

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2021

IMAGINE, GUÉRIR LES MALADIES GÉNÉTIQUES



imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



i:ma:gine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

ÉDITO

LE MOT DU DIRECTEUR



2021 : grand millésime pour *Imagine* ! Au défi d'une nouvelle année de contraintes liées à la pandémie, les équipes ont conduit leurs travaux de recherche avec passion, talent et enthousiasme, maintenant leurs publications à un très haut niveau, et déployant la meilleure science d'aujourd'hui, pour aller vers la meilleure médecine de demain au bénéfice des familles touchées par les maladies génétiques.

De formidables découvertes ont été faites, permettant de progresser dans la compréhension et le traitement de plusieurs maladies génétiques, mais aussi des formes sévères du Covid-19.

Parmi les faits marquants, citons une troisième réussite de rang à l'appel d'offres RHU (Recherche Hospitalo-Universitaire) pour le projet Coviféron qui nous positionne comme le seul acteur public-privé en France à piloter trois RHU. Mais aussi, un taux de succès de 50% aux appels d'offres ANR (double de la moyenne nationale), le développement d'essais cliniques innovants dont une première mondiale sur l'achondroplasie, trois nouveaux projets de start-ups sélectionnés par notre accélérateur Springboard, et un abondement Carnot record traduisant le dynamisme de nos partenariats industriels.

En ces temps de doutes et de rumeurs, scientifiques comme médicales, *Imagine* a aussi réaffirmé son ouverture sincère au monde en juin, à l'occasion du premier forum dédié aux associations de patients, pour dire ce que l'on sait ou ne sait pas, et faire ce que l'on dit.

Ces élans scientifiques et institutionnels vont de pair avec un formidable élan de générosité. Le 8 décembre 2021, nous avons lancé notre première Campagne Grands donateurs qui, avec déjà 12 des 40 millions d'euros de son ambitieux objectif, va nous

permettre de répondre aux grands défis qui nous attendent et vers lesquels notre feuille de route collective nous invite. Mes remerciements vont ici au couple merveilleux qui conduit cette Campagne vitale, Anne et Henri de Castries, et à tous les amis qu'ils ont su réunir autour d'eux. Et leur combat pour *Imagine* va encore plus loin : ils nous ouvrent au monde ! Je remercie aussi du fond du cœur nos autres soutiens, mécènes, notre parrain Teddy Riner, et notre Comité *Heroes*, prêt à se réengager avec nous pour un gala en 2022. La confiance de ces amis qui nous soutiennent et s'engagent à nos côtés nous honore et nous oblige.

Ensemble, adossés à nos fondateurs, nous formons le socle de la pérennité de notre modèle d'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU).

Créés en 2011 avec l'ambition d'intégrer une recherche biomédicale d'excellence à visée translationnelle, les IHU de France ont pour mission d'inventer les parcours de soins et de recherche de demain et leurs filières industrielles. Dix ans après, ce modèle qui envisage la recherche biomédicale non comme un surcoût mais comme un investissement pour l'avenir a su démontrer sa valeur. Son développement a été annoncé dans le plan Innovation Santé 2030 qui vise à faire de la France la première nation européenne et souveraine de ce domaine. Nous sommes fiers de nous inscrire dans cette stratégie nationale parmi les six IHU aujourd'hui fédérés en l'alliance IHU-France.

Mais, les excellences scientifiques et médicales, absolues conditions de notre pérennité, seraient bien isolées si elles ne se doublaient pas des autres valeurs fondatrices cultivées à *Imagine* : humilité et sincérité, générosité et ouverture.

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

ÉDITO

LE MOT DU PRÉSIDENT



Droits et devoirs des IHU

Il est des épreuves qui fortifient. L'Institut *Imagine* sort de la pandémie avec un sens du collectif et un esprit d'institut renforcés. De même que certains individus résistent mieux que d'autres aux assauts du virus, il est des collectivités mieux armées grâce à un

ADN commun, au sens aigu d'appartenir à une « communauté de destin », comme l'écrit Ernest Renan dans « Qu'est-ce qu'une nation ? ».

Le secret de l'ADN des IHU ne tient pas en quatre lettres mais en quatre maître-mots : « proximité, réactivité, flexibilité, loyauté ». Les trois premiers, nous les devons à notre statut de Fondation de Coopération Scientifique de droit privé, associant partenaires publics et privés. Cela n'a rien d'original : c'est ainsi que s'est fait le succès des grands campus dans les prestigieuses universités anglo-saxonnes. Le dernier de nos bons gènes, c'est la loyauté envers nos fondateurs institutionnels qui ont mis leur confiance en nous, l'Université Paris Cité, l'Inserm et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Loyauté et gratitude immense envers le Comité de

Campagne, son couple présidentiel et ses Grands donateurs qui ont fait leur la cause des enfants d'*Imagine*. Loyauté et gratitude envers tous les fondateurs essentiels à la vie de notre institution, que sont la Fondation des Hôpitaux, AFM-Téléthon et la Ville de Paris.

Car la confiance se mérite, s'entretient, se renouvelle.

Nos tutelles attendent de nous la démonstration de la validité de notre modèle économique à l'échéance du Plan d'Investissements d'Avenir. Elles attendent de nous une visibilité scientifique toujours plus forte, attestée par une attractivité accrue pour de grands leaders scientifiques internationaux, à la direction de l'Institut comme à la tête des équipes de recherche en renouvellement. Elles attendent de nous qu'*Imagine* joue pleinement son rôle d'information loyale et sincère sur le progrès de notre science et ce qu'on peut en attendre. Elles attendent enfin, et ce n'est pas la moindre de leurs attentes, un véritable partage du progrès.

Le progrès ne peut être l'apanage de quelques-uns. Le véritable progrès, c'est le partage du progrès.

Pr Arnold Munnich,
Président de la Fondation *Imagine*

LE MOT DES FONDATEURS



L'Institut Imagine est né il y a sept ans. Sept ans, l'âge de raison, et le moment de regarder vers un avenir que je vois grandiose. Nous avons déjà atteint un niveau singulier, exceptionnel et remarquable parce qu'il rassemble les trois

dimensions indispensables et intriquées pour comprendre les maladies génétiques et soulager ou, mieux encore, guérir : la clinique, la recherche et l'humanisme. Je félicite tous les acteurs d'Imagine. Ils se joignent à moi pour remercier toutes celles et ceux qui nous aident et nous aideront demain.

Pr Claude Griscelli
Président fondateur



Je vois l'Institut Imagine comme un arbre qui a réussi à allier ses différentes racines de recherche et de médecine pour le bénéfice des patients. J'ai la chance de voir grandir cet arbre et cet esprit très

rare fondé sur le partage de valeurs et d'une vision communes, des moyens technologiques, financiers et humains, et une dimension internationale et multiculturelle. L'avenir d'Imagine passe selon moi par sa capacité à se renouveler, à s'ouvrir et à être attractif pour les jeunes.

Pr Alain Fischer
Directeur fondateur

ÉDITO

LE MOT DE LA DÉLÉGUÉE GÉNÉRALE



Les maladies génétiques sont une question de santé publique de premier plan, par le nombre de personnes qu'elles touchent, mais aussi par les conséquences sur leur quotidien et leur projet de vie, au-delà des aspects thérapeutiques. Elles questionnent la place des patients dans la société, et dans les sphères familiales, sociales et professionnelles. En tant que lieu unique fédérateur d'expertises, d'engagements et d'innovation au service des patients atteints de maladies génétiques rares, l'Institut *Imagine* se doit d'élargir son champ de réflexions et d'actions, en s'ouvrant toujours davantage aux patients, à leurs associations, au grand public, et à ses partenaires académiques et socio-économiques.

Ensemble, nous avons une mission qui nous tient particulièrement à cœur : déployer une vision plus humaine de la génétique et de la génomique, pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles dans toutes ses dimensions, et tout mettre en œuvre pour qu'ils puissent mieux vivre avec la maladie.

Depuis trois ans, notre programme de travail dédié au rôle sociétal de l'Institut *Imagine* développe l'ouverture de l'Institut à la société et aux sciences humaines et sociales. Plusieurs programmes ont été lancés : en économie de la santé avec la Chaire Hospinnomics (AP-HP, PSE) dédiée au fardeau de l'errance diagnostique ; en design en santé avec l'EnsAD autour du handicap invisible, de la symbolisation de l'Institut et des méthodes de visualisation de la santé ; en matière d'insertion socio-professionnelle des jeunes atteints de maladies génétiques avec « La Suite » de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP.

Deux appels d'offres en sciences humaines et sociales – maladies rares ont été lancés pour des projets de recherche collaborative multidisciplinaires et pluriprofessionnels visant à améliorer la qualité de vie des patients, trois projets ont été déployés en 2021. Cette année, nous sommes fiers d'avoir pu mettre sur pieds le tout premier FAIR, Forum les Associations de patients *Imaginent la Recherche*. Il marque le début d'une ouverture plus importante et d'une meilleure intégration des associations de patients aux projets et à la stratégie de l'Institut *Imagine*.

L'ouverture de l'Institut s'adresse tout particulièrement à la jeunesse. Ses programmes de formation des médecins et chercheurs de demain ont été dynamisés en 2021, notamment dans le cadre de notre partenariat d'accueil de doctorants internationaux avec Pasteur « PPU@Imagine » (Pasteur Paris-University). L'accueil et la sensibilisation du grand public et des jeunes ont pu être renforcés grâce à un nouveau programme de bourses de diffusion scientifique porté par nos doctorants fêrus de transmission, nous permettant de rouvrir nos portes au public et de créer un programme d'accueil et d'insertion des stagiaires de troisième.

Ces projets visent à accompagner les familles, les aider à « vivre avec » la maladie quand la science et la médecine ne peuvent y répondre immédiatement. L'Institut *Imagine* est un lieu unique qui, par son modèle, permet de faire se rencontrer les expertises et disciplines, et de rendre ces rencontres fertiles, au bénéfice des patients.

Laure Boquet,
Déléguee Générale de l'Institut *Imagine*

SOMMAIRE



1

LE MOT
DU DIRECTEUR



2

LE MOT DU PRÉSIDENT
ET DES FONDATEURS



3

LE MOT DE LA
DÉLÉGUÉE GÉNÉRALE



16
>27

DÉCOUVRIR



28
>41

INNOVER
ET GUÉRIR



42
>53

S'OUVRI



54
>65

S'ENGAGER



66
>75

ILS FONT
L'INSTITUT



76
>80

BILAN SOCIAL



81
>88

RAPPORT FINANCIER



89

CONTACTS

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

LES DATES CLÉS DE L'INSTITUT *IMAGINE*

2007

Création de la Fondation *Imagine* par l'AP-HP, l'Inserm, l'Université Paris Cité, la Fondation des Hôpitaux, la Ville de Paris et l'AFM-Téléthon, avec pour président fondateur le Pr Claude Griscelli, et pour premier directeur le Pr Alain Fischer.

2009

Installation du Comité Scientifique International, présidé par le Pr Elizabeth Blackburn, Prix Nobel de Médecine 2009.

2014

Inauguration du bâtiment *Imagine*
Fusion des équipes historiques fondatrices en une unique UMR 1163 (Unité Mixte de Recherche).

2012

Teddy Riner devient parrain de l'Institut *Imagine*.
1ères équipes de recherche recrutées à l'international.

2011

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

2015

Premier gala de charité *Heroes for Imagine*, suivi par de nouvelles éditions en 2016 et 2018.
1ère promotion de PhD internationaux.

2016

Le Pr Stanislas Lyonnet devient Directeur de l'Institut *Imagine*, et le Pr Arnold Munnich devient Président de la Fondation *Imagine*.
Labellisation Tremplin Carnot.

2017

Lancement du projet RHU C'IL-LICO : « Médecine du futur pour les ciliopathies avec atteinte rénale ».

2019

Lancement du projet RHU ATRACtion : « Déficits immunitaires primaires avec auto-immunité ou auto-inflammation ».
Evaluation par le jury international des IHU et le SGPI et prolongation du label IHU jusqu'en 2024 sur décision du Premier Ministre.

2018

Succès de l'Institut à l'évaluation par l'HCERES (Haut Conseil de l'Evaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur) de ses laboratoires.

2020

Labellisation *Institut Carnot*.

2021

Imagine remporte un 3^e RHU avec le projet « Coviféron ».
Lancement de la Campagne Grands donateurs de l'Institut.

CHIFFRES CLÉS 2021

1 000

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

37

NATIONALITÉS

31%

DE DOCTORANTS, POST-DOCTORANTS
ET ÉTUDIANTS

6

PROGRAMMES INTÉGRÉS DE RECHERCHE
ET DE SOINS (ICARPS)

31

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES
AFFILIÉS

8

UNITÉS HOSPITALIÈRES AFFILIÉES

2

CENTRES D'INVESTIGATION CLINIQUE

PLUS DE

500

ÉTUDES CLINIQUES EN COURS
DANS LE PÉRIMÈTRE IHU

PLUS DE

30 000

CONSULTATIONS *IN SITU*

1031

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES
(PÉRIMÈTRE IHU)

24

ÉQUIPES DE RECHERCHE *IN SITU*

18

PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

4

LABORATOIRES ASSOCIÉS INSTALLÉS À
L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

52

FAMILLES DE BREVETS ET LOGICIELS ACTIFS

1,2 M€

PAR CONTRATS DE PARTENARIATS
INDUSTRIELS

PLUS DE

5,6 M€

COLLECTÉS
(DONS, GRANTS PRIVÉS ET MÉCÉNAT)

LES 6 MEMBRES FONDATEURS D'IMAGINE :



Inserm



NOTRE GOUVERNANCE

L'Institut *Imagine* est porté par une Fondation de Coopération Scientifique (FCS) créée en 2007 par six membres fondateurs. 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.

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, prolongée jusqu'en 2024. Une nouvelle évaluation aura lieu en 2023 pour une prolongation de ces Investissements.

Depuis 2020, *Imagine* est également labellisé Institut Carnot par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de l'Innovation et de la Recherche.



Nos membres fondateurs

L'Institut *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. En 2021, deux nouveaux membres ont rejoint le Conseil d'Administration : Aline Sylla-Walbaum, Directrice Générale de Christie's France et Philippe Wahl, Président-Directeur Général du Groupe La Poste.

Le Directeur de l'Institut s'appuie sur un Comité de Direction paritaire composé de chercheurs et de cliniciens représentants des différents programmes de recherche et de soins menés à *Imagine*. Celui-ci a été renouvelé en 2021, avec trois membres sortants et quatre nouveaux membres.

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.

En septembre 2021, l'Institut Imagine a lancé un appel à candidatures pour le recrutement de sa prochaine directrice ou son prochain directeur « elect », pour une nomination au 1^{er} janvier 2023, et une prise de poste à la direction de l'Institut le 1^{er} janvier 2025 pour un mandat de cinq ans.

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.

NOTRE CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

Composé d'éminents scientifiques de rang mondial, 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 leurs travaux. En 2021, il s'est réuni virtuellement à deux reprises, en mai et décembre.



Le mot d'Elizabeth Blackburn, présidente du Conseil Scientifique International de l'Institut Imagine en décembre 2021

« Le Conseil Scientifique International est fier de constater que le modèle créé à Imagine continue d'être très efficace dans sa combinaison pertinente de modèles cliniques et biologiques. Nous considérons l'Institut Imagine comme un trésor, peut-être unique, dans sa stratégie consistant à passer des maladies rares aux investigations biologiques et à un solide programme translationnel. Au cours de ses années d'existence, l'Institut a progressé fortement dans tous ces aspects »

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



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



Pr Iain Drummond
Laboratoire biologique MDI, Bar Harbor, USA



Pr Denis Duboule
Laboratoire de génomique du développement, Lausanne, Suisse



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



Pr Bernard Malissen
Directeur du Centre d'Immunophénomique Marseille-Luminy, France



Dr Anthony Monaco
Tufts University, Medford/Somerville, USA



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



Pr Antoine Triller
Institut de Biologie de l'Ecole Normale Supérieure Paris, France

UNE FEUILLE DE ROUTE SCIENTIFIQUE ET STRATÉGIQUE SUR DIX ANS

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, près de 50% des patients n'ont pas de diagnostic et plus de 85% d'entre eux ne bénéficient d'aucun traitement curatif spécifique.

Pour faire face à ce problème de santé publique, *Imagine* porte de fortes ambitions dans le cadre d'une feuille de route sur 10 ans « *Imagine 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). Ils le seront encore sans doute en 2023 pour une demande de prolongation des investissements IHU dans le cadre du Plan Santé Innovation 2030.

Une ambition : changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques

La force d'*Imagine* est de rassembler en un même lieu autour des patients 28 équipes de recherche, soit 24 laboratoires intégrés et 4 laboratoires associés, 18 plateformes technologiques, ainsi que 31 centres de référence maladies rares et 8 unités cliniques affiliés des hôpitaux Necker-Enfants malades, Cochin et HEGP-AP-HP. En rapprochant tous ces acteurs, l'Institut *Imagine* crée les conditions favorables pour aller plus loin et plus vite grâce à une approche unique « en boucle » : l'observation clinique des patients et la compréhension des causes et mécanismes des maladies accélèrent les possibilités de diagnostic et la découverte de nouveaux traitements.

Des objectifs sur dix ans

- Comblent le retard diagnostic des patients, en portant le taux de diagnostic à 80%
- Doubler les pistes et projets de recherche sur les mécanismes des maladies
- Doubler le nombre d'essais cliniques pour, à terme, donner accès à un essai clinique à 30% des patients et doubler les solutions thérapeutiques disponibles
- Dévoiler des mécanismes communs pour traiter des groupes de maladies
- Poursuivre l'enrichissement des exceptionnelles cohortes de l'Institut, points de départ de tout travail de recherche et des avancées de demain
- Poursuivre l'ouverture et le 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 les 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
- Créer un centre de modélisation des maladies génétiques par intelligence artificielle et jumeaux numériques qui combine données cliniques, génomiques, de recherche et de vie

De nombreuses actions, décrites dans ce projet, ont été menées en 2021 pour progresser dans l'atteinte de ces objectifs.



6 programmes intégrés de recherche et de soins

Les forces de l'Institut *Imagine* se focalisent sur six grands domaines prioritaires pour les prochaines années (voir page suivante). Chacune de ces lignes de force rassemble tous les talents dédiés, équipes de recherche, plateformes technologiques, laboratoires associés, centres de référence maladies rares et unités cliniques, les mettant à un niveau international d'expertise.

Immunologie-infectiologie : maladies du système immunitaire et prédispositions génétiques aux infections, qui touchent 1 enfant sur 5000 en France.

Maladies neurologiques et du neurodéveloppement : près de 2% des enfants sont concernés.

Hématologie : Maladies des cellules du sang, incluant la plus fréquente des maladies génétiques au monde, la drépanocytose.

Anomalies de développement et cardiologie : 2 à 3% des naissances sont concernées par une malformation congénitale ou une erreur innée du développement.

Néphrologie : Plus de 150 maladies rénales sont dues à une altération génétique.

Science des données : Faire parler les données cliniques et biologiques et explorer des domaines encore inconnus grâce au développement d'outils bioinformatiques et d'intelligence artificielle pour mettre en œuvre la médecine de demain.

6 DOMAINES PRIORITAIRES DE RECHERCHE ET DE SOINS

1 NÉPHROLOGIE

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Maladies rénales héréditaires ▶ **S. Saunier**

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte ▶ **L. Heidet**
- Microangiopathies thrombotiques ▶ **A. Servais**
- Syndrome néphrotique idiopathique ▶ **B. Knebelmann et O. Boyer**

SERVICES CLINIQUES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES AFFILIÉS

- Néphro-transplantation ▶ **D. Anglicheau**
- Néphrologie pédiatrique ▶ **R. Salomon**

2 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**
- Maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France ▶ **Isabelle Desguerre**

3 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 AFFILIÉS

- Immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques ▶ **P. Quartier dit Maire**
- Maladies infectieuses et tropicales ▶ **O. Lortholary**

4 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 AFFILIÉS

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

5 SCIENCE DES DONNÉES ET DÉCISIONS ASSISTÉES PAR ORDINATEUR

LABORATOIRES DE RECHERCHE

- Bioinformatique clinique ▶ **A. Rausell**

SERVICES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES AFFILIÉS

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

6 DÉVELOPPEMENT & CARDIOLOGIE

LABORATOIRES DE RECHERCHE

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

LABORATOIRES ASSOCIÉS

- Bases moléculaires des troubles endocriniens congénitaux et néonataux et nouvelles stratégies thérapeutiques ▶ **M. Polak**
- Imag2 Anatomie computationnelle pour la chirurgie mini-invasive guidée par imagerie des tumeurs et anomalies du développement ▶ **S. Sarnacki & I. Bloch (Télécom ParisTech)**

CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES

- Syndrome de Pierre Robin et troubles de la succion-déglutition congénitaux ▶ **V. Abadie**
- Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France ▶ **J. Amiel**
- Maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique ▶ **C. Bodemer**
- Malformations cardiaques congénitales complexes ▶ **D. Bonnet**
- Maladies osseuses constitutionnelles ▶ **V. Cormier-Daire**
- Malformations ORL rares ▶ **F. Denoyelle**
- Surdités génétiques ▶ **S. Marlin**
- Fentes et malformations faciales ▶ **A. Picard**
- Pathologies gynécologiques rares ▶ **M. Polak**
- Maladies ano-rectales et pelviennes rares ▶ **S. Sarnacki**
- Craniosténoses et malformations cranio-faciales ▶ **G. Paternoster**
- Malformations vertébrales et médullaires ▶ **S. James**
- Cardiomyopathies et troubles du rythme cardiaque héréditaire ▶ **A. Hagège**
- Cardiomyopathies des maladies neuromusculaires Nord/Est/Ile-de-France ▶ **K. Whabi**
- Maladies anorectales et pelviennes rares (MAREP) ▶ **C. Cretolle**

SOCLE CLINIQUE ET TECHNOLOGIQUE

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

- 1 centre d'investigation clinique de biothérapies ▶ **M. Cavazzana**
- 1 centre d'investigation clinique pluri thématique « Mère-Enfant » ▶ **JM. Tréluyer**

PLATEFORME DE SOUTIEN À LA RECHERCHE (IMAGINE)

- 1 équipe investigation
- 1 équipe promotion

18 PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES PORTÉES AVEC LA SFR NECKER US-24, L'INEM (INSTITUT NECKER-ENFANTS MALADES) ET LES MEMBRES FONDATEURS D'IMAGINE

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



FAITS MARQUANTS

Accélération et innovation

- **Extension du périmètre scientifique et clinique** de l'Institut *Imagine* : une équipe de recherche internationale recrutée, 6 nouveaux centres de référence maladies rares affiliés*, un nouveau service clinique affilié* portant l'ambition Fast4Kids, celle de faire parler les données génomiques, cliniques et cellulaires pour accélérer la recherche sur les maladies génétiques. (*situés dans les hôpitaux Necker-Enfants malades, Cochin et HEGP du GHU AP-HP, Centre Université Paris Cité).
- Taux de **succès aux appels d'offres ANR** de 50% contre 23% en moyenne nationale.
- Plus de **500 études cliniques** en cours.
- **3 projets de start-ups** sélectionnés par l'accélérateur Springboard.
- 3 projets sélectionnés en **Innogrants** par le Comité Carnot, avec un doublement de l'abondement Carnot.
- **1031 publications scientifiques**.
- Une **première mondiale de traitement** pour l'achondroplasie.
- Des **avancées majeures en recherche sur les maladies génétiques**, telles que l'identification d'une molécule thérapeutique pour l'Ataxie de Friedreich, l'identification de mutations du gène *ANKRD17* chez des patients présentant une déficience intellectuelle, le développement d'une méthode bioinformatique pour générer des cartes d'identité cellulaire, ou encore le développement de nouveaux vecteurs de thérapie génique pour lutter contre la drépanocytose.

Poursuite de la lutte contre la Covid-19

- Succès à l'appel d'offres de Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) – PIA pour le **projet Coviféron**, porté par le Pr Jean-Laurent Casanova et le Dr Laurent Abel.
- Découvertes majeures sur les **origines génétiques et auto-immunitaires des formes sévères de Covid-19**, expliquant plus de 20% des formes sévères et décès.
- Découvertes majeures d'une **signature immunologique du Covid-19 grave** et d'un profil moléculaire des myocardites pédiatriques liées au Sars-Cov-2.



International

- Recrutement d'une **nouvelle équipe de recherche** sur la génétique du neurodéveloppement, après un appel d'offres international.
- Dynamisation du **programme de formation** des doctorants internationaux PPU@Imagine : plus de 200 dossiers de candidatures, 3 lauréats recrutés en 2021, 4 pour la rentrée 2022.



Ouverture

- Lancement d'un **programme de diffusion scientifique** porté par des jeunes chercheuses.
- **1ère édition du forum FAIR** – Forum les Associations de patients *Imaginent* la Recherche.
- 3 ans du **programme Sciences Humaines et Sociales et rôle sociétal** de l'Institut *Imagine*, lancement d'un deuxième appel à projets.
- Lancement d'un **programme d'insertion socio-professionnelle** des jeunes atteints de maladie génétique.
- **Réouverture des portes au public** : journée des maladies rares, journée du patrimoine, fête de la science...

Développement

- Lancement de la **Campagne Grands donateurs** présidée par Anne et Henri de Castries. Objectif : 40 millions d'euros sur 5 ans. 12 millions ont déjà été levés..
- Nombreux **nouveaux projets de recherche** lancés ou soutenus grâce à nos donateurs.
- Mobilisation de **notre parrain Teddy Riner** : venue à l'Institut et soutien aux chercheurs, opération de notoriété et levée de fonds de fin d'année.

