaux pour apporter un éclairage scientifique et factuel, et permettre ainsi une meilleure compréhension du virus et des enjeux de la recherche. Parmi eux, le Pr Jean-Laurent Casanova, nommé membre du Conseil Scientifique national sur la Covid-19 mis en place par le Ministre de la Santé à la demande du Président de la République, s'est exprimé dans les médias pour expliquer la maladie et les connaissances scientifiques qui s'y rapportent. Le Pr. Alain Fischer, nommé à la tête du Comité national d'orientation de la stratégie vaccinale, a œuvré à démontrer les bénéfices de la vaccination dans la lutte contre la pandémie et à en expliquer sa mise en œuvre.



Pr Jean-Laurent Casanova



Dr Frédéric Rieux-Laucat

## Médecins et chercheurs engagés sur le front hospitalier

Certains médecins-chercheurs sont, quant à eux, retournés dans les services hospitaliers tout au long de cette crise, en renfort des services d'urgence, de réanimation et de soins de notre campus et d'Ile-de-France.

Ainsi, Quentin Philippot, doctorant au sein du laboratoire dirigé par Jean-Laurent Casanova et Laurent Abel, et qui venait juste de terminer son internat en réanimation et pneumologie, a rejoint le service de réanimation de l'Hôpital Tenon AP-HP. « *Je me suis immédiatement senti concerné par la crise liée à la Covid-19 et j'ai souhaité apporter mon aide au plus tôt* », explique-t-il. « *Ce qui a vraiment changé de notre activité habituelle, et ce qui était le plus difficile, c'est d'une part le volume et la gravité des malades, et d'autre part, l'isolement de ces patients vis-à-vis de leurs familles. Je suis très admiratif de l'immense solidarité qui s'est exprimée et de la grande qualité de l'hôpital public, dont tous les personnels se sont mis à disposition sans hésitation* », témoigne-t-il.



Marie-Louise Frémond et Alice Lepelley

« *L'extraordinaire mobilisation de tous dans cette crise est à saluer* », confirme Julien Zuber. Ce néphrologue de formation spécialisé en transplantation rénale, professeur d'immunologie à l'Université de Paris et chercheur au sein du laboratoire de lymphohématopoïèse humaine d'Isabelle André à *Imagine*, a fortement renforcé son activité à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP. « *La prise en charge des patients Covid-19 est éprouvante physiquement et psychologiquement, nous nous sommes donc relayés aux soins intensifs. J'ai aussi contribué à mettre en place rapidement une activité de téléconsultation pour le suivi des patients transplantés avec lesquels le lien ne pouvait être rompu* ».

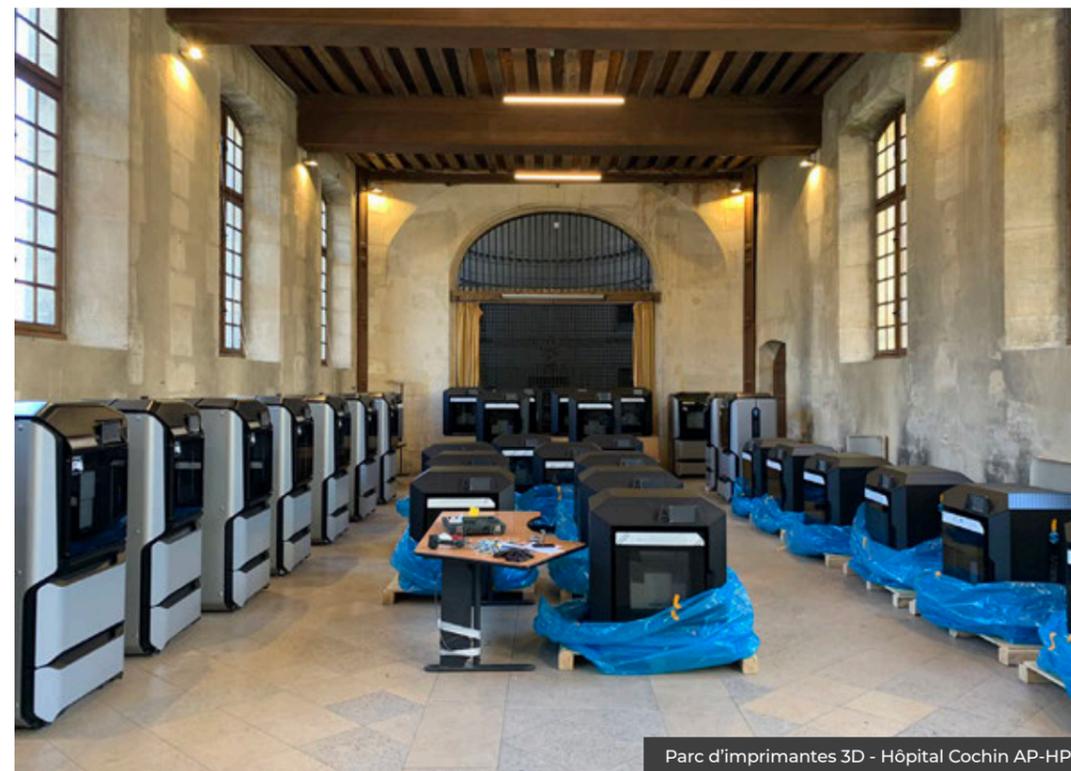
De son côté, Marie-Louise Frémond, pédiatre à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP et post-doctorante dans le laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation dirigé par Yanick Crow à *Imagine*, a souhaité s'investir à travers la régulation du SAMU et la télésurveillance des patients, pour « *apporter une pierre à l'édifice et s'engager dans ces nouveaux systèmes d'entraide et de volontariat qui, je pense, contribueront à vaincre cette pandémie* ».

Les généticiennes cliniciennes de l'Institut *Imagine* et de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ont, quant à elles, fortement aidé à assurer le lien entre réanimateurs et familles de patients atteints de Covid-19. Au moment où nous écrivons ce rapport, elles sont également impliquées dans la vaccination des personnels du campus.



Julien Zuber

## Des initiatives solidaires pour aider à la lutte contre la pandémie



Parc d'imprimantes 3D - Hôpital Cochin AP-HP

Face à cette crise, des initiatives exceptionnelles ont vu le jour en plus de ces actions directes de soutien à l'hôpital.

*Imagine*, avec le Dr Roman Hossein Khonsari, chercheur au sein du laboratoire de Bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies dirigé par Laurence Legeai-Mallet et Valérie Cormier-Daire à *Imagine*, a participé au projet « 3D COVID » d'impression en 3D de dispositifs médicaux pour les hôpitaux. En partenariat avec l'Université de Paris, la start-up Bone3D, l'AP-HP et le financement du groupe Kering, un parc de 60 imprimantes 3D a été installé à l'Hôpital Cochin AP-HP dans le but de répondre aux besoins spécifiques et critiques de matériel médical dans les premières semaines de la pandémie. « *Cette sorte d'usine interne a permis de subvenir aux besoins urgents des hôpitaux de l'AP-HP et franciliens en produisant en 48 heures des lunettes et visières de protection pour le visage, valves, joints et pièces pour respirateur artificiel d'urgence, matériel d'intubation, poignées, pousses-seringues...* », explique-t-il.

Et parce que la lutte contre la Covid-19 passe avant tout par les tests de dépistage, Olivier Gribouval, ingénieur d'études dans le laboratoire de Maladies rénales héréditaires dirigé par Sophie Saunier à *Imagine*, avec un groupe de volontaires d'autres institutions, ont mis en place et développé la plateforme COVID-19 Ile-de-France. Créée avec la Direction Générale de la Santé et l'AP-HP, son but est d'augmenter les capacités de tests de dépistage par RT-PCR, d'abord dans la perspective du déconfinement de mai, puis tout au long de la pandémie. « *Nous avons construit cette plateforme en 3 semaines et démarré dès fin avril une première phase de dépistage intense, nous nous relayons depuis entre personnels et volontaires pour aider* », témoigne Olivier.

L'Institut a également fait don de blouses et de masques à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP au début de la crise sanitaire.

## Tous les personnels de l'Institut mobilisés

Et si toutes ces actions et avancées ont été possibles, c'est aussi grâce à l'engagement de l'ensemble des personnels de l'Institut, qui ont œuvré collectivement pour faire vivre *Imagine* pendant les confinements et organise les reprises et poursuites de l'activité en toute sécurité. Ce collectif, qui a permis à *Imagine* de déployer sa meilleure science dans une situation sans égale et dans des conditions encore jamais rencontrées, fait la fierté de l'Institut.

La sécurité de tous à tout moment est une priorité qui a guidé les actions et réflexions de l'Institut depuis le début de la pandémie, un chantier majeur, piloté par notre Déléguée Générale Laure Boquet, qui a nécessité de prendre en compte de nombreuses problématiques et de s'adapter constamment. Plusieurs équipes se sont mobilisées, avec, en première ligne, le service hygiène, sécurité et environnement, les services intérieurs, les assistants de prévention de l'Institut (AP) et référents L2/L3, la direction, le service exploitation, le service juridique, le service RH, la communication, les directeurs de laboratoires, plateformes et services, ainsi qu'un groupe de volontaires.



Moussa Sy

**« C'est dans ces moments que nous voyons *Imagine* dans son ensemble, dans son unité ! Je suis fier d'avoir participé à la préparation de l'Institut pour sa réouverture en mai et je poursuis ce travail collectif pour assurer le maintien des activités de recherche et de soins tout au long de cette crise ».**

**Bruno Estebe, ingénieur et assistant de prévention à *Imagine*.**

« Le plus complexe dans la réouverture de l'Institut en mai était l'approvisionnement en équipements de protection individuels et en solution hydro-alcoolique car il y avait une forte tension. La préparation du plan de reprise d'activité a été une véritable aventure, avec un bel élan de solidarité de la part des équipes », se souvient Cécile Bureau, Responsable des services intérieurs. « Depuis le début de la crise Covid-19, nous sommes en alerte. Se trouver face à un risque nouveau pour tous, et devoir y faire face, est complexe et pousse chacun dans ses retranchements. Les assistants de prévention et relais HSE, ainsi que les référents L2/L3 ont immédiatement répondu présents et ont été d'un énorme secours. Toutes ces personnes ont été d'un soutien incroyable même à distance », ajoute Anne-Marie Laurencine, Coordinatrice hygiène, sécurité et environnement.

« Ce travail collectif, l'implication exemplaire de tous les personnels, leur mobilisation, leur initiative, ont une nouvelle fois démontré la solidarité qui règne au sein de notre Institut. *Imagine*, c'est avant tout une histoire de femmes et d'hommes attachés à une cause, et cette année l'illustre parfaitement. Ainsi, toutes et tous, que ce soit dans ou hors les murs, ont permis à *Imagine* de continuer à vivre durant cette crise d'une violence inouïe, puis de s'ouvrir à nouveau avec une agilité sans pareille », se réjouit Laure Boquet, Déléguée Générale d'*Imagine*.

## Les amis et donateurs d'*Imagine* fidèles et présents à nos côtés

Nombreux sont les amis d'*Imagine* qui se sont manifestés depuis le début de la crise sanitaire pour exprimer leur soutien et permettre à l'Institut de continuer à fonctionner, et à la science et aux soins d'avancer dans les meilleures conditions.

Pour permettre aux personnels de l'Institut de reprendre leurs activités en toute sécurité à sa réouverture en mai, des dons généreux ont été faits à *Imagine*. Ainsi, le groupe LVMH a donné 6 000 masques et 1 500 tubes de solution hydro-alcoolique, et la Ferme des imprimantes 3D a donné 450 poignées de portes imprimées en 3D. Le Groupe Accord a mis à disposition du personnel d'*Imagine* des places de parking dans son Novotel Montparnasse, pour lui permettre de venir en voiture au moment de la reprise d'activité en mai et juin 2020. La Pharmacie Pharmavance Escudier a fait un don de 2 000 masques chirurgicaux.

Du parrain de l'Institut, Teddy Riner, à la présidente de son Conseil Scientifique International, Liz Blackburn, jusqu'à ses donateurs et amis fidèles, les messages d'encouragement et de soutien ont afflué.

« Depuis mon tatami, je suis à vos côtés dans les combats que vous menez avec tant de talent et d'énergie, contre la Covid-19 ou les maladies génétiques. Vous avez comme toujours toute ma confiance et mon soutien »

**Teddy Riner, parrain d'*Imagine*, avril 2020**

« Vos contributions collectives et individuelles, à bien des égards, sont plus importantes que jamais, et je vous adresse mes meilleurs vœux et espoirs alors que nous nous efforçons tous de sortir de cette pandémie ».

**Liz Blackburn, présidente du Conseil scientifique international d'*Imagine*, mai 2020**

« Savoir que des équipes d'*Imagine* sont à l'oeuvre pour trouver des parades au Coronavirus n'est pas une surprise. Ses chercheurs mettent tout leur talent à percer les mystères de cette nouvelle maladie. S'ils trouvent, tant mieux, sinon, d'autres trouveront. Et pour nous, c'est le plus important, savoir que les meilleurs sont collectivement engagés dans cette bataille. Et la victoire ne sera dans tous les cas que collective »

**Sébastien de Lafond, co-fondateur de MeilleursAgents, grand ami et soutien d'*Imagine*, mai 2020**

**Contre le COVID-19,  
c'est un Teddy d'écart !**



**Against COVID-19,  
one Teddy apart !**



# PENSER DEMAIN

*« La crise que nous avons vécue et vivons encore ensemble nous pousse toujours plus à penser demain sur un mode innovant et pionnier. Les défis que nous relevons et qui nous attendent sont nombreux, enthousiasmants et structurants. Car comme toute crise, cette terrible pandémie a aussi la vertu de révéler des forces insoupçonnées : une solidarité incroyable, une redoutable réactivité scientifique, et une inventivité aussi bien médicale qu'industrielle. Dans ce domaine aussi, en pratiquant la meilleure science aujourd'hui, Imagine invente la meilleure médecine de demain pour répondre aux attentes des familles et des patients et leur donner de l'espoir ».*

Pr Stanislas Lyonnet,  
Directeur de l'Institut Imagine

2020 fut une année singulière à bien des égards mais *Imagine* n'a toutefois pas oublié de tourner son regard vers demain pour préparer l'avenir, anticiper les grandes évolutions en termes de recherche et de soins, et continuer à placer l'innovation au cœur de ses projets.

