

imagine

INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES



Imagine, guérir
les maladies génétiques

RAPPORT D'ACTIVITÉ 2018

Imagine, brève Histoire

2007

- Création de la fondation *Imagine*, Fondation de Coopération Scientifique (FCS) dédiée aux maladies génétiques, par les Pr Alain Fischer, Claude Griscelli, Arnold Munnich et Stanislas Lyonnet notamment.
- 6 membres fondateurs pour identifier, comprendre, traiter, valoriser et transmettre.

2008

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

2009

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

2011

- Labellisation IHU (Institut Hospitalo-Universitaire), dans le cadre du Programme Investissements d'Avenir, rassemblant 20 équipes de recherche, 12 centres de références maladies rares et 6 services cliniques de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP.
- 1^{er} appel d'offres pour le programme MD-PhD.

2012

- Trois 1^{ères} équipes *Imagine* recrutées à l'international.

2013

- 1^{er} appel d'offres pour le programme « Temps protégé ».

2014

- Inauguration du bâtiment *Imagine*.
- Labellisation de l'Unité Mixte de Recherche (UMR) INSERM/ Université Paris Descartes fusionnant les 20 équipes préexistantes.
- Affiliation de deux 1^{ers} laboratoires associés au sein de l'Hôpital Necker-Enfants malades.

2015

- 1^{ère} édition du gala de charité Heroes
- 1^{er} appel d'offres pour le programme PhD International.

2016

- Le Pr Stanislas Lyonnet succède au Pr Alain Fischer en tant que Directeur d'*Imagine*, et le Pr Arnold Munnich succède au Pr Claude Griscelli en tant que Président de la Fondation *Imagine*.
- 1^{ère} promotion du Master Bioentrepreneurs.
- Label ANR Tremplin Carnot

2017

- Création de la chaire Dior de médecine sur *mesure@imagine*.
- Lancement du projet RHU C'IL-LICO « médecine du futur pour les ciliopathies avec atteinte rénale ».
- Labellisation Domaine d'Intérêt Majeur (DIM) par la région Ile-de-France pour la thérapie génique.
- Recrutement de la 8^{ème} équipe *Imagine*.

2018

- Evaluation des 24 laboratoires de recherche de l'Institut par l'HCERES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur).
- De 15 à 25 centres de référence maladies rares sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP affiliés à *Imagine*, et 4 laboratoires associés.

Sommaire



INTERVIEWS CROISÉES

2

IMAGINE, 1^{ER} CENTRE EUROPÉEN DE RECHERCHE ET DE SOINS SUR LES MALADIES GÉNÉTIQUES

4

LES iCARPs, UN ACCÉLÉRATEUR POUR LA RECHERCHE ET LES SOINS

6

NOTRE GOUVERNANCE

8

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE INTERNATIONAL

9

FAITS MARQUANTS

10

LA FEUILLE DE ROUTE IMAGINE

12

14

DÉCOUVRIR

Trouver l'origine d'une maladie génétique, c'est déjà mieux comprendre son mécanisme

24

INNOVER

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

38

S'OUVRIRE

Être un acteur de la société

54

S'ENGAGER

Agir aux côtés des médecins et des chercheurs

65

CONTACTS



Interviews croisées



Que retenir de 2018 ?

Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut Imagine : 2018 a été une année tremplin pour l'Institut Imagine. Après notre Conseil Scientifique International (SAB), les groupes scientifiques de notre Unité Mixte de Recherche ont été évalués par les comités d'experts de l'HCÉRES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur), de l'Inserm et de l'Université Paris Descartes. L'HCÉRES a rappelé que la force de notre Institut, initiative unique en Europe et au monde (selon leurs propres mots), repose avant tout sur sa capacité à être centré sur les patients et à inclure des cliniciens dans les équipes de recherche fondamentale. Les recommandations émises par ces experts, ainsi que celles de notre SAB, renouvelé avec trois nouveaux membres lors de sa visite annuelle en octobre, ont servi de socle à l'élaboration de notre projet pour les dix prochaines années (« Imagine 18-28 »). Comme vous le découvrirez au fil de ce rapport, 2018 a également été marquée par une production scientifique de haute qualité, et par des avancées majeures en matière de recherche et de traitements. Je tiens à remercier chacun des membres d'Imagine, ainsi que chaque partenaire et mécène qui, grâce à leur soutien, ont contribué à ces découvertes.