PRIX ET DISTINCTIONS



- **Pr Jean-Laurent Casanova, Directeur du laboratoire de Génétique humaine des maladies infectieuses**
Lauréat du Abarca Prize
- **Pr Marina Cavazzana, Directrice du centre d'investigation clinique CIC-BT et cheffe du service de biothérapies affilié (Hôpital Necker)**
Prix Fred Saunders Lectureship de la Société Canadienne de Thérapie Cellulaire et Génique
- **Pr Alain Hovnanian, Directeur du laboratoire des maladies génétiques cutanées**
Prix scientifique EURORDIS Black Pearl 2021
- **Thuy-Linh Le, Post-doctorante dans le laboratoire de génétique et embryologie des malformations**
Prix de la Chancellerie des universités de Paris – Prix solennel de thèse
- **Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut Imagine**
Nommé Officier de la Légion d'Honneur 2021
- **Dr Annarita Miccio, Directrice du laboratoire de Chromatine et régulation génique au cours du développement**
Prix du nouveau chercheur exceptionnel 2021 de la Société Américaine de Thérapie Génique et Cellulaire (ASCGT)
- **Isabelle Perrault, Chercheuse au sein du laboratoire de Génétique Ophtalmique**
Prix de l'œil (Prix Fondation de l'œil)
- **Pr Sabine Sarnacki, Directrice du laboratoire IMAG2, affilié à l'Institut Imagine**
Nommée Officier de la Légion d'Honneur 2021



DÉCOUVRIR

« Tous nos efforts et toutes nos forces sont tendus sur le fait que si une découverte survient, elle ne se perde pas en marche et puisse immédiatement être transmise au soin et à la recherche clinique. C'est cela Imagine : un accélérateur entre les questions des patients et la riposte thérapeutique, au travers d'une recherche d'excellence ».

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

Du patient à la pailleasse, et de la pailleasse vers le patient, médecins, chercheurs et ingénieurs de l'Institut *Imagine* œuvrent pour décrypter les mécanismes d'action des maladies génétiques dans le but d'améliorer le diagnostic et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. En 2021, l'actualité scientifique de nos laboratoires a été particulièrement riche. Tour d'horizon des résultats les plus marquants :

JANVIER :

EPILEPSIE : L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR IDENTIFIER LES PATIENTS SIMILAIRES

Grâce à Dr Warehouse, un entrepôt intelligent de données biomédicales développé par Nicolas Garcelon, directeur de la plateforme Data Science et réunissant les rapports cliniques de 820 000 patients, l'équipe de « Recherche translationnelle des maladies neurologiques » d'Edor Kabashi et du Pr Rima Nababout, a pu identifier deux patients partageant des caractéristiques communes très spécifiques avec la même mutation *de novo* du gène *KCNA2*, impliquée dans une forme rare d'épilepsie. Cette technologie devrait à terme faire progresser l'identification des patients atteints de maladies génétiques similaires et ainsi construire des cohortes homogènes. Un enjeu de taille pour la recherche clinique sur les maladies rares.

M. Hully et al., *Genet Med*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33500571/

FÉVRIER :

LES CILIOPATHIES RÉNALES

Le Dr Laurence Heidet dans l'équipe du laboratoire « Maladies rénales héréditaires », dirigé par le Dr Sophie Saunier, a montré que des mutations récessives dans les deux copies du gène *DNAJB11* provoquent le syndrome d'Ivemark II, conduisant à une hypertrophie des reins, une dilatation et une prolifération des cellules du canal pancréatique et des malformations au niveau du foie. En observant des tissus du rein de patients avec ces mutations, les membres de l'équipe ont pu montrer que les lésions observées étaient typiques de ciliopathies, un groupe de maladies affectant le cil primaire, une structure en forme d'antenne à la surface de la plupart de nos cellules. Les cils des cellules du tubule rénal en particulier

étaient anormalement allongés et déformés. Une découverte importante pour la mise en place de futures stratégies thérapeutiques.

P. Jordan et al., *Kidney Int.*, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129895/

DE LA MALADIE CÉLIAQUE AU LYMPHOME

La maladie cœliaque est une maladie intestinale auto-immune fréquente déclenchée par l'ingestion de gluten. La plupart des patients en guérissent grâce à un régime sans gluten strict. Cependant, une complication rare très sévère peut survenir : l'apparition de lymphome. Grâce à une analyse approfondie du profil génétique des cellules malignes, l'équipe du laboratoire « Immunité intestinale », dirigé par le Dr Nadine Cerf-Bensussan a mis en évidence des mutations gain de fonction dans les gènes *JAK1* et *STAT3*, impliqués dans le processus de survie et de prolifération induits par les facteurs inflammatoires présents dans l'intestin. Ceux-ci confèrent un avantage sélectif aux cellules malignes du lymphome qui, progressivement, remplacent et éliminent les cellules immunitaires de l'intestin. Ces résultats révèlent des cibles thérapeutiques potentielles et expliquent en partie comment l'inflammation chronique associée à l'auto-immunité peut conduire à la formation de lymphomes.

S. Cording et al., *Gut*, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33579790/

53 % !

C'est le taux de diagnostic obtenu dans un groupe de patients avec hypothyroïdie congénitale et dysmorphogénèse (anomalie de la fonction thyroïdienne) grâce au panel de gènes « Hypothyseq », mis en place à l'Institut *Imagine* par l'équipe du Pr Michel Polak, directeur du laboratoire associé « Bases moléculaires des troubles endocriniens congénitaux et néonataux ». En utilisant un séquençage ciblé de nouvelle génération, les chercheurs ont identifié des mutations probablement pathogènes, en particulier au niveau des gènes *TG*, *DUOXA2*, *DUOX2* et *NIS*.

A. Stoupa et al., *Front Endocrinol*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692749/



DANS LE CERVEAU DU NOURRISSON

La première année de vie est une période clé du développement du cerveau, caractérisée par des modifications structurelles et fonctionnelles spectaculaires. Pour mieux comprendre cette dynamique, l'équipe du Pr Nathalie Boddaert, directrice du laboratoire Image@Imagine, associé à l'Institut *Imagine*, a mesuré par IRM-ASL les modifications du débit sanguin cérébral au repos tout au long de la première année de vie de 52 nourrissons. Ces résultats mettent en évidence les étapes clés de la maturation fonctionnelle locale du cerveau et sont cohérents avec ce que l'on sait du développement cognitif du bébé. Ce travail sur le développement non pathologique du cerveau est primordial pour mieux comprendre les développements pathologiques observés dans plusieurs maladies neurodéveloppementales (maladie de Duchenne, troubles autistiques, syndrome de Prader-Willy etc.)

H. Lemaître et al., *Cereb Cortex*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33230520/

HISTOIRE NATURELLE DES DYSPLASIES ACROMÉLIQUES

Les dysplasies géophysique (GD) et acromicrique (AD) sont caractérisées par une petite taille, des extrémités courtes et une raideur articulaire progressive. Dans la GD, une atteinte cardiorespiratoire peut entraîner un décès précoce. Des mutations hétérozygotes dominantes dans les gènes *FBN1* et *LTBP3* sont responsables de ces deux maladies, tandis que des variantes récessives dans le gène *ADAMTSL2* sont responsables du GD uniquement. Dans une étude rétrospective incluant 22 patients atteints de ces deux pathologies rares, l'équipe du Pr Valérie Cormier-Daire a pu en dé-

terminer l'histoire naturelle et établir des corrélations génotype-phénotype, permettant ainsi la mise en place d'un suivi multidisciplinaire spécifique.

P. Marzin et al., *Genet Med*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082559/

MARS :

UN RÔLE-CLÉ DU GÈNE *WDR73*

Plusieurs études ont rapporté que des mutations du gène *WDR73* sont à l'origine du syndrome de Galloway-Mowat, un trouble rare caractérisé par des défauts neurologiques et une maladie rénale affectant le glomérule, structure filtrante du rein. Le Dr Géraldine Mollet dans l'équipe de Pr. Corinne Antignac, du laboratoire « Maladies rénales héréditaires » a mis en évidence des interactions entre la protéine codée par ce gène et deux sous-unités d'un complexe protéique appelé Integrator, jouant un rôle clé dans le métabolisme des petits ARNs et la régulation du processus de transcription. L'équipe a également montré que la suppression de *WDR73* entraîne une modification de l'expression de gènes codant les protéines régulatrices du cycle cellulaire. Ceci engendre des perturbations de voies cellulaires essentielles à la survie des cellules après la division cellulaire, en particulier des cellules rénales glomérulaires appelées « podocytes », ou encore des neurones. Ces voies constituent ainsi des cibles thérapeutiques intéressantes pour la prévention des maladies dégénératives.

F.C. Tilley et al., *Sci Rep*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686175/

UN NOUVEAU LIEN ENTRE DEUX MALADIES

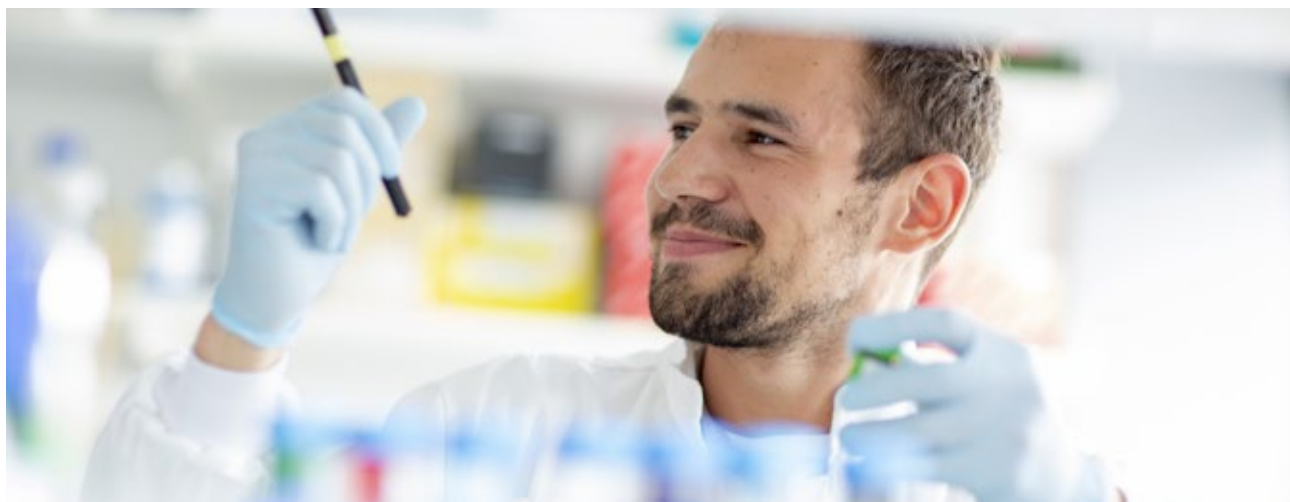
Le laboratoire « bases moléculaires des anomalies de l'homéostasie immunitaire », dirigé par les Dr Gaël Ménasché et Fernando Sepulveda, en collaboration avec le département de Neurologie de Montpellier, a établi un lien entre une maladie neurologique appelée CLIPPERS et une maladie immunogénétique entraînant une hyperinflammation du système immunitaire : la lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHF). Les chercheurs ont mis en évidence qu'un tiers des patients présentant un syndrome de type CLIPPERS ont des mutations dans un des gènes de la LHF impliqués dans l'activité cytotoxique des lymphocytes, une fonction essentielle au système immunitaire pour combattre une infection. Dans la mesure où des thérapies immunosuppressives plus ciblées ont récemment été développées dans le cadre de la LHF, il pourrait être intéressant d'évaluer leur efficacité dans le cadre du syndrome de CLIPPERS.

G. Taieb et al., *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33658321/

DÉVELOPPEMENT ANORMAL DU SYSTÈME NERVEUX INTESTINAL

La maladie de Hirschsprung (HSCR) est l'anomalie du développement du système nerveux intestinal la plus fréquente et entraîne une occlusion intestinale distale néonatale. L'équipe du laboratoire « Embryologie et génétique des malformations », dirigé par le Pr Jeanne Amiel, a identifié qu'une dérégulation des gènes *ERBB3* ou *ERBB2* peut être responsable d'une HSCR associée à un large spectre d'anomalies du développement et aussi d'une hypomobilité étendue à l'ensemble de l'intestin rendant difficile la prise en charge médicale et chirurgicale.

T.L. Le et al., *J Clin Invest*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497358/



AVRIL :

NEUROPATHIE OPTIQUE DE LEBER : LA FIN D'UNE ÉNIGME.

La neuropathie optique de Leber est une maladie dégénérative des fibres centrales du nerf optique. Les malades souffrent d'une baisse brutale et massive de l'acuité visuelle d'un œil qui se propage rapidement au second. Cette maladie est due à des mutations de l'ADN mitochondrial (transmis uniquement par les mères) dont l'intégrité est indispensable à la production d'énergie et donc à la survie des cellules. Depuis de nombreuses années, la communauté scientifique s'interroge sur l'existence de cas de neuropathies optiques de Leber typiques sans mutation détectable dans le génome mitochondrial. En 2016, le Laboratoire de Génétique Ophtalmologique (LGO), dirigé par le Dr Jean-Michel Rozet, rapportait l'identification de mutations dans le gène *NDUFS2* chez deux frères souffrant d'une authentique neuropathie optique de Leber. Pour la première fois, l'implication de l'ADN du noyau cellulaire était évoquée. Cette hypothèse a été confirmée de manière retentissante en 2021, avec la publication par une équipe de l'Université de Munich à laquelle est associée le LGO, de mutations du gène nucléaire *DNAJC30* à l'origine d'un grand nombre de cas non résolus ; et celle, par le LGO, de mutations d'un troisième gène nucléaire, *MCAT*, dans un cas similaire. Ces découvertes qui démontrent l'existence de neuropathies optiques de Leber nucléaires mettent un terme à une énigme ayant longtemps intrigué la communauté scientifique et révèlent, au demeurant une hétérogénéité génétique inattendue.

L. Stenton et al., *J Clin Invest*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33465056/

Gerber et al., *Genes*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918393/

ATAXIE DE FRIEDREICH : IDENTIFICATION D'UNE MOLÉCULE THÉRAPEUTIQUE

L'équipe du Dr Agnès Rötig, directrice du laboratoire « Génétique des maladies mitochondriales », a précisé comment le déficit d'une protéine mitochondriale – la frataxine – responsable de l'ataxie de Friedreich, modifie l'entrée, le transport et la sortie du fer dans la cellule. Les conséquences du déficit en frataxine sont nombreuses et pas toutes comprises mais l'accumulation de fer dans le cœur et le cerveau est très certainement délétère dans cette maladie neurogénétique. Ces travaux ont également permis d'identifier une molécule thérapeutique qui sera bientôt testée chez les patients atteints de cette maladie dans un essai de phase I-II.

F. Petit et al., *Blood*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529321/

ANKRD17 ET DÉFICIENCE INTELLECTUELLE

Des mutations de ce gène ont été identifiées chez des patients présentant une déficience intellectuelle affectant particulièrement le langage et parfois associée à une fente palatine (séparation au niveau du palais) et/ou une susceptibilité accrue aux infections. L'équipe du Pr Jeanne Amiel, directrice du laboratoire « Embryologie et génétique des malformations », a pu décrire ce trouble du développement neurologique à partir d'une cohorte de 34 individus issus de 32 familles différentes. Ces résultats permettent d'améliorer le diagnostic et le conseil génétique dans ces familles et l'espoir de thérapies innovantes ciblées.

M. Chopra et al., *Am J Hum Genet*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909992/



UNE IA POUR GÉNÉRER DES CARTES D'IDENTITÉ CELLULAIRE

Notre corps est constitué de milliards de cellules. Caractériser l'ensemble de ces cellules très hétérogènes est capital pour comprendre leur fonctionnement, identifier les mécanismes moléculaires des maladies génétiques et les traiter. Soutenu notamment par l'Agence Nationale de Recherche (ANR) dans le cadre du Programme Investissements d'Avenir, et par Christian Dior Couture, le laboratoire de Bioinformatique clinique, dirigé par le Dr Antonio Rausell, a développé une méthode informatique pour extraire de manière automatisée les signatures moléculaires à l'échelle de la cellule individuelle, et ainsi de générer une carte d'identité propre à chaque cellule au sein d'un échantillon. Ces cartes d'identité cellulaire servent à identifier des marqueurs cellulaires à des fins diagnostiques et pronostiques, ainsi qu'à proposer des traitements personnalisés.

A. Cortal et al., *Nat Biotechnol*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33927417/



MAI :



IPO8

C'est le nom du gène identifié par l'équipe du Dr Nadine Cerf-Bensusan, en collaboration avec des laboratoires de sept pays. Ce gène est responsable de dysplasies du tissu conjonctif, un groupe de pathologies touchant les vaisseaux, le squelette et la peau, et dont la complication la plus redoutable est la survenue d'anévrismes de l'aorte. Douze patients concernés par cette mutation présentaient une atteinte cardiovasculaire, une hyperlaxité articulaire, et une dérégulation du système immunitaire. Plusieurs d'entre eux présentaient aussi une inflammation intestinale. Tous avaient en commun une mutation du gène *IPO8* perturbant la voie de signalisation du TGF- β , essentielle au développement et à la fonction des cellules du tissu conjonctif et à la régulation du système immunitaire, expliquant ce tableau clinique. Cette découverte, concernant une maladie rare, pourrait contribuer à une meilleure compréhension de maladies vasculaires et immunitaires plus fréquentes.

A. Ziegler et al., *Am J Hum Genet*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34010604/



VIRUS EPSTEIN-BARR : ÉTAT DES LIEUX DES INFECTIONS ATYPIQUES

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) est une des infections virales les plus courantes chez l'homme (avec 90-95% de la population adulte infectée et porteuse asymptomatique du virus). À cet égard, les erreurs innées de l'immunité ou les immunodéficiences primaires prédisposant à des infections sévères à EBV constituent des exemples intéressants pour décrypter les composantes moléculaires et cellulaires impliquées dans le contrôle immunitaire des cellules infectées. Dans une revue de la littérature, le Dr Sylvain Latour, directeur du laboratoire « Activation lymphocytaire et susceptibilité au virus d'Epstein-Barr », s'est intéressé aux connaissances et concepts récents autour des infections dites « atypiques », lorsque l'EBV pénètre dans les cellules immunitaires T (tueuses) et NK (Natural Killer) au lieu des infections typiques des lymphocytes B.

B. Fournier & S. Latour, *Curr Opin Immunol*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989894/

UN COCKTAIL MOLÉCULAIRE PROMETTEUR

Des mutations des gènes *FGFR3* et *NPRB* conduisent respectivement à une achondroplasie (première cause de nanisme) et à une dysplasie acromésomélique de type Maroteaux. Précédemment, l'équipe du Dr Laurence Legeai-Mallet avait montré qu'une molécule dite agoniste de NPRB appelée BMN-111 – ou vosoritide – augmente la croissance osseuse chez des souris modèle. Dans une nouvelle étude *ex-vivo*, son équipe a montré que ce traitement combiné avec une autre molécule appelée LB-100 (inhibiteur de phosphatase) augmente la longueur des os, la surface du cartilage et la surface de la plaque de croissance proliférative, et cela davantage que la vo-

soritide seule. En parallèle, à l'occasion d'une collaboration avec le Dr Lincoln Potter, l'équipe a démontré qu'en croisant des souris NPRB résistantes à la déphosphorylation avec un modèle murin d'achondroplasie, le nanisme était corrigé. Deux résultats porteurs d'espoir.

L. C. Shuhaibar et al., *JCI Insight*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986191/

B. M. Wagner et al., *JCI Insight*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33784257/

UNE MIGRATION NEURONALE PERTURBÉE

La reeline est une protéine sécrétée par certains neurones et qui contrôle plusieurs étapes du développement du cortex cérébral, en particulier la migration neuronale, phénomène essentiel à la structuration des réseaux de neurones. Jusqu'à présent, seules des mutations récessives du gène codant la reeline (*RELN*) ont été associées à des malformations corticales chez l'homme et aucune n'a été caractérisée fonctionnellement. Or, le laboratoire « génétique et développement du cortex cérébral », dirigé par le Dr Alessandra Pierani, a identifié de nouveaux variants (de type faux-sens) du gène *RELN* chez des patients présentant un ensemble de troubles de la migration neuronale. Les chercheurs ont caractérisé les conséquences de ces mutations par des approches *in vitro* et *in vivo*, et ont montré que le comportement des protéines mutantes prédit la gravité des malformations corticales et fournit des informations précieuses sur la pathogenèse de ces troubles. C'est la première fois que la pathogénicité des mutations de *RELN* sont mises en évidence, montrant une forte corrélation génotype-phénotype.

M. Riva et al., *bioRxiv*, 2021, doi.org/10.1101/2021.05.25.445586

JUIN :

AU CŒUR DES CARDIOPATHIES

Les cardiopathies congénitales constituent l'anomalie congénitale la plus fréquente et la principale cause de décès au stade embryonnaire et au cours de la première année de vie. Celles-ci ont une origine génétique encore inconnue dans 80% des cas. Pour autant, les progrès de la génétique, de l'imagerie et des analyses omiques ont permis de découvrir de nouveaux mécanismes de formation et de malformation du cœur dans des modèles animaux. Dans une revue de la littérature, le Dr Sigolène Meilhac, directrice du laboratoire de « Morphogenèse du cœur », et le Dr Lucile Houyel, cardiopédiatre de l'Hôpital Necker-Enfants Malades, font la synthèse des dernières connaissances dans ce domaine, en mettant en regard les perspectives de recherche fondamentale et clinique.

L. Houyel & S. Meilhac, *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34061573/



OPTIMISER LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES SANGUINES

L'équipe du Dr d'Isabelle André, directrice du laboratoire de « lymphohématopoïèse humaine », a mis au point un nouveau procédé de culture cellulaire permettant de réduire significativement le temps de renouvellement des lymphocytes T à partir de cellules souches sanguines (ou hématopoïétiques). De quoi réduire le temps de vulnérabilité immunitaire chez les patients bénéficiant d'une greffe de moelle osseuse et ainsi éviter les complications infectieuses. Deux essais cliniques pilotés par l'AP-HP visant à tester cette approche ont été lancés : le premier auprès d'enfants atteints d'une immunodéficiência sévère d'origine héréditaire (les enfants bulle), le second auprès de patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde aigüe. Un troisième essai est prévu aux États-Unis. Il est piloté par la startup « Smart Immune », créée en 2017 au sein de l'Institut Imagine.

R. Devi. Moirangthem et al., *Cell Mol Immunol*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34117371/

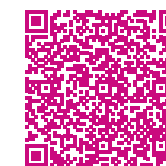


JUILLET :

UNE NOUVELLE ENCÉPHALOPATHIE

L'équipe du Dr Vincent Cantagrel, directeur du laboratoire « Génétique des troubles du neurodéveloppement », a mené un travail collaboratif portant sur l'étude génétique d'une cohorte de patients égyptiens avec une encéphalopathie touchant le cervelet et une atrophie cérébelleuse de cause inconnue. Ce travail lui a permis d'identifier une nouvelle cause moléculaire pour de nombreux patients, en particulier des défauts dans la synthèse de l'ancre GPI, une structure permettant d'accrocher les protéines à la membrane plasmique. Une partie de ce travail a permis de démontrer que ce défaut est à l'origine d'un nouveau groupe sanguin identifié en collaboration avec le groupe du Dr Slim Azouzi, à l'Institut National de la Transfusion Sanguine.

R. Duval et al., *Blood*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33763700/



SYNDROME DE L'HOMME-ARBRE

Une grande partie de la population est porteuse de papillomavirus humains (HPVs), et notamment de papillomavirus cutanés, qui provoquent en général des verrues ou des lésions locales et bénignes. Pourtant, de très rares patients dans le monde développent des formes sévères de ces maladies virales, dont le syndrome de « l'homme-arbre ». Cette maladie très handicapante se manifeste par une poussée anarchique de cornes cutanées pour lesquelles une chirurgie n'est pas efficace. Le Dr Vivien Béziat, qui dirige une équipe au sein du laboratoire de Génétique Humaine des Maladies Infectieuses, dirigé par le Pr Jean-Laurent Casanova et le Dr Laurent Abel, a mis en évidence pour la première fois une cause génétique de ce syndrome, dans le cadre d'une collaboration internationale.

V. Béziat et al. *Cell*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214472/

MUTISME POST-CHIRURGIE

Après une chirurgie pour une tumeur du cervelet (résection de médulloblastome), certains enfants se retrouvent provisoirement dans l'incapacité de parler. Ce syndrome de mutisme cérébelleux pédiatrique est encore mal compris. Dans ce contexte, l'équipe Image@Imagine, dirigée par le Pr Nathalie Boddaert, a montré que les enfants qui développent cette complication sont significativement plus susceptibles de présenter un signal IRM anormal (hyperintensités pondérées en T2) dans le noyau dentelé du cervelet et présentent une diminution significative du débit sanguin post-opératoire dans deux aires cérébrales motrices impliquées dans la parole.

J. Boisgontier et al., *J Cereb Blood Flow Metab*, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34259072/



AOÛT :

08



DE NOUVEAUX VECTEURS CONTRE LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose est une maladie du sang causée par une mutation du gène de la globine β , protéine constitutive de l'hémoglobine. Aujourd'hui, le seul traitement curatif est la greffe de moelle osseuse. En l'absence de donneur, une autre approche est la thérapie génique consistant à utiliser des vecteurs lentiviraux permettant d'acheminer un nouveau gène sain dans les cellules souches de patients. Toutefois, cette technologie est très coûteuse et varie beaucoup entre les patients. Dans ce contexte, l'équipe du Dr Annarita Miccio a développé des approches innovantes consistant à optimiser le niveau d'expression du gène sain dans le but de produire davantage d'hémoglobine thérapeutique tout en inactivant en parallèle le gène muté au moyen de la technologie de « ciseaux moléculaires » CRISPR-Cas9. Elle a pu tester plusieurs de ces nouveaux vecteurs *in vitro*. Résultat : à dose égale, ils montrent une meilleure efficacité que les vecteurs utilisés aujourd'hui en clinique. Des résultats fondamentaux et préliminaires prometteurs à confirmer *in vivo*.