## Continuer à innover

### Amorcer, protéger, développer, transférer

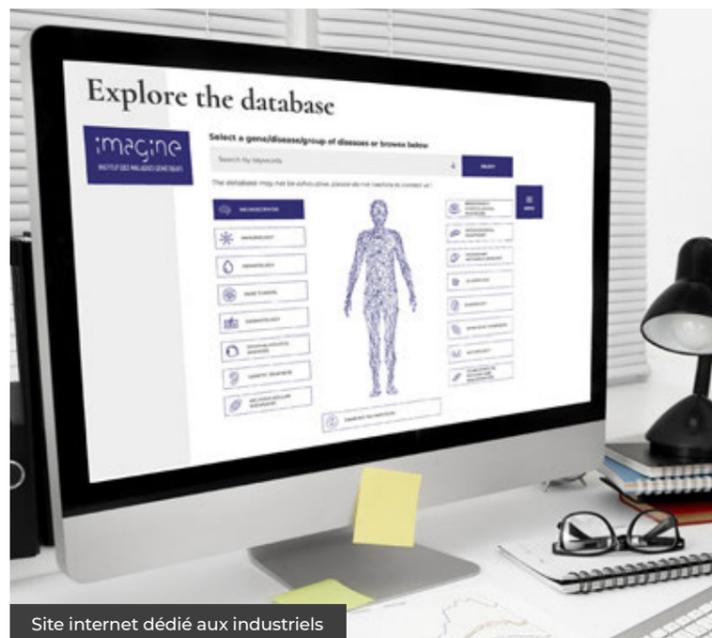
*Imagine*, avec l'appui de son département Innovation et Valorisation, a montré depuis sa création ses capacités à accélérer les efforts de recherche translationnelle et clinique, et à valoriser ces développements auprès des partenaires socio-économiques.

Dans la perspective d'un transfert industriel, l'une des premières étapes est de protéger les résultats scientifiques, en premier lieu par un dépôt de brevet. En 2020, 10 nouveaux brevets ont été déposés au sein de l'Institut. Le portefeuille de brevets d'*Imagine* couvre un spectre d'applications très large et comporte 57 familles de brevets actifs. Ces brevets et autres savoir-faire développés à *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. En 2020, malgré la crise sanitaire mondiale, de nombreux partenariats se sont poursuivis (par exemple avec QED dans le domaine de l'achondroplasie, STEP Pharma en immunologie/oncologie, Collectis en hématologie...) ou ont été mis en place – par exemple avec les laboratoires d'analyse médicale CERBA Healthcare dans le développement d'un test de prédisposition aux formes graves de la Covid-19, ou avec les startups AtmosR et Medetia dans le domaine du syndrome d'Ondine.

L'ensemble des contrats industriels en vigueur en 2020 a généré plus de cinq millions d'euros de recettes investies dans les activités de recherche et de soins de l'Institut. Certains projets donnent lieu à la création de start-ups : depuis 2012, 10 start-ups, dont 7 créées par des chercheurs et cliniciens d'*Imagine*, ont vu le jour. Cinq d'entre elles ont été impulsées lors du programme *Bioentrepreneurs*, un programme de formation d'entrepreneurs et d'accélération de projets de start-ups healthtech.

A fin 2020, plus de 400 solutions thérapeutiques ou diagnostiques étaient en cours de développement, de la préclinique à la clinique - 106 d'entre elles étant directement issues des travaux de recherche des laboratoires de l'Institut.

Pour générer de nouvelles collaborations, *Imagine* a lancé en juin 2020 un site internet dédié à la communauté industrielle, qui répertorie les ressources précliniques et cliniques de l'Institut, les expertises ainsi que les opportunités de partenariat, présentées par aires thérapeutiques et pathologies ou groupes de pathologies. Il offre un aperçu des modèles cellulaires et animaux, des échantillons et cohortes de patients, des savoir-faire et brevets accessibles au sein des laboratoires, centres de référence, services cliniques et plateformes technologiques.



Site internet dédié aux industriels



Équipe de Laurence Legeai-Mallet et Valérie Cormier-Daire

Pour donner un élan supplémentaire aux projets les plus innovants, *Imagine* a mis en place trois programmes de financement interne.

**Le programme Crosslab** est un dispositif d'amorçage de projets transverses mobilisant plusieurs laboratoires, centres de référence et plateformes de l'Institut. Cinq projets ont été lancés depuis la création du programme en 2017, impliquant 14 laboratoires, 7 centres de référence maladies rares et une dizaine de plateformes technologiques. « C'est un programme crucial dans le développement des transversalités au sein de l'Institut, génératrices d'innovations de rupture. Les équipes sont aussi encouragées, et aidées pour cela, à lever des financements extérieurs complémentaires dans la perspective de projets de plus grande ampleur encore », souligne Romain Marlange, Directeur du Département Innovation et Valorisation.

**Le programme Innogrant** est tourné vers le transfert de technologie. Il a pour but de faire émerger ou de soutenir des projets d'innovation thérapeutique ou diagnostique. Il oriente ces projets vers les premières étapes de développement et de preuve de concept. Il a permis depuis son lancement en 2018, de faire émerger six projets, dont un a donné lieu à la création d'une start-up dans le domaine de la santé digitale, et deux sont portés dans le cadre de l'accélérateur Springboard, dans les domaines des biotechnologies et technologies médicales.

Enfin, **Springboard** est un dispositif d'accélération de projets destinés à une création de start-up, par l'apport de financements d'envergure et d'expertises industrielles et entrepreneuriales de haut niveau. Lancé en mars 2020, il a déjà permis le soutien de 3 premiers projets (cf ci-dessous).

### Label Institut Carnot, donner de la valeur à la recherche en génétique

En février 2020, l'Institut *Imagine* a été labellisé « Institut Carnot ». L'obtention de ce label illustre la qualité et le dynamisme des relations industrielles et partenariales de l'Institut *Imagine* et leur reconnaissance par le ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Ce label permet l'obtention de financements supplémentaires pour les activités de recherche partenariale. Comme l'a rappelé Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut *Imagine*, « une étape importante vient d'être franchie dans le développement de l'Institut *Imagine* avec l'obtention du label Institut Carnot. La valorisation de nos travaux de recherche et la mobilisation de partenaires industriels sont essentielles pour apporter le plus rapidement aux patients atteints de maladies génétiques rares des innovations qui transforment leur vie. A peine quelques mois après la prolongation de notre label d'Institut Hospitalo-Universitaire pour cinq années supplémentaires décidée par le Premier Ministre et le SGPI - Secrétariat Général pour l'Investissement -, *Imagine* dispose désormais des deux accélérateurs nécessaires à son développement : la meilleure science d'aujourd'hui pour la meilleure médecine de demain avec le label IHU, et la meilleure valorisation de la recherche avec le label Carnot ».



### Springboard, initiative pionnière et unique au monde dans le domaine des maladies génétiques

*Imagine* a lancé en 2020 « Springboard », 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-ups. « Une des étapes critiques de la transformation de résultats scientifiques en innovation est la phase dite de preuve de concept : en amont de cette étape, les résultats disponibles sont encore souvent trop préliminaires et fragmentaires pour attirer tous les investissements nécessaires. C'est là qu'intervient l'accélérateur Springboard », explique Romain Marlange, Directeur du département Innovation et Valorisation. Le dispositif mobilise des experts scientifiques et industriels de très haut niveau dans le cadre d'un Comité scientifique et d'Investissement et d'un réseau d'experts, soutient les projets sélectionnés jusqu'au stade de maturité requis pour attirer, en sortie, des investisseurs ou industriels. Au-delà de la concrétisation des résultats de recherche en solutions diagnostiques et thérapeutiques, il permet la création de valeur économique réinvestie à terme dans les activités de recherche de l'Institut.

Dès cette première année, trois projets ont bénéficié de ce programme, dans des domaines aussi variés que le développement d'extraits naturels dans le traitement de l'achondroplasie, la forme la plus courante de nanisme, la visualisation en 3D d'organes à des fins de planification chirurgicale, ou encore le développement d'une stratégie de thérapie génique pour certaines formes de lymphomes B. Ces projets pourraient donner lieu, dans un horizon de 12 à 24 mois, à la création de start-ups qui changeront la vie des patients.

### Des projets transverses d'envergure lauréats de programmes nationaux

En 2020, *Imagine* a été lauréat ou a coordonné le lancement de deux grands projets transverses soutenus par le Gouvernement et l'Agence Nationale de Recherche (ANR) dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA).

En novembre 2020, le **consortium MedTech Generator & Accelerator** a été lauréat du programme SIA (SATT-incubateurs-accelérateurs) du Programme d'Investissements d'Avenir, opéré par Bpifrance. Porté par l'Institut du Cerveau (ICM) avec l'Institut *Imagine*, l'Institut de la Vision et l'Institut Pasteur, son objectif est de développer des programmes d'accompagnement novateurs pour accélérer la croissance et le développement de startups spécialisées dans la santé et l'intelligence artificielle dans le domaine des neurosciences, des maladies génétiques et rares. En mettant en commun les programmes d'accompagnement de start-ups medtech et deeptech des partenaires, il proposera un accompagnement personnalisé aux chercheurs souhaitant créer leur entreprise.

Coordonné par l'Institut *Imagine* et financé à hauteur de 9,9 millions d'euros sur 5 ans, le programme **ATRACTION** est l'un des lauréats du 4ème appel à projets « Recherche Hospitalo-Universitaire en santé » du Programme d'Investissements d'Avenir. Lancé en 2020, le projet vise à développer des approches disruptives et transformatrices dans le domaine du diagnostic, du pronostic et des thérapies pour lutter contre les pathologies liées aux mécanismes de l'auto-immunité et de l'inflammation dans les déficits immunitaires primaires. Il rassemble, dans le cadre d'un accord de consortium signé en novembre 2020, des experts académiques scientifiques de différents domaines (immunologie, microbiologie, sciences des données, intelligence artificielle, analyses multi-omiques), des médecins et des partenaires industriels. Participent à ce projet ambitieux de multiples partenaires : Sanofi, Ariana Pharmaceuticals, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), INRAE, CEA, Institut Pasteur, Institut Curie, Université de Paris, Sorbonne Université et Inserm. « La force et l'originalité de ce projet sont de réaliser des analyses biologiques à l'échelle de la cellule unique, ce qui fera émerger de nouveaux réseaux d'interaction biologique jusqu'à présent insoupçonnés, et d'analyser en parallèle la composition du microbiote et des métabolites microbiens pour comprendre le rôle des bactéries intestinales dans ces pathologies », annonce le Dr. Frédéric Rieux-Laucat, responsable du projet.



## L'analyse par cellule unique au service des maladies génétiques

Dans le domaine de l'innovation en matière d'analyse à l'échelle de la cellule unique, *Imagine* a inauguré le 14 octobre, en présence de Valérie Péresse, Présidente de la Région Ile-de-France, et de Pierre-Antoine Molina, préfet, secrétaire général aux politiques publiques de la Préfecture de la Région Ile-de-France, sa nouvelle plateforme, le LabTech Single-Cell@*Imagine*. Ce laboratoire technologique, équipé notamment du premier appareil Chromium de nouvelle génération en Europe, étudie individuellement les cellules des jeunes patients atteints de maladies génétiques. Cette plongée au cœur des cellules avec une précision jamais atteinte permet de porter un regard neuf sur les maladies génétiques.

D'ici quelques années, cette technologie permettra aux médecins d'inclure aux données cliniques la carte d'identité cellulaire d'un patient pour mieux identifier sa maladie, son risque évolutif, et le meilleur traitement à lui proposer. Co-financé par la Région Ile-de-France dans le cadre du programme SESAME Filières PIA, ce laboratoire technologique est ouvert à la communauté académique et industrielle.



Mickaël Ménager



Francesco Carbone et Marine Luka

Pour son responsable, Mickaël Ménager, « l'analyse Single-Cell est l'un des piliers de l'essor d'une médecine réellement personnalisée prenant en compte le maximum de données propres à l'individu et à sa maladie. Avec l'analyse par cellule unique, nous changeons d'échelle. En une seule fois, nous pouvons maintenant analyser l'expression de milliers de gènes sur plus de 10 000 cellules par individu ».

« Dans une maladie ou un tissu, chaque cellule peut être le siège de perturbations différentes ayant un impact plus ou moins important. Grâce à l'analyse Single-Cell, nous pouvons regarder précisément 15 à 20% des gènes les plus exprimés par cellule et les particularités individuelles de chaque cellule. Et c'est cela, une différence dans une cellule, qui peut parfois expliquer l'origine d'une maladie ou sa réponse à un traitement. En comparant les cartes d'identité cellulaire de différents patients, nous pourrions par exemple découvrir des points communs entre des pathologies et choisir des traitements adaptés », expliquent Francesco Carbone et Marine Luka, ingénieur de recherche et ingénieure d'études à *Imagine*.

## Anticiper la recherche de demain



Jeunes chercheurs de l'Institut *Imagine*

En plus de ces avancées et progrès réalisés en 2020, l'Institut a eu à cœur de continuer à creuser un terrain propice à l'innovation et à une science et une recherche d'avenir, grâce notamment au recrutement et à la formation des chercheurs et médecins.

### Trois jeunes chercheuses en renfort de la recherche à *Imagine*

Souvent considérée comme le Graal pour les jeunes chercheurs, l'obtention d'un poste à l'Université, à l'Inserm ou au CNRS fait l'objet d'une très forte compétition. Cette année, trois jeunes chercheuses de l'Institut *Imagine*, Emilie Dambroise, Marianna Parlato, et Benedetta Ruzzenente, ont franchi ce cap en obtenant un poste de Chargée de Recherche à l'Inserm.

« Pour réussir, il faut un projet suffisamment mûr », explique Emilie Dambroise, qui peut désormais se consacrer de manière plus sereine aux recherches qui lui tiennent à cœur depuis sa thèse, et consistent à identifier les mécanismes physiopathologiques dérégulés suite à la modification du gène *FGFR3*, responsables des craniosynostoses, des maladies dues à une « soudure prématurée » des os du crâne. Cette mauvaise fusion de la voûte crânienne a des répercussions sur le développement du cerveau.

Quant à Benedetta Ruzzenente, elle se consacre à l'étude des maladies mitochondriales. Parmi ses projets, figure l'étude de la spécificité tissulaire des maladies liées à la mutation d'un gène nucléaire codant pour une protéine mitochondriale impliquée dans la régulation de l'expression de gènes mitochondriaux.

Marianna Parlato, elle, étudie les maladies inflammatoires de l'intestin, dont font partie la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Concernant 1 individu sur 1000 environ dans les pays occidentaux, elles surviennent le plus souvent chez le jeune adulte. Ces maladies inflammatoires résultent généralement d'une interaction complexe de facteurs génétiques et environnementaux.