S. Ramadier et al., *Molecular Therapy*, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34418541/



DES MUTATIONS COMPENSATRICES

Certaines mutations qui apparaissent spontanément au cours de la vie d'un individu peuvent contrecarrer les effets de maladies génétiques. Pour le Dr Patrick Revy, co-directeur du laboratoire « Dynamique du Génome et Système Immunitaire » à l'Institut Imagine, ces mutations somatiques dites compensatrices sont plus courantes qu'on ne le pense. Dans une étude publiée dans *Nature Communications*, son équipe a identifié ce type de mutations dans le cadre du syndrome de Shwachman-Diamond, une maladie génétique menant notamment à un déficit de certains globules blancs, et en a précisé les effets au niveau moléculaire.

S. Tan, L. Kermasson et al., *Nat Commun*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413298/

SEPTEMBRE :

09

CHIRURGIE : LES PROMESSES DE LA MODÉLISATION 3D

Le Pr Sabine Sarnacki et son équipe ont étudié l'impact de la chirurgie de tumeurs bénignes et malignes chez l'enfant par une technique mini-invasive et robot-assistée, dans une étude regroupant la plus grande cohorte de patients dans ce domaine. Résultat : la précision et la dextérité du geste apportées par le télémanipulateur (le robot contrôlé à distance par le chirurgien) ainsi que la vision 3D fournie par la caméra binoculaire haute définition embarquée sur le robot, ont permis d'élargir les indications de cette technologie. En outre, grâce à des outils développés dans le laboratoire IMAG2, associé à l'Institut Imagine, un nombre important des patients a pu bénéficier d'une modélisation 3D issue des examens d'imagerie classiques réalisés avant l'opération. Cette modélisation est générée de manière quasi automatique grâce à des techniques d'intelligence artificielle, permettent de mieux préparer la stratégie chirurgicale, mais aussi de mieux expliquer à l'enfant et sa famille la nature de l'intervention et ses enjeux. A terme, l'objectif du laboratoire est de mettre en place un guidage en temps réel pendant l'opération à la manière d'un « GPS » grâce à l'intégration de ces images dans la vision 3D de la console du robot chirurgical.

T. Blanc et al., *Ann Surg Oncol*, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34523002/

VERS UNE MÉDECINE DE PRÉCISION POUR LE SYNDROME DE NETHERTON

Le syndrome de Netherton (SN) est une maladie génétique cutanée rare due à des mutations perte de fonction du gène *SPINK5*. Les personnes atteintes présentent une profonde anomalie de la barrière cutanée, responsable de lésions cutanées inflammatoires et d'une desquamation superficielle. Selon la nature de ces lésions, on distingue deux formes cliniques de SN. En combinant plusieurs méthodes de profilage moléculaire (transcriptomique et protéomique) sur une cohorte de 13 patients, l'équipe du Pr Alain Hovnanian, directeur du laboratoire « Maladies génétiques cutanées », est parvenue à préciser les points communs et les différences fines entre ces deux formes. Elle a ainsi confirmé que les interleukines 17 et 36 (molécules inflammatoires) constituent les principales voies de signalisation moléculaire dans les deux sous-types, tandis que les réponses de la voie des interférons de type I et les réponses allergiques diffèrent. Ces résultats ont permis l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et ouvrent la voie vers une médecine de précision du syndrome de Netherton.

C. Barbieux et al., *J Allergy Clin Immunol*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34543653/

OCTOBRE :

10

COMPRENDRE LE SARCOME D'EWING

Le groupe du Dr Erika Brunet, du laboratoire « Dynamique du Génome et Système immunitaire », dirigé par les Dr Patrick Revy et Jean-Pierre de Villartay, a mis au point le tout premier modèle de cellules humaines reproduisant des aberrations génétiques appelées « translocations chromosomiques » à l'origine du sarcome d'Ewing, une tumeur osseuse maligne touchant en majorité les enfants et les adolescents. Ce modèle, développé au moyen de la technologie CRISPR/Cas9, a permis de préciser les caractéristiques phénotypiques, transcriptomiques et épigénétiques des tumeurs associées ainsi que les étapes successives de la formation tumorale *in vitro* et *in vivo*.

A. Sole et al., *Cancer Research*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34341072/



UN LIEN INSOUÇONNÉ

L'équipe du laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation dirigée par le Pr Yanick Crow, en collaboration avec des équipes de l'Hôpital Necker-Enfants-Malades (AP-HP), a identifié des mutations dans le gène *ATAD3A*, chez des patients atteints d'une affection rare de la peau – la sclérodermie – en plus d'une maladie neurologique. Ces mutations provoquent la libération d'ADN mitochondrial dans le cytoplasme, induisant l'accumulation d'interférons de type I dans le sang et des cellules de la peau appelées fibroblastes. L'équipe a ainsi mis en évidence un nouveau lien entre deux classes de maladies distinctes a priori : les maladies mitochondriales et les interféronopathies.

A. Lepelley et al., *J Exp Med*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387651/

11

NOVEMBRE :

GÉNÉTIQUE DES INFECTIONS VIRALES

L'exposition à un virus provoque des réponses très diverses d'un individu à l'autre. Dans une revue de la littérature publiée dans *Science*, le Dr Laurent Abel et le Pr Jean-Laurent Casanova, co-directeurs du laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, reviennent sur plus de vingt ans de recherche autour de leur hypothèse pionnière d'une origine génétique de cette variabilité interindividuelle.

J.L. Casanova & L. Abel, *Science*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34822298/

GREFFE : UN CANDIDAT PROMETTEUR

Depuis une dizaine d'années, une nouvelle classe de médicaments révolutionne le traitement contre le cancer : les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T). Il s'agit de celles de l'immunité (lymphocytes T) modifiées génétiquement de façon à détruire les cellules tumorales. Cette approche pourrait à terme s'étendre à un autre champ d'application : la greffe d'organes et les maladies auto-immunes. Pour cela les chercheurs développent des cellules CAR-T dites « régulatrices » (CAR-Treg). Un peu à la manière de chefs d'orchestres, celles-ci sont capables de contrôler sélectivement la réponse immunitaire de façon à éviter le rejet tout en préservant les réponses anti-infectieuses et antitumorales. Tout un champ de recherche consiste à trouver la meilleure « recette » pour les rendre plus stables. Or, l'équipe du Dr Julien Zuber, dans le laboratoire de lymphohématopoïèse humaine, dirigé par le Dr Isabelle André, a fait une avancée significative en identifiant un des principaux ingrédients de cette recette. En étudiant différents designs de récepteurs chimériques, les chercheurs ont démontré que le plus stable et le plus approprié pour de futures études cliniques est celui mettant en jeu le domaine CD28.

B. Lamarthée et al., *Nature Communications*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750385/

12

DÉCEMBRE :

MASTOCYTOSE ET CANCER

La mastocytose est une prolifération anormale de mastocytes (cellules du système immunitaire inné) dans les tissus. Cette maladie est généralement cutanée mais des formes systémiques existent dont une catégorie de formes agressives incluant la leucémie à mastocytes et le sarcome mastocytaire. Dans 85% des cas, une mutation est détectée dans le gène *KIT* des mastocytes pathologiques. Mais cette mutation n'explique pas à elle seule la prolifération anormale des cellules, suggérant l'implication d'autres voies (gènes). En analysant des cas extrêmement rares d'enfants atteints à la fois d'une mastocytose agressive et d'un syndrome de Greig, maladie polymalformative caractérisée par un grand périmètre crânien et la présence de 6 doigts, l'équipe du Dr Leila Maouche-Chrétien, du laboratoire des maladies hématologiques, dirigé par le Pr Olivier Hermine, a démontré l'implication de la voie « Hedgehog » dans la survenue de la mastocytose chez ces enfants. En particulier, les chercheurs, dont la dermatologue Laura Polivka, ont démontré que la mutation dans le gène *GLI3* responsable du syndrome polymalformatif, coopère avec la mutation de *ckIT*, pour induire la prolifération anormale des mastocytes. En utilisant un modèle murin de mastocytose agressive, les chercheurs ont montré l'efficacité d'un traitement qui bloque la prolifération des mastocytes pathologiques et améliore la survie des animaux. Cette stratégie thérapeutique prometteuse pourrait, à terme, bénéficier à un plus grand nombre de patients atteints de mastocytoses agressives.

L. Polivka et al., *Blood*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424959/



POURSUITE DE LA LUTTE CONTRE LA COVID-19

Pour la deuxième année consécutive, la pandémie de Covid-19 a mobilisé les chercheurs de l'Institut *Imagine* qui ont fait preuve d'une grande agilité pour mettre à profit leurs connaissances et savoir-faire scientifiques afin de mieux comprendre la maladie dans ses aspects génétiques, immunologiques et immunitaires. Le point sur les avancées de l'année 2021.

DÉCOUVERTE D'UNE SIGNATURE MOLÉCULAIRE DES MYOCARDITES PÉDIATRIQUES

Certains enfants infectés par le SARS-Cov-2 développent des inflammations sévères quatre à six semaines après leur infection, avec des symptômes variés : fièvre, douleurs gastriques, éruptions cutanées... Dans environ 70% des cas, ce syndrome inflammatoire dit « multisystémique » s'étend au myocarde, muscle assurant les contractions cardiaques. Comment l'expliquer ? Dans une étude parue dans *MED*, les équipes des Dr Mickaël Ménager et Frédéric Rieux-Laucat, respectivement directeurs des laboratoires « Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques dans les maladies » et « Immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques » à l'Institut *Imagine*, en collaboration avec des médecins de l'AP-HP et des chercheurs de l'Institut Pasteur, ont analysé le sang d'une cohorte de 56 patients jeunes ayant été hospitalisés à l'Hôpital Necker Enfants-Malades AP-HP. Ils ont identifié l'expression anormale de plusieurs gènes associés à la survenue de formes sévères de myocardites post Covid. Cette signature moléculaire pourrait, à terme, permettre d'identifier les enfants à risque de développer cette inflammation cardiaque rare.

C. de Cevins et al., *Med*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34414385/

UNE EXPLICATION POUR PLUS DE 20% DES FORMES GRAVES DE LA COVID-19

Les conséquences d'une infection au Sars-Cov-2 sont éminemment variables d'une personne à l'autre. Si la plupart des individus infectés sont peu symptomatiques ou asymptomatiques, certains développent des formes sévères voire critiques, avec des pneumopathies nécessitant un séjour en réanimation. Comment expliquer ces disparités ? Deux études publiées dans la revue *Science Immunology* [1] [2] par les équipes du laboratoire de génétique humaine des maladies infectieuses, dirigé par le Pr Jean Laurent Casanova et le Dr Laurent Abel, apportent un éclairage majeur à cette question. Elles mettent en évidence des anomalies génétiques et immunologiques qui expliquent globalement près de 25% des formes sévères de Covid-19. Toutes ces anomalies entravent l'immunité contrôlée par l'interféron de type 1, première barrière immunologique contre les infections virales.

T. Asano et al, *Science Immunology*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413140/

P. Bastard et al., *Science Immunology*, 2021, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34413139/



INNOVER ET GUÉRIR

« L'Institut Imagine fédère toutes les forces sous un même toit, dans une unité de lieu et de temps, autour des enfants malades et leurs familles en quête de réponses et de traitements. C'est l'union des expertises scientifiques, cliniques, médicales et d'innovation, la rencontre d'une science d'excellence et d'une médecine pédiatrique et adulte, humaine et innovante au profit des patients ».

Pr Olivier Hermine, directeur de laboratoire, chef de service, et responsable du programme WP4 « Développer des thérapies innovantes », Institut *Imagine* – Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP

A l'Institut *Imagine*, tout part du patient pour lui revenir. Conçu comme un modèle unique, rassemblant médecins et chercheurs autour des patients dans une boucle vertueuse, l'Institut *Imagine* fédère vingt-huit équipes de recherche, dix-huit plateformes technologiques de pointe, ainsi que trente-et-un centres de référence maladies rares, huit unités cliniques et deux centres d'investigation clinique affiliés des hôpitaux Necker-Enfants malades, Cochin et HEGP-AP-HP. Médecins, chercheurs, ingénieurs et techniciens travaillent ainsi main dans la main pour approfondir les connaissances sur les maladies génétiques, améliorer leur prise en charge, et mettre au point des nouvelles solutions thérapeutiques. En 2021, les avancées ont été nombreuses. Elles ne pourraient pas être déployées sans ce continuum recherche-soins et sans coopération avec des partenaires académiques, mais aussi industriels, start-ups et biotechs.

LA RECHERCHE CLINIQUE, DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE AU TRAITEMENT

Grâce à son approche en boucle, l'Institut *Imagine* crée les conditions favorables pour aller plus loin et plus vite : l'observation clinique et la recherche permettent de mieux comprendre les causes et mécanismes des maladies, de poser des diagnostics

et d'envisager de futurs traitements. La recherche clinique rend ensuite possible le déploiement de ces innovations scientifiques et de ces nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques, améliorant la prise en charge des patients.

« La génétique ne peut pas se passer de la clinique. Plus il y a de génétique, plus une clinique de qualité est nécessaire, et non l'inverse. L'Institut *Imagine* a été conçu pour accélérer ce passage entre la clinique et la recherche et vice-versa »

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

LES CHIFFRES DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN 2021

- Plus de **500** études cliniques en cours ;
- Les moyens d'accélération déployés par *Imagine* ont permis d'accompagner **90** projets à promotion institutionnelle ou industrielle et d'inclure plus de **250** patients en 2021
- Parmi les **90** études accompagnées par l'équipe de recherche clinique de l'Institut :
15 d'entre elles sont des études n'impliquant pas la personne humaine (dites hors Loi Jardé)
72 sont des recherches impliquant la personne humaine (RIPH1 à RIPH3)
 dont **44** études interventionnelles (RIPH1 et RIPH2) et **28** études non interventionnelles (RIPH3)*.

*Dans le cadre des études impliquant la personne humaine (RIPH), il existe deux catégories : les études interventionnelles et non interventionnelles. Une étude interventionnelle implique une intervention non dénuée de risque sur les personnes, qui n'est pas justifiée par la prise en charge habituelle. Elle peut comporter des risques de degrés variés (allant d'un prélèvement sanguin à un acte chirurgical). Une étude est non interventionnelle (RIPH3) lorsqu'elle ne modifie pas la prise en charge du patient et ne comporte pas de risque. Une étude n'impliquant pas la personne humaine (hors Loi Jardé) est une étude portant sur des données existantes pour une finalité autre que le soin et/ou avec des éléments biologiques existants.

PROMOUVOIR LES ESSAIS CLINIQUES

Une fois que les laboratoires ont réuni toutes les preuves de concept et les études précliniques nécessaires sur de potentiels traitements ou méthodes diagnostiques, il s'agit ensuite de procéder au développement clinique. La recherche clinique correspond aux études scientifiques réalisées sur la personne humaine, en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales. Il s'agit de recherches qui impliquent le suivi de patients ou de volontaires sains.

Pour en accélérer la mise en œuvre, l'Institut déploie des forces d'aide à la promotion et à l'investigation. L'équipe est composée de chefs de projets en charge de la mise en place des essais, de Coordinateurs de Recherche Clinique (CRC) et Techniciens d'Etudes Cliniques (TEC) intégrés aux équipes des Centres de Référence Maladies Rares (CRMR), et d'Infirmiers Mobiles de Recherche Clinique (IMRC). Ils contribuent au développement des activités de recherche clinique, à l'inclusion des patients et à la diffusion des meilleures pratiques, et développent des parcours de soin personnalisés avec les CRMR.

L'équipe de recherche clinique intervient en support des centres de référence maladies rares et des services cliniques constitutifs du périmètre clinique de l'Institut *Imagine*. En 2021, l'Institut *Imagine* a aidé les chercheurs et cliniciens de ses membres fondateurs, l'AP-HP, l'Inserm et Université Paris Cité, tout au long de ce parcours. Ainsi, 15 centres de références maladies rares sur les trente-et-un

affiliés à l'Institut *Imagine* ont bénéficié de ce dispositif.

Au total, en 2021, les moyens d'accélération déployés par l'Institut ont permis d'accompagner 90 projets à promotion institutionnelle ou industrielle et d'inclure plus de 250 patients. Parmi ces projets, citons par exemple le projet ATRACTion, qui vise à développer des outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques pour des patients atteints d'auto-immunité et d'inflammation. Les inclusions de ce projet à promotion Inserm ont commencé en décembre 2021, en s'appuyant sur les moyens d'investigation clinique déployés par l'Institut *Imagine*.

LES DOMAINES PRINCIPAUX D'ÉTUDES CLINIQUES EN 2021

- Déficiences intellectuelles, avec notamment le projet national DEFIDIAG, dont *Imagine* est l'un des principaux acteurs
- Maladies métaboliques
- Maladies rares de la peau
- Maladies rénales
- Désordres du développement
- Hématologie

En 2020, l'Institut *Imagine* a lancé conjointement avec l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, un appel à projets reposant sur la mise en commun, au bénéfice des centres de référence maladies rares du campus Necker, de financements de donateurs. Avec pour critère d'éligibilité l'association au projet

d'équipes soignantes et d'associations de patients, cet appel avait pour objectif d'encourager le développement de projets collaboratifs et interdisciplinaires dans le champ de la recherche clinique appliquée aux maladies rares. En 2021, le jury s'est rassemblé et a sélectionné deux projets.



UN PREMIER ENFANT ACHONDROPLASE BÉNÉFICIE D'UN TRAITEMENT INÉDIT

Le 30 mars 2021, un premier enfant français atteint d'achondroplasie, la forme la plus courante de nanisme, a reçu *l'infigratinib*, un traitement expérimental découvert à l'Institut *Imagine* et en développement par QED Therapeutics, à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, dans le cadre d'un essai clinique international.

Dès 1994, le Dr **Laurence Legeai-Mallet** a co-découvert le gène responsable de la maladie, le gène *FGFR3*. Depuis, la chercheuse, directrice de laboratoire à l'Institut *Imagine*, et son équipe, ont élaboré des modèles d'étude pertinents permettant de caractériser les voies physiopathologiques, de tester différents candidats médicaments, et de breveter l'utilisation de *l'infigratinib* pour l'achondroplasie.

Intéressé par ces résultats, l'investisseur BridgeBio a alors acquis les droits sur le brevet et créé la société QED Therapeutics, dédiée à ce développement, qui a débuté le premier essai clinique international. La première administration de *l'infigratinib* a été effectuée en juillet 2020 à Melbourne en Australie. En mars 2021, l'essai a démarré en France à l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP. Il est coordonné par des équipes de l'Hôpital et de l'Institut *Imagine*, et notamment le Dr Kim-Hanh Le Quan Sang, le Dr Geneviève Baujat et le Pr Valérie Cormier-Daire.

« Avec ce traitement, nous espérons pouvoir corriger les défauts de cette mutation génique unique, c'est-à-dire corriger partiellement l'élongation des os longs et les défauts qui existent dans le cartilage de croissance », explique Laurence Legeai-Mallet.



LES CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES (CRMR) AU CŒUR DE LA PRISE EN CHARGE

Face à une maladie génétique, l'expertise des médecins ayant déjà été confrontés à une telle pathologie, souvent rare, est cruciale. Les Centres de Référence et filières Maladies Rares ont été conçus à cette fin : organiser et structurer des filières de soins. 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, intégrant des compétences paramédicales, psychologiques, médico-sociales, éducatives et sociales.

En 2021, 29 Centres de Références Maladies Rares de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP sont affiliés à l'Institut *Imagine*. Et depuis 2021, deux CRMR « hors-murs », des hôpitaux AP-HP Cochin et HEGP, ont rejoint *Imagine*.

6 NOUVEAUX CRMR OFFICIELLEMENT AFFILIÉS À L'INSTITUT *IMAGINE* EN JANVIER 2021

- Cardiomyopathies et troubles du rythme cardiaque héréditaires, HEGP – Albert Hagège
- Cardiomyopathies des maladies neuromusculaires, Cochin – Karim Wahbi
- Maladies cardiaques héréditaires Nord/Est/IDF – Damien Bonnet
- Microangiopathie thrombotique – Aude Servais
- Syndrome néphrotique idiopathique – Bertrand Knebelmann et Olivia Boyer
- Maladies neuromusculaires Nord/Est/IDF – Isabelle Desguerre



LES CENTRES DE RÉFÉRENCES MALADIES RARES, ACCÉLÉRATEURS DE RECHERCHE ET DE SOINS

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



► **S. James**
Malformations vertébrales et médullaires



► **G. Paternoster**
Craniosténoses et malformations cranio-faciales



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



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



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



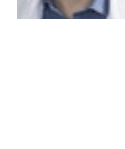
► **S. Marlin**
Surdités génétiques



► **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)



► **M. Cavazzana**
Biothérapies (CIC-BT)



► **JM. Tréluyer**
Pôle pluri-thématique Mère-Enfant (CIC)

8 SERVICES CLINIQUES AFFILIÉS



► **P. Quartier dit Maire**
Immunologie, hématologie et rhumatologie pédiatrique



► **O. Hermine**
Hématologie adulte



► **M. Cavazzana**
Thérapies innovantes



► Fédération de Génétique



► **D. Anglicheau**
Transplantation rénale adulte



► **A. Burgun**
Informatique médicale



► **R. Salomon**
Néphrologie pédiatrique



► **O. Lortholary**
Maladies infectieuses et tropicales

DE LA DÉCOUVERTE À L'INNOVATION : LA VALORISATION DE LA RECHERCHE

L'Institut *Imagine*, avec l'appui de son Département Innovation et Valorisation, aujourd'hui dirigé par Hélène Chautard, 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.

En 2021, l'Institut *Imagine* a multiplié les partenariats avec l'industrie, coordonné des grands projets de recherche structurants associant académiques et sociétés privées, et accompagné la création de start-up.

LES CHIFFRES DE LA VALORISATION EN 2021

- **15** brevets déposés au sein de l'Institut *Imagine*. Son portefeuille de brevets couvre un spectre d'applications très large avec **52** familles de brevets actifs
- **2** licences d'exploitation signées
- **23** nouveaux accords de partenariats R&D signés
- **1,2** millions d'euros de recettes générés par les contrats industriels signés en 2021 réinvestis dans les activités de recherche et de soins
- **3** nouveaux projets intégrés dans le Springboard, le premier accélérateur financier et d'expertise pour la création de start-up dédié aux maladies génétiques, portant le nombre total de projets accompagnés à 6. Ces projets portent sur le développement de dérivés de la sérotonine dans la drépanocytose, le repositionnement de molécules pour la gestion de la douleur, et le développement d'une thérapie génique pour traiter la leucinoïse. Depuis 2012, 9 start-up ont vu le jour à l'Institut, dont 6 issues des travaux de recherche d'*Imagine* et 3 propulsées dans le cadre du programme Bioentrepreneurs
- Plus de **140** solutions thérapeutiques et diagnostiques directement issues des travaux de l'Institut

UNE ACTIVITÉ DE RECHERCHE PARTENARIALE AVEC L'INDUSTRIE CROISSANTE

En 2021, la Fondation *Imagine* a pu générer une dynamique partenariale forte avec l'industrie pharmaceutique ou des sociétés et start-up innovantes en santé. Depuis sa création, l'activité de recherche partenariale de l'Institut *Imagine* a été multipliée par deux. Cette croissance s'est illustrée en 2021 par de nombreux partenariats industriels.



LES DOMAINES PHARES DE CES PARTENARIATS EN 2021 SONT :

- Les **thérapies innovantes**, géniques et cellulaires, concernant notamment les maladies du sang, les déficits immunitaires et les maladies métaboliques
- Les **thérapies moléculaires** ciblées de lymphomes et syndromes lymphoprolifératifs
- Le traitement des maladies osseuses constitutionnelles par **petites molécules**
- Le **screening et repositionnement de molécules**, concernant notamment les ciliopathies et les anomalies de développement
- **La santé digitale** et les espoirs portés par les perspectives de **jumeau numérique** pour le traitement de certaines maladies rares

En matière de thérapies innovantes, l'Institut *Imagine* travaille avec la société **Collectis**, hébergée dans son Lab-in-Labs, une plateforme d'accueil dédiée aux partenaires du secteur pharmaceutique. Collectis développe Talen, une technologie d'édition du génome précise et polyvalente. En mai 2021, elle a lancé Heal, une nouvelle plateforme de thérapie génique à base de cellules souches hématopoïétiques qui s'appuie sur la technologie Talen pour permettre une correction très efficace des gènes dans les cellules souches et progénitrices hématopoïétiques pour des maladies comme la drépanocytose, les maladies lysosomales et les immunodéficiences primaires. L'équipe du Dr Annarita Miccio à l'Institut *Imagine*, collabore avec Collectis pour tester cette technologie dans la drépanocytose.

L'Institut *Imagine* a également renforcé son partenariat avec la biotech **TreeFrog Therapeutics** qui développe une technique de rupture pour la production de thérapies cellulaires plus sûres et plus abordables, C-StemTM, une technologie d'encapsulation cellulaire à haut débit permettant de cultiver et de différencier des cellules souches à grande échelle dans des bioréacteurs industriels. L'Institut est membre du consortium QC-Stem, qui rassemble TreeFrog Therapeutics et des experts du Harvard Stem Cell Institute et du Dana-Farber Cancer Institute à Boston (USA), ainsi que du FBRI à Kobe (Japon) pour évaluer la qualité des cellules souches produites avec cette technologie. Dans cet objectif, l'Institut *Imagine* accueille un doctorant de TreeFrog Therapeutics qui réalise une thèse dans le cadre d'une convention CIFRE (Convention Industrielle de Formation par la Recherche) sur le projet de « Mise au point de méthodes de bioproduction de thérapie cellulaire à base de cellules pluripotentes utilisant une technologie d'encapsulation ». Toujours dans le domaine des thérapies cellulaires, l'Institut *Imagine* a développé son partenariat avec la biotech **Smart Immune**, start-up fondée en 2017 à l'Institut *Imagine* par Karine Rossignol, le Dr Isabelle André et le Pr Marina Cavazzana pour accélérer le développement de traitements innovants et

notamment en vue de reconstituer le système immunitaire après une greffe. L'équipe de recherche dirigée par Isabelle André a mis au point un nouveau procédé de thérapie cellulaire dans l'objectif de réduire le temps de vulnérabilité immunitaire après une greffe et éviter les rejets. Deux essais cliniques pilotés par l'AP-HP visant à tester cette approche ont démarré pour des enfants atteints d'une immunodéficiência sévère d'origine héréditaire (les « enfants bulle »), le second pour des patients adultes atteints d'une leucémie myéloïde aigüe. Un troisième essai sera piloté par Smart Immune aux Etats-Unis. Par ailleurs, de nouvelles collaborations ont été lancées entre l'équipe d'Isabelle André et la biotech sur le développement et la validation pré-clinique de protocoles de thérapie cellulaire.

Enfin, en 2021, l'Institut *Imagine* a démarré une collaboration avec la société **Moderna** visant à développer une nouvelle approche thérapeutique basée sur l'ARN messager pour une maladie métabolique ultra-rare, la leucinoïse. Les équipes de l'Institut et de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, portées notamment par le Pr Manuel Schiff et le Dr Clément Pontoizeau, testent sur des modèles animaux ces ARN fabriqués par Moderna pour cibler spécifiquement deux gènes responsables de la maladie, dans l'objectif de mettre en place des approches thérapeutiques multiples et complémentaires.

D'autres partenariats ont vu le jour ou ont été développés en 2021, tels que ceux avec **QED Therapeutics** dans le domaine de l'achondroplasie (voir page 32), **STEP Pharma** en immuno-oncologie, **Cerba HealthCare** (voir page 39) dans le développement d'un test de prédisposition aux formes graves de la Covid-19, ou encore avec les start-up **AtmosR** et **Medetia**, hébergées à l'Institut *Imagine*, dans le Syndrome d'Ondine. Après la découverte du gène responsable par l'équipe du Pr Jeanne Amiel il y a près de vingt ans, les deux start-up et l'Institut *Imagine* s'allient pour identifier les molécules les plus prometteuses pour une future solution thérapeutique pour cette maladie rare et grave.

COORDONNER DES PROJETS TRANSVERSES

La dynamique est également très forte concernant le développement de projets associant des partenaires industriels et bénéficiant de financements publics. Les équipes de l'Institut *Imagine* se sont positionnées sur les principales opportunités de financement en 2021, au niveau régional, national et européen. Cette dynamique et le modèle public-privé qui fait la particularité de l'Institut *Imagine* ont permis de remporter des succès à des appels à projets d'envergure et de coordonner des projets transverses ayant un réel impact sur l'accélération de la recherche et du soin.

En 2021, l'Institut *Imagine* a ainsi été lauréat de la cinquième vague d'appel à projets de Recherche Hospitalo-Universitaire en santé (RHU) du Programme d'Investissements d'Avenir (PIA) opéré par l'Agence Nationale de Recherche (ANR), pour le projet COVIFERON porté par le Pr Jean-Laurent

Casanova. L'Institut était déjà coordinateur de deux RHU. Le RHU4 remporté fin 2019 avec le projet ATRACtion, porté par le Dr Frédéric Rieux-Laucat, associe onze partenaires industriels et académiques, parmi lesquels Sanofi et Ariana Pharma. Il vise à développer une médecine de précision pour les patients présentant des maladies auto-immunes et inflammatoires associées à des déficits immunitaires primaires. L'accord de consortium a été signé en 2021. Le RHU3 avec le projet C'IL-LICO, porté par le Pr Stanislas Lyonnet, associe un consortium de partenaires académiques et industriels. Il a pour but de développer des approches innovantes en matière de diagnostic, de pronostic et de traitement personnalisé pour les ciliopathies avec atteinte rénale. Le rapport de l'ANR à mi-parcours souligne les résultats scientifiques du consortium, dont fait partie la start-up Medetia, hébergée à l'Institut *Imagine*, née de ce partenariat et en plein développement.

« L'Institut Imagine est dorénavant le seul IHU à être coordinateur de trois projets RHU, et intimement associé à deux autres (IRIS et COSY) »

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



COVIFERON : COMPRENDRE, PRÉVENIR ET TRAITER LES FORMES GRAVES DE COVID-19

Le projet « COVIFERON », lauréat en décembre 2021 de l'appel à projets RHU5, est coordonné par le Pr. Jean-Laurent Casanova, co-directeur avec le Dr Laurent Abel du laboratoire « génétique humaine des maladies infectieuses », à l'Institut *Imagine* et à l'Université Rockefeller de New-York, en collaboration avec des partenaires privés et académiques.

En 2020 et 2021, les équipes ont mis en évidence qu'environ un quart des formes sévères de Covid-19 sont dues à des défauts immunologiques ou génétiques entraînant un défaut de fonctionnement des interférons (IFN) de type I, première barrière immunologique contre les infections virales. La majorité de ces défauts est liée à la présence anormale d'auto-anticorps dirigés contre les IFN de type I et neutralisant leur action. Ces travaux (voir page 27) constituent les fondements du programme.

Il repose sur quatre axes :

- Décrypter les bases génétiques et immunologiques des différentes formes cliniques de la Covid-19 en utilisant des approches génétiques et immunologiques de pointe
- Mettre au point des tests de diagnostic prêts à l'emploi pour la détection précise et à grande échelle d'auto-anticorps contre les IFN de type I, pour évaluer rapidement le risque de maladie grave

- Promouvoir l'utilisation de ces tests dans le cadre de la transfusion pour évaluer la présence de ces auto-anticorps chez les donneurs de sang
- Proposer de nouvelles approches préventives et thérapeutiques

Le projet bénéficiera d'un financement de **9 988 289 euros**.

Les partenaires : Inserm, Université Paris Cité, Institut Pasteur, Hospices civils de Lyon (HCL), Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Université Paris Est Créteil (UPEC), Établissement Français du Sang, Cerba Health-Care, bioMérieux, Quanterix. Avec le concours des prestigieuses cohortes de l'AP-HP dans ce domaine.



Pour favoriser l'amorce de projets transverses et pluridisciplinaires, l'Institut *Imagine* a mis en place un **dispositif de financement interne, le programme Cross-Labs**. Les projets financés réunissent des équipes de recherche, des plateformes, des Centres de Référence Maladies Rares, ainsi que des partenaires publics et privés. Le modèle pilote a été la Chaire MSD sur l'ADN non-codant « DEVO-Decode », réunissant huit laboratoires, huit centres de référence et huit plateformes. Ils sont accompagnés dans leurs premières années d'expérimentation pour arriver, à horizon de maximum 3 ans, à la preuve de concept. En portant les projets sur les premières années, le programme crée l'effet levier nécessaire pour attirer de nouveaux partenaires et financeurs, et incite à développer des projets de plus grande ampleur. C'est par exemple le cas du projet ATRACTion, initialement monté en projet Cross-Labs puis développé à l'échelle européenne dans le cadre du RHU4. Le programme Cross-Labs est crucial dans le développement de l'écosystème d'innovation et de création de valeur de l'Institut *Imagine*. Il permet des collaborations portant sur des sujets disruptifs à fort impact. Depuis la création du dispositif en 2017, cinq projets ont été financés, impliquant 14 laboratoires, 7 centres de référence et une dizaine de plateformes, 4 d'entre eux ont abouti à des projets de plus grande ampleur. Un nouvel appel d'offres a été lancé en novembre 2021.

AMORCER LES PROJETS INNOVANTS ET ACCOMPAGNER LES START-UP

Pour stimuler les projets les plus innovants, l'Institut *Imagine* a déployé des dispositifs internes de financement et d'amorçage ainsi que des partenariats avec d'autres instituts de recherche.

En 2021, trois nouveaux projets de création de start-up ont été sélectionnés par le Comité Scientifique et d'Investissement de **Springboard, le premier accélérateur financier et d'expertise dédié aux maladies génétiques**, lancé en 2020 par l'Institut *Imagine*. Ce programme d'accélération de projets amont mobilise des experts scientifiques et industriels de très haut niveau et soutient les projets sélectionnés jusqu'au stade de maturité requis pour attirer des investisseurs ou industriels. Six projets sont aujourd'hui accompagnés par cet accélérateur. Les trois projets lauréats en 2021 sont : « Serointerfer » porté par le Dr Francine Côté et le Pr Olivier Hermine, visant au développement d'analogues de la sérotonine comme nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique qui escortent le fer ; « Douleurs de l'enfant », porté par le Dr Céline Gréco, pour mettre au point des innovations thérapeutiques dans la prise en charge de la douleur ; et « MSUD – Leucine », porté par le Dr Clément Pontoizeau et le Pr Manuel Schiff, pour développer une approche de thérapie génique pour la leucine.



Test de prolifération de kératinocytes (Alain Hovnanian Lab)

En 2021, le **programme Bioentrepreneurs, conçu en 2016 pour former des jeunes scientifiques**, ingénieurs et managers à l'entrepreneuriat dans le domaine biomédical, s'est allié à l'initiative MedTech Generator & Accelerator (programme SIA SATT-incubateurs-accelérateurs du PIA, opéré par BPI France). Ce consortium porté par l'Institut du Cerveau (ICM) en partenariat avec l'Institut *Imagine* et l'Institut de la Vision, a pour objectif de mettre en commun et de proposer aux chercheurs des programmes d'accompagnement novateurs et d'accélérer le développement de start-up spécialisées dans la santé et l'intelligence artificielle dans le domaine des neurosciences et des maladies génétiques rares.

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 et de les orienter vers les premières étapes de développement et de preuve de concept. Depuis son lancement en 2018, il a déjà permis de faire émerger sept 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. En 2021, trois nouveaux projets ont été lauréats de l'appel d'offres : un projet porté par les Dr Annarita Miccio et Edor Kabashi pour le développement d'outils d'édition du génome pour la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA ou Maladie de Charcot) et l'amyotrophie spinale proximale (SMA), un autre porté par les Dr Mickaël Ménager et Frédéric Rieux-Laucat sur l'identification et l'analyse d'une signature moléculaire des formes sévères de Covid-19 et notamment des myocardites pédiatriques, et le dernier, porté par le Dr Céline Gréco, sur les nanoparticules et la gestion de la douleur.

SUCCÈS DE DEUX START-UP : MEDETIA ET CODOC

Medetia, première start-up implantée sur la plateforme Lab-in-Labs de l'Institut *Imagine*, recherche des molécules thérapeutiques pour traiter les maladies rares de l'enfant, et particulièrement les ciliopathies, qui peuvent toucher gravement les reins et les yeux. Les fondateurs de Medetia, Jean-Philippe Annereau et Luis Briseno-Roa, ont l'objectif de développer des molécules thérapeutiques pour les traiter, grâce à une approche nouvelle reposant sur l'expertise biologique, les petites molécules et l'intelligence artificielle.

A l'Institut *Imagine*, la start-up collabore avec les laboratoires des « Bases moléculaires des maladies rénales héréditaires » du Dr Sophie Saunier, qui a identifié la moitié des gènes responsables de la néphronophtise et qui a co-découvert avec Medetia une molécule lead pour un futur traitement, et le laboratoire de « Génétique ophtalmique » du Dr Jean-Michel Rozet. Medetia est aussi partenaire du projet RHU C'IL-LICO, coordonné par l'Institut *Imagine*.

En février 2021, Medetia a été sélectionnée dans le palmarès du média *Challenges* « Les 100 start-up où investir en 2021 ». En juillet 2021, elle est lauréate du concours d'innovation i-Lab, financé par le Programme d'Investisse-

ment d'Avenir, organisé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation en partenariat avec Bpifrance, dans l'objectif de détecter des projets de création d'entreprises de technologies innovantes et soutenir les meilleurs d'entre eux.

La start-up Codoc a été créée en 2017 à l'Institut *Imagine* pour proposer aux hôpitaux l'installation, la maintenance et la formation permettant d'accéder à l'entrepôt de données Dr Warehouse, développé par la plateforme de Data Science de l'Institut *Imagine* dirigée par Nicolas Garcelon. Dr Warehouse permet, à partir de l'analyse textuelle, de constituer des cohortes pour des essais cliniques, et de rapprocher des dossiers a priori sans lien pour former des groupes de patients en vue d'études, et ainsi de mieux comprendre et diagnostiquer certaines maladies génétiques rares. L'entrepôt de données compte à ce jour les données anonymisées de plus de 820 000 patients. En 2021, la société Codoc a développé son activité en déployant l'entrepôt au sein de cinq nouveaux hôpitaux et en développant de nouvelles fonctionnalités. Cette start-up est dirigée par Arthur Delapalme, ancien étudiant de la première promotion du programme Bioentrepreneurs de l'Institut *Imagine* lancé en 2016. Le projet, à fort potentiel, a été l'un des premiers lauréats du programme Innogrant de l'Institut lancé en 2017.

CARNOT : DONNER DE LA VALEUR À LA RECHERCHE !

Le label Institut Carnot, obtenu par l'Institut *Imagine* depuis 2020, lui permet de déployer plus largement ses activités de recherche partenariale, et est une reconnaissance de la qualité de ses relations partenariales avec l'industrie pharmaceutique et le monde socio-économique œuvrant dans le domaine de l'innovation en santé. Au titre de ses recettes de recherche partenariale en 2020, l'Institut *Imagine* percevra en 2022 un abondement de 1,020 millions d'euros, soit 50% de plus qu'en 2021. Cette forte hausse est d'abord la conséquence de la volonté des pouvoirs publics de renforcer l'incitation à la dynamique partenariale publique-privée et d'ac-



croître l'enveloppe Carnot dans le cadre de la Loi de programmation de la recherche, mais aussi d'une augmentation significative des recettes issues des partenariats industriels et avec le monde socio-économique constituant l'assiette de l'abondement. Cet abondement permet d'amplifier les activités de recherche partenariale et donc d'accélérer l'impact des avancées diagnostiques et thérapeutiques, en associant les entreprises destinées à les développer et les porter sur le marché.



S'OUVRIR

« Ce que nous attendons de la recherche et des scientifiques, c'est qu'ils expliquent et vulgarisent leurs projets pour que nous puissions mieux les comprendre, les aider et les soutenir. Les associations de patients et le public pourraient être impliqués plus directement dans le monde de la recherche et en être des acteurs ».

Gaëlle Marguin, directrice de l'Association Petit Cœur de Beurre, association de parents d'enfants atteints de cardiopathies.

Paroles recueillies dans le cadre du 1^{er} FAIR (Forum les Associations de patients *Imaginent* la Recherche) le 25 juin 2021.

Une des plus importantes missions de l'Institut *Imagine* est de transmettre le savoir auprès des scientifiques et médecins, des étudiants, des jeunes chercheurs, mais aussi du grand public tout comme des patients et leurs familles. L'Institut *Imagine* a ainsi pour vocation d'élargir les horizons de la recherche dans un échange réciproque par lequel on peut dire sereinement ce que l'on sait, ce que l'on fait, et aussi ce qu'il nous reste à découvrir, en France et à l'international. Partager cet engagement, agrandir le champ des connaissances, expliquer et légitimer la démarche scientifique fondée sur l'hypothèse, l'expérience et l'évaluation, permet d'apporter le plus rapidement possible une solution aux patients. En 2021, l'Institut a œuvré en ce sens en développant son programme dédié aux Sciences Humaines et Sociales et à son rôle sociétal, en dynamisant son programme de formation et d'accompagnement des chercheurs et médecins de demain, et en s'ouvrant toujours plus au grand public et aux associations de patients.

RÔLE SOCIÉTAL DE L'INSTITUT *IMAGINE* : LE PROGRAMME FÊTE SES 3 ANS

HUMANITÉ(S), GÉNÉTIQUE, RECHERCHE ET SOINS @IMAGINE

L'Institut *Imagine* a une mission qui lui tient particulièrement à cœur : celle de déployer une vision plus humaine de la génétique et de la génomique pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles dans toutes ses dimensions, au-delà des aspects thérapeutiques et scientifiques. 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 mieux vivre avec la maladie, ensemble, avec la famille et bien au-delà.

Mis en place il y a trois ans, le programme Sciences Humaines et Sociales et rôle sociétal de l'Institut *Imagine* a pour objectif d'améliorer le parcours de vie des patients, de leurs familles et de leurs proches, mais aussi de réfléchir sur les conséquences de la maladie.

Il est codirigé par Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut *Imagine*, et le Dr Sandrine Marlin. Son comité de pilotage, composé de représentants de centres de référence et filières maladies rares, d'associations de patients, et de la plateforme d'expertise maladies rares de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, a été renforcé en 2021.

QUALITÉ DE VIE des parents et des familles	Mieux « VIVRE AVEC » la maladie	OUVERTURE	ÉPANOUISSEMENT APAISEMENT
ENFANTS FRATRIES ET FAMILLE	ÉCOLE LYCÉES	PÉDAGOGIE ET ÉDUCATION	DESSINS ART DESIGN
Accepter les différences	ANCRAGE DE PROXIMITÉ	Inscription dans la vie de quartier	INCLUSION SOCIALE
Professionnels de santé & SHS Associations de patients	ÉCOUTE ÉCHANGES PAROLE	VALORISATION DES MÉTIERS de la recherche et du soin	THÉÂTRE CINÉMA CULTURE LIVRES



« L'idée de ce programme est de rencontrer et faire se rencontrer des mondes différents, des psychologues, sociologues, philosophes, linguistes, designers, chercheurs et médecins, pour comprendre la vraie vie des familles et contribuer à l'améliorer et à mieux vivre avec la maladie »

Dr Sandrine Marlin

« Carrefour d'expertises pluri-professionnelles et pluridisciplinaires dans les domaines des sciences humaines et sociales et des maladies rares, l'Institut Imagine permet, par-delà et avec la science médicale, de maximiser l'impact de cette fertilisation croisée, pour améliorer la vie des familles avec une maladie génétique »

Laure Boquet

LE PROGRAMME SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES ET RÔLE SOCIÉTAL, C'EST :

1 OBJECTIF PRINCIPAL :

Améliorer la qualité de vie des patients et le « vivre avec » la maladie

4 AXES CLÉS :

- Transmission et risque ; errance et incertitude
- Insertion scolaire, transition et insertion socio-professionnelle
- Inclusion et qualité de vie
- Accessibilité aux solutions thérapeutiques innovantes

3 MODES D'ACTION :

- Ouverture aux champs de la recherche autres que médicale
- Ouverture à des programmes de recherche et d'expérimentation pilotes à vocation d'essaimage
- Ouverture au public, tout particulièrement au jeune public

DE MULTIPLES PARTENAIRES ET PROJETS :

Centres de références et filières maladies rares, associations de patients, Hospinnomics, EnsAD, EHESS, Institut de droit et santé, ENS, CERILAC, AgroParisTech...



LE PROGRAMME SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES ET RÔLE SOCIÉTAL EN 2021

05

MAI 2021

« IMAGINE LA SUITE », POUR L'INSERTION SOCIO-PROFESSIONNELLE DES PATIENTS

Piloté par l'Institut *Imagine* et Necker La Suite (Hôpital Necker) et soutenu par la Fondation Sycomore, ce projet a pour but d'améliorer le parcours de vie des patients vivant avec une maladie génétique, depuis leur scolarisation jusqu'à leur insertion dans le monde professionnel. Dans le cadre de son stage, un étudiant à AgroParisTech, partenaire du projet, a dressé un état des lieux des difficultés rencontrées par les patients touchés par les maladies génétiques. Le programme vise à construire un accompagnement personnalisé pour aider à accéder aux études supérieures, aux stages de formation professionnelle, et à l'emploi. La continuité du projet est assurée grâce au recrutement d'une assistante sociale spécialisée dans l'accompagnement des enfants atteints de maladies génétiques.

05

MAI 2021

SANTÉ ET DESIGN : LE HANDICAP INVISIBLE

Depuis 2019, l'Institut *Imagine* et l'EnsAD (Ecole nationale supérieure des Arts Décoratifs) mettent en œuvre des programmes pour expérimenter de nouvelles pistes de design adapté à la santé, ainsi que des actions collaboratives de formation et de dissémination. En mai et juin 2021, l'EnsAD, le Pratt Institute de New-York, et l'Institut *Imagine* ont lancé un workshop sur le thème du handicap invisible. Les étudiants ont échangé avec des médecins, associations de patients, psychologues et philosophes sur le handicap, son sens, les situations rencontrées par les patients, leurs familles et aidants. Ils ont conçu des objets présentés devant un jury en juin 2021. La poupée doublée d'une application dédiée aux enfants atteints de malformations ano-rectales, « Tumi Stumi », a remporté le concours.

06

JUIN 2021

ETUDE D'IMPACT DU MUR SENSORIEL « REFLECTIONS »

En 2020, une œuvre digitale interactive, réalisée par l'association *It is Now* et le collectif d'artistes Dany Rose, a été installée dans l'espace de consultations, dans l'objectif d'atténuer la tension de l'attente, d'encourager les interactions parents-enfants et entre enfants, et de permettre un jeu sans contrainte accessible à tous. Une étude visant à évaluer l'impact de cette œuvre a été menée en juin 2021 par Chloé Dutruc, étudiante de l'EnsAD, dans le cadre de son stage sur le thème du design et de la santé. L'étude, réalisée auprès de 96 familles et des médecins consultant sur place, a confirmé le rôle positif de ce mur sur le ressenti de l'attente et le déroulé des consultations. 75% des praticiens de santé interrogés estiment que le mur a facilité la consultation.



06

JUIN 2021

FAIR – LE 1^{er} FORUM DÉDIÉ AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET À LA RECHERCHE

En juin 2021, l'Institut *Imagine*, avec la plateforme d'expertise maladies rares du groupe hospitalier universitaire Necker-Enfants malades AP-HP, a lancé son premier FAIR (Forum les Associations de patients *Imaginent* la Recherche). Les associations de patients ont été invitées à découvrir les laboratoires de recherche de l'Institut à travers des visites virtuelles en direct, des interviews et une matinée d'échanges avec des chercheurs, médecins et représentants des centres de référence et filières maladies rares à l'Institut *Imagine*.

06

JUIN 2021

OUVERTURE AU PUBLIC : LANCEMENT DU PROGRAMME DE BOURSES DE DIFFUSION SCIENTIFIQUE

L'Institut *Imagine*, avec le soutien des mécènes Milk for Good et Fonds Derver, en accord avec l'école doctorale BioSPC de l'Université Paris Cité, a attribué trois bourses à des doctorantes qui ont pour missions de valoriser les métiers de la recherche, de faire connaître les maladies génétiques et le rôle de la recherche, et de partager les avancées portées par les recherches sur les maladies génétiques. Elles contribuent au développement d'une politique d'institut ouvert au public par des visites, ateliers, rencontres avec les écoles et stagiaires, au déploiement d'outils et contenus de vulgarisation scientifique, ainsi qu'aux programmes de l'Institut dédiés à la formation et aux sciences humaines et sociales. Les lauréates sont : Rachel Pereur, Anne Chalumeau et Miriam Villegas-Villarreal.



10

OCTOBRE 2021

UN 2^{ème} APPEL D'OFFRES SCIENCES HUMAINES ET SOCIALES – MALADIES RARES

L'Institut *Imagine* a lancé un appel à projets visant à améliorer la qualité de vie des patients. Ses objectifs : développer des projets collaboratifs et interdisciplinaires dans tous les champs de la recherche en sciences humaines et sociales appliqués aux maladies rares prises en charge dans les centres de référence affiliés à l'Institut. Ces projets doivent mener à un livrable à impact sociétal/patient/accompagnement contribuant à l'amélioration de la prise en charge ou de la qualité de vie. Trois projets lauréats du premier appel d'offres, lancé en 2021, viennent d'être sélectionnés, portant sur les thèmes du polyhandicap et de la téléconsultation, des patients psychiatriques avec troubles du spectre autistique, et de l'impact de l'annonce dans le cadre du dépistage d'une maladie métabolique rare.