« Les maladies mitochondriales sont très hétérogènes, impliquant plus de 300 gènes à ce jour. Elles sont par ailleurs assez difficiles à reconnaître puisque les signes cliniques sont souvent très proches de ceux observés dans d'autres pathologies ». Benedetta Ruzzenente

« Il est maintenant reconnu que les maladies inflammatoires de l'intestin résultent d'interactions pathologiques entre le microbiote et le système immunitaire chez les individus génétiquement sensibles. Je cherche à mieux comprendre leur survenue ». Marianna Parlato

## Former les chercheurs de demain

La transmission et l'ouverture sont inscrits dans les missions clés d'*Imagine*. Etudiants, chercheurs, médecins-chercheurs et bioentrepreneurs bénéficient de programmes de formation dédiés qui favorisent la double compétence recherche-médecine qui fait la particularité et la force de l'Institut. Cette mission d'enseignement, portée avec l'Université de Paris, membre fondateur d'*Imagine*, et ses écoles doctorales, ne pourrait se développer sans le généreux soutien de la Fondation Bettencourt Schueller, mécène d'honneur de l'Institut. Elle apporte son soutien au centre de séminaires d'*Imagine*, qui contribue à la diffusion des savoirs à travers l'organisation de conférences et discussions scientifiques, et finance une partie des programmes de formation par et à la recherche (MD-PhD, Temps protégé, *Bioentrepreneurs Launchpad*).

Dans le contexte si particulier de 2020, *Imagine* avait à cœur de maintenir, et même de renforcer, ses programmes d'accueil, d'enseignement, et de transmission des savoirs. L'Institut a donc continué d'accueillir des étudiants en thèse. En plus du recrutement de doctorants via les écoles doctorales françaises, qui a permis à des étudiants d'intégrer les laboratoires d'*Imagine*, l'Institut participe depuis 2020 au programme Pasteur Paris-University (PPU) de recrutement de doctorants internationaux, en collaboration avec plusieurs universités parisiennes. Pas moins de 152 étudiants ont candidaté, preuve de l'attractivité des laboratoires de recherche de l'Institut. Après une rude sélection, 3 étudiants ont été sélectionnés et effectueront leurs recherches dans l'un des laboratoires de l'Institut *Imagine* à partir de la rentrée universitaire 2021.

Parallèlement, 5 lauréats ont bénéficié du programme santé-science MD-PhD, qui permet à de jeunes médecins, pharmaciens ou odontologistes 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 de l'Institut. Le programme « Temps protégé pour la recherche », a lui pour objectif de rapprocher les cliniciens de la recherche clinique ou fondamentale en accordant à des médecins, pharmaciens ou odontologistes hospitaliers un temps « protégé » dédié à leur projet de recherche. Une personne était en contrat « Temps protégé » en 2020. En 2020, 24 étudiants et auditeurs libres ont intégré la deuxième session du *Bioentrepreneurs Launchpad*. Conçu en 2016 en partenariat avec l'Université de Paris, HEC Paris et



Visite de Tony Fadell à l'Institut



« Focus Event » du Bioentrepreneurs Launchpad 2020

l'Ecole Polytechnique, ce programme de formation vise à accélérer les projets de start-up healthtech et met le réseau de l'Institut au service des futurs bioentrepreneurs pour les aider dans les premières étapes de la création de leur start-ups. Depuis son lancement, il a formé 68 bioentrepreneurs mobilisés sur 24 projets d'innovation biomédicale ayant donné lieu à la création de 5 start-ups.

Le 10 mars, Tony Fadell est venu à la rencontre des étudiants pour un moment de partage et de discussions sur les thématiques de l'innovation et de l'entrepreneuriat. Le 7 octobre a eu lieu le « Matching Day », une journée qui a réuni plus de 60 participants et a permis de mettre en relation les étudiants avec les porteurs de projet, chercheurs ou médecins proposant des projets d'innovation biomédicale. 15 projets de deep tech ont ainsi présentés par *Imagine* mais aussi l'Institut du Cerveau (ICM), l'Institut Curie, le CNRS Innovation, l'IMT Lille Douai, l'AP-HP ou par des bioentrepreneurs. Suite à cela, les équipes d'étudiants ont travaillé (au 1er trimestre 2021) à plein temps sur leurs projets en bénéficiant d'un coaching personnalisé en partenariat avec DeepTech Founders.

En plus de ces programmes de formation, *Imagine* offre aux étudiants et jeunes chercheurs une vie d'Institut et scientifique active, y compris pendant les confinements qui ont marqué l'année. Grâce aux actions de l'Association des Jeunes Chercheurs d'*Imagine* (YR21), de l'Association Sportive d'*Imagine* (ISA), et du Café des post-doctorants (voir page 52), ils bénéficient d'événements scientifiques et sociaux qui permettent de créer des liens et des synergies, de séminaires et événements professionnels, de formations et d'accompagnement dans leur carrière et leur intégration.

## Recruter de nouvelles équipes et développer des expertises

Fin 2020, l'Institut *Imagine* a lancé un appel d'offre international pour le recrutement d'une nouvelle équipe de recherche œuvrant dans le domaine de la génétique des troubles du développement neurologique. Depuis sa création, l'Institut *Imagine* a recruté 8 nouvelles équipes, dont 7 sont dirigées par des chercheurs étrangers ou français revenant de l'étranger. Par ailleurs, *Imagine* compte 20% de chercheurs internationaux dans ses équipes, provenant de plus de 38 pays.

L'arrivée de nouvelles équipes internationales est un moyen de garantir une diversité de connaissances, d'expertises et d'approches qui contribuent à accélérer globalement les avancées de la recherche à l'Institut. C'est aussi une formidable opportunité pour de jeunes chercheurs de développer leurs propres travaux. Comme l'explique Annarita Miccio, jeune directrice du laboratoire Chromatine et régulation génique au cours du développement, d'origine italienne, « *Imagine* est l'endroit idéal pour développer des projets associant médecins et chercheurs. Aucun autre lieu ne m'aurait permis d'avancer aussi vite dans mes recherches et surtout dans leur application au profit des patients ».

Ce nouveau recrutement s'inscrit dans la feuille de route d'*Imagine* 2018-2028 (pages 46-47), dont l'un des objectifs est de recruter quatre chefs d'équipe de recherche à l'international d'ici 2028 afin de maintenir son niveau d'excellence et de poursuivre son ouverture à l'international.

# NOS PILIERS

« Le rêve exaucé d'Imagine, c'est de rassembler sous le même toit des médecins, des enfants en quête de réponses et de traitements, et des chercheurs désireux de tout donner pour inventer la médecine de demain. Nous sommes accompagnés dans ce rêve quotidien par nos membres fondateurs, de nombreux soutiens, amis et mécènes, qui nous permettent de faire plus, pour tant d'enfants toujours plus nombreux ».

Pr Arnold Munnich, Président de la Fondation Imagine.

« S'il y a une chose que cette année 2020 a parfaitement illustré, c'est l'engagement collectif et l'attachement à la cause des enfants malades de tous les personnels et soutiens d'Imagine. Plus que jamais, l'Institut a démontré la force de son collectif, son esprit de solidarité, et l'implication exemplaire de ses équipes, soutiens et amis, toujours fixés vers un objectif : lutter contre les maladies génétiques au bénéfice des enfants malades et de leurs proches », se réjouit le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut Imagine.



## Des équipes de recherche et de soins rassemblées autour d'une même ambition

La force d'Imagine est de pouvoir rassembler dans un même lieu 24 équipes de recherche, 4 laboratoires associés de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, 17 plateformes technologiques, 31 Centres de Référence Maladies Rares et 7 unités cliniques affiliés 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 : l'observation clinique, l'analyse, et la compréhension des causes et mécanismes des maladies encouragent les possibilités de diagnostic, la découverte, et la mise en œuvre de nouveaux traitements.

### Changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques en inventant la médecine de demain

Près de 8 000 maladies génétiques sont recensées à ce jour et on ne cesse d'en découvrir de nouvelles. Plus de 35 millions de personnes sont concernées en Europe, et près d'un Français sur 20. Alors que 30 000 nouvelles personnes sont touchées chaque année en France, plus de 50% de ces maladies ne sont pas encore diagnostiquées et plus de 90% des maladies génétiques ne bénéficient d'aucun traitement curatif spécifique.

Pour faire face à ce problème de santé publique, Imagine a porté de nouvelles ambitions dans le cadre d'une feuille de route sur 10 ans « 2018-2028 », dont les objectifs ont été réajustés en 2020 après l'annonce fin 2019 du prolongement du label et du financement d'Institut Hospitalo-Universitaire de l'Institut pour la période 2020-2024 dans le cadre du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA).

#### En 2020, Imagine a avancé sur ses objectifs :

- Comblent le retard diagnostique des patients, en portant le taux de diagnostic à 80%.
- Doubler les pistes et projets de recherche sur les mécanismes des maladies et doubler le nombre d'essais cliniques, pour à terme donner accès à un traitement à 30% des patients et doubler les solutions thérapeutiques disponibles.
- Cibler des mécanismes communs pour traiter des groupes de maladies.
- Poursuivre l'enrichissement des cohortes exceptionnelles de l'Institut, points de départ de tout travail de recherche et des avancées de demain.
- Poursuivre son ouverture et son ressourcement scientifique, notamment à l'international, grâce au recrutement de nouvelles équipes, ainsi qu'à des projets collaboratifs et des actions ouvertes vers les sciences humaines et sociales.
- Investir dans l'innovation technologique.
- Accélérer ses programmes de bioinformatique, génomique, et traitement des données.
- Soutenir les étudiants et jeunes chercheurs avec une offre d'enseignement structurée, un accompagnement des carrières et un dispositif de mentorat.

Parmi les actions menées dans ce cadre en 2020, citons notamment parmi d'autres, l'appel à candidatures lancé en octobre 2020 pour le recrutement d'une nouvelle équipe internationale, l'intégration d'Imagine au programme d'enseignement dédié aux doctorants internationaux Pasteur-Université de Paris, le lancement du programme de Sciences Humaines et Sociales de l'Institut avec le financement de trois projets, et de nombreuses découvertes majeures en matière de recherche et de soins.

### Grâce à 6 programmes intégrés de recherche et de soins

Pour atteindre les objectifs de cette feuille de route, les forces d'Imagine se focalisent sur six grands domaines prioritaires pour les prochaines années (voir pages 46-47). Chacun de ces domaines rassemble tous les experts dédiés, équipes de recherche, plateformes technologiques, laboratoires associés, Centres de Référence Maladies Rares et unités cliniques.

### 6 PROGRAMMES INTÉGRÉS DE RECHERCHE ET DE SOINS



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

## 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 ▶ **L. Heidet**

### SERVICES CLINIQUES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

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

## MALADIES NEUROLOGIQUES ET DU 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

- Déficits intellectuels de causes rares ▶ **M. Rio**
- Déficiences intellectuelles de causes rares – polyhandicap ▶ **N. Bahi-Buisson**
- Maladies ophtalmologiques rares ▶ **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

- Déficits immunitaires héréditaires ▶ **N. Mahlaoui et A. Fischer**
- Maladies rares digestives ▶ **F. Ruemmele**
- 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**

## 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**

## SCIENCE DES DONNÉES ET DÉCISIONS ASSISTÉES PAR ORDINATEUR

### LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Bioinformatique clinique ▶ **A. Rausell**
- Services de l'Hôpital Necker-Enfants malades
- Fédération de génétique médicale ▶ **JP. Bonnefont**
- Informatique médicale ▶ **A. Burgun**

## 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**
- Morphogénèse 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**
- Fentes et malformations faciales ▶ **A. Picard**
- Pathologies gynécologiques rares ▶ **M. Polak**
- Maladies ano-rectales et pelviennes rares ▶ **S. Sarnacki**
- Craniosténoses et malformations cranio-faciales ▶ **M. Zerah**
- Malformations vertébrales et médullaires ▶ **M. Zerah**

## SOCLE CLINIQUE ET TECHNOLOGIQUE

### RESSOURCES CLINIQUES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES AP-HP

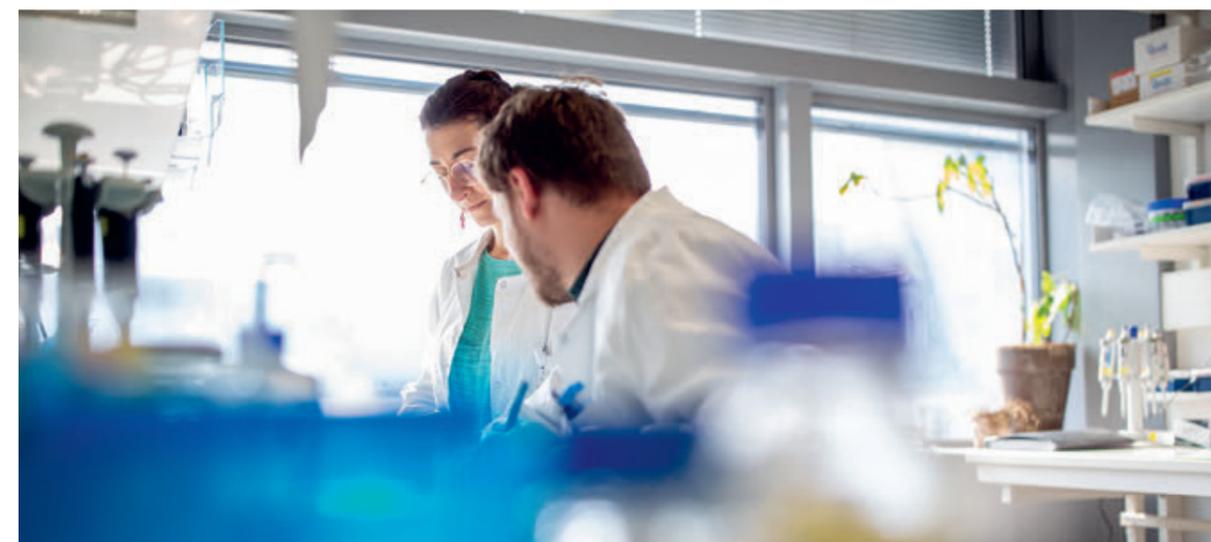
- 1 centre d'investigation clinique ▶ **JM. Tréluyer**
- 1 centre de biothérapies ▶ **M. Cavazzana**

### PLATEFORME DE SOUTIEN À LA RECHERCHE (IMAGINE)

- 1 équipe investigation
- 1 équipe promotion

### 17 PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

- Imagine* : Data Sciences, IPS (cellules pluripotentes induites), transgénése, rAAV, IRM3T, Single-Cell@Imagine
- SFR Necker/*Imagine* : Génomique, bioinformatique, centre de ressources biologiques, protéomique, cytométrie, imagerie cellulaire, histologie, vecteurs viraux et transfert de gènes, animalerie, électrophysiologie, métabolomique.