ZOOM SUR LE FAIR
FORUM LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS
IMAGINENT LA RECHERCHE

3 OBJECTIFS :

- Partager les avancées de la recherche et de l'innovation dans les maladies génétiques rares : porter les espoirs de la recherche, la rendre plus palpable *in situ* et échanger sur les temps de la recherche.
- Intégrer davantage les associations affiliées aux Centres de Référence Maladies Rares, eux-mêmes affiliés à *Imagine* dans le fonctionnement de l'Institut et les projets de recherche et de soin des équipes
- Renforcer/créer des interactions, notamment grâce à des sessions de laboratoires ouverts

2 TEMPS FORTS EN 2021 :

- « Reporters d'un jour » : des visites virtuelles, sur le mode caméra à l'épaule, ont permis des

échanges entre scientifiques et associations de patients en direct des laboratoires

- Une matinée d'échanges sur zoom avec des interviews et tables-rondes le 25 juin 2021

LE FAIR EN CHIFFRES

- **60** associations de patients impliquées
- **130** participants à la matinée d'échanges
- **8** visites « reporters d'un jour » en visio embarquée dans **10** laboratoires et **4** plateformes
- **7** interviews présentent les acteurs de la recherche biomédicale

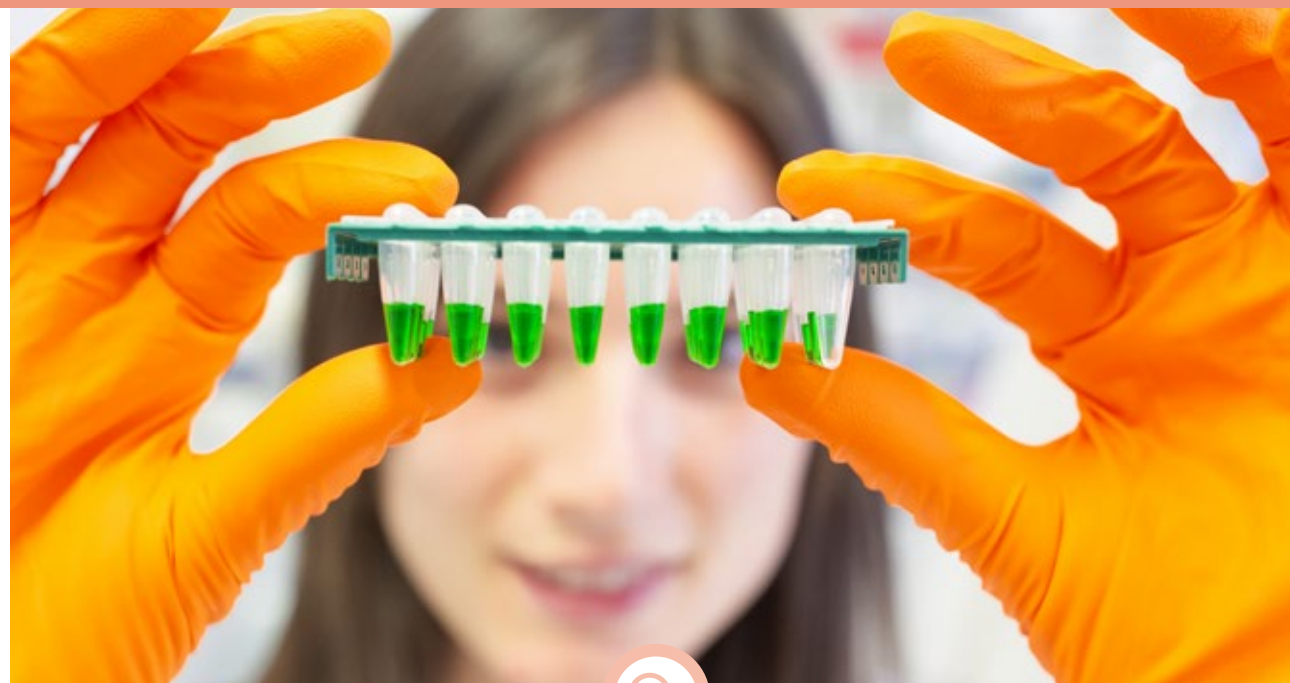


« On cherche mais on ne sait pas toujours où et comment trouver des équipes de recherche qui s'intéressent à nos maladies rares. En tant que patients experts, nous connaissons bien nos maladies et leurs spécificités, nos quotidiens, et nous avons des données. Il y a des choses à imaginer et à rendre plus visibles pour que la recherche soit plus efficace »

Isabelle Marchetti-Waternaux, membre du comité de pilotage de la filière AnDDi-Rares, association Valentin APAC

« Avec ce forum, nous avons voulu ouvrir grand nos portes pour mieux appréhender les attentes des associations de patients, mieux les éveiller à la recherche et aux espoirs que les équipes font tout pour accélérer, mieux les associer au quotidien, au fonctionnement, à la stratégie de l'Institut et à ses projets. Les patients sont une source de motivation première et d'inspiration avec des expertises propres. Chaque association a sa légitimité pour participer à ces programmes de recherche. Cette première édition est un début, pas un aboutissement »

Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut *Imagine*



INTERVIEW : DES JEUNES CHERCHEUSES AU SERVICE DE LA MÉDIATION SCIENTIFIQUE



Lauréates du programme de bourses de diffusion scientifique lancé en juin 2021, Rachel Pereur, Anne Chalumeau et Miriam Villegas-Villarroel ont exercé leurs talents de médiatrices scientifiques lors de journées porte-ouvertes. Elles reviennent sur les raisons de leur engagement.

Rachel Pereur : « Ce programme a un objectif essentiel. Rendre accessibles nos travaux, c'est les rendre concrets. C'est très enrichissant non seulement pour le public mais aussi pour nous. Le public nous transmet une vision différente et il est important de savoir porter un regard différent pour faire avancer nos recherches ».

Anne Chalumeau : « Je suis très heureuse de pouvoir partager ma passion pour les sciences au grand public. Ce programme me permet de m'épanouir et de renforcer mes compétences. Rendre la science accessible me tient particulièrement à cœur car cela permet de valoriser la science et de faire naître de nouvelles vocations chez les plus jeunes ».

Miriam Villegas-Villarroel : « Cette bourse me permet de me reconnecter avec ma passion pour la science. Quand on travaille tous les jours dans le domaine scientifique, parfois on oublie ce qui nous a attiré. Communiquer sur ce qu'on fait, surtout auprès des enfants et étudiants qui cherchent leur voie, m'aide à retrouver pourquoi j'ai choisi de suivre ce chemin ».

« Nous sommes fiers de cette nouvelle équipe de médiation scientifique, constituée d'une chargée d'animation des programmes Education et Société et de jeunes doctorantes avides de transmettre les coulisses de leur passionnant métier, notamment au jeune public. Ce programme a déjà démontré toute son utilité sociétale et son impact, à la fois pour le grand public, mais aussi pour les lauréates ».

Laure Boquet,
Délégue Générale de l'Institut Imagine.

FORMER LES MÉDECINS, CHERCHEURS ET BIO-ENTREPRENEURS DE DEMAIN

A l'Institut *Imagine*, étudiants, chercheurs, médecins-chercheurs et bio-entrepreneurs bénéficient de programmes de formation dédiés, qui favorisent la double compétence recherche-médecine. Cette mission d'enseignement est portée avec l'Université Paris Cité, membre fondateur de l'Institut, ses écoles doctorales, et n'aurait pas pu se développer sans le généreux soutien de la Fondation Bettencourt Schueller, mécène d'honneur de l'Institut pendant dix ans. La formation à la recherche et par la recherche s'illustre à l'Institut *Imagine* à travers deux programmes stratégiques visant d'une part à attirer de nouveaux talents, et d'autre part, à développer la formation en lien avec les nouveaux besoins en matière de recherche et de soins.

Premier bilan des programmes de formation par et à la recherche

Début 2021, l'Institut *Imagine* et la Fondation Bettencourt Schueller ont tiré le bilan de dix ans de collaboration. Mécène de la première heure, la Fondation Bettencourt Schueller est associée à la mission d'enseignement de l'Institut *Imagine*, d'abord en apportant son soutien depuis 2011 au centre de séminaires de l'Institut qui contribue à la diffusion des connaissances à travers l'organisation de conférences et de discussions scientifiques, à travers la financement d'une chaire, puis, depuis 2015, en soutenant une partie des programmes de formation par et à la recherche.

UN PROGRAMME EN CINQ VOLETS

MD-PhD : permet à de jeunes médecins ayant déjà un master 2 en recherche de compléter leur formation en réalisant une thèse de science à temps plein dans un laboratoire de l'Institut *Imagine*.

--> 27 lauréats en 7 sessions, dont 16 soutenus par la Fondation Bettencourt Schueller

Temps protégés : a pour but de rapprocher les cliniciens de la recherche clinique en leur accordant un « temps protégé » pour effectuer leurs projets de recherche.

--> 7 lauréats et 2 prolongations en 7 sessions.

PhD international : offrir à des doctorants étrangers l'opportunité de faire leur thèse à l'Institut *Imagine*.

--> 16 lauréats en 7 sessions, dont 11 soutenus par la Fondation Bettencourt Schueller.

4^{ème} année de thèse : permettre à des étudiants en thèse de terminer les expérimentations nécessaires à la soumission d'articles et à la rédaction de leur manuscrit.

--> 33 lauréats en 6 sessions, dont 5 soutenus par la Fondation Bettencourt Schueller.

Bioentrepreneurs Launchpad : proposer une formation vivante dans le domaine de l'entrepreneuriat en biotechnologie, accélérer des projets de start-up healthtech présentant un fort impact pour les patients. Il s'adresse à des étudiants scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs ou managers.

--> 68 bioentrepreneurs formés en 5 promotions, dont 29 soutenus par la Fondation Bettencourt Schueller, qui a financé les trois premières promotions.

LES CHIFFRES CLÉS

• 2 648 000 euros financés par la Fondation Bettencourt Schueller

• 135 alumni

• Dont 68 ont bénéficié du soutien de la Fondation Bettencourt Schueller

Attirer les doctorants internationaux

En 2020, l'Institut *Imagine* s'est joint au programme de thèses internationales de l'Institut Pasteur (Pasteur Paris-University – PPU) avec la création de l'appel d'offres PPU@*Imagine* s'appuyant sur le programme PhD International initialement lancé en 2014. Dirigé par le Dr Frédéric Rieux-Laucat, il consiste en un accompagnement personnalisé des doctorants offrant un tutorat rapproché et une offre d'ateliers et de formations complémentaires. L'évolution de cet appel d'offres est un marqueur de qualité, et a renforcé son attractivité, se traduisant par une augmentation significative des candidatures dès la première année (298 contre 11) ainsi que par une plus grande variété des profils des candidats (33 pays de provenance contre 8). En 2021, trois doctorants ont ainsi intégré les laboratoires de l'Institut. 4 nouveaux lauréats commenceront leur doctorat en octobre 2022 après l'appel d'offres lancé en 2021.

L'APPEL D'OFFRES PPU@IMAGINE EN 2021, C'EST :

- **200** dossiers de candidatures reçus
- **107** doctorants candidats
- **10** projets de thèses proposés par les laboratoires
- **31** pays de provenance des candidats
- **4** lauréats



Accompagner les jeunes chercheurs

31% des membres de l'Institut *Imagine* sont étudiants, doctorants ou postdoctorants.

Recruter et former les meilleurs talents, c'est les accompagner tout au long de leur carrière, en soutenant leur parcours dès le démarrage, et par une vie d'Institut riche.

SOUTENIR LE PARCOURS DES JEUNES

Des bourses et financements ont été créés pour aider les doctorants à terminer ou poursuivre leur projet scientifique. Ainsi, des financements de quelques mois, dits de 4^{ème} année de thèse, sont accordés pour terminer et soutenir la thèse. 6 étudiants en ont bénéficié en 2020-2021. Un prix de thèse, le *Imagine* Thesis Award, propose par ailleurs de financer entre trois et douze mois de post-doctorat à des étudiants en thèse ayant publié un article en premier ou co-premier auteur au cours de leurs trois années de thèse. En 2021, 2 lauréats ont pu en bénéficier.



YR2I – UNE ASSOCIATION DES JEUNES CHERCHEURS ACTIVE

L'Association des Jeunes Chercheurs d'*Imagine* (YR2I) organise toute l'année des événements scientifiques et sociaux, et accompagne les jeunes chercheurs en les aidant à s'intégrer au sein de l'Institut et dans la communauté scientifique. Elle les soutient aussi dans le développement de leurs compétences et la vision de leur carrière. En 2021, les jeunes chercheurs ont pu bénéficier de neuf séminaires où les doctorants se sont entraînés à présenter leurs travaux, cinq petits déjeuners professionnels, d'un entraînement aux concours doctoraux avec un pourcentage de réussite de 100%, de l'invitation d'intervenants internationaux, et du Congrès annuel des jeunes chercheurs. En 2021, celui-ci a rassemblé 110 participants connectés en visio, enchainant les pitches et présentations scientifiques.

UN RENDEZ-VOUS POUR LES POST-DOCTORANTS

En 2021, le « café des post-doctorants » s'est tenu régulièrement en visio. Animé par des jeunes chercheurs, il a pour but de faciliter les rencontres et échanges, de dispenser des sessions de formation sur les modes de financements dédiés aux post-doctorants, et de les conseiller pour postuler dans les organismes de recherche. Les jeunes chercheurs peuvent également participer au « Café des chercheurs », qui permet d'échanger sur la vie scientifique de l'Institut *Imagine* et au Café des ITA (ingénieurs, techniciens et administratifs).

S'OUVRIRE AU GRAND PUBLIC ET À LA JEUNESSE

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

UN WEEKEND DÉDIÉ AUX MALADIES RARES

L'Institut *Imagine* s'est mobilisé à l'occasion de la Journée internationale des Maladies Rares. Du samedi 27 au dimanche 28 février, avec l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP et sa plateforme maladies rares, l'Institut a ouvert ses portes virtuellement. Près de 600 personnes ont pu participer à une douzaine de conférences en ligne regroupant des trios de chercheurs, médecins, et associations de patients sur une diversité de thématiques et de maladies. L'ensemble de ces conférences est disponible sur le site internet de l'Institut *Imagine* : www.institutimagine.org



ARCHITECTURE ET RECHERCHE

Samedi 18 septembre, à l'occasion des Journées Européennes du Patrimoine, l'Institut *Imagine* a pu rouvrir ses portes au public, en présentiel et à distance. Au programme, une exposition, une visite virtuelle, des visites de laboratoires, et une conférence « L'architecture au service de la recherche ».

LA SCIENCE À L'HONNEUR

Plus de 200 personnes ont participé à la journée portes-ouvertes organisée par *Imagine* à l'occasion des 30 ans de la Fête de la Science samedi 9 octobre 2021. L'Institut a proposé des conférences thématiques, des visites, un forum des métiers, une exposition, des ateliers d'extraction d'ADN ou d'observation de cellules au microscope à réaliser en famille ou entre amis.



DIALOGUE AVEC LA JEUNESSE

En novembre et décembre 2021, 12 chercheurs de l'Institut *Imagine* ont participé à l'opération Declics (Dialogues Entre Chercheurs et Lycéens pour les Intéresser à la Construction des Savoirs) et sont ainsi allés à la rencontre de lycées lors de speed-dating métiers. Par ailleurs, 23 des nombreux stagiaires de 3^{ème} accueillis par l'Institut *Imagine* en 2021 ont bénéficié d'un programme d'insertion mis en place en fin d'année, et proposant des visites de l'Institut et des plateformes, des ateliers de microscopie, d'extraction d'ADN, d'aide à l'écriture, ainsi qu'un speed-dating métiers.





S'ENGAGER

« L'Institut Imagine est un modèle très original dans le système de santé français. Il faut donner à cet Institut qui vit, qui réussit, les moyens d'approfondir encore sa réussite. Imagine est un lieu dans lequel la générosité peut avoir un effet multiplicateur, sur la santé des enfants, et sur l'équilibre des familles » .

Anne et Henri de Castries,
Présidents de la Campagne Grands donateurs de l'Institut *Imagine*

Porté par sa Fondation de Coopération Scientifique, l'Institut *Imagine* conjugue des financements émanant à la fois des pouvoirs publics et privés : Investissements d'Avenir, membres fondateurs, partenaires industriels, Institut Carnot, et deux initiatives d'exception : le gala *Heroes* et la Campagne Grands donateurs. Cette synergie lui confère une indépendance et une indispensable réactivité pour rester à la pointe de la recherche sur les maladies génétiques. A l'Institut *Imagine*, chercheurs et donateurs partagent des valeurs d'excellence, d'exigence, de bienveillance et de respect, dans une boucle vertueuse de philanthropie et d'engagement mutuel. Pas de philanthropie sans excellence de recherche et médicale, pas de réussite scientifique sans générosité et engagements privés. En 2021, l'Institut *Imagine* a déployé sa première Campagne Grands donateurs, notre parrain et nos donateurs étaient encore une fois présents à nos côtés et ont fortement contribué à notre combat collectif pour changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques. L'Institut *Imagine* les remercie du fond du cœur, leur soutien est précieux.

« CHERCHER POUR CHAQUE ENFANT, TROUVER POUR TOUS »

UNE CAMPAGNE GRANDS DONATEURS POUR RÉPONDRE AUX GRANDS DÉFIS DE LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE

En décembre 2021, l'Institut *Imagine* a lancé publiquement sa première Campagne Grands donateurs, « Chercher pour chaque enfant, trouver pour tous », conduite par Anne et Henri de Castries, Présidents de Campagne, avec un comité de douze ambassadeurs. Son objectif est de lever 40 millions d'euros sur cinq ans. Douze millions d'euros ont déjà été levés, soit 30% de l'objectif. Cette campagne a pour ambition de soutenir et de libérer tout le potentiel de la recherche sur les maladies génétiques au sein de l'Institut *Imagine*, de l'accélérer, au service des enfants malades et de leurs familles.

Elle doit permettre de financer des projets autour de trois grands axes : faire parler l'ADN, partager et former, et enfin, penser et construire les thérapies de demain. À travers eux, l'Institut *Imagine* va recruter de nouveaux talents scientifiques parmi les meilleures équipes internationales, faire l'acquisition d'équipements de dernière génération, et mettre en œuvre ses programmes d'excellence dans les six domaines d'intégration scientifique et médicale dont il a fait ses priorités.

« Ces projets permettront d'offrir les meilleures conditions de recherche, de ne laisser aucun enfant en situation d'errance ou sans soutien, avec des objectifs ambitieux de doubler le nombre de diagnostics et de doubler le nombre des enfants ayant accès à un essai clinique, de 15 % à 30% des enfants diagnostiqués aujourd'hui d'ici 2026. », explique le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut *Imagine*.



ANNE ET HENRI DE CASTRIES, PRÉSIDENTS DE CAMPAGNE ENGAGÉS



« C'est aujourd'hui à l'Institut Imagine que se joue l'avenir de millions d'enfants et de familles touchés par les maladies génétiques. Nous sommes intimement convaincus que le monde scientifique et médical se trouve à un moment décisif de son histoire, que les extraordinaires transformations technologiques que nous connaissons actuellement, combinées avec les meilleures compétences scientifiques et médicales de l'Institut, vont permettre dans les années qui viennent des avancées considérables dans le soin apporté aux enfants malades. Cette recherche ayant une incidence directe sur les maladies fréquentes, elle bénéficie de surcroît à l'ensemble de la connaissance médicale. En cherchant pour chaque enfant, l'Institut Imagine trouve pour tous »

Henri de Castries



« Il se fait à l'Institut Imagine des choses incroyables, uniques et porteuses d'immenses espoirs pour les familles. Nous avons donné notre confiance aux équipes parce que nous avons rencontré des femmes et des hommes extraordinaires dévoués à la cause, avec une grande humilité et une grande humanité. Avancer aux côtés de l'Institut Imagine est aussi pour nous un engagement de parents, pour apporter de l'espoir aux familles et aux fratries entières touchées par la maladie »

Anne de Castries

LE COMITÉ DE CAMPAGNE DE L'INSTITUT IMAGINE



Patrick Aebischer



Gonzague de Blignières



Marie-Christine Coisne-Roquette



Dominique Gaillard



Sylvain et Michèle Hefès



Sébastien de Lafond



Marie-Hélène et Jean-Bernard Lafonta

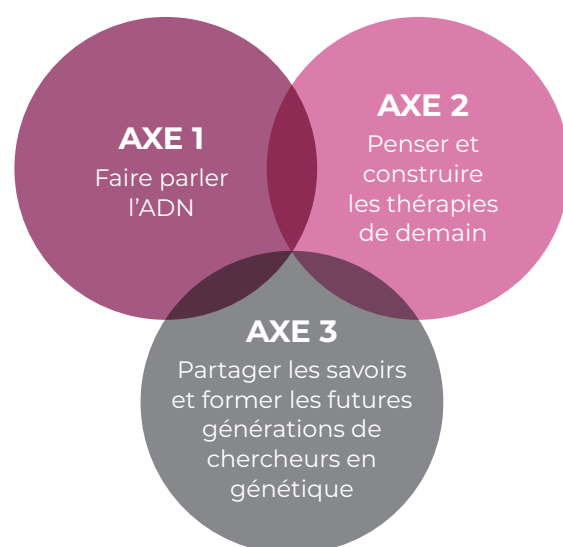


Frank Piedelièvre



Marie Schweitzer et Jacques-Antoine Philippe

TROIS AXES PORTEURS



6 domaines scientifiques prioritaires

- Immunologie
- Hématologie
- Néphrologie
- Maladies neurologiques
- Maladies du développement et cardiologie
- Bio-informatique et données

DES PROJETS STRUCTURANTS

Exemples de projets qui pourront être menés grâce à la Campagne Grands donateurs

- « **SHS** : Sciences humaines et sociales, impact sociétal : concevoir et mettre en œuvre une génétique à visage humain »
- « **Springboard** : accélérer l'innovation dans le domaine des maladies génétiques et créer les biotechs de demain »
- « **Hématologie** : apporter des soins innovants aux millions d'enfants atteints de maladies génétiques du sang »
- « **Cardiologie et développement** : Chaire Tête et Cœur : apporter des soins innovants aux enfants atteints de malformations crânio-faciales et cardiaques »
- « **Chaire de neurogénétique du développement** : accélérer la recherche sur les troubles de l'apprentissage chez l'enfant »
- « **PhD Internationaux** : inspirer et former les meilleurs étudiants internationaux en génétique »
- « **Cross-labs** : comprendre et innover ensemble »
- « **Innogrants** : transformer la recherche en innovations »

LA CAMPAGNE EN CHIFFRES

- **5** ans : 2021-2026
- **40** millions d'euros
- **12** millions d'euros déjà levés
- **1** couple de présidents de Campagne, **12** ambassadeurs
- **x 2** le nombre de diagnostics
- **x 2** le nombre d'enfants ayant accès à un essai clinique

« Lorsque les causes sont extraordinaires, il faut avoir des objectifs hors du commun »

« L'Institut Imagine nous offre la chance de construire ensemble un futur pour tous ces enfants et d'écrire la science de demain »

NOS DONATEURS, MÉCÈNES ET AMIS, FIDÈLES À NOS CÔTÉS

En 2021, l'Institut *Imagine* a pu à nouveau compter sur l'engagement et les initiatives d'entreprises, fondations et donateurs pour l'accompagner dans ses missions.

« L'engagement des donateurs, au-delà du geste financier, est un véritable encouragement adressé à toutes les équipes de recherche de l'Institut. Leur soutien signifie que des femmes et des hommes sont convaincus que l'avenir de la recherche sur les maladies génétiques se joue aujourd'hui, ici, à Imagine. Leur implication va bien souvent au-delà de leur geste de générosité. Grâce à leur regard, leurs conseils, leurs réseaux, grâce à toute la bienveillance, la disponibilité et la confiance dont ils font preuve à l'égard de l'Institut, c'est tout un monde et de nouvelles opportunités qui s'ouvrent à lui pour déployer une recherche ambitieuse, innovante, impactante, au bénéfice des enfants malades et de leurs familles. Pour reprendre le slogan de la Campagne Grands donateurs : ensemble, avec nos donateurs, nous cherchons pour chaque enfant et nous trouvons pour tous. Merci à eux ! »

Laurent Mellier, Directeur du Développement et de la Philanthropie Internationale.

LA MAISON DIOR, UN ENGAGEMENT SUR TOUS LES FRONTS

En 2017, la Maison Dior a créé avec l'Institut *Imagine* la Chaire Dior de médecine de précision « Tailored medicine by Dior ». Celle-ci a pour ambition de construire la médecine de demain en inventant une médecine personnalisée alliant l'expertise en thérapie génique du Pr Marina Cavazana avec celle en biologie computationnelle disponible au sein de l'Institut *Imagine*. La réalisation de ce projet, prolongé jusqu'en 2022, apporte des résultats très prometteurs dans le domaine de la thérapie génique.



Durant l'été 2021, la Maison Dior a fait don à l'Institut *Imagine* de décors initialement réalisés pour les vitrines des boutiques Dior de l'automne 2021. Dans une démarche d'upcycling, avec l'artiste Marco Lodola, Dior a fait entrer l'Art et le Beau dans l'espace de consultations de l'Institut *Imagine*-AP-HP, en invitant les enfants et les familles à livrer librement leurs sentiments à travers l'écriture, le dessin ou le

coloriage tout en donnant vie aux personnages. Des silhouettes lumineuses et colorées, installées en hauteur, apportaient une chaleur réconfortante aux enfants malades et leurs familles. « A travers ce projet interactif, la Maison Dior réaffirme son soutien en faveur de la recherche médicale et du bien-être des malades », expliquait Olivier Bialobos, Directeur de la Communication de la Maison Dior, lors de l'installation de ces décors.

Très impliquée auprès des enfants et des soignants, la Maison Dior a également souhaité apporter à chacun d'eux de la gaité en offrant un magnifique sapin et des cadeaux pour Noël.

FONDATION BETTENCOURT SCHUELLER, MÉCÈNE DE LA PREMIÈRE HEURE

La Fondation Bettencourt Schueller est associée à l'action de l'Institut *Imagine* depuis 2011 par le financement de son centre de séminaires, celui d'une chaire de Biologie du développement, et s'est engagée de 2015 à 2020 à travers le financement de programmes de formation « par et à » la recherche (voir bilan page 49). En 2021, la Fondation Bettencourt Schueller renouvelle son engagement en apportant son soutien dans un nouveau domaine d'étude ambitieux, de grande envergure et à fort impact : l'étude de la douleur. Le mécène soutient ainsi les travaux dirigés par le Dr Céline Gréco, consacrés à l'identification de cibles thérapeutiques dans trois formes de maladies dermatologiques chroniques parmi les plus douloureuses. Céline Gréco dirige le groupe « Douleur de l'enfant » à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP et a obtenu le prestigieux label « ATIP-Avenir » pour son groupe de recherche.

COLAM INITIATIVES : INNOVER AUX INTERFACES POUR ACCÉLÉRER LA RECHERCHE EN GÉNÉTIQUE

Afin d'aller plus loin et plus vite dans le développement de traitements apportés aux enfants atteints de maladies génétiques, l'Institut *Imagine* a conçu le programme de recherche multi-équipes Cross-Labs. Les projets qui en émanent réunissent dans un groupe de travail unique des équipes de recherche, des techniciens, des centres de référence maladies rares, ainsi que des partenaires publics et privés. La contribution d'un partenaire philanthropique est cruciale dans la phase d'amorçage de ces projets. Il accompagne la création du projet dans ses premières années d'expérimentation pour arriver, à horizon de maximum 3 ans, à la preuve de concept. En portant les Cross-Labs sur les premières années, considérées par les investisseurs comme les plus risquées, Colam créera l'effet levier nécessaire pour attirer de nouveaux partenaires et financeurs aux niveaux national et international, permettant de déployer le projet à plus grande échelle. Un appel d'offres a été lancé en novembre 2021. Colam Initiatives s'est engagé à soutenir ce programme sur cinq ans, et sera entièrement associé à l'évaluation, au suivi, et au déroulement du projet.

FONDS AXA POUR LA RECHERCHE : TRAITER LES MALFORMATIONS CRÂNIO-FACIALES ET CARDIAQUES

En France, 3,2 % des naissances sont concernées par les malformations congénitales, qui constituent un problème de santé publique majeur. Le programme de recherche « Tête et Cœur », lancé grâce au soutien du Fonds Axa pour la Recherche, vise à identifier les origines de ces maladies et à décrire leurs mécanismes, afin de mettre au point des thérapies ciblées innovantes. Il permettra également de former des talents interdisciplinaires et de sensibiliser davantage la population au fardeau des malformations congénitales. En 2021, grâce au soutien du Fonds Axa pour la Recherche, les travaux du programme ont pu être lancés, être diffusés auprès du public grâce à des articles et soutenances de thèse et à la présentation des travaux lors d'événements externes et séminaires, permettant de sensibiliser le grand public et d'interagir avec les associations de patients. Le programme prévu sur cinq ans est amené à être déployé grâce au soutien d'autres mécènes.

ENTREPRENEURS AMIS D'IMAGINE : COMPRENDRE LES TROUBLES DE L'APPRENTISSAGE

Les troubles de l'apprentissage, ou troubles « DYS » (dyslexie, dysphasie, dyspraxie, dyscalculie...)

concernent en France 6 à 8 % des enfants d'âge scolaire, soit 1 à 2 élèves par classe. 40 % d'entre eux sont atteints par plusieurs troubles DYS, on parle alors de MultiDYS.

Pour faire face à cet enjeu de santé, la force du collectif alliée au dynamisme de l'entrepreneuriat est un atout supplémentaire. Ainsi, à l'initiative d'Eric Perrier, Président de Viseo, un collectif de six entrepreneurs engagés avec leur famille, « les Entrepreneurs amis d'Imagine », soutient l'Institut pour faire avancer la recherche sur ces troubles. Grâce à eux, les travaux financés visent à mieux comprendre les origines génétiques des multiDys dans leurs formes extrêmes ou familiales, de mieux définir ces pathologies et d'identifier des pistes de diagnostic clinique voire thérapeutiques pour une meilleure prise en charge des patients.

La Fête de la Science aura été l'occasion de célébrer en famille leur engagement pour la recherche médicale au bénéfice des enfants malades, avec un parcours éducatif et ludique créé sur-mesure au sein d'Imagine ; journée pendant laquelle ils ont remis à l'Institut *Imagine* un chèque d'un montant équivalent à leur première étape de levée de fonds, soit 180 000 euros.



« Les raisons de s'engager de chaque entrepreneur sont toujours très personnelles mais il est certain qu'être à plusieurs est une expérience d'une richesse incroyable. Je suis convaincu que l'audace entrepreneuriale ne doit pas s'exprimer uniquement à des fins professionnelles mais aussi pour le bien commun », témoigne Eric Perrier.

LA FONDATION SYCOMORE : ACCOMPAGNER L'INSERTION SOCIO-PROFESSIONNELLE DES PATIENTS VIVANT AVEC UN HANDICAP VISIBLE OU INVISIBLE

En 2021, l'Institut *Imagine*, avec le soutien de la Fondation Sycomore, a lancé le projet « Imagine La Suite », dans le but d'améliorer le parcours de vie des patients vivant avec une maladie génétique,

depuis leur scolarisation jusqu'à leur insertion dans le monde professionnel (voir page 45). Ce projet pilote, à fort impact, s'ancre dans la mission sociétale portée par l'Institut *Imagine*. Déployé sur environ quatre années, la Fondation Sycomore s'est engagée à amorcer ce projet, en y étant entièrement associée dans son suivi et son déroulement. « Nous avons été touchés par l'engagement formidable des médecins et chercheurs qui se dépassent pour réfléchir et agir face aux conséquences sociales de la maladie afin de trouver des solutions pour que chaque patient s'intègre au sein de la société. Le projet a séduit tous nos collaborateurs, deux d'entre eux ont choisi de rejoindre son comité de pilotage », explique Christine Tarbouriech, Déléguée Générale de la Fondation Sycomore.

FONDS DE DOTATION MILK FOR GOOD ET FONDS DERVER* DÉVELOPPER LA MÉDIATION SCIENTIFIQUE

En 2021, l'Institut *Imagine*, avec le soutien du fonds de dotation Milk for Good et du Fonds Derver* au sein du Fonds de dotation Transatlantique, a lancé un programme de diffusion scientifique unique en France, validé par l'Ecole doctorale pour sa qualité et son utilité. Dans le cadre de la mission sociétale de l'Institut *Imagine*, il a pour objectif de soutenir annuellement et durablement trois étudiants par an pour une période de deux ans (voir page 46 et interview page 48). En 2021, ce projet visant l'ouverture des savoirs et la transmission de connaissances entre la relève scientifique et le jeune public a commencé son déploiement. Grâce à ces deux mécènes, trois doctorantes ont ainsi été lauréates d'une bourse et ont démarré leurs actions de médiation auprès du public avec des visites de donateurs et des ateliers et visites lors des journées portes-ouvertes de l'Institut *Imagine*.

HENNER ET ELSEVIER, SOUTIENS FIDÈLES DE L'INSTITUT IMAGINE



Si certaines entreprises choisissent de dédier leur soutien à une ou plusieurs thématiques, d'autres accompagnent l'Institut *Imagine* dans ses projets prioritaires en le soutenant dans sa feuille de route et sa mission générale de lutte contre les maladies génétiques. C'est le cas notamment d'Henner, soutien de longue date de l'Institut, et d'Elsevier. En 2021, Charles Robinet-Duffo, président-directeur général du groupe Henner, a remis un chèque de 10 000 euros à l'Institut *Imagine*. William Rubens, directeur France et Europe du Sud du groupe Elsevier a, lui, remis un chèque de 105 000 euros.

UN COMITÉ HEROES MOBILISÉ

En 2022 se tiendra la quatrième édition du gala *Heroes for Imagine*, une extraordinaire vente aux enchères d'œuvres d'art contemporain et de moments d'exception. Durant l'année 2021, le comité s'est rassemblé et a travaillé activement à l'organisation de cette soirée, portée depuis la première édition par Kamel Mennour, rejoint par Didier et Clémence Krzentowski. Elle sera animée par Gad Elmaleh avec Christie's. En 2018, la dernière édition avait permis de lever 7 millions d'euros.

DES PARTICULIERS ET ASSOCIATIONS DE PATIENTS ESSENTIELS POUR ACCÉLÉRER LA RECHERCHE

Tout au long de l'année, familles, associations de patients et particuliers se sont mobilisés pour contribuer à faire progresser la recherche, faire connaître l'Institut *Imagine*, et lever des fonds. C'est le cas de l'association KCNB1, présidée par Melissa Cassard, sur les épilepsies rares ou celle de Noa Luu et sa famille dans son combat contre la maladie dont elle est atteinte, l'acidémie méthylmaonique. Les frères Lorre ont par exemple lancé un défi sportif à vélo pour attirer l'attention du public sur cette même maladie génétique rare. Ou encore, Patrice Brion, en sa qualité de fidèle donateur, a accepté de rejoindre le jury de sélection de l'appel à projets pour la recherche clinique sur les maladies génétiques rares porté par l'Institut *Imagine* et l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP. « Réaliser ce que les dons rendent possible est fondamental quand on est donateur. L'expérience a été enrichissante. J'ai attribué mon premier vote à un projet dont le responsable est d'une rigueur scientifique époustouflante, et le second à un choix de cœur ».

TEDDY RINER, UN PARRAIN ATTACHÉ À LA CAUSE DE L'INSTITUT *IMAGINE*

UNE OPÉRATION EXCEPTIONNELLE TEDDY RINER ET LE BON MARCHÉ AU PROFIT DE L'INSTITUT *IMAGINE*

Durant la période de Noël, Le Bon Marché et Teddy Riner se sont alliés pour monter une opération spéciale pour accroître la notoriété de l'Institut *Imagine* et récolter des fonds pour faire avancer la recherche. Le 9 décembre 2021 a eu lieu une vente aux enchères exceptionnelle avec Teddy Riner, orchestrée par Drouot au Bon Marché, avec des objets du quotidien de notre parrain tels que l'un de ses kimonos et une ceinture noire, et des moments d'exception à partager avec lui. L'événement a aussi permis d'offrir un shooting photos avec Teddy Riner à des enfants. Durant tout le mois de décembre 2021, des oursins Teddy habillés en kimono aux couleurs de l'Institut, dont les ventes ont été reversées à *Imagine*, ont été proposés dans les rayons du Bon Marché. Les clients avaient également la possibilité de faire l'arrondi en

caisse avec microDon au profit de l'Institut. L'opération a remporté un vif succès et a permis de récolter 100 000 euros.

« Lorsque Patrice Wagner, PDG du Groupe Le Bon Marché, nous a demandé de déployer un partenariat avec l'Institut *Imagine*, nous avons tout de suite été convaincus. Depuis sa création, Le Bon Marché est très investi dans des causes sociétales, et particulièrement celle du soutien à la santé et à l'enfance. Soutenir un institut voisin, proche de nous et de nos clients, était important. Ce projet a immédiatement trouvé de l'écho chez l'ensemble de nos collaborateurs », témoignent Laurence Dekowski, Directrice du département enfant et lingerie, et Olivier Di Maggio, Directeur de la relation client. « Teddy Riner est un champion hors norme, au grand cœur. C'était une chance de mener cette opération avec lui ».



FAIRE CONNAITRE L'INSTITUT *IMAGINE* POUR CONTRIBUER À ACCÉLÉRER LA RECHERCHE

Parler des maladies génétiques, faire connaître les actions de l'Institut *Imagine* et les besoins de la recherche est aussi une manière d'agir et de contribuer au combat contre les maladies génétiques. C'est ce que nos soutiens et amis ont réalisé à travers diverses actions de notoriété auprès du grand public comme des acteurs de la santé.

UNE CONFÉRENCE DE RENTRÉE DE L'ACIP SANTÉ



Le 21 septembre 2021, l'ACIP Santé a organisé sa conférence de rentrée à l'Institut *Imagine*, sur le thème « From Bench to Bed, *Imagine* accélérateur d'innovation ». Cet événement, organisé en partenariat avec l'Institut *Imagine*, a permis de faire connaître le modèle auprès d'un public de professionnels de santé et d'investisseurs, et de mettre en avant les spécificités

de la recherche et du soin sur les maladies rares et les maladies génétiques.

ESSEC BUSINESS SCHOOL : UNE COMÉDIE MUSICALE POUR LA RECHERCHE

Les étudiants de l'association Musical ESSEC de l'ESSEC Business School ont créé, produit et joué une comédie musicale qui a été présentée à La Cigale à la rentrée 2021. Une initiative très réussie, qui a permis de sensibiliser le public aux maladies génétiques et à la recherche, et de lever des fonds. Les étudiants sont ainsi venus remettre un chèque de 1500 euros à l'Institut *Imagine*. « Nous sommes heureux d'avoir pu déployer cette énergie en période Covid pour la recherche au bénéfice des enfants malades », témoignent-ils.

RADIO FRANCE : FAIRE PARLER DES LEGS

En 2021, l'Institut *Imagine* a posé les premiers jalons d'une stratégie de développement des legs. Pour l'aider à faire connaître l'Institut et cette possibilité de faire un don à *Imagine*, Radio France a offert la production et la diffusion gratuite de deux spots radio. Les voix de Sophie Saunier, chercheuse dédiée aux maladies rénales à l'Institut *Imagine*, et de Mélissa Cassard, présidente de l'association KCNBI très engagée auprès de l'Institut et maman d'une petite fille atteinte de maladie génétique, ont raisonné sur les ondes grâce à ce soutien.

ILS PARLENT DE NOUS

871 articles dans les médias en 2021 :

« L'Institut *Imagine* a seulement dix ans. Nous sommes donc un très jeune acteur dans l'écosystème des instituts de recherche, des acteurs de la santé et de l'innovation. Nous avons un fort enjeu de faire connaître l'Institut auprès du grand public, mais aussi des familles en errance de diagnostic. En 2021, nous avons mis en place diverses actions pour développer notre notoriété et pouvoir répondre pleinement à l'une des mis-

sions clés de l'Institut *Imagine*, celle de sensibiliser et d'informer sur les maladies génétiques. Pour être mieux connu et identifié, nous avons mené des campagnes digitales, des opérations spéciales, développé nos relations avec les médias, et organisé des conférences et journées portes-ouvertes dédiées au grand public. Nous avons aussi pu compter sur la présence précieuse de notre parrain Teddy Riner pour nous soutenir dans cet objectif », explique Marie de Bazelaire, Directrice de la Communication de l'Institut *Imagine*.

MERCI À NOS DONATEURS !

Les grandes avancées en génétique existent bien sûr grâce aux médecins et aux chercheurs. Mais il y a des milliers de femmes et d'hommes qui rendent leurs exploits possibles : **Vous, nos Donateurs.**

À *Imagine*, nous le savons, c'est tous ensemble que nous avons un véritable impact. C'est ensemble que nous parviendrons à guérir les maladies génétiques. C'est ensemble que nous réaliserons les avancées majeures qui bénéficieront au plus grand nombre.

Chacun a un rôle à jouer et le vôtre est décisif car vous êtes à la genèse de tout. Vos dons sont les fondements mêmes de toute réalisation. C'est pourquoi, nous avons plus que jamais à cœur de **partager avec vous nos réussites.**

Merci pour votre implication, pour la force de votre engagement et pour votre générosité. Merci pour la confiance que vous nous accordez.

Merci au nom de toutes les familles et des enfants malades que vous soutenez.

MÉCÈNES

Christian Dior Couture • Fondation Bettencourt Schueller • MSD Avenir • Anonymes.

GRANDS BIENFAITEURS

Christie's • Fonds FAMA abrité au sein de Swiss Philanthropy Foundation • Galerie Kreo • Kamel Mennour • Hélène de Prittwitz • Michel et Fati Rosenberg.

BIENFAITEURS

Azzedine Alaïa • Colam Initiatives • Fondation d'entreprise EDF • Fonds Axa pour la Recherche • Havas • HDL-JB Lafonta • Patrick Thomas.

GRANDS DONATEURS

Gonzague de Blignières • Laurent Dassault • Gad Elmaleh • Elsevier BV • Entrepreneurs Amis d'*Imagine* • Fondation Colville • Dominique Gaillard • Jacques et Dominique Garaialde • Groupe Galeries Lafayette • Sylvain et Michèle Héfès • Bernard Herbo • Philippe et Christiane Houzé • JC Decaux • Sébastien et Armelle de Lafond • Marcadé • Jacques-Antoine Philippe et Marie Schweitzer • François de Ricqlès • Anonymes.

CERCLE DES DONATEURS

Association KCNB1 France • Auxilium • Robert Bensoussan • Patrice Brion • Cyril Brulé • Alix et Edmond Cohen • Famille Cordier • Crédit Agricole d'Ile-de-France Mécénat • Fondation Sycomore • Fonds Derver au sein du Fonds de Dotation Transatlantique • Alix et Philippe de Fontenay • Groupe Etam • Groupe Henner • Groupe Lagardère • Bertrand et Marine Hainguerlot • Michel Jalon • Amin Khiari • La Boîte Immo • Le Bon Marché • Philippe Louis-Dreyfus • LVMH • Carine et Philippe Mareuil • Valérie Messika • Milk for Good • MK2 • Moët Hennessy • Monsieur et Madame Jérôme Péresse • Jacques Petit • Philippe Rousselet • Monsieur et Madame Sallé • Tollens • Bernard Valero • Josette et Jean-Claude Weill • Anonymes.



ILS FONT L'INSTITUT

« L'Institut Imagine et le combat contre les maladies génétiques sont incarnés par un collectif. Imagine est avant tout une histoire de femmes et d'hommes consacrés à une cause et rassemblés autour d'elle, impliqués et mobilisés, au quotidien et avec un engagement total, pour les enfants malades et leurs familles ».

Laure Boquet,
Délégue Générale de l'Institut *Imagine*

L'Institut *Imagine* rassemble sous le même toit près de mille personnels de recherche et de soin dédiés à une même cause, celle de changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques. Les chercheurs, médecins, ingénieurs, techniciens et étudiants sont soutenus dans leurs missions par les personnels des services support de l'Institut *Imagine* et les équipes de gestionnaires de laboratoire.

24 ÉQUIPES DE RECHERCHE ET 4 LABORATOIRES ASSOCIÉS



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



► **JL. 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



► **JM. 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



► **A. Miccio**
Chromatine et régulation génique au cours du développement



► **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



► **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

18 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 : Jean-Pierre de Villartay



► **Marcelo Simon Sola**
Vecteurs AAV



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



► **Sophie 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



► **Marie-Alexandra Alyanakian**
CRB
Réf. Scientifique : Corinne Antignac



► **Nathalie 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



► **Mickaël Ménager**
Single Cell RNA transcriptomique



► **Stéphanie Moriceau**
Neuro-comportement



LE COMITÉ EXÉCUTIF (G8) ET LE SECRÉTARIAT GÉNÉRAL

G8



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



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



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



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



► **Nathalie Boddaert**
Image@Imagine
IRM-3T



► **Anita Burgun**
Informatique médicale



► **Alessandra Pierani**
Génétique du développement du cortex cérébral



► **Sophie Saunier**
Maladies rénales héréditaires

SECRÉTARIAT GÉNÉRAL



► **Laure Boquet**
Déléguée Générale



► **Laurent Mellier**
Développement et philanthropie internationale



► **Hélène Chautard**
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
► **Olivier Hermine**



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 Wuytens**
Affaires juridiques



► **Hélène Chautard**
Innovation et Valorisation



► **En cours de recrutement**
Recherche clinique



► **Laurent Mellier**
Développement et philanthropie internationale



► **Marie de Bazelaire**
Communication



► **Séverine Delalande**
Programmation et Finances



► **Sara Lenoir**
Ressources Humaines



► **Marie-Pierre Sarrazin**
Coordnatrice administrative de l'UMR



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



► **Cécile Bureau**
Services intérieurs



► **Jérôme Flatot**
Informatique



► **Stéphane Paillet**
Exploitation

RESSOURCES HUMAINES ET VIE DE L'INSTITUT

L'Institut *Imagine* offre à ses personnels une vie d'Institut riche et variée, en proposant des événements favorisant les échanges, les synergies et la cohésion en interne, et en soutenant les associations qui proposent des activités professionnelles, scientifiques, sociales et sportives.

UNE VIE ASSOCIATIVE ACTIVE

Dans le contexte sanitaire lié à la pandémie, les associations YR2I (Association des Jeunes Chercheurs d'*Imagine*) et ISA (Association Sportive d'*Imagine*) ont redoublé d'inventivité. Le Congrès des Jeunes Chercheurs a rassemblé 110 participants connectés en visio, qui ont ainsi présenté leurs projets de recherche et participé à des concours de pitches et d'images. « Nous nous réjouissons d'avoir pu organiser ce congrès dans ce contexte si particulier où les jeunes chercheurs et les étudiants ont d'autant plus besoin de soutien et d'échanges », explique Romane Thouenon, alors Présidente de l'association YR2I. L'association sportive a maintenu au maximum ses cours de sport en visio, puis en physique, ainsi que des événements sportifs en plein air ou en virtuel comme des sessions d'escalade, d'accrobranche et des courses collectives. Les deux associations ont également organisé un format hybride d'Olympiades, un concours ludique et créatif entre équipes de l'Institut *Imagine*.

UNE ÉMULATION SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE

En 2021, l'Institut *Imagine* a organisé très régulièrement des « Monday Seminars », des moments dédiés

aux échanges scientifiques et médicaux. Ils permettent aux chercheurs des laboratoires de l'Institut *Imagine*, du campus, ainsi qu'à des chercheurs invités issus de France ou de pays étrangers, de se tenir informés de leurs avancées respectives et de s'enrichir mutuellement. Des séminaires de jeunes chercheurs sont également organisés par l'Association YR2I pour préparer les doctorants à leur soutenance de thèse. Des réunions iCARPs se tiennent régulièrement pour échanger sur les domaines prioritaires de recherche et de soin de l'Institut.

DES ÉVÉNEMENTS FÉDÉRATEURS

De multiples actions ont été mises en œuvre en 2021 pour informer et rassembler les personnels, maintenir la convivialité, et favoriser l'esprit d'Institut. En novembre 2021 ont été inaugurés les LIVE (Link Information Visual Exchange) visant à partager et échanger en interne sur les enjeux de l'Institut à courts et moyens termes, abordant notamment le périmètre scientifique, la gouvernance et les projets scientifiques et institutionnels. En juin-juillet 2021, l'Euro de football a été l'occasion de fédérer les équipes autour d'un grand challenge de pronostics. En octobre 2021, l'Institut *Imagine* a fêté la science en interne avec un grand jeu interactif et un concours d'images scientifiques ayant donné lieu à une exposition. Par ailleurs, le « café des chercheurs », celui des post-doctorants ainsi que celui des ITA permettent les interactions et échanges.



LA QUALITÉ DE VIE AU TRAVAIL ET LE DÉVELOPPEMENT DURABLE AU CŒUR DES PRÉOCCUPATIONS

Depuis sa création, l'Institut *Imagine* place la responsabilité sociétale des entreprises et le développement durable au cœur de son projet. L'Institut évalue chaque année la qualité de vie au travail, les conditions de travail, l'environnement de ses collaborateurs, ainsi que les ressentis et besoins liés au télétravail, afin d'identifier les points nécessitant de mettre en œuvre des actions spécifiques. Dans le cadre de la Semaine de la Qualité de Vie au Travail en juin, deux ateliers ont été proposés, l'un portant sur le retour au bureau et le quotidien à retrouver, l'autre sur une initiation à la micro-sieste.

Des actions sont aussi mises en œuvre pour réduire l'impact environnemental de l'Institut *Imagine*. En 2021 ont été installées des machines à café à grains offertes par l'entreprise JURA et le distributeur Action Café pour une réduction des capsules, des déchets, et une consommation plus responsable. Lors

de la Semaine européenne du développement durable, les personnels ont été sensibilisés au tri des déchets mis en place en 2020 avec des bornes collectives de tri, à la question des déchets numériques, et ont pu assister à une conférence proposant des solutions pour réduire ses déchets.

ÉGALITÉ ET PARITÉ FEMMES-HOMMES : *IMAGINE* EN FAIT UNE PRIORITÉ

Sur le plan de l'égalité femmes-hommes, l'Institut *Imagine* obtient une note satisfaisante de 84 sur 100, basée sur les quatre indicateurs d'évaluation officiels, une note similaire à celle de 2020. En 2021, l'Institut *Imagine* a poursuivi son engagement et ses actions pour garantir l'égalité professionnelle entre les femmes et les hommes et promouvoir la diversité et la mixité professionnelle. C'est dans ce sens qu'a été lancé en fin d'année 2021 un plan d'actions dédié et qu'ont été nommés deux référents parité et égalité professionnelle en appui de la Direction pour mener à bien ces actions.

BILAN SOCIAL

UMR 1163

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



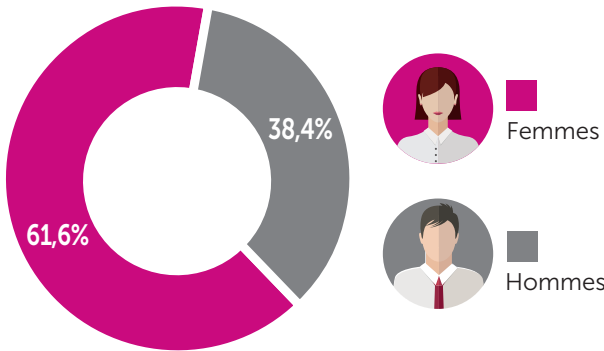
EFFECTIFS

Au 31/12/2021

591 PERSONNES
512,23 ÉQUIVALENT TEMPS PLEIN (ETP)

On note une augmentation de 8,63% (591 personnes présentes au 31/12/2021 vs. 544 au 31/12/2020). La proportion des femmes et des hommes est équivalente à celle de 2020.

Répartition des salariés par sexe au 31/12/2021



AFRIQUE

AFRIQUE DU SUD : **1** - ALGÉRIE : **12**
MAROC : **4** - SÉNÉGAL : **1** - TOGO : **1** - TUNISIE : **2**

AMÉRIQUE

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

ASIE

CHINE : **3** - CORÉE DU SUD : **1** - INDE : **5** - IRAN : **3**
JAPON : **2** - LIBAN : **5** - PHILIPPINES : **1** - THAÏLANDE : **1**

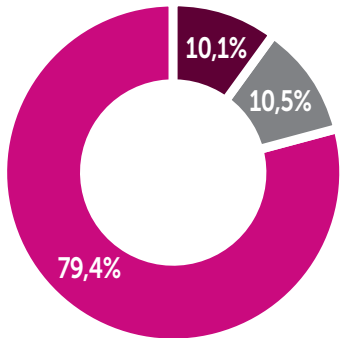
EUROPE

ALLEMAGNE : **6** - ANGLETERRE : **2** - AUTRICHE : **1**
BELGIQUE : **3** - BULGARIE : **2** - DANEMARK : **1**
ESPAGNE : **10** - FRANCE : **469** - GRÈCE : **3**
ITALIE : **23** - LITUANIE : **1** - LUXEMBOURG : **1**
POLOGNE : **1** - PORTUGAL : **4** - ROUMANIE : **2**

OCÉANIE

AUSTRALIE : **1**

37
NATIONALITÉS

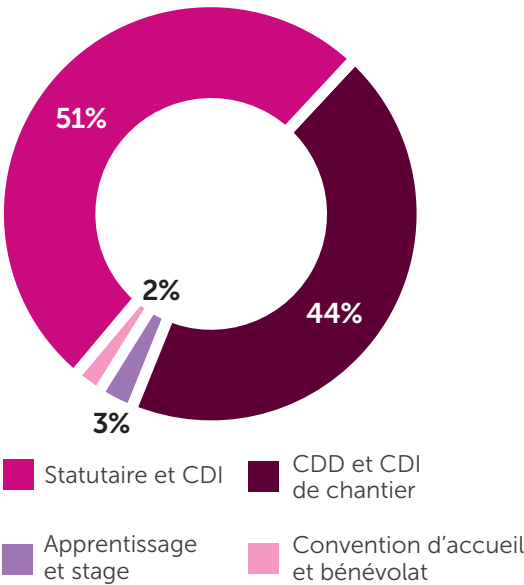


Française
Union européenne
Hors Union européenne

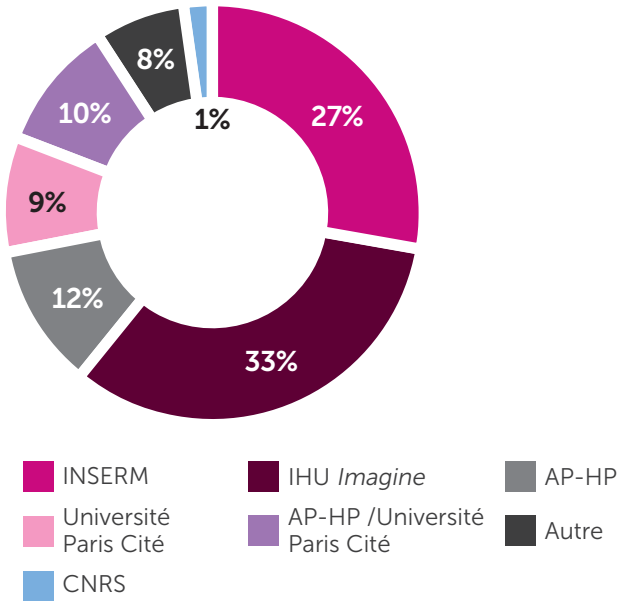
La part de l'international augmente très légèrement et dépasse les 80%.