## 24 ÉQUIPES DE RECHERCHE ET 4 LABORATOIRES ASSOCIÉS (NECKER-ENFANTS MALADES)



► **L. Abel**  
Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition complexe



► **J.L. Casanova**  
Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition monogénique



► **A. Hovnanian**  
Maladies génétiques cutanées : des mécanismes physiopathologiques aux traitements



► **S. Meilhac**  
Morphogenèse du Cœur



► **A. Pierani**  
Génétique et développement du cortex cérébral



► **J.M. Rozet**  
Génétique ophtalmologique



► **J. Amiel**  
► **S. Lyonnet**  
Embryologie et génétique des malformations



► **N. Cerf-Bensussan**  
Immunité intestinale



► **E. Kabashi**  
Recherche translationnelle sur les maladies neurologiques



► **M. Ménager**  
Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques dans les maladies



► **A. Rausell**  
Laboratoire de bio-informatique clinique



► **S. Saunier**  
Laboratoire des Maladies Rénales Héritaires



► **I. André**  
Lymphohématopoïèse humaine



► **Y. Crow**  
Neurogénétique et neuroinflammation



► **S. Latour**  
Activation lymphocytaire et susceptibilité au virus d'Epstein-Barr



► **G. Ménasché**  
► **F. Sepulveda**  
Base moléculaire des anomalies de l'homéostasie immunitaire



► **F. Rieux-Laucat**  
Immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques



► **M. Simons**  
Biologie et maladies épithéliales



► **V. Cantagrel**  
Génétique des troubles du neurodéveloppement



► **O. Hermine**  
Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques et implications thérapeutiques



► **L. Legeai-Mallet**  
► **V. Cormier-Daire**  
Bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies



► **A. Rötig**  
Génétique des maladies mitochondriales



► **JP. de Villartay**  
► **P. Revy**  
Dynamique du génome et Système Immunitaire

### LABORATOIRES ASSOCIÉS



► **N. Boddaert**  
IMAGE@Imagine  
IRM 3 Tesla  
Imagerie cérébrale multimodale



► **M. Polak**  
Endocrinologie moléculaire  
Bases moléculaires des troubles endocriniens congénitaux et néonataux et nouvelles stratégies thérapeutiques



► **S. Sarnacki**  
IMAG2  
Anatomie computationnelle pour la chirurgie mini-invasive guidée par imagerie des tumeurs et anomalies du développement de l'enfant



► **Y. Ville**  
IMPACT@Imagine  
Approche innovante et multidisciplinaire prénatale d'anomalies congénitales et leurs traitements

# 17 PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

## PRÉ-CLINIQUES



► **Emilie Panafieu & Pierre Cherel**  
Animalerie  
*Réf. Scientifique : Vincent Goffin*



► **Nathalie Lefort**  
IPS – Organoïdes  
*Réf. Scientifique :  
Leila Maouche-Chrétien*



► **Sylvie Fabrega**  
VVTG – Vecteurs Viraux  
et Transferts de gènes  
*Réf. Scientifique : Sébastien Storck*



► **Chiara Guerrera**  
PPN – Plateforme Protéomique  
Necker  
*Réf. Scientifique : Alain Charbit*



► **Pierre David**  
Transgénèse  
*Réf. Scientifique : Pierre Cherel*



► **Marcelo Simon Sola**  
Vecteurs AAV



► **Meriem Garfa-Traoré**  
Imagerie cellulaire  
*Réf. Scientifique : Gaël Ménasché*



► **S. Berissi**  
Histologie  
*Réf. Scientifique : Fabiola Terzi*



► **Corinne Cordier**  
Cytométrie  
*Réf. Scientifique : Emmanuelle Six*



► **Ivan Nemazanyy**  
Métabolomique  
*Réf. Scientifique : Mario Pende*



► **Sorana Ciura**  
Electrophysiologie  
*Réf. Scientifique : Edor Kabashi*

## TRANSLATIONNELLES



► **Christine Bôle-Feysot**  
Génomique  
*Réf. Scientifique : Annarita Miccio*



► **MA. Ayanakian**  
CRB  
*Réf. Scientifique : Corinne Antignac*



► **N. Boddaert**  
IRM 3T  
Image@Imagine



► **Patrick Nitschké**  
Bioinformatique  
*Réf. Scientifique : Jean-Philippe Jais*



► **Nicolas Garcelon**  
Data Science  
Bases de données cliniques et  
entrepôt de données



► **M. Ménager**  
Single Cell RNA transcriptomique



# 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**, initialement jusqu'en 2020, prolongée jusqu'en 2024 à l'issue d'une évaluation par un comité d'experts internationaux.



Depuis 2020, *Imagine* est labellisé **Institut Carnot** par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de l'Innovation et de la Recherche, un label qui récompense la qualité et le dynamisme de ses relations industrielles et partenariales, et lui permet de les développer.



## 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.



## 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.

## Notre Comité Social et Économique (CSE)

Le CSE a pour mission d'assurer une expression collective des salariés permettant la prise en compte permanente de leurs intérêts dans les décisions relatives à la gestion et à l'évolution économique et financière de l'entreprise, à l'organisation du travail, à la formation professionnelle et aux techniques de production. Le CSE a été installé en juin 2019. En 2020 il s'est mobilisé et a apporté son soutien à la direction de l'Institut et au Squad-PRA pour la gestion de la crise sanitaire.

# NOTRE 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 2020, il s'est réuni virtuellement à deux reprises, en mai et novembre 2020.

## 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 Douglas Higgs**

Institut de médecine moléculaire MRC Weatherall, Université d'Oxford, Royaume-Uni



**Pr Stylianos Antonarakis**

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



**Pr Bernard Malissen**

Centre d'Immunophénomique Marseille-Luminy, France



**Pr Aravinda Chakravarti**

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



**Dr Anthony Monaco**

Tufts University, Medford/Somerville, USA



**Pr Iain Drummond**

Laboratoire biologique MDI, Bar Harbor, USA



**Pr Fiona Powrie**

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



**Pr Denis Duboule**

Laboratoire de génomique du développement, Lausanne, Suisse.



**Pr Antoine Triller**

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

**Le Conseil Scientifique International accueille un nouveau membre**



Le **Pr Douglas Higgs** a rejoint le conseil scientifique en 2020. Professeur d'hématologie moléculaire et directeur du MRC Weatherall Institute of Molecular Medicine à l'Université d'Oxford, il apporte une expertise et un point de vue complémentaire aux côtés des 9 autres membres. Douglas Higgs est connu pour ses travaux sur la régulation de l'alpha-globine et la génétique de l'alpha-thalassémie. Il travaille actuellement à la compréhension des mécanismes par lesquels tout gène de mammifère est activé et désactivé pendant la différenciation et le développement.

## LE COMITÉ EXÉCUTIF (G7) ET LE SECRÉTARIAT GÉNÉRAL

### G7



► **Stanislas Lyonnet**  
Directeur  
Embryologie et génétique des malformations



► **Laurent Abel**  
LabGénétique humaine  
des maladies infectieuses :  
prédisposition complexe



► **Isabelle André**  
Lymphohématopoïèse humaine



► **Corinne Antignac**  
Laboratoire des Maladies Rénales  
Héréditaires



► **Olivier Hermine**  
Mécanismes cellulaires et  
moléculaires des désordres  
hématologiques et implications  
thérapeutiques



► **Frédéric Rieux-Laucat**  
Immunogénétique des maladies  
auto-immunes pédiatriques



► **Agnès Rötig**  
Génétique des maladies  
mitochondriales

### SECRÉTARIAT GÉNÉRAL



► **Laure Boquet**  
Déléguée Générale



► **Laurent Mellier**  
Développement et  
philanthropie internationale



► **Romain Marlange**  
Innovation et valorisation

## DES GROUPES DE TRAVAIL DÉDIÉS (WPS)



**WP 1 :** Développer les  
**cohortes** exceptionnelles  
► Rémi Salomon  
& Nicolas Garcelon



**WP 2 :** Développer les **plateformes**  
génomiques et bioinformatiques  
► Corinne Antignac



**WP 3 :** Encourager  
les **études**  
**pathophysiologiques**  
► Isabelle André  
& Agnès Rötig



**WP 4 :** Développer des **thérapies**  
**innovantes**  
► Marina Cavazzana



**WP 5 :** Recruter de  
**nouveaux talents**  
► Stanislas Lyonnet  
& Jean-Laurent  
Casanova



**WP 6 :** Développer l'**enseignement**  
et la **formation**  
► Frédéric Rieux-Laucat



**WP 7 :** Sciences sociales  
et humaines et **rôle**  
**sociétal** de l'Institut  
► Laure Boquet  
& Sandrine Marlin



**WP 8 :** Gestion et **développement**

**WP 9 :** **Projets** industriels et institutionnels

**WP 10 :** Immobilier et **exploitation**

## LES SERVICES SUPPORT



► **Nathalie Wuylens**  
Affaires juridiques



► **Emilie Resweber-Gouin**  
Ressources Humaines



► **Romain Marlange**  
Innovation et Valorisation



► **Elodie Dandelot**  
Animation des programmes de  
formation, société et sciences  
humaines et sociales



► **Salma Kotti**  
Recherche clinique



► **Anne-Marie Laurencine**  
Hygiène, Sécurité et Environnement



► **Laurent Mellier**  
Développement et  
philanthropie internationale



► **Cécile Bureau**  
Services intérieurs



► **Marie de Bazelaire**  
Communication



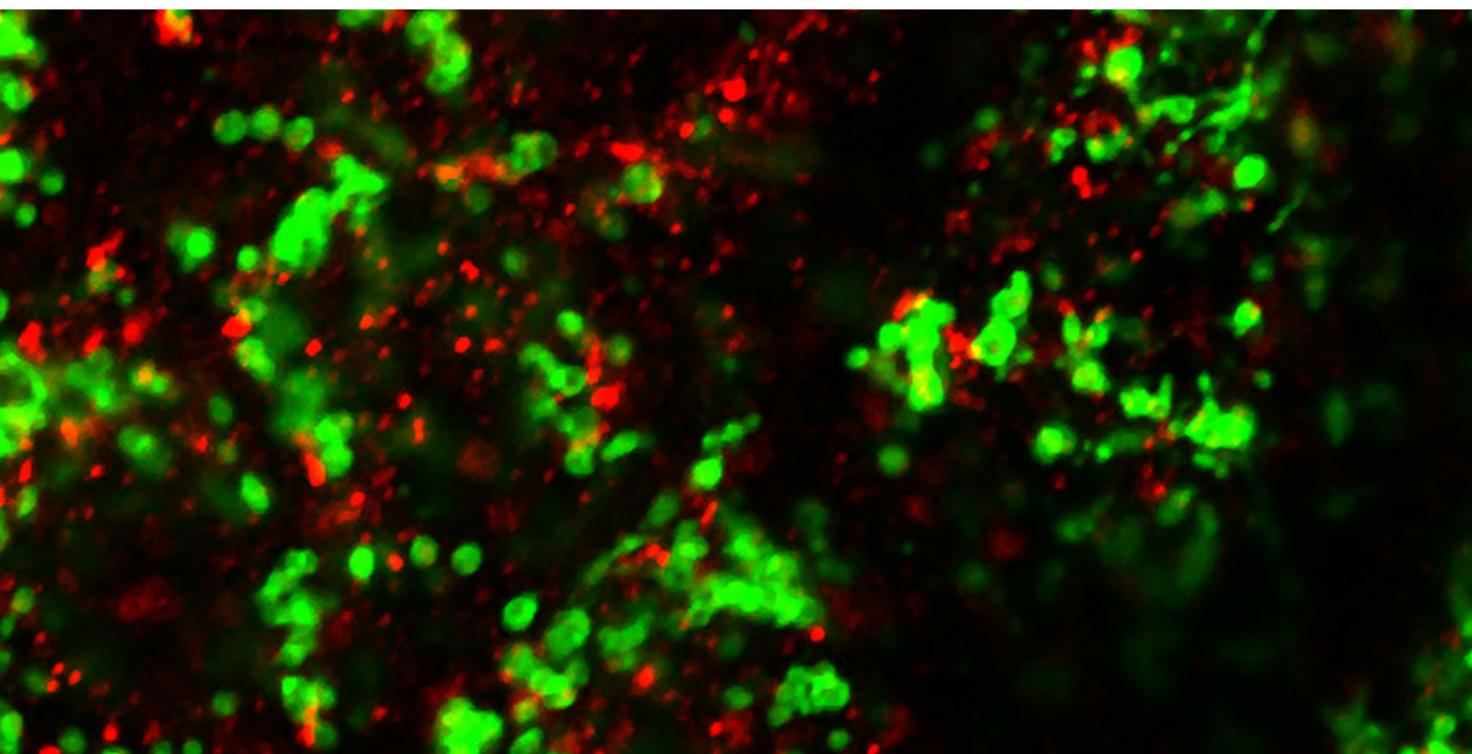
► **Jérôme Flatot**  
Informatique



► **Séverine Delalande**  
Programmation et Finances



► **Stéphane Paillet**  
Exploitation



# RESSOURCES HUMAINES ET VIE DE L'INSTITUT



# BILAN SOCIAL

## UMR 1163

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

## Un esprit d'Institut

*Imagine* en 2020, c'est près de 1 000 personnes rassemblées autour d'une même cause, dont près d'un tiers sont étudiants, doctorants ou post-doctorants et dont 20% sont de nationalité étrangère. Les chercheurs, médecins, ingénieurs, techniciens et étudiants sont soutenus dans leurs missions par les personnels des services supports de l'Institut et des équipes de gestionnaires de laboratoires.

*Imagine* a à cœur d'offrir à ses personnels une vie d'Institut riche, notamment grâce à ses acteurs associatifs, l'Association des Jeunes Chercheurs (YR2I) et Sportive (ISA) qui proposent des activités professionnelles, sociales et sportives. L'Institut met en œuvre des actions pour favoriser les échanges et synergies grâce à des événements scientifiques ou sociaux internes, et à des instances de discussions entre chercheurs, post-doctorants ou services support. Et si 2020 n'a pas permis autant de moments de convivialité, d'événements et de sport qu'espéré, tout a été mis en place pour maintenir le lien, même virtuel, entre les membres de l'Institut : outils d'échanges, séminaires virtuels, newsletters internes, échanges institutionnels en live, sport par Skype notamment.

## Une démarche RSE et de développement durable

Depuis sa création, *Imagine* a placé la responsabilité sociétale des entreprises et le développement durable au cœur de son projet. En ce qui concerne son impact sociétal, *Imagine* évalue chaque année la qualité de vie au travail, les conditions de travail, et l'environnement de ses collaborateurs et ce, afin d'identifier les points nécessitant de mettre en œuvre des actions spécifiques. Face au déploiement forcé du télétravail en 2020, *Imagine* a aussi interrogé ses collaborateurs sur leur ressenti et mis en place des groupes de travail pour mieux anticiper les risques liés à ce nouveau mode d'organisation du travail, et voir comment le développer au mieux. Des ateliers pour bien installer son bureau à la maison ont également été proposés aux collaborateurs, ainsi qu'une conférence-débat sur les transformations digitales et la santé au travail.

Sur le plan de l'égalité femmes-hommes, *Imagine* obtient une note satisfaisante de 82 sur 100, basée sur les quatre indicateurs d'évaluation officiels, une note similaire à celle de 2019.

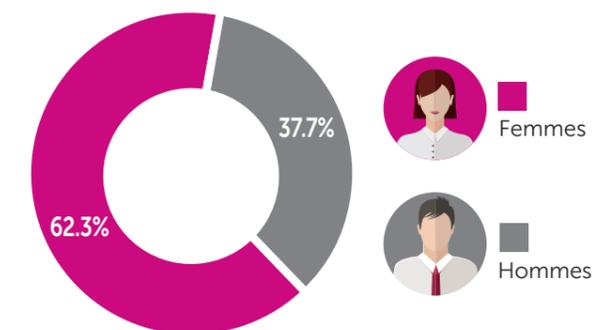
Tout est aussi mis en œuvre pour réduire l'impact environnemental d'*Imagine*. En 2020, des bornes collectives de tri des déchets ont été installées à tous les étages du bâtiment *Imagine* et de nouvelles machines à café à grains, généreusement offertes par l'entreprise JURA et le distributeur Action Café, ont été mises à disposition pour réduire l'utilisation de capsules. « Dans une optique de protection de l'environnement et de réduction de notre impact, il est nécessaire d'avoir une démarche de réduction des déchets en amont du tri, note Anne-Marie Laurencine, Responsable Hygiène, Sécurité et Environnement (HSE). Uniformiser le tri, c'est la première étape d'une démarche de développement durable et d'une chaîne de gestion globale de nos déchets. L'étape suivante sera l'élaboration d'un nouveau circuit de ramassage et de tri des déchets, afin de s'assurer du respect de la chaîne de tri de bout en bout, et d'être en mesure de mesurer notre impact environnemental. » Cette démarche de longue haleine s'étale sur plusieurs années et nécessite de déployer de nouveaux moyens et de changer les habitudes.

## EFFECTIFS

Au 31/12/2020

**544** PERSONNES  
**475,57** ÉQUIVALENT TEMPS PLEIN (ETP)

Répartition des salariés par sexe au 31/12/2020



### AFRIQUE

ALGÉRIE : **9** - SÉNÉGAL : **1** - MADAGASCAR : **1**  
TUNISIE : **3**

### AMÉRIQUE

ARGENTINE : **2** - BOLIVIE : **1** - BRÉSIL : **5** - CANADA : **3**  
CHILI : **2** - COLOMBIE : **3** - VENEZUELA : **1** - MEXIQUE : **2**

### ASIE

CHINE : **1** - INDE : **4** - IRAN : **1** - JAPON : **1**  
LIBAN : **3** - TURQUIE : **1** - THAÏLANDE : **1**

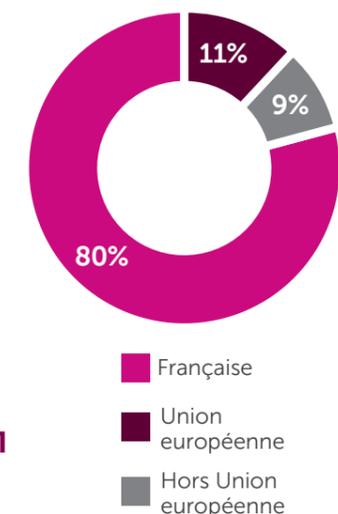
### EUROPE

ALLEMAGNE : **5** - ANGLETERRE : **1** - AUTRICHE : **1**  
BELGIQUE : **2** - BULGARIE : **2** - DANEMARK : **1**  
ESPAGNE : **10** - FRANCE : **436** - GRÈCE : **3**  
IRLANDE : **2** - ITALIE : **24** - LITUANIE : **1**  
LUXEMBOURG : **1** - POLOGNE : **2** - PORTUGAL : **3**  
ROUMANIE : **2** - SUISSE : **1** - RÉPUBLIQUE TCHÈQUE : **1**

### OCÉANIE

AUSTRALIE : **1**

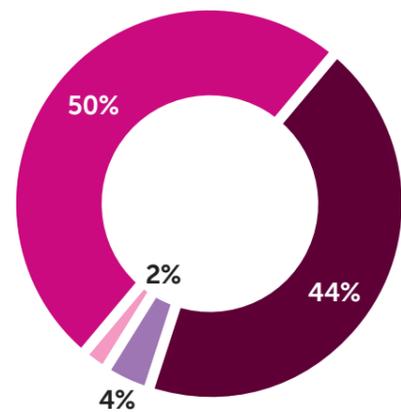
**38**  
NATIONALITÉS



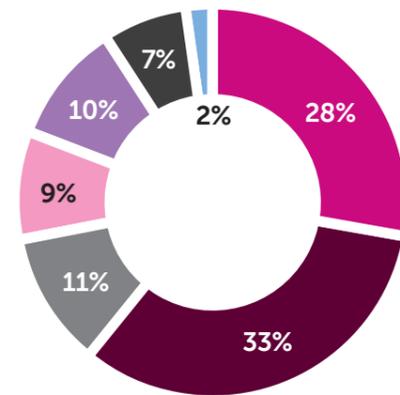


## EMPLOI

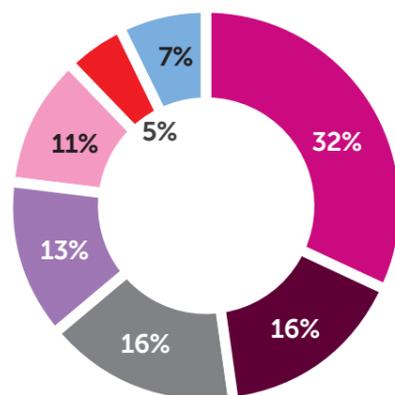
Répartition du personnel par type de contrat au 31/12/2020



Répartition du personnel par employeur au 31/12/2020



Répartition du personnel par métier au 31/12/2020



## Fondation *Imagine*

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

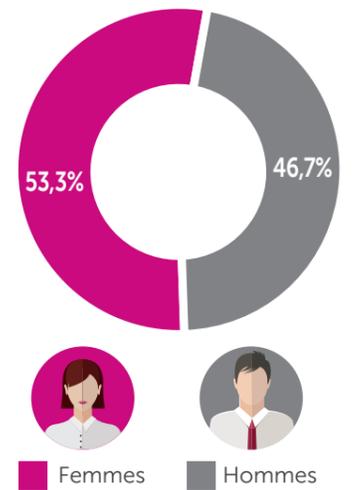
### EFFECTIFS

Effectifs au 31/12/2020



\* Hors apprentis et stagiaires

Répartition des salariés par sexe au 31/12/2020



103 nouveaux contrats en 2020



97 fins de contrats en 2020



Nationalités des salariés au 31/12/2020

#### AFRIQUE

ALGÉRIE : 8 - AFRIQUE DU SUD : 1  
MAROC : 1 - MADAGASCAR : 1 - TUNISIE : 3

#### AMÉRIQUE

BOLIVIE : 1 - BRÉSIL : 1 - CHILI : 1  
COLOMBIE : 2 - VENEZUELA : 1 - MEXIQUE : 1

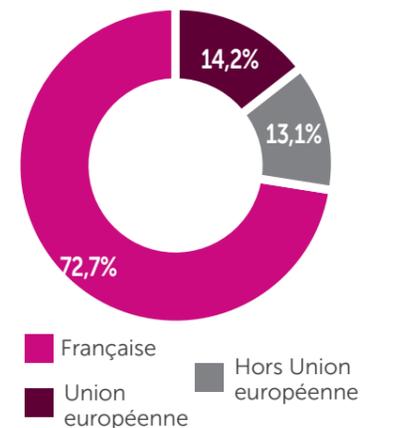
#### ASIE

INDE : 1 - LIBAN : 1 - PHILIPPINES : 1

#### EUROPE

ALBANIE : 1 - ALLEMAGNE : 3 - ESPAGNE : 5  
FRANCE : 128 - GRÈCE : 1 - ITALIE : 8 - POLOGNE : 1  
PORTUGAL : 2 - ROUMANIE : 1 - SUISSE : 1

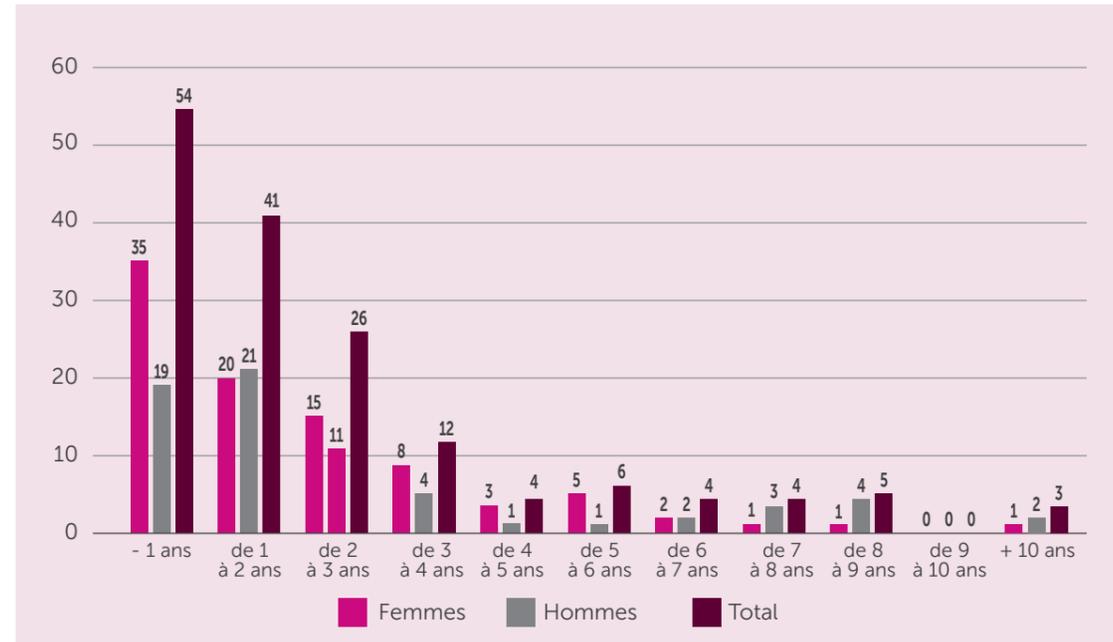
24 NATIONALITÉS



### Âges moyen des salariés au 31/12/2020



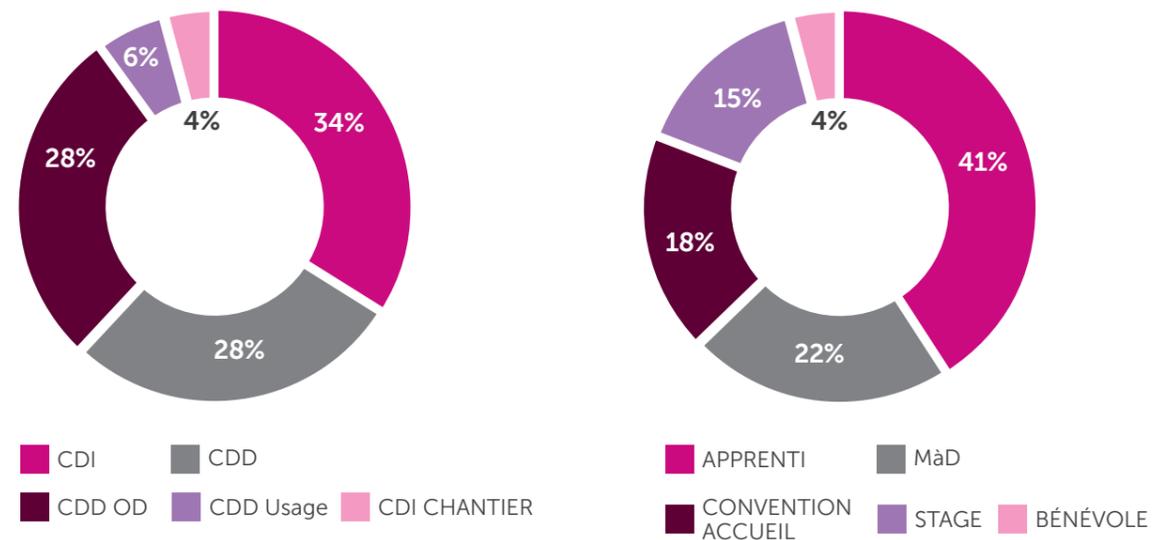
### Ancienneté des salariés au 31/12/2020\*