EMPLOI

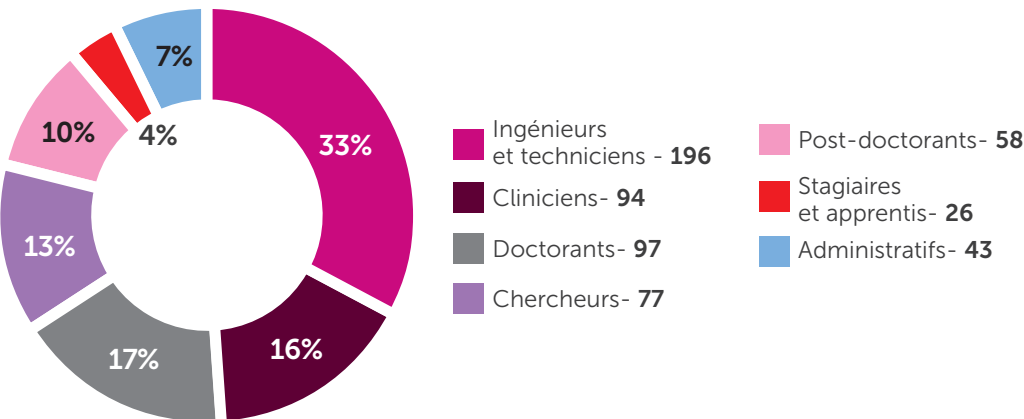
Répartition du personnel par type de contrat au 31/12/2021



Répartition du personnel par employeur au 31/12/2021



Répartition du personnel par métier au 31/12/2021

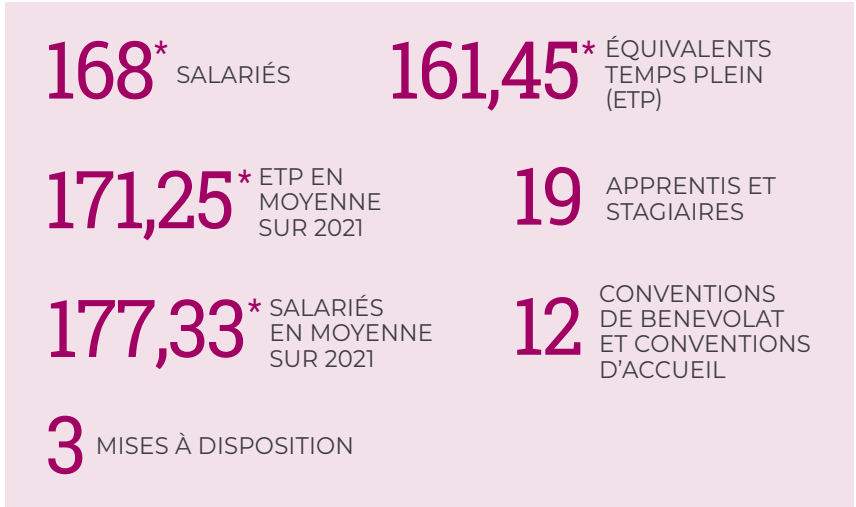


Fondation *Imagine*

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

EFFECTIFS

Effectifs au 31/12/2021



* Hors apprentis et stagiaires

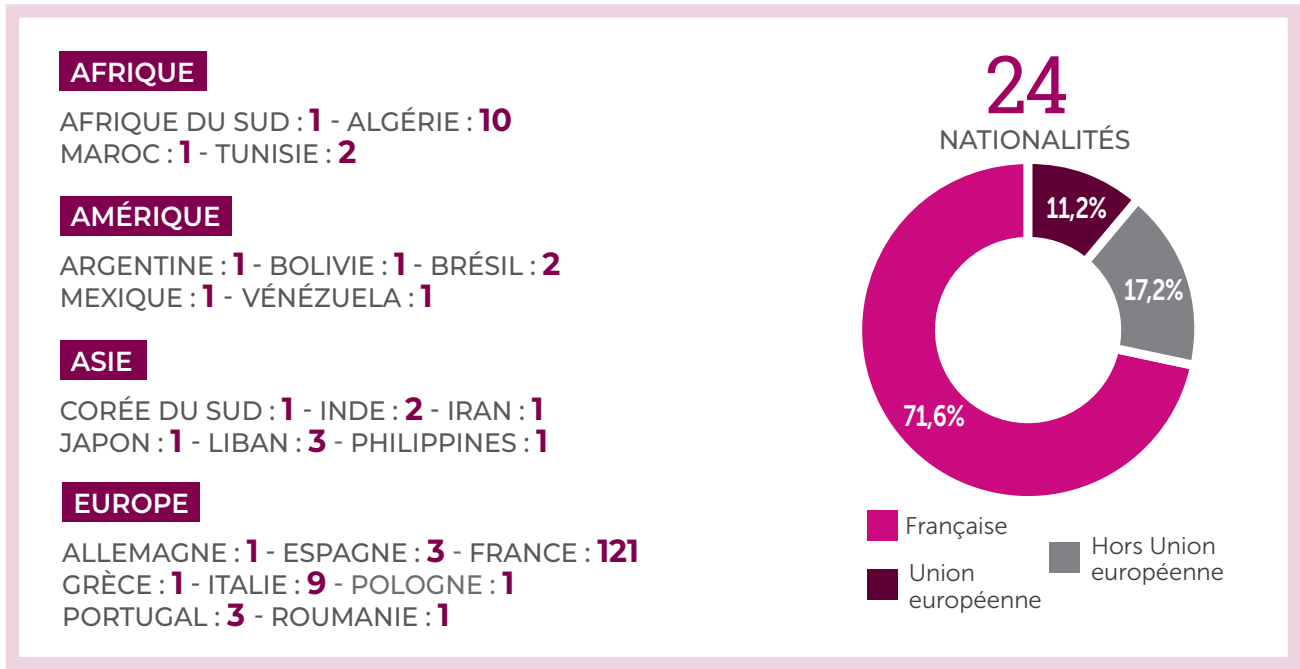
115 nouveaux contrats en 2021 dont :



102 fins de contrats en 2021 dont :



Nationalités des salariés au 31/12/2021



24
NATIONALITÉS

Française

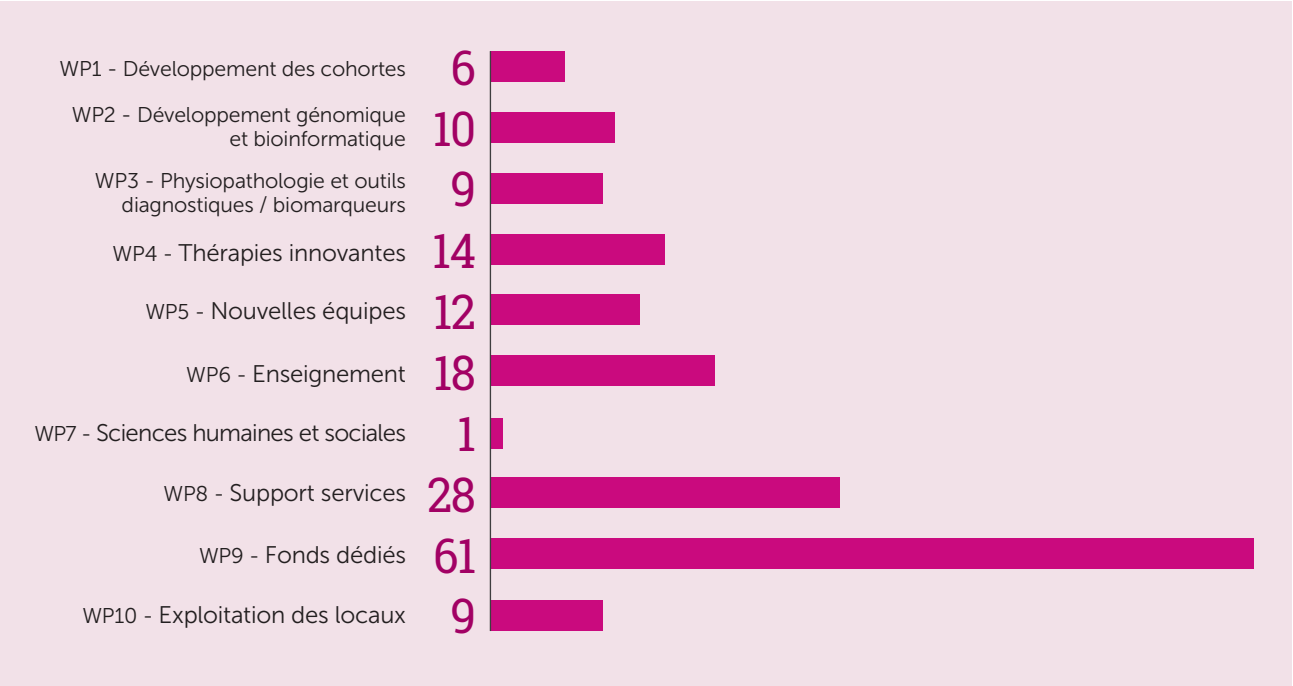
Union européenne

Hors Union européenne

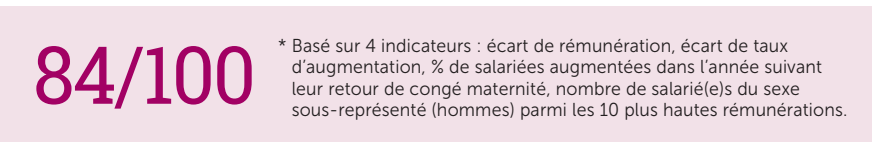
Âges moyen des salariés au 31/12/2021 *



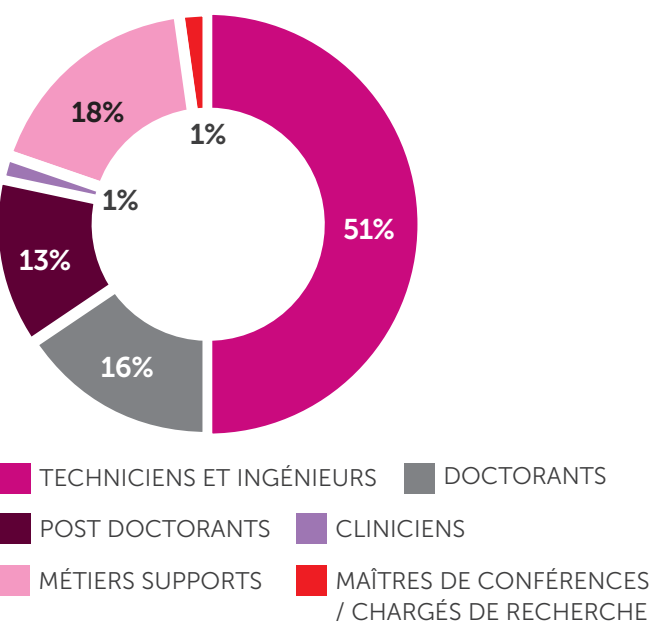
Répartition des salariés par work-packages (programme IHU) au 31/12/2021



Indicateur égalité femmes-hommes *

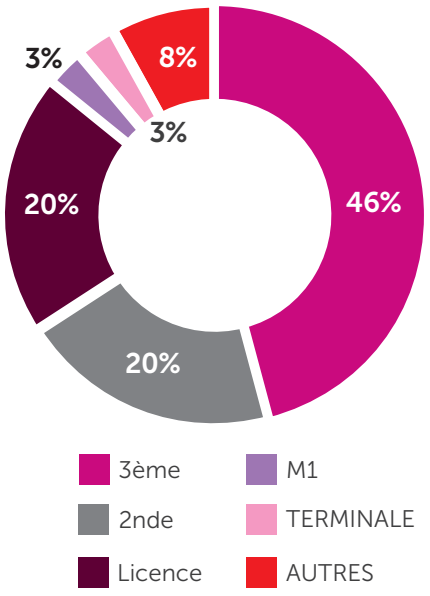


Répartition des salariés par catégories de métier au 31/12/2021



STAGIAIRES

Nombre de stagiaires en 2021 d'une durée inférieure à un mois : **39** (417,5 jours)



NOS FINANCES

EXERCICE 2021
IL S'AGIT DU TREIZIÈME EXERCICE D'IMAGINE.

L'année 2021 constitue une année de transition marquée à la fois par l'impact encore très fort de la crise sanitaire et économique traversée depuis le printemps 2020, avec une exécution de l'ensemble des programmes et des dispositifs prévus par sa feuille de route, maintenue globalement en retrait des ambitions initiales, et la reprise d'une dynamique très soutenue de recherche permise, à la fois par une mobilisation importante de fonds privés issus des dons et du mécénat, et par les réussites à des appels à projets structurants, que traduisent les avancements d'exécution des projets de recherche des équipes.

En 2019, année charnière, la Fondation *Imagine* s'est vue prolongée par décision du Premier Ministre en tant qu'Institut hospitalo-universitaire (IHU) pour la période 2020-2024, et s'est également vue attribuer une subvention complémentaire de 17 millions d'euros sur cette période au titre du programme investissement d'avenir. 2020 a été fortement marquée par la crise sanitaire et économique, appelant dans le même temps un pilotage resserré des mesures de la feuille de route de l'institut (mises en œuvre conditionnées, lissage ou report) et une stratégie de riposte visant à repenser les modèles de levée de fonds et à maintenir un niveau élevé de développement des projets malgré la contrainte.

L'exercice 2021 se situe dans le même équilibre et s'attache à poursuivre la déclinaison des priorités stratégiques déterminées au sein de la **nouvelle feuille de route** 2019-2028, en renouant avec une dynamique de forte croissance des ressources propres extérieures, publiques et privées, venant traduire le cap de maturité atteint par l'IHU et confirmer la solidité de ce dernier en sortie de crise.

La **crise sanitaire et économique sans précédent** traversée en 2020 et 2021 a ainsi encore fortement marqué la dynamique, imposant à la Fondation une gestion prudente, telle que discutée et validée par son Conseil d'administration lors de ses différentes séances de 2020 et de 2021.

Le budget prévisionnel 2021 avait été voté sur la base d'un déficit prévisionnel, étant entendu que ce budget comprenait un certain nombre d'hypothèses pessimistes, dont la révision permettrait d'améliorer le résultat, et que ce déficit était intégralement équilibré par les réserves constituées au titre de la gestion des exercices précédents.

Cet équilibre avait été présenté comme comportant un risque important en matière de recettes de levées de fonds collectives, risque précisément évalué

et anticipé en pré-identifiant un ensemble de mesures dites conditionnées, dont la suspension permettrait de dégager des économies.

Les fondements du pilotage étaient une construction méthodologique en trois dimensions (programme socle, programme d'accélération, exécution des contrats hébergés sur recettes acquises), une mécanique fine d'affectation des recettes à chacun des postes de dépenses et un séquençement mensuel de l'ensemble des mesures. La couverture du risque pris en construction reposait sur les réserves du report à nouveau, l'accélération potentielle de la cinétique de consommation de la dotation PIA-IHU et, en dernier recours, « à titre exceptionnel après épuisement des autres ressources de la Fondation », une reprise sur la dotation initiale.

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 (communauté *Heroes* et cercle des Grands donateurs) s'est manifestée dès le début de la crise.

Ce même conseil a encouragé en mai 2021 la stratégie de l'institut à accélérer sa dynamique tout en maintenant son pilotage resserré et la prudence de sa gestion.

L'exercice 2021 se clôt en net excédent malgré les impacts lourds de la crise. Ce résultat, meilleur que prévu, est la conséquence du pilotage prudentiel auquel la direction de l'Institut s'était engagée, justifié par la réalisation du risque à hauteur des hypothèses envisagées en matière de levée de fonds collectives.

Le résultat excédentaire au-delà des prévisions est principalement le fruit :

- D'une accélération de la consommation de la subvention PIA-IHU, telle que souhaitée par le Conseil de mai 2021 (+0,9M€),
- D'économies substantielles générées par le pilotage des mesures conditionnées (+1,8M€),
- De la non réalisation des hypothèses pessimistes intégrées au budget (aléas COVID, aléas contrats - +0,6M€),
- Du décalage d'exécution de mesures d'accélération pourtant non conditionnées (+1,4M€),
- D'économies diverses de masse salariale, de services et de frais de missions liées à un ralentissement de certains programmes (+1M€ dont plus de 0,4M€ sur les opérations *Heroes*).

Par ailleurs, 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** pour une nouvelle année,
- Report des explorations des terrains internationaux de mobilisation des grands donateurs,
- Décalage de la consommation des **contrats industriels et des contrats de recherche clinique**,
- Décisions de **report en 2022 d'un certain nombre d'actions et de dépenses afférentes**,
- **Reports naturels des recrutements et un certain ralentissement dans la mise en œuvre des projets** impactant notamment l'exécution des projets sur appel d'offres *Imagine*.

Néanmoins, ces effets négatifs sont contrebalancés par une **dynamique soutenue** qui s'exprime :

- Par une progression de la **générosité des grands donateurs** mobilisés autour du président de campagne, comme de **l'engagement marqué de nouvelles associations, fondations et fonds de dotation**,
- Par une **augmentation majeure des subventions publiques** et ce malgré la constitution encore importante de réserves de produits constatés d'avance et de fonds dédiés en fin d'exercice et qui impacteront positivement la croissance 2022,
- Par la poursuite du **développement des plateformes**, notamment en matière de sciences des données et d'analyse en cellule unique, et en notant par ailleurs qu'ont pu être menés les acquisitions, recrutements et travaux relatifs à la **plateforme neurocomportementale** en soutien aux priorités de la stratégie scientifique de l'Institut.

L'ensemble de ces équilibres se traduit par une **progression de +10% des produits** au compte de résultat, établissant un **résultat global excédentaire de 2,549M€**, qu'il convient de corriger de traitements comptables exceptionnels pour 1,5M€.

Le pilotage de l'exercice a ainsi été mesuré afin de ne pas grever trop sévèrement la dynamique de mise en œuvre de la feuille de route de l'IHU et notamment les priorités stratégiques de la feuille de route, validées tant par le Conseil scientifique international que par le Conseil d'administration, priorités données au ressourcement scientifique appelant notamment au maintien du programme socle de l'IHU, au lancement de l'appel d'offres international « nouvelle équipe » dans les domaines du neurodéveloppement, et à la poursuite des programmes Crosslab et Springboard (accélérateur financier et d'expertise), conditionné à des phases supplémentaires de Go/No Go permettant de piloter le risque. Le décalage du déclenchement de ces appels d'offre *Imagine* sur le deuxième semestre 2021 génère de facto un report de 2021 à 2022 des charges afférentes.

Ce pilotage a été conduit dans un **contexte de so-**

lidité financière de l'Institut, que traduisent tant ses **fonds propres** (la dotation initiale de 12,9M€ intégralement reconstituée par les excédents des exercices budgétaires précédents a été préservée ; le report à nouveau est arrêté à 3,1M€ en clôture 2020) que sa **trésorerie** (20,2M€ au 31/12/21 hors capital placé en contrat de capitalisation pour 3,7M€). Cette solidité financière sera renforcée à l'issue des comptes 2021 qui génèrent un excédent significatif. Elle est par ailleurs confortée par la prolongation du label IHU jusque fin 2024 et, potentiellement au-delà, puisque le gouvernement a annoncé en mars 2022 la volonté de pérenniser le modèle des instituts hospitalo-universitaire en attribuant potentiellement, sous réserve d'une évaluation stringente par jury international, une subvention complémentaire pour les années 2025-2030.

L'exercice 2021 traduit une **dynamique pluriannuelle de développement d'activité** de l'Institut compte tenu du **rythme de croissance des grands programmes transversaux** : après le DIM thérapie génique remporté en 2016 (9,5 M€ sur quatre ans, prolongation pour une cinquième année avec financements complémentaires annoncés fin 2020 et confirmés début 2021), le RHU3 sur les ciliopathies remporté en 2017 (financement ANR-PIA de 5,9M€ sur cinq ans), le RHU4 sur les déficits immunitaires primaires remporté en 2019 (financement ANR-PIA de 9,9M€ sur cinq ans), l'Institut s'est vu attribuer en décembre 2021 la coordination d'un troisième programme RHU au titre de la vague 5, dédié aux développements thérapeutiques du COVID-19 (10 M€ sur cinq ans).

L'obtention du **label INSTITUT CARNOT** qui reconnaît la valeur de la dynamique partenariale avec le monde socio-économique s'est concrétisé par l'obtention d'une nouvelle subvention publique inscrite en 2021 et partiellement consommée notamment en raison du décalage des projets financés par Innogrant.

Enfin, la mobilisation des **grands donateurs** aux côtés de l'Institut se traduit par des engagements pluriannuels majeurs et 2021 a été marqué par la sortie de la phase silencieuse de la campagne présidée par Anne et Henri de Castries ayant officialisé en fin d'année 2021 leur ambition de lever 40M€ pour la période 2020 – 2028, plus de 12M€ ayant d'ores et déjà fait l'objet d'un engagement pluriannuel du cercle des grands donateurs.

L'annexe des comptes 2021 détaille les comptes annuels de l'Institut *Imagine*, clos le 31/12/2021. La présentation des comptes annuels 2021 met en œuvre le nouveau règlement comptable n°2018-06.

Les comptes clos au 31/12/2021 présentent ainsi un total de bilan avant répartition de **82 836 897 euros** (contre **84 278 228 euros** en 2020) et un compte de résultat dégageant un excédent de **2 549 470 euros** (après un excédent de **3 016 795 euros** en 2020).

L'analyse globale des comptes 2021 fait ressortir les chiffres suivants.

1. 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 2021.

Il s'équilibre, à cette date, à la somme de **82 836 897 euros** contre **84 278 228 euros** en 2020. Cette baisse faciale est liée à la diminution des produits constatés d'avance, particulièrement sur le PIA IHU et RHU.

Actif net	31/12/2021	31/12/2020	%
Actif immobilisé	9 488 220 €	10 449 697 €	-9%
Actif circulant	73 348 677 €	73 828 531 €	-1%
Total	82 836 897 €	84 278 228 €	-2%

Passif net	31/12/2021	31/12/2020	%
Fonds associatifs	22 010 780 €	20 145 281 €	9%
Provisions pour R&C	995 453 €	1 047 196 €	-5%
Fonds dédiés	2 948 570 €	2 368 660 €	24%
Dettes	56 882 094 €	60 717 091 €	-6%
Total	82 836 897 €	84 278 228 €	-2%

ACTIF

Le montant brut des immobilisations s'élève à fin 2021 à **27,9 M€** (contre **26,9M€** en 2020), dont **17,8M€** de matériel de laboratoire.

La valeur de l'actif immobilisé est stable en 2021. Il comprend depuis 2020 le contrat de capitalisation détenu par la Fondation pour 3,7M€ (permettant de sanctuariser la dotation non consommable) et des immobilisations non financières de l'exercice.

Immobilisations incorporelles et corporelles

La valeur nette des immobilisations corporelles (5,6M€ versus 6,5M€ en 2020) diminue du fait d'un montant d'amortissements supérieurs aux acquisitions de l'année. Parallèlement, le montant des immobilisations incorporelles augmente (74k€ versus 36k€ en 2020) du fait de l'acquisition au cours de l'exercice du logiciel de traçabilité des échantillons biologiques (ModulBio).

Les immobilisations incorporelles et corporelles de l'année s'élèvent à 1M€. Les principales acquisitions sont liées à la mise en place de la plateforme neuro-comportementale, à l'achat de portoir pour l'Anima-lerie, du logiciel Module Bio cité supra et au réaménagement d'une partie du centre de séminaire sur des fonds Fondation Bettencourt Schueller.

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

Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont identiques en 2021 qu'en 2020, soit **4,23M€** :

- 505k€ au titre des participations Step Pharma,
- 3,7M€ au titre du contrat de capitalisation,

- 0,8k€ pour les titres SmartImmune, Medetia et Co-doc.

Aucune nouvelle dépréciation n'a été actée au titre de l'exercice 2021.

Créances

Le montant des **créances sur les comptes clients** s'élèvent à 5,25M€ (versus 6,14M€ en 2020), en diminution de 0,9M€. Cette diminution porte tant sur les créances clients échues que sur une diminution des factures à établir.

À l'instar de 2020, les factures à établir portent essentiellement sur les 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 et elles ont d'ores et déjà diminué.

Les **autres créances** sont valorisées à 47,6M€ (versus 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 41,5M€ (versus 40,5M€ en 2020) dont 14,5M€ au titre de la subvention PIA-IHU, 10,6M€ au titre des RHU 3 et 4, 6,5M€ au titre du DIM Thérapie génique, 5,1M€ (versus de 2,6M€ en 2020) 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 2,1M€ (versus de 2,7M€ en 2020), dont le projet Devodecode sur financement MSD Avenir.

Valeurs mobilières de placement

Les valeurs mobilières de placements sont stables à hauteur de 11,2M€ représentant les comptes à terme à la clôture, les comptes titres CIC et Prêt d'Union.

Une légère diminution des disponibilités - regroupant dorénavant les comptes courants et livret - est constatée, de 9,7M€ à la clôture 2020 à 9M€ en clôture 2021, les banques incitant à circonscrire les liquidités de l'Institut pour les placer à minima sur des comptes à terme. De nouvelles propositions de placements sont à l'étude pour les diversifier.