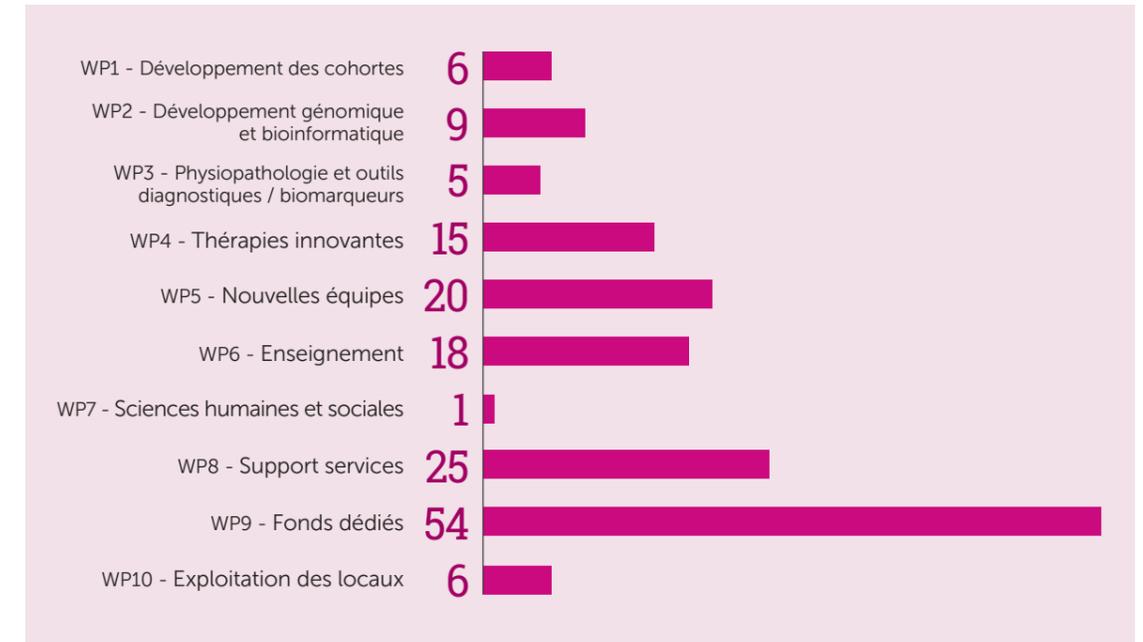
\* Hors apprentis et stagiaires

## EMPLOI

### Répartition des salariés par contrat au 31/12/2020



### Répartition des salariés par work-packages (programme IHU) au 31/12/2020

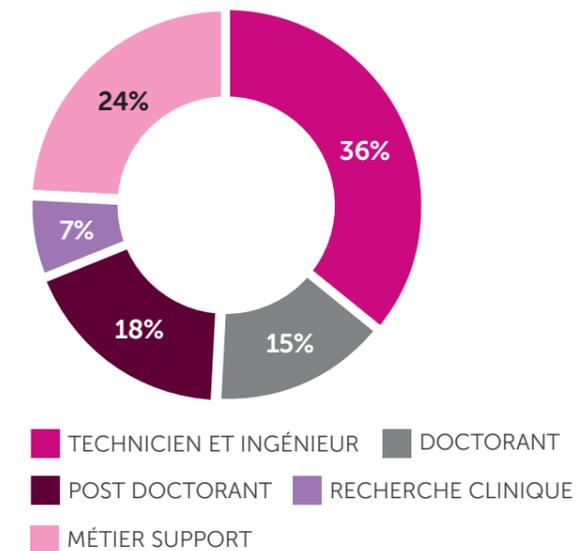


### Indicateur égalité femmes-hommes \*

82/100

\* 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 31/12/2020



## STAGIAIRES

### Nombre de stagiaires en 2020 :

STAGES D'UNE DURÉE SUPÉRIEURE À UN MOIS (DU NIVEAU LICENCE À MASTER 2) **20** (1663 JOURS)

STAGES D'UNE DURÉE INFÉRIEURE À UN MOIS (DE LA 3<sup>e</sup> AU MASTER 1) **28** (198 JOURS)

# ILS NOUS SOUTIENNENT

Si 2020 a été marquée par la crise, elle a aussi fait ressortir de manière extraordinaire la solidarité et la générosité des entreprises et des particuliers pour soutenir les causes qui leur sont chères. La présence à nos côtés de nos donateurs, bénévoles, mécènes et amis a été d'autant plus essentielle cette année, et a fortement contribué à la détermination des équipes pour accélérer la recherche sur les maladies génétiques, dans l'espoir de pouvoir traiter et soulager le maximum d'enfants. Les dons, actions de générosité ou tout simplement la présence de ces soutiens sont autant de contributions à ce combat et à cet effort collectif ; ils nous sont très précieux.

Pour tout cela, l'Institut les remercie du fond du cœur.



## Les dons et les initiatives des particuliers, essentiels pour faire progresser la recherche

Les associations de patients et les familles ont été nombreuses à se mobiliser toute l'année pour faire connaître l'Institut auprès du public et des médias, relayer ses découvertes, et contribuer à son combat de différentes manières. Leurs actions de visibilité comme les témoignages dans la presse, la sensibilisation dans des lieux publics et les relais sur les médias sociaux, leurs collectes de dons à travers des événements ou sur les réseaux sociaux... chacune de ces initiatives contribue à redonner espoir aux enfants et aux familles touchés par les maladies génétiques.



« Nous soutenons l'Institut Imagine afin qu'aucun autre parent ne vive ce que nous avons vécu avec la maladie de Tess : la peur de l'inconnu, du lendemain, et le manque de ressource face à l'errance diagnostique. Aucun parent n'est préparé à cela et chaque parent doit pouvoir trouver des réponses ».

Lydia B, maman de Tess, diagnostiquée après 14 mois d'errance d'un déficit en OTC (ornithine transcarbamylase), une maladie génétique caractérisée par l'accumulation anormale dans l'organisme de composés toxiques issus de la dégradation des protéines.

Quant à André A., c'est le modèle de l'Institut qui l'a convaincu de donner à Imagine depuis sa création en 2014. « Je suis certain que regrouper patients, médecins et chercheurs dans un même lieu fait gagner du temps. C'est au contact direct des enfants que les chercheurs peuvent réellement voir les problèmes médicaux, et c'est en améliorant cette compréhension qu'ils augmentent les chances de trouver des solutions efficaces ».

# Des entreprises mécènes toujours aussi généreuses

Imagine sait qu'il peut aussi compter sur l'engagement et les initiatives d'entreprises mécènes pour l'accompagner dans ses missions.



**Transmettre et donner accès à une formation d'excellence :** cela s'inscrit dans les missions fondamentales et prioritaires de l'Institut. Grâce à la Fondation Bettencourt Schueller, mécène d'honneur d'Imagine depuis 2011, qui soutient fortement les missions d'enseignement et de formation de l'Institut notamment via le programme *Imagine* « par et à » la recherche, les liens entre recherche fondamentale et recherche clinique sont renforcés. La Fondation Bettencourt Schueller apporte également son précieux soutien au centre de séminaires de l'Institut, qui contribue de manière majeure à la diffusion des savoirs grâce à l'organisation de conférences et de séminaires scientifiques.

## Dior

**Mener une recherche pionnière et innovante** fait partie des défis d'Imagine. En soutenant la Chaire *Imagine* « Médecine sur mesure », notre partenaire DIOR sait à quel point ce travail ambitieux sur la thérapie génique sera décisif pour bâtir la médecine de demain. Avec DIOR, nous explorons les voies vers de nouveaux traitements qui pourront changer la vie de milliers d'enfants. Ce partenaire au grand cœur a également, cette année, souhaité mettre à l'honneur notre personnel soignant et hospitalier en distinguant son engagement sur le terrain dans la lutte contre la COVID-19, et aura su apporter, pour la période de Noël, la chaleur attendue dans une configuration de fin d'année difficile pour tous.



Notre nouveau partenaire AXA via son Fonds pour la Recherche, soucieux de soutenir l'Institut *Imagine* et de favoriser le développement de ses activités de recherche, a souhaité s'engager dans la **lutte contre les anomalies et malformations cardiaques et crânio-faciales**. En soutenant le programme scientifique « Tête et Cœur » d'Imagine, AXA se donne comme objectif d'accélérer les découvertes pour faire progresser les connaissances fondamentales, les soins et les technologies.

La fidélité, c'est ce qui caractérise le Groupe Henner, présent à nos côtés chaque année, à travers des actions de sensibilisation et de levée de fonds et par des dons. Son Président Directeur Général, Charles Robinet-Duffo, a remis un chèque d'une valeur de 10 000 euros à *Imagine* pour aider l'Institut dans son combat contre les maladies génétiques. Ce soutien précieux permet à *Imagine* de multiplier les analyses de séquençage. De là sont identifiés les gènes responsables de maladies jusqu'alors inconnues. C'est le point de départ des projets de recherche d'envergure de l'Institut visant à étudier les mécanismes de ces maladies et ouvrir la voie à des thérapies possibles, qui viendront en aide à tous les patients touchés par ces maladies.



Pr Stanislas Lyonnet et Charles Robinet-Duffo, Groupe Henner

Malgré une configuration économique difficile, **les entrepreneurs se mobilisent également pour Imagine**. Sous l'impulsion d'Eric Perrier, CEO de Viseo, l'initiative du réseau des entrepreneurs amis d'Imagine a vu le jour pour soutenir un ambitieux programme de recherche dédié aux troubles de l'apprentissage, afin d'en découvrir les origines génétiques. Dans son sillon, ce sont d'autres entrepreneurs mécènes qui sont invités à rejoindre ce mouvement pour soutenir une cause de santé publique répondant à des enjeux prioritaires en terme d'inclusion économique et sociale.

*Imagine* tient à remercier Elsevier pour son soutien et son engagement sociétal. Il remercie également le fonds Derver, fonds de dotation de la Banque Transatlantique, qui a permis à ses équipes de chercheurs de mener des travaux impactants dans le domaine de la néphrologie.

Durant l'été 2020, la Maison Alaïa s'est de nouveau engagée à nos côtés à l'occasion d'une opération exceptionnelle mêlant les thèmes de transmission et d'héritage, notions chères à la Maison Alaïa, au cœur des sujets de recherche de l'Institut. Depuis le 10 juillet à l'occasion de l'ouverture de sa Petite Boutique, une vente inédite et exceptionnelle portant sur des pièces d'anciennes collections confiées par des amies de la Maison, est organisée au profit d'Imagine.



**Parler des maladies génétiques c'est aussi les combattre ! Faire connaître Imagine est une tâche qu'il est urgent de mener.**

En 2020, le groupe international d'édition de magazines Condé Nast a lancé un nouveau magazine dédié à la générosité : GIVE, pour Générosité, Innovation, Valeur et Emotion. Il a choisi de dédier généreusement son premier numéro à l'Institut *Imagine*, en mettant à l'honneur les paroles et les regards de l'équipe dirigeante, de ses chercheurs et des familles de patients, pour sensibiliser le grand public à la recherche sur les maladies génétiques. Ce numéro a été envoyé aux abonnés de Vanity Fair. Ses contenus ont été ensuite repris sur le site Internet de Vanity Fair. Une belle notoriété offerte à l'Institut !

Le groupe Havas, de son côté, a continué comme tous les ans, à conseiller l'Institut dans sa réflexion stratégique et dans le déploiement de ses campagnes de notoriété notamment.

Si les actions de levée de fonds et les opérations et rencontres physiques ont dû être interrompues ou annulées, nous avons comme toujours pu compter sur la présence à distance de nos amis, qui nous ont adressé leurs messages de soutien tout au long de la crise, et nous ont apporté une aide précieuse pour la réouverture et la reprise d'activité de l'Institut (voir page 31). Qu'ils soient ici également chaleureusement remerciés.





## Teddy Riner, indéfectible parrain

Parrain de l'Institut depuis 2012, Teddy Riner s'est encore une fois fait le porte-parole d'Imagine à travers une campagne de notoriété et d'appel à dons visant à sensibiliser aux maladies génétiques, promouvoir les actions de l'Institut, et appeler à la générosité pour lutter contre les maladies génétiques. Deux spots radio ainsi qu'une campagne d'affichage nationale diffusée dans les abribus, abribus électroniques, et dans la presse ont été réalisés avec lui. Teddy a également veillé tout au long du confinement et de la crise sanitaire à envoyer des messages d'encouragement aux équipes de l'Institut pour les soutenir et les assurer de son soutien sans faille, une grande source de joie et de motivation pour les médecins et chercheurs d'Imagine.

## Le comité Heroes, fortement engagé

Le 30 mars 2020 devait se tenir la quatrième édition du gala « Heroes for Imagine », une vente aux enchères extraordinaire d'œuvres d'art et de moments d'exception. Tout au long de l'année 2019 et jusqu'à la semaine précédant l'événement, le comité Heroes a travaillé d'arrache-pied pour mettre en place un événement à la hauteur de ses ambitions et de celles de l'Institut. Cette soirée de vente devait être animée par Gad Elmaleh, avec Christie's, grâce aux dons de collectionneurs, artistes, créateurs, galeristes, grandes maisons et personnalités. C'est avec une immense tristesse que nous avons dû reporter l'événement pour des raisons sanitaires. Le comité, porté depuis la première édition par Kamel Mennour, rejoint par Didier et Clémence Krzentowski, est resté mobilisé à nos côtés pour organiser l'événement dès que les conditions sanitaires le permettront.

La dernière édition, qui s'est tenue en 2018, a permis de récolter sept millions d'euros pour accélérer la recherche sur les maladies génétiques, et d'acquérir un séquenceur d'ADN à très haut débit, le NovaSeq, pour apporter des données plus fiables, de meilleure qualité, plus rapidement et à moindre coût.



## MERCI À NOS DONATEURS !

Imagine souhaite remercier du fond du cœur ses nombreux donateurs.

A titre privé, par une association, par une fondation ou une entreprise, vous décidez de soutenir les chercheurs, les médecins, les jeunes patients et leurs familles.

Que ce soit à travers un don en numéraire ou en nature, une cagnotte à l'occasion d'un événement sportif, d'un anniversaire ou d'un départ à la retraite...

Grâce à vous, Imagine mène la meilleure recherche médicale pour la médecine de demain, vers des traitements plus précis et plus personnalisés, pour que renaisse l'espoir auprès de milliers d'enfants et de familles. »

### GRANDS DONATEURS ET HEROES COMMITTEE :

- ALAÏA
- Anonymes
- Gonzague de Blignières
- Elsevier
- Groupe Galeries Lafayette
- Groupe Henner
- Marine et Bertrand Hainguerlot
- Michel Jalon
- Association KCNBT
- Galerie Kreo – Didier et Clémence Krzentowski
- La Boite Immo
- Sébastien et Armelle de Lafond
- LVMH
- Kamel Mennour
- Anne et Bruno Meniel
- Hélène de Prittwitz-Zaleski
- Phison SAS
- Jacques-Antoine Philippe et Marie Schweitzer
- Silver Autonomie
- Patrick Thomas

### CHAIRES ET PROGRAMMES DE RECHERCHE :

- AXA – Fonds pour la Recherche
- DIOR
- Entrepreneurs amis d'Imagine
- Fondation Bettencourt Schueller
- Fonds Derver (Fonds de dotation Banque Transatlantique)
- MSD Avenir

### MÉCÉNAT DE COMPÉTENCES :

- Christie's
- DGM Conseil
- Havas Group
- Marcadé Events

### MÉCÉNAT EN NATURE :

- Distrimedia - Action café
- Jura
- Tollens

# NOS FINANCES

## IL S'AGIT DU TREIZIÈME EXERCICE D'IMAGINE.

Il s'agit du treizième exercice d'Imagine. Madame LE LOROUX, notre commissaire aux comptes, vous donnera, à la suite de mon rapport, lecture de ses observations.

Après l'année charnière 2019 où la Fondation Imagine s'est vue prolongée par décision du Premier Ministre en tant qu'Institut hospitalo-universitaire (IHU) pour cinq ans, l'exercice 2020 avait pour objectif d'accélérer la dynamique de levée de ressources propres extérieures, publiques et privées, venant traduire le cap de maturité atteint par l'IHU et les ambitions de sa feuille de route stratégique 2019-2028.

La **crise sanitaire et économique sans précédent** traversée en 2020 a très fortement impacté cette dynamique, imposant à la Fondation une gestion de crise, dont elle a présenté les ressorts au Conseil d'administration lors de ses séances de 2020. Cette gestion de crise s'est doublée à la fois d'un **pilotage resserré** de l'ensemble des mesures de sa feuille de route ainsi que d'une **riposte** visant à s'investir d'emblée sur des projets de recherche liés au COVID-19, à repenser les modèles de levée de fonds et à maintenir un rythme de développement suffisant - malgré les contraintes - pour garantir la **solidité de l'institut en sortie de crise**.

Les impacts négatifs de la crise sanitaire et économique relèvent tant de la **suspension de recettes majeures issues de la générosité du public** que de **reports nécessaires de mesures** :

- Report de la réalisation du **gala de charité Heroes**,
- Ralentissement de la concrétisation des engagements des **grands donateurs**,
- Décalage des négociations en cours de **contrats industriels**, avec un effet rebond sur l'exercice 2021 (49 partenariats industriels contractualisés à la fin 2020),
- Ralentissement de la mise en œuvre des **financements fléchés acquis**,
- Décisions de **report en 2021 d'un certain nombre d'actions et de dépenses afférentes** (notamment appels d'offres *Imagine* 2ème édition Crosslab, accélérateur *Springboard*, Innogrant Bioentrepreneurs, Sciences humaines et sociales et maladies rares, études concernant les espaces à *Imagine*, marketing direct).
- **Surcoûts** relatifs à la mise en place des mesures de précautions sanitaires (équipements et protocoles) et de soutien aux jeunes chercheurs (prolongation de contrats),
- **Reports naturels des recrutements et retards dans la mise en œuvre des projets** (notamment ralentissement de l'exécution des projets lancés sur appel d'offres *Imagine* ainsi que suspension des déclinaisons concrètes des partenariats stratégiques d'ampleur initiés en 2019 avec Pasteur et l'EPFL).

Le **pilotage de l'exercice a été mesuré aux fins de ne pas grever trop sévèrement la dynamique de mise en œuvre de la feuille de route de l'IHU** en sauvegardant les priorités stratégiques établies lors de sa validation : priorité donnée au ressourcement scientifique appelant notamment au maintien du programme socle de l'IHU, au lancement de l'appel d'offres international « nouvelle équipe » et à la poursuite du programme *Springboard*, conditionné à des phases supplémentaires de Go/No Go permettant de piloter le risque.

Ce pilotage a été conduit dans un **contexte de solidité financière de l'Institut**, que traduisent tant ses fonds propres (dotation initiale de 12,9M€ intégralement reconstituée par les excédents des exercices budgétaires précédents, report à nouveau arrêté à 3M€ en clôture 2019) que sa trésorerie (20,9M€ au 30/12/20 hors capital placé en assurance vie pour 3,7M€). Cette solidité financière est confortée par la prolongation du label IHU se traduisant par un versement exceptionnel en 2020 de 10,4M€ au titre des échéances contractualisées avec l'ANR.

Le **conseil a validé cette stratégie** en appelant à jouer sur la dynamique de solidarité que les résultats des équipes de recherche de l'institut mobilisées sur la COVID 19 ne pouvaient que susciter tant de la part de ses fondateurs, qui ont exprimé leur soutien renouvelé à l'institut, que de ses donateurs, dont la fidélité s'est manifestée pendant la crise.

Ce même conseil a donné pour consignes à l'institut de ne pas freiner sa dynamique et, dans le même temps, d'anticiper et de faire preuve de prudence.

In fine, l'exercice 2020 traduit un **ralentissement mesuré de la dynamique de développement d'activité** de l'institut compte tenu du **rythme soutenu qu'a connu la poursuite des grands programmes transversaux** : DIM thérapie génique, RHU3 sur les ciliopathies, RHU4 sur les déficits immunitaires primaires. L'année 2020 a été marquée par des succès importants en la matière : confortation du RHU3 C'IL LICO dont le partenaire industriel, la start up MEDETIA, a réussi sa levée

de fonds en plein confinement, permettant de garantir la pérennité du projet ; consolidation du RHU 4 Atraction par signature de son accord de consortium avec l'ensemble des partenaires académiques et industriels avec versement de la première avance.

Malgré le confinement, les opérations nécessaires au lancement de la **plateforme d'analyse en cellule unique**, financée par la Région Ile de France et BPI France, ont pu être menées. L'obtention du **label INSTITUT CARNOT** vient par ailleurs reconnaître la valeur de la dynamique partenariale avec le monde socio-économique. Enfin, la crise n'a pas empêché les **grands donateurs** de se mobiliser aux côtés de l'institut, tant par la poursuite d'une cinétique très forte de levée de fonds afférente - même si inférieure à la cible initialement intégrée en budget prévisionnel 2020 - et la constitution du comité de campagne permettant de lancer une dynamique très solide pour l'exercice 2021 et les suivants.

L'ensemble de ces équilibres se traduisent par une **progression faciale de 1% du budget** en compte de résultat, qu'il convient de corriger des retraitements comptables appliqués sur les fonds dédiés du fait de la nouvelle réglementation. Ainsi, **les seules charges d'exploitation progressent de 15% en 2020, exclusivement du fait de l'augmentation des dépenses d'exécution des financements fléchés sur contrats hébergés** publics et privés, tirées par les versements aux partenaires des consortium DIM et RHU. Cette progression est très en deçà de la cible initiale mais in fine très marquée et tout juste légèrement moindre que celle de l'année précédente.

L'exercice 2020 a par ailleurs été marqué par la **réorganisation de la fonction administrative et financière** avec le recrutement d'une Directrice de la programmation et des finances, après une longue vacance du poste précédent de responsable financier, le recours à un service d'expertise comptable dans la réorganisation du service et le retraitement des comptes et le lancement du recrutement d'un contrôleur de gestion, prévu depuis plusieurs exercices.

Enfin, l'exercice 2020 est impacté par les **changements de méthodes comptables induits par le nouveau règlement comptable**, applicable au 1er janvier 2020, produisant des impacts significatifs notamment sur le reclassement des subventions d'investissement, l'enregistrement des conventions sur la base de leur montant pluriannuel et le traitement des ressources non consommées en fonds dédiés ou produits à recevoir.

Ces modifications de traitement ont notamment eu pour effet de majorer le résultat 2020, très significativement supérieur aux attentes de ce fait, et se clôturant en **excédent de 3M€**. Parallèlement, le report à nouveau à fin 2020 a été ponctionné de 2,8M€ de subventions d'investissement antérieurement traitées en compte de résultat et basculées en fonds propres au passif du bilan (impact neutre sur le total des fonds propres). Il a été ainsi proposé au Conseil d'administration d'affecter l'intégralité de l'excédent 2020 au report à nouveau, afin de reconstituer les réserves liquides à hauteur de ce qui était initialement prévu sur ce compte, à savoir un **report à nouveau porté à 3,1M€ après affectation du résultat 2020**.

Ces résultats permettent de confirmer que le pilotage des mesures tel qu'exposé au conseil d'administration courant 2020 a permis d'éviter un déficit au titre des activités courantes 2020 malgré la crise, et de **préserver ainsi l'intégralité des réserves constituées** au titre i) du report à nouveau ii) de la subvention PIA-IHU 2020-2024 à la fois en produits constatés d'avance et en subventions d'investissement passées iii) de la dotation initiale.

## 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 2020.

Il s'équilibre, à cette date, à la somme de **84 278 228 €** contre **35 821 909 €** en 2019. Cette augmentation faciale est liée à l'intégration au bilan des montants pluriannuels contractualisés au titre des subventions publiques et privées au sein des produits constatés d'avance (PCA) s'élevant par conséquent à **53 652 511 €** contre **2 769 637 €** au bilan 2019 qui ne comprenaient alors que les PCA sur contrats industriels pour les tranches dûment facturées.

Actif net	31/12/2020	31/12/2019	%
Actif immobilisé	10 449 697 €	7 338 006 €	42%
Actif circulant	73 828 531 €	28 483 903 €	159%
<b>Total</b>	<b>84 278 228 €</b>	<b>35 821 909 €</b>	<b>135%</b>

Passif net	31/12/2020	31/12/2019	%
Fonds associatifs	20 145 281 €	18 750 101 €	7%
Provisions pour R&C	1 047 196 €	992 290 €	6%
Fonds dédiés	2 368 660 €	6 848 652 €	-65%
Dettes	60 717 091 €	9 230 867 €	558%
<b>Total</b>	<b>84 717 091 €</b>	<b>35 821 909 €</b>	<b>135%</b>

Le montant brut des immobilisations s'élève à fin 2020 à 26,9M€ (contre 21,5M€ en 2019), dont 17,6M€ de matériel de laboratoire.

La valeur de l'actif immobilisé augmente en 2020 du fait de l'intégration en immobilisation financière du contrat d'assurance-vie détenu par la Fondation pour 3,7M€ et des immobilisations non financières de l'exercice.

### Immobilisations incorporelles et corporelles

La valeur nette des immobilisations corporelles (6,5M€) et des immobilisations incorporelles (36k€) diminue du fait d'un montant d'amortissements supérieurs aux acquisitions de l'année.

Les immobilisations incorporelles et corporelles de l'année s'élèvent à 2,06M€. Les principales acquisitions ont été liées au renfort des serveurs de stockage bioinformatique, au remplacement des serveurs d'infrastructure informatique, à l'acquisition de technologies innovantes au bénéfice des nouvelles plateformes d'analyse en cellule unique et d'électrophysiologie, au co-financement, au titre du DIM thérapie génique, d'équipements technologiques multi-équipes pour la détection de biomarqueurs et les protocoles de transfection liés au genome editing ainsi qu'au rachat de divers matériels de laboratoire de la start-up Medetia située sur site, au nouveau site web de l'institut et l'acquisition de portoirs pour la plateforme d'animalerie de la SFR dans le cadre de l'installation de l'antenne Faculté Necker.

Les principaux travaux ont concerné diverses opérations de maintenance du bâtiment et d'entretien de ses infrastructures.

### Immobilisations financières

En 2020, 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. Au regard du tour de levée de fonds intervenu en mars 2021 à hauteur de 35M€, et de la valeur nominale des actions acquises à ce titre, il a été décidé de ne pas opérer de dépréciation complémentaire à celles passées les années précédentes (soit 358k€ de dépréciation opérées les exercices précédents sur un montant total détenu de 506k€).

Les autres immobilisations financières sont constituées du placement assurance-vie détenu par la Fondation (3,7M€) et des titres détenus au sein de la Start-up Smart Immune (71k€).

### Créances

Le montant des créances sur les comptes clients s'élèvent à 6,14M€, en augmentation de 2,7M€, liée essentiellement aux factures à établir auprès des membres fondateurs pour leurs contributions au bâtiment ainsi qu'aux créances sur factures de l'APHP-Necker au titre du remboursement des frais d'exploitation de la part hospitalière du bâtiment des trois derniers exercices et dont la régularisation est en cours. Aucune de ces créances n'est considérée comme risquée.

Les autres créances sont valorisées à 46,48M€ en 2020. Elles sont constituées essentiellement des produits à recevoir sur l'ensemble des conventions publiques et privées pluriannuelles en cours d'exécution au titre des produits contractualisés et demeurant à verser sur les exercices futurs. Les subventions publiques à recevoir s'élèvent à 40,5M€ dont 16,5M€ au titre de la subvention PIA-IHU, 12,3M€ au titre des RHU3 et 4, 6,7M€ au titre du DIM Thérapie génique, 2,6M€ au titre des appels à projets génériques ANR remportés par les équipes *Imagine* et 1,5M€ de fonds européens. Les contributions privées à recevoir s'élèvent à 2,7M€ (projet Devodecode sur financement MSD Avenir notamment).

### Fonds propres

Les fonds propres de la Fondation sont constitués de sa dotation initiale, intégralement reconstituée à hauteur de 12,9M€ en clôture des comptes 2017, du report à nouveau des exercices précédents, s'élevant à 86,5k€, du résultat de l'exercice 2020 (+ 3,017M€) et des subventions d'investissement perçues par la Fondation (valeur nette de 4,14M€).

Les fonds propres totalisent ainsi 20,145M€ et comptabilisent en subvention d'investissement les financements du PIA dédiés aux équipements lors des exercices précédents par application du nouveau règlement comptable. Cette comptabilisation génère un jeu de bascule entre i) le report à nouveau ii) le résultat de l'exercice et iii) les subventions d'investissement.

Les fonds propres augmentent sensiblement en 2020 (+1,4M€) du fait de l'excédent exceptionnel d'exploitation 2020 liés aux retraitements comptables opérés pour ajuster les recettes fléchées au rythme d'avancement des projets sur les fonds dédiés (Carnot, DIOR et traitements des frais de fonctionnement et de ressourcement sur contrats hébergés) et des subventions à recevoir du DIM thérapie génique.

### Fonds dédiés

Conformément au nouveau règlement comptable 2018-06, 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 à 2,36M€ à fin 2020 contre 6,85M€ en 2019, leur diminution étant liée au changement de méthode comptable opéré en 2020 par bascule en produits constatés d'avance des subventions publiques et privées d'exploitation auparavant gérées en fonds dédiés (6,09M€ dont plus de la moitié au titre de la subvention PIA-IHU). A l'inverse, ils enregistrent à compter de 2020 les subventions d'investissement privées, auparavant traitées en fonds propres (0,7M€). La neutralisation de ces effets permet d'apprécier leur augmentation à hauteur de 0,9M€ traduisant à la fois le ralentissement du rythme de reprise des financements fléchés du fait de la crise et de l'obtention de nouveaux dons et mécénats fléchés par les équipes de l'institut.

### Dettes

Les dettes s'élèvent à 60,71M€ contre 9,23M€ en 2019. Cette augmentation est liée au retraitement des subventions pluriannuelles publiques et privées en produits constatés d'avance pour 53,7M€ dont 20,8M€ au titre de la subvention PIA-IHU et 14,4M€ au titre des subventions RHU3 et 4. Les dettes fiscales et sociales augmentent sensiblement (2,26M€ à la clôture) du fait d'une écriture provisoire liée à un remboursement de TVA sur subvention d'Etat CPER mis au profit de l'acquisition de matériels d'animalerie au bénéfice de l'Université de Paris en tant qu'entité hébergeant la Structure Fédératrice Necker ; cette opération de 422k€ sera débouclée sur l'exercice 2021 lors du transfert des immobilisations concernées. Les autres dettes sont constituées des avoirs à verser. Les PCA sur contrats industriels progressent légèrement en 2020, passant de 2,77M€ en 2019 à 2,95M€ en 2020.