PASSIF

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 **3,103M€**, du résultat de l'exercice 2021 (**+2,549M€**) et des subventions d'investissement perçues par la Fondation (valeur nette de **3,457M€**).

Les fonds propres totalisent ainsi **22,011M€** (versus 20,145 M€ en 2020).

Les fonds propres augmentent sensiblement en 2021 par la comptabilisation de cet excédent 2020

conjuqué au résultat d'exploitation 2021 à hauteur de 2,5M€, dont 1,1M€ devront être sanctuarisés en extra-comptable au titre des marges sur contrats industriels clos.

Provisions pour risques et charges

Concernant les provisions pour **charges**, la provision pour Indemnités de départ à la retraite est ramenée en 2021 à **292 k€** contre **328k€** en 2020 par résultante d'une dotation de 45k€ au titre de l'ancienneté des titulaires des contrats de travail en cours et d'une reprise de 81k€ du fait du départ de l'institut de personnels en poste depuis plusieurs années. La méthode de comptabilisation de la provision est identique aux années précédentes.

Concernant les provisions pour **risques**, une provision pour impôts a été constituée en 2016 pour **702k€** dans le cadre du contrôle fiscal et portant sur la TVA des exercices 2013 à 2016. Aucune décision n'étant intervenue depuis, la provision pour impôts n'a pas été modifiée. Les instances sont toujours en cours ; la provision est en conséquence maintenue en 2021.

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, confor-

mément à l'engagement pris à leur égard, et dont le solde non consommé doit être sanctuarisé en comptabilité.

Ils s'élèvent à **2,95M€** à fin 2021 contre 2,36M€ en 2020. Les fonds dédiés comprennent désormais trois blocs : subvention publiques sans terme, contributions financières sans terme et financements liés à la générosité du public. Leur augmentation est concentrée sur cette dernière catégorie. Des engagements de fin d'année ayant été pris et qui n'ont pas encore pleinement donnés leurs pleines concrétisations scientifiques au cours de l'année 2021 (en faveur du programme Tête et Cœur, du Neurodéveloppement, du programme Cross Lab ou encore en faveur de la recherche sur les pathologies DYS).

Dettes

Les dettes s'élèvent à **56,882M€** contre 60,71M€ en 2020.

Cette diminution est liée à celle des produits constatés d'avance passant de 53,652M€ en 2020 à 48,752M€ en 2021, notamment du fait de la consommation d'une part importante du PIA-IHU en 2021.

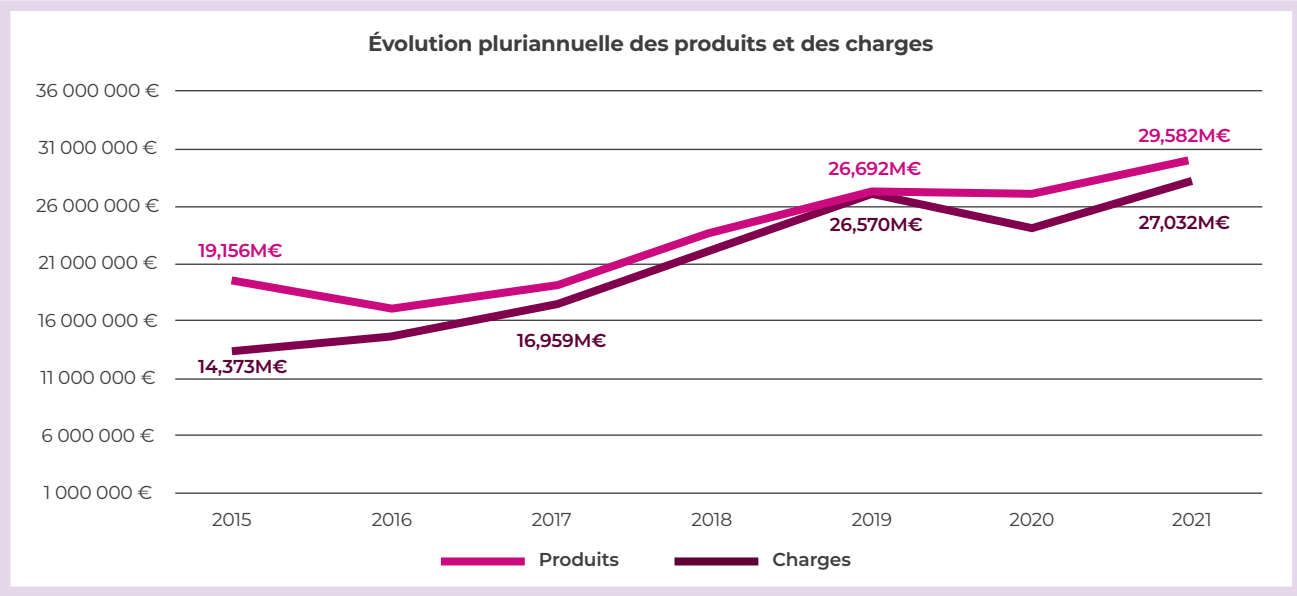
Les dettes fournisseurs sont en augmentation passant de 4,541M€ à 5,118M€ en raison d'une augmentation du volume des factures non parvenues ; principalement liées aux versements partenaires dans le cadre du DIM Thérapie génique (920k€).

2. Le compte de résultat

Pour mémoire, le compte de résultat 2021 retrace l'ensemble des flux qui modifient positivement ou négativement la situation financière d'Imagine en 2021, 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 :

	31/12/2021	31/12/2020	%
TOTAL PRODUITS	29 582 212 €	27 011 907 €	10%
TOTAL CHARGES	27 032 743 €	23 995 112 €	13%
RÉSULTAT	2 549 469 €	3 016 795 €	-15%



L'excédent est de **2 549 469 euros** en 2021 contre **3 016 794 €** en 2020 (122 k€ en 2019 et 970 k€ en 2018).

Produits 2021

Les produits 2021 sont en nette augmentation (+10%) :

Produits d'exploitation	2021		2020		Variation 2021/2020	
	€	% Total	€	% Total	€	%
CHIFFRES D'AFFAIRES	2 283 250 €	8%	2 305 721 €	9%	- 22 471 €	-1%
SUBVENTIONS D'EXPLOITATION	15 298 571 €	56%	10 995 603 €	43%	4 302 968 €	39%
CONTRIBUTIONS FINANCIÈRES	2 592 371 €	10%	1 671 286 €	7%	921 085 €	55%
TRANSFERTS DE CHARGES	1 472 516 €	5%	1 380 804 €	5%	91 712 €	7%
DONS ET GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC	3 045 485 €	11%	2 063 118 €	8%	982 367 €	48%
AUTRES PRODUITS D'EXPLOITATION	58 840 €	0%	17 477 €	0%	41 363 €	237%
sous-total hors Chiffres d'affaires	22 467 783 €	83%	16 128 288 €	64%	6 339 495 €	39%
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION (HORS UTILIS° FD)	24 751 033 €	91%	18 434 008 €	73%	6 317 025 €	34%
UTILISATION DES FONDS DÉDIÉS	2 368 660 €	9%	6 920 193 €		- 4 551 533 €	-66%
TOTAL PRODUITS D'EXPLOITATION	27 119 693 €	100%	25 354 201 €	100%	1 765 492 €	7%

Les **produits d'exploitation** s'établissaient à 9M€ en 2014 à 14,8M€ en 2015, 18,9M€ en 2018 et 17,04M€ en 2019, 25,35M€ en 2020, ils s'établissent à hauteur de **27,119M€** et ce malgré la crise économique et sanitaire d'une part et le report de la soirée de charité Heroes d'autre part.

Cette **augmentation est principalement celle des subventions d'exploitation** qui s'élèvent à 15,3M€ en 2021 contre 11M€ en 2020, 9,3M€ en 2019.

Les produits d'exploitation sont ainsi en nette augmentation (+7% et +34% après neutralisation de l'utilisation des fonds dédiés dont le traitement comptable induit un biais de lecture) et sont à lire au regard :

- d'une très nette augmentation des subventions publiques tant au titre du PIA-IHU et de l'Institut Carnot (+1,8M€) que des autres subventions publiques (+2,5M€ porté encore par le DIM TG (+0,5M€) et par les AAP ANR (+1,5M€)),
- d'une très nette diminution des reprises de fonds dédiés passant de 6,92M€ à 2,948M€ mais qui reste la résultante de l'application du nouveau règlement comptable en 2020 (les fonds dédiés repris en 2020 comprenaient encore les montants importants désormais constatés en PCA pour les subventions publiques et les contributions financières, pluriannuelles, dont le PIA-IHU),,
- d'une nette augmentation des ressources liées à la générosité du public (+1M€ et ce même en l'absence de la tenue du Gala Hereos en 2021),
- d'une dynamique forte de consommation sur les contributions financières (+1M€),
- d'une stabilité de consommation des crédits sur contrats industriels.

Les **prestations vendues** correspondent aux **contrats industriels** et de recherche clinique (1,3M€ versus 1,5M€ en 2021), redevances d'hébergement industriel (0,32M€ versus 0,27M€ en 2020) et prestations de plateformes (0,64M€ versus 0,4M€ en 2020).

La crise a stoppé leur croissance ininterrompue

passés de 10M€ en 2014 à 16,8M€ en 2016, puis 18,3M€ en 2017, ils ont atteint 22,98 M€ en 2018, 26,69M€ en 2019, **27,01 millions en 2020 puis à 29,6M€ en 2021.**

de ces cinq derniers exercices, passant de 1,2M€ en 2015 à 12,46M€ en 2017 puis 2,93M€ en 2019 ; elles s'élèvent à 2,3M€ en 2020 et sont identiques en 2021. 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, 0,7M€ en 2020 et 2M€ en 2021) n'est pas compromise au regard des produits constatés d'avance à valoir sur 2021 pour 2,6M€ (versus de 2,9M€ en 2020).

Les **dons** enregistrent **une nette augmentation** par rapport à 2020 (**3,045M€** versus 2,063M€ en 2020). Mais elle est encore facialement en deçà des niveaux de 2019 (3,32 M€) ou celui de 2017 (3,34M€).

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) mais aussi des associations et fondations sont en très nette augmentation +1,9M€ passant de 3,7M€ à 5,6M€.

Les **contributions financières** viennent comme en 2020 regrouper les financements contractualisés des fondations et associations antérieurement positionnés en dons ou subventions et s'élevant à 2,6M€ versus 1,7M€ en 2020. Elles sont tirées vers le haut par toutes les grandes composantes de cette catégorie de produits.

Les **produits financiers** augmentent légèrement en 2021.

Dans un contexte de morosité des marchés monétaires, **les intérêts et produits assimilés** diminuent encore (20k€ en 2021 contre 24k€ en 2020, 33k€ en 2019, 73 k€ en 2018, 91 k€ en 2017, 45 k€ en 2016, 51 k€ en 2015 et 71 k€ en 2014).

La situation de nos revenus financiers ne peut être circonscrite aux intérêts et produits assimilés. En effet, **les plus-values latentes** non encore constatées sur d'autres produits financiers et non encore inscrits dans les comptes constituent des montants importants (**895k€ en 2021** versus 837k€ en 2020 et 781k€ en 2019).

Les produits financiers augmentent du fait de différence de taux de change positif sur l'année ; cet élément étant conjoncturel.

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. Ce pilotage doit être doublé d'un pilotage pluriannuel de la trésorerie afin de faire face à de nouveaux enjeux importants en termes de gestion de trésorerie (avances des grants et des contrats avant l'établissement du rapport final – de nombreux grants et contrats devant se finaliser au cours des deux prochaines années – multiplication des grants avec avance de trésorerie à l'image du DIM ou certains grants européens d'une part et une augmentation toujours plus significative des décaissements d'autre part en raison de l'augmentation substantielle des activités et des programmes de recherche sur l'institut).

Charges d'exploitation	2021		2020		2021/2020	
	€	% Total	€	% Total	€	%
ACHATS DE MARCHANDISES	2 492 184 €	10%	1 642 019 €	7%	850 165 €	52%
AUTRES ACHATS ET CHARGES EXTERNES	5 834 916 €	22%	5 910 895 €	25%	- 75 979 €	-1%
AIDES FINANCIÈRES	2 983 755 €	11%	2 617 870 €	11%	365 885 €	14%
IMPÔTS, TAXES ET VERSEMENTS ASSIMILÉS	418 269 €	2%	331 401 €	1%	86 868 €	26%
SALAIRES ET TRAITEMENTS	6 760 102 €	26%	6 497 556 €	27%	262 546 €	4%
CHARGES SOCIALES	2 549 830 €	10%	2 427 803 €	10%	122 027 €	5%
DOTATIONS AUX AMORTISSEMENTS ET AUX DÉPRÉCIATIONS	1 925 331 €	7%	2 229 366 €	9%	- 304 035 €	-14%
DOTATIONS AUX PROVISIONS	- €	0%	54 906 €	0%	- 54 906 €	-100%
REPORTS EN FONDs DÉDIÉS	2 948 570 €	11%	1 724 295 €	7%	1 224 275 €	71%
AUTRES CHARGES	237 312 €	1%	192 956 €	1%	44 356 €	23%
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION	26 150 270 €	100%	23 629 067 €	100%	2 521 203 €	11%
TOTAL CHARGES D'EXPLOITATION HORS REPORTS SUR FD	23 201 700 €	89%	21 904 772 €	93%	1 296 928 €	6%

L'augmentation des charges est liée à la **croissance des contrats hébergés** sur subventions publiques ou recherche partenariale avec le monde socio-économique qui représentent 42% du budget (part en augmentation) et sont en augmentation de +1.5M€ (+19%), dont +0,6M€ au titre des versements aux partenaires des consortiums sur financements RHU et DIM).

Les croissances les plus importantes sont celles liées au **démarrage de nouveaux appels à projets**, soit les 32 lauréats 2020 et 2021 de l'appel à projet générique de l'ANR (+0,8M€) et à l'exécution des projets transversaux tels le DIM Thérapie génique (+0,9M€), les projets financés par la Commission européenne (+213k€), le RHU 4 Atraction (+329k€). Les dépenses sur contributions financières sont particulières dynamiques (+210k€, notamment sur Cystinosis Research Foundation – Fondation pour la Recherche Médicale). Cette dynamique se traduit directement par la

Les **produits exceptionnels** se positionnent à **2,428M€** contre 1,632M€ en 2020 et 696 k€ en 2019, correspondent à deux composantes bien distinctes :

- La première composante est constitué par les quote-parts de subventions d'investissement préalablement comptabilisées au passif du bilan (1,3M€ en 2021 contre 1,622M€ en 2020),
- Les corrections d'erreurs exceptionnelles (1,1M€) sur les contrats industriels constituent le second élément.

Charges 2021

Les **charges totales de l'Institut** augmentent en 2021 de **13%** atteignant **27,032M€** contre 23,99M€ en 2020 versus 26,57M€ en 2019, 16,6M€ en 2017, 14,8M€ en 2016 et 14,4M€ en 2015. Elles se décomposent en charges d'exploitation, en charges financières et en charges exceptionnelles.

Les **charges d'exploitation** atteignent **26,150M€** en 2021 contre 23,62M€ en 2020, 19,54M€ en 2019, 17,1M€ en 2018 contre 13,8M€ en 2017, 12,9 millions en 2016 et 10,4 millions en 2015.

hausse des **dépenses de personnel** de **+0,4M€** entre 2021 et 2020 (+4% en moyenne, +9% sur les contrats hébergés, +29% sur les plateformes).

La Fondation emploie **163,7 ETP** (hors mis à disposition, bénévoles, apprentis, stages et conventions d'accueil) au 31/12/2021 soit sensiblement le même nombre d'ETP qu'au 31/12/20 et au 31/12/19.

Les **consommables et services** sont en progression de 9%, tirés par les dépenses sur contrats hébergés (+0,5M€, +19%) ainsi que les plateformes single cell et génomique (+0,2M€).

Les **versements aux partenaires** des consortia RHU et DIM augmentent de manière significative pour la 3ème année (2,9M€ contre 2,6M€ en 2020 et 1,3M€ en 2019). Une majeure partie des versements est liée au DIM TG (dont 920k€ sont constitués par des factures non parvenues encore de la part de nos partenaires).

Les **amortissements** sont en diminution en 2021 (1,9M€ contre 2,2 M€ en 2020 et en 2019). Du fait d'acquisitions circonscrites au cours de l'année 2021, le taux d'usure en 2021 est nettement supérieur qu'en 2020 passant de 71% à 76%. Ce phénomène touche toutes les catégories d'immobilisations de l'institut. Certains renouvellements importants seront à attendre dans les prochaines années (IRM 3T et cuves de cryogénie en 2023). Un plan d'équipements pluriannuel sera proposé au Conseil d'administration lors de la présentation du budget prévisionnel, les enjeux étant majeurs en 2023.

Les **charges exceptionnelles** représentent des opérations comptables et varient entre 2020 et 2021 de **511K€** en raison de trois corrections d'erreur :

- un ajustement au titre du **contrôle effectué par l'agence nationale de la recherche sur les dépenses éligibles et déclarées au PIA IHU en 2020** à hauteur de 403k€,
- une correction visant à reconstituer les **produits constatés d'avance pour les études de recherche clinique** qui n'avaient pas fait l'objet de cette constitution les années antérieures suite aux travaux internes spécifiques et toujours en cours sur ces études à hauteur de 384k€,
- Et la reconstitution des **crédits investigateurs des centres de référence maladies rares (81k€)** étaient uniquement sanctuarisés en extra comptable. Ils ont été reconstitués comptablement pour permettre aux responsables des centres de référence maladies rares d'en disposer.

Le **résultat** de l'exercice est donc excédentaire de

2,549M€ (versus 3,017M€ en 2020). En dehors des deux éléments exceptionnels de l'année (correction d'erreurs sur produits (1,1M€ sur les marges des contrats industriels clos) et sur charges (0,9M€), le résultat de l'exercice aurait été de 2,3M€ très au dessus de la projection présenté à 0,3M€ lors du Conseil de décembre 2021. La résultat prévisionnel avait été annoncé comme prudent notamment au regard de la comptabilisation des contributions financières qui s'est avéré plus que satisfaisante in fine et du fait de la non réalisation de certains aléas de gestion qui avaient aussi intégrés à titre prudentiel et qui ne se sont pas avérés.

3. Compte annuel d'emploi des ressources

Pour la deuxième année, nous vous proposons un compte de résultat par origine et par destination (CROD) et pour la neuvième année consécutive, 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 aux projets scientifiques. Ces nouveaux traitements comptables sont détaillés dans les annexes des comptes.

LE COMPTE DE RÉSULTAT PAR ORIGINE ET PAR DESTINATION

Les emplois totaux sont consacrés à **89% aux missions sociales**, à 4% aux frais de recherche de fonds et à 7% consacrés à l'ensemble des frais de fonctionnement.

Produits et charges par origine et destination	2021		2020	
	TOTAL	Dont générosité du public	TOTAL	Dont générosité du public
PRODUITS PAR ORIGINE				
DONS, LEGS ET MÉCÉNAT	3 045 485 €	3 045 485 €	2 063 118 €	2 063 118 €
- DONS MANUELS	2 395 299 €	2 395 299 €	1 413 118 €	1 413 118 €
- LEGS, DONATIONS ET ASSURANCE-VIE	10 185 €	10 185 €	- €	
- MÉCÉNAT	640 000 €	640 000 €	650 000 €	650 000 €
PRODUITS NON LIES A LA GENEROSITE DU PUBLIC	7 520 384 €		5 480 678 €	
CONTRIBUTIONS FINANCIÈRES SANS CONTREPARTIE	2 592 371 €		1 671 286 €	
AUTRES PRODUITS NON LIÉS À LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC	4 928 012 €		3 809 392 €	
SUBVENTIONS ET AUTRES CONCOURS PUBLICS	16 595 942 €		12 547 918 €	
REPRISES SUR PROVISIONS ET DEPRECIATIONS	51 743 €		- €	
UTILISATIONS DES FONDs DEDIES ANTERIEURS	2 368 660 €	851 004 €	6 920 193 €	799 309 €
TOTAL	29 582 213 €	3 896 489 €	27 011 907 €	2 862 427 €
CHARGES PAR DESTINATION				
MISSIONS SOCIALES	20 995 582 €	2 165 130 €	19 401 404 €	1 505 695 €
- ACTIONS RÉALISÉES PAR L'ORGANISME	18 011 827 €	2 165 130 €	16 783 534 €	1 505 695 €
- VERSEMENTS À UN ORGANISME CENTRAL OU À D'AUTRES ORGANISMES AGISSANT EN FRANCE	2 983 755 €		2 617 870 €	
2 - FRAIS DE RECHERCHE DE FONDs	1 063 077 €	120 285 €	892 327 €	83 650 €
2.1. FRAIS D'APPEL À LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC	924 305 €	120 285 €	784 463 €	83 650 €
2.2. FRAIS DE RECHERCHE D'AUTRES RESSOURCES	138 772 €		107 865 €	
3 - FRAIS DE FONCTIONNEMENT	2 025 514 €	120 285 €	1 922 181 €	83 650 €
4 - DOTATIONS AUX PROVISIONS ET DEPECIATIONS	- €		54 906 €	
6 - REPORT EN FONDs DEDIES DE L'EXERCICE	2 948 570 €	1 490 789 €	1 724 295 €	851 004 €
TOTAL	27 032 743 €	3 896 489 €	23 995 112 €	2 523 998 €
EXCEDENT OU DEFICIT	2 549 470 €	- €	3 016 795 €	338 428 €

PRÉSENTATION DES RESSOURCES

Les Ressources collectées auprès du public, pour un total de **3 045 485 euros** (versus **2 063 118 euros** en 2020), sont composées de trois lignes :

- Les dons manuels, pour un total de 2 395 299 euros (versus **1 413 118 euros** en 2020),
- Mécénat, pour un montant de **640 000 euros** (mécénat Axa en faveur de la Chaire Tête et Cœur et les divers dons en faveur de la recherche sur les pathologies DYS, la dernière tranche la Chaire Dior 1) versus 650 000 euros en 2020 (au titre de la Chaire Dior 1 années 2020 et 2021),

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 **16 565 942 euros** (versus **12 547 918 euros** en 2020),
- Les **Contributions financières** pour un montant total de **2 592 371 euros** (versus **1 671 286 euros** en 2020). 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 **4 928 012 euros** (versus **3 809 392 euros** en 2020).

Le total des ressources de l'exercice inscrit au compte de résultat est donc de **27 213 553 euros** (versus **20 091 714 euros** en 2020) auxquels s'ajoute le report des ressources affectées non utilisées sur les exercices précédents 2 368 660 euros (versus **6 920 193 euros** en 2020) soit un total général de 29 582 213 euros (versus **27 011 907 euros** en 2020).

PRÉSENTATION DES EMPLOIS

Les emplois présentent un montant total général de **27 032 743 euros** (versus **23 995 1123 euros** en 2020), le CROD relatant l'excédent dégagé, particulièrement corrélé aux corrections effectuées au titre des années antérieures. Le CER ne dégage aucun excédent.

Les emplois totaux sont consacrés :

- à **89%** aux missions sociales (incluant la constitution de fonds dédiés) versus 88% en 2020,
- à **4%** aux frais de recherche de fonds qui se décomposent dorénavant en deux blocs (frais de

recherche de fonds liés à la GP pour 3% et frais de recherche d'autres fonds pour moins de 1%), à l'identique de 2020,

- et à **7%** consacrés à l'ensemble des frais de fonctionnement (versus 8% en 2020).

Les missions sociales (hors fonds dédiés) s'élèvent à **20 995 582 euros** (versus **19 401 404 euros** en 2020) est obtenu par le retraitement en comptabilité des emplois de l'exercice inscrits au compte de résultat et affectés aux missions sociales.

LE COMPTE EMPLOI RESSOURCES

Depuis 2020, 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 94% 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. Aucun excédent n'est constaté sur les ressources relative à la générosité du public.

Les dons collectés en 2021 sont de 3 045 485 euros (contre 2 063 118 euros en 2020) 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 :

- a. Missions sociales 2 165 130 euros (56%) contre 1 505 694 euros (60%),
- b. Constitution de fonds dédiés au titre des missions sociales 1 490 789 euros (38%) contre 851 004 euros (32%),
 - > Soit un total de (94%) pour l'ensemble des missions sociales affectées sur l'année et à venir
- c. Frais d'appel à la générosité du public 120 285 euros (3%) contre 83 650 euros (3%),
- d. Frais de fonctionnement 120 285 euros contre 83 650 euros (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.

Caroline YOUNG, Trésorière

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

Gautier Cariou
Chargé de communication scientifique
01 42 75 47 22
gautier.cariou@institutimagine.org

REMERCIEMENTS

Merci à tous ceux qui ont apporté leur soutien à l'Institut *Imagine* en 2021.

Conception : Institut *Imagine*, Bruno Boudon.

Réalisation : Bruno Boudon.

Crédits photos : Huguette & Prosper, Yves Forestier, Patrick Müller, Roland Halbe, Kristen Pelou, Institut *Imagine*.

Rédaction : Institut *Imagine*.

Impression : DB Print.

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



@Institutimagine



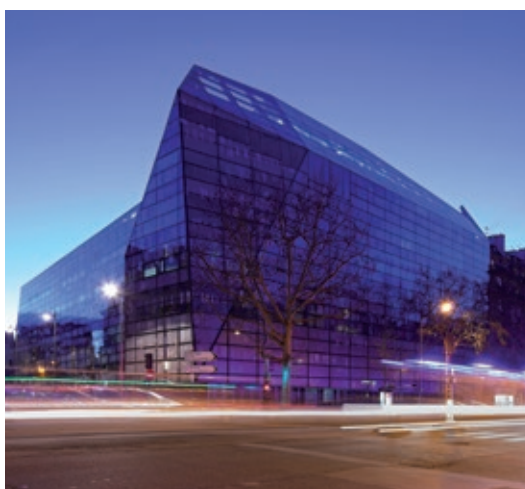
@Institutimagine



Imagine Institute of Genetic Diseases



institut_imagine



imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

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