## Le compte de résultat

Pour mémoire, le compte de résultat 2020 retrace l'ensemble des flux qui modifient positivement ou négativement la situation financière de *Imagine* en 2020, 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 : 27 011 907 €** (contre **26 692 829 € en 2019**, 22 984 543 en 2018, 18 349 515 en 2017, 16 801 238 en 2016 et 19 155 981 en 2015),
- **Charges : 23 995 112 €** (contre **26 570 383 € en 2019**, 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 **3 016 794 €** en 2020 contre 122k€ en 2019 et 970k€ en 2018.

	31/12/2020	31/12/2019	%	Evol°
<b>TOTAL PRODUITS</b>	27 011 907 €	26 692 829 €	1 %	319 078 €
<b>TOTAL CHARGES</b>	23 995 112 €	26 570 383 €	-10 %	- 2 575 271 €
<b>RÉSULTAT</b>	<b>3 016 795 €</b>	<b>122 446 €</b>	<b>2364 %</b>	<b>2 894 349 €</b>

### Produits 2020

Les produits d'*Imagine* sont stables en 2020 : passés de 10M€ en 2014 à 16,8M€ en 2016, puis 18,3M€ en 2017, ils ont atteint 22,98M€ en 2018, 26,69M€ en 2019 et s'élèvent à **27,01 millions en 2020**.

La stabilité des produits d'exploitation est à lire au regard :

- D'une très nette augmentation des subventions publiques tant au titre du PIA-IHU (versements de 10,441M€ de subvention PIA en 2020) que des autres subventions publiques (versements de 8,749M€ en 2020),
- Augmentation diminuée facialement de la bascule en produits constatés d'avance des fonds afférents non consommés au titre des sommes déjà versées (soit 4,5M€ sur le PIA-IHU et 5,6M€ au titre des autres subventions publiques)
- D'une légère diminution des reprises de fonds dédiés passant de 8,9M€ à 6,92M€
- D'un à-coup important sur la facturation des contrats industriels, partiellement compensée par la reprise des PCA constitués à l'ouverture,
- D'un maintien des dons et mécénats, certes en retrait au regard de la prévision mais dont la réalisation à un très fort niveau est gage de la dynamique de levée de fonds auprès des grands donateurs et des fondations enclenchée par la Fondation.

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

Les **produits d'exploitation** s'établissaient à 9M€ en 2014 à 14,8M€ en 2015, 18,9M€ en 2018 et 17,04M€ en 2019 ; ils s'inscrivent à hauteur de **25,35M€** en 2020 malgré la crise sanitaire et le report de la soirée de charité Heroes.

L'augmentation faciale des produits d'exploitation est tirée par l'application du nouveau règlement comptable qui remonte en leur sein l'utilisation des fonds dédiés qui figurait auparavant en bas de compte de résultat. Après neutralisation des 6,92M€ d'utilisation des fonds dédiés 2020 (contre 8,92M€ en 2019), les produits d'exploitation retraités s'établissent à **18 434 008 €**, en **augmentation de 8% par rapport à 2019**.

Cette **augmentation est celle des concours publics et subventions d'exploitation** qui s'élèvent à 11M€ en 2020 pour 9,3M€ en 2019 alors même que les nouveaux traitements comptables jouent en défaveur de ce poste de recettes en 2020 par bascule des grants privés en contributions financières (équivalent à 856k€ en 2019) et retrait des fonds non consommés sur l'exercice pour intégration aux produits constatés d'avance (représentant 4,8M€ en 2019).

Les **prestations vendues** correspondent aux **contrats industriels** (1,5M€), redevances d'hébergement industriel (0,35M€) et prestations de plateformes (0,46M€). **La crise a stoppé leur croissance** ininterrompue de ces cinq derniers exercices, passant de 1,2M€ en 2015 à 2,46M€ en 2017 puis 2,93M€ en 2019. Elles s'élèvent à 2,3M€ en 2020. Si les facturations de l'année sont plus faibles qu'escomptées, la dynamique des partenariats industriels (1,1M€ en 2016, 1,7M€ en 2017, 1,9M€ en 2018, 2M€ en 2019 et 0,99M€ en 2020) n'est pas compromise au regard des produits constatés d'avance à valoir sur 2020 pour 2,9M€ et de l'effet rebond sur 2021 des négociations reportées).

Les **dons** enregistrent **facialement une nette diminution** par rapport aux années précédentes en s'établissant à 2,1M€ en deçà des niveaux de 2019 (3,32M€) ou celui de 2017 (3,34M€). Leur baisse est néanmoins à relativiser du fait de la nouvelle affectation en contributions financières des financements provenant des associations, fondations et fonds de dotation (1 671k€ au total). Sont concernés notamment le financement du programme de formation par la Fondation Bettencourt-Schueller à hauteur de 478k€ inscrits en dons affectés en 2019 et figurant hors ressources liées à la générosité du public en 2020 pour un montant de 295k€ ou le don d'un fonds de dotation figurant en dons manuels non fléchés pour 300k€ en 2019 et en contributions financières pour 400k€ en 2020.

**A périmètre constant, les ressources liées aux dons, mécénats et contributions financières d'organismes à but non lucratif se maintiennent** du fait de la progression des dons de personnes privées (effet campagne grand donateurs et marketing direct), de l'exécution de la chaire Dior de médecine personnalisée (valant 2 tranches annuelles sur un même exercice) venant compenser la diminution des ressources versées par les fondations et associations en cette année de transition après la clôture des conventions préalables EDF et Fondation Bettencourt

Ce maintien est à mettre au regard de l'enregistrement en début d'exercice 2019 des dernières facturations au titre du gala Heroes 2018 dont la 4<sup>ème</sup> édition n'a pu se tenir en 2020 du fait de la crise sanitaire.

Les **contributions financières** viennent en 2020 regrouper les financements contractualisés des fondations et associations antérieurement positionnés en dons ou subventions et s'élevant à 1,7M€. Une fois retraitées à périmètre constant, elles s'avèrent en progression de 265k€ tirés par les grants privés.

Les **produits financiers** diminuent légèrement en 2020 dans un contexte de morosité générale des marchés monétaires (24k€ en 2020 contre 33k€ en 2019, 73k€ en 2018, 91k€ en 2017, 45k€ en 2016, 51k€ en 2015 et 71k€ 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 a amorcé en la matière une instruction approfondie en fin d'année 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 1,622M€ en 2020 contre 696k€ en 2019, correspondent aux quote-parts de subventions d'investissement préalablement comptabilisées au passif du bilan ; cette évolution est tirée par le retraitement pour 1,1M€ des parts de subvention du PIA et des autres subventions publiques qui, à l'exception des subventions d'investissement du DIM Thérapie génique, étaient préalablement traités en fonds dédiés.

## Charges 2020

Les charges de la Fondation diminuent en 2020 de 10% atteignant 23,99 millions en 2020 versus **26,57 millions** en 2019, 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 2020 est amoindri par le retraitement des fonds dédiés sur subventions et contributions financières.

La neutralisation de ces derniers fait apparaître une évolution de 12% des dépenses courantes en 2020.

Les **dépenses d'exploitation** atteignent 23,62M€ en 2020 contre 19,54M€ en 2019, 17,1M€ en 2018 contre 13,8M€ en 2017, 12,9 millions en 2016 et 10,4 millions en 2015.

L'évolution est à corriger des reports en fonds dédiés qui n'y figuraient pas auparavant (1,7M€ en 2020).

Elles traduisent la progression des dépenses de fonctionnement courant de l'Institut (+2,5 M€) en lien direct avec le développement des grants privés et des subventions publiques (DIM TG, DEVODECODE, RHU CIL'LICO et Atraction) 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 0,632 M€ entre 2019 et 2020 (+7% en moyenne, +28% sur les contrats hébergés, de fortes progressions par ailleurs concernant les plateformes en lien notamment avec l'inauguration de la plateforme Single Cell).

Les autres dépenses (services et consommables) diminuent de 2%, même si les dépenses sur les contrats hébergés subventions et contrats industriels sont en très nette progression. En revanche, les versements aux partenaires des consortia RHU et DIM augmentent de manière très significative pour la seconde année (2,6M€ en 2020 contre 1,3M€ en 2019).

Les amortissements sont toujours stables en 2020 (2,2 M€) comme en 2019.

Les **charges financières et exceptionnelles** représentent des opérations comptables et varient entre 2019 et 2020 de 134k€ en raison de la constatation de l'intégration d'un correctif sur les immobilisations de 2018.

Le **résultat** de l'exercice est excédentaire, de 3,017M€, et doit être analysé au regard des opérations de retraitements comptables effectués sur le bilan 2020 en lien avec la mise en œuvre du NPC 2018-06 et relatives i) à la reprise exceptionnelle de quote-part de subvention d'investissement au titre du PIA pour 1,05M€ ii) à l'ensemble des retraitements opérés sur les financements fléchés gérés en fonds dédiés ou produits constatés d'avance pour aligner la constatation de la recette au rythme d'avancement du projet, venant en 2020 constater des recettes exceptionnelles au titre de reprises sur les fonds antérieurs ou d'inscription de subventions à recevoir, pour 2M€..

## Compte annuel d'emploi des ressources

Pour la première année, nous vous proposons un compte de résultat par origine et par destination (CROD) et pour la huitième année consécutive, nous vous proposons un compte d'emploi annuel des ressources (CER) avec affectation des ressources collectées auprès du public par type d'emploi, destiné à permettre aux donateurs et mécènes d'*Imagine* de tracer la contribution des dons au projet scientifique. Ces nouveaux traitements comptables sont détaillés dans les annexes des comptes.

### - Le CROD

Les emplois totaux sont consacrés à 88% aux missions sociales, à 4% aux frais de recherche de fonds et à 8% consacrés à l'ensemble des frais de fonctionnement.

### Présentation des ressources

• **Les Ressources collectées auprès du public**, pour un total de **2 063 118** euros (versus **3 317 803** euros en 2019), sont composées de trois lignes :

- Les dons manuels, pour un total de **1 413 118** euros,

- Mécénat, pour un montant de **650 000** euros (mécénat Dior au titre des années 2019 et 2020),

La comparabilité de ces montants entre les deux années ne peut être effectuée puisque le NRC a permis de reclasser les fonds d'associations, de fondations et des fonds de dotation dans les contributions financières.

· Les **Produits non liés à la GP** sont de trois ordres :

- Les **Subventions et autres concours publics** se composent notamment des fonds IHU et autres subventions publiques ANR et Région Ile de France pour un montant de **12 547 918** euros,
- Les **Contributions financières** pour un montant total de **1 671 286** euros ; cette catégorie n'était pas présente précédemment dans les comptes d'*Imagine*. Elle regroupe désormais tous les fonds d'associations, de fonds de dotation et des fondations,
- Les **autres produits non liés à la générosité du public** pour un montant de **3 809 392** euros.

Le total des ressources de l'exercice inscrit au compte de résultat est donc de **20 091 714** euros auxquels s'ajoute le report des ressources affectées non utilisées sur les exercices précédents **6 920 193** euros soit un total général de **27 011 907** euros (versus 26 692 829 euros en 2019).

## Présentation des emplois

Les emplois présentent un montant total général de **23 995 1123**, le CROD relatant l'excédent dégagé sur l'exercice en cours et dont les deux tiers sont liés à l'impact favorable des retraitements comptables imposés par le NRC 2018-06 et à l'harmonisation du traitement des subventions d'exploitation, des subventions d'investissement et des contributions financières. Une partie de cet impact est corrélativement constatée sur le CER. Les emplois sont consacrés à 88% aux missions sociales (incluant la constitution de fonds dédiés) versus 87% en 2019, à 4% aux frais de recherche de fonds qui se décomposent en deux blocs (frais de recherche de fonds liés à la GP pour 3% et frais de recherche d'autres fonds (moins de 1%) et à 8% consacrés à l'ensemble des frais de fonctionnement.

- Missions sociales 19 401 403 €
- Constitution de fonds dédiés au titre des missions sociales 1 724 294 €
  - > Soit un total de 21 125 698 (88%) pour l'ensemble des missions sociales affectées sur l'année et à venir
- Frais d'appel à la générosité du public et à la recherche d'autres fonds 892 327 € (4%)
- Frais de fonctionnement 1 922 180 € (8%).

### - Le CER

Le CER ne fait plus figurer au titre des ressources liées à la générosité du public les contributions financières d'organismes privés à but privé non lucratif qui y figuraient auparavant. Les emplois totaux sont consacrés à 92% aux missions sociales (en incluant la constitution des fonds dédiés), à 3% aux frais de recherche de fonds et à 3% consacrés à l'ensemble des frais de fonctionnement, le solde correspondant à l'excédent généré exceptionnellement en 2020 (338k€ liés à la mise en œuvre du NRC correspondant à des charges constatées sur exercices antérieurs par reprise sur fonds dédiés).

Les dons collectés en 2020 sont de 2 063 118 euros et sont complétés d'une variation de fonds dédiés de 799 308 euros, correspondant à la reprise des dons collectés les années. En conséquence, les ressources collectées auprès du public et utilisées en 2020 totalisent 2 523 998 euros et sont réparties en :

- Missions sociales 1 505 694€ (60%)
- Constitution de fonds dédiés au titre des missions sociales 851 004 € (32%)
  - > Soit un total de (92%) pour l'ensemble des missions sociales affectées sur l'année et à venir
- Frais d'appel à la générosité du public 83 650 € (3%)
- Frais de fonctionnement 83 650 € (3%)
  - > Les frais d'appel et de fonctionnement sont calculés sur la base des missions sociales affectées sur l'année et non sur les fonds dédiés.

Madame Isabelle LE LOROIX, notre Commissaire aux Comptes, vous donnera lecture de ses rapports. Les comptes 2020 seront ensuite soumis à votre approbation.

Caroline YOUNG, Trésorier

## CONTACTS

**Laure Boquet**  
Déléguée générale

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

**Nathalie Borel**  
Responsable Relations donateurs  
01 42 75 46 61  
nathalie.borel@institutimagine.org

**Anne-Maud Fablet**  
Responsable legs et coordinatrice  
Campagne Grands donateurs  
01 42 75 46 18  
Anne-maud.fablet@institutimagine.org

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

**Marie de Bazelaire**  
Directrice communication  
01 42 75 46 04  
marie.de-bazelaire@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 2020.

**Conception** : Marie de Bazelaire, Justine Brossard et Céline Giustranti/Institut *Imagine*, Bruno Boudon.

**Réalisation** : Bruno Boudon. Marjorie Pasqualini.

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

**Rédaction** : Institut *Imagine*.

**Impression** : DB Print.

Suivez l'Institut *Imagine* sur notre site web  
**[www.institutimagine.org](http://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](mailto:contact@institutimagine.org) • [www.institutimagine.org](http://www.institutimagine.org)