Laure Boquet, Déléguée Générale de l'Institut Imagine : 2018 marque un temps fort dans la stratégie d'accélération de notre Institut au bénéfice de la recherche sur les maladies génétiques. Cette année a une nouvelle fois démontré toute la vertu de notre modèle public-privé. Les membres fondateurs publics et privés de l'Institut Imagine nous ont manifesté toute leur confiance et leur engagement en renouvelant pour cinq ans les conventions pluriannuelles qui nous lient avec chacun ainsi qu'en œuvrant à nos côtés pour le bon déploiement des actions de notre feuille de route stratégique. Nos partenaires privés, bienfaiteurs et mécènes,

jouent également un rôle primordial dans le développement de l'Institut. Leur attention autant exigeante que bienveillante est un formidable moteur de motivation pour mettre en œuvre le plus efficacement possible les projets de notre feuille de route. Au premier rang de ceux-ci, la Fondation Bettencourt Schueller qui finance la moitié de notre programme d'éducation par et à la recherche. Quant au déploiement de la médecine de demain, elle est accompagnée par la maison Christian Dior Couture à travers une chaire. Sans oublier notre Benefit Commitment, qui a permis l'organisation et le magnifique succès de la 3ème édition de notre gala de charité Heroes, en réunissant 7 millions d'euros pour financer nos projets de recherche innovants, et notamment l'acquisition du séquenceur très haut débit toute dernière génération ouvrant des perspectives augmentées en matière de diagnostic. Ces alliages participent aussi du « caractère unique » d'Imagine, pour reprendre le terme de notre Conseil Scientifique International en octobre dernier, saluant l'intégration maximale clinique/recherche au sein de l'Institut.

Ancré en Ile-de-France, Imagine est un institut ouvert sur son écosystème et à l'international. Quels ont été les points saillants de cette ouverture en 2018 ?

Laure Boquet : Les liens entre nos médecins et chercheurs, les patients et leurs associations, notre campus, et nos partenaires se sont enrichis. L'Institut a concrétisé sa volonté d'ouverture vers le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades et l'AP-HP, avec l'affiliation de dix nouveaux centres de référence maladies rares à Imagine, portant le nombre de centres de référence arrivés à l'Institut à 25, et venant accroître les capacités des équipes à conduire des projets de recherche clinique. Par ailleurs, l'ouverture d'un espace collaboratif dédié aux structures de valorisation d'Imagine et de



ses membres fondateurs, et l'installation à Imagine de l'association des entrepreneurs de l'innovation en santé, France Biotech, devraient accélérer la création de valeur. Les résultats en matière de partenariats industriels, de brevets déposés et de contractualisation de licences démontrent tout le potentiel de l'Institut en la matière.



Pr Arnold Munnich, Président de la Fondation Imagine : Institut pionnier et unique en Europe, Imagine se doit de partager son modèle à l'international, d'attirer des chercheurs et de collaborer à l'échelle mondiale. Dans cette perspective, l'Institut a signé cette année des accords de collaboration internationaux, accueilli des visites d'universités, de centres de recherche et d'hôpitaux internationaux en vue de futures collaborations. Les premières éditions de l'Eurordis Winter School sur l'innovation et la recherche translationnelle et de la conférence internationale sur la thérapie génique, le Gene Therapy Partnering Day, ont été organisées à Imagine, toujours dans le but d'accélérer les découvertes et leur application au service des patients.

Quels sont les enjeux pour les années à venir ?

Pr Stanislas Lyonnet : A l'heure de l'écriture de ce rapport, tous les membres d'Imagine sont fortement mobilisés par la can-

didature de l'Institut à la prorogation de son label et de son financement d'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) pour les cinq prochaines années. Dans ce cadre, l'Institut s'est fixé de nouveaux objectifs qui guideront les dix prochaines années (projet « Imagine 18-28 »). Notre priorité absolue est de maintenir voire d'augmenter l'excellence scientifique destinée à l'amélioration radicale du diagnostic et du traitement des patients afin de leur offrir une vie meilleure, ainsi qu'à leur famille. Dans cette optique, notre engagement pour les 10 prochaines années, est de doubler le nombre d'enfants diagnostiqués, doubler les pistes et projets de recherche sur les mécanismes de leurs maladies, doubler les inclusions dans des essais thérapeutiques, et doubler les solutions innovantes à leur disposition.

Pr Arnold Munnich : Pour changer la donne dans les années à venir, nous veillerons à poursuivre l'ouverture de notre modèle d'accélérateur au-delà de nos frontières institutionnelles, cliniques et géographiques. L'objectif d'Imagine après 10 ans d'existence de la Fondation, est de se confronter à l'ensemble de la science mondiale grâce à la constitution d'un réseau international et à un jeu collectif sur la scène européenne et mondiale. Pour cela, Imagine va se concentrer sur sa visibilité et son attractivité internationales. Attractivité pour attirer les meilleurs talents, recruter des équipes, organiser des programmes internationaux. Visibilité pour transposer nos projets et collaborations à l'international.

Le mot du Président fondateur

« La fierté de l'Institut est qu'ici, tout le monde pense unanimement la même chose : la boucle vertueuse que nous avons voulue, qui part du patient et revient vers lui pour le guérir ou tout au moins le soulager, se fait quotidiennement à Imagine, avec des succès indiscutables. Pour que cette excellence existe et perdure, il est nécessaire d'être évalué au plus haut niveau, mais aussi d'offrir des conditions de travail optimales à nos équipes pour leur permettre de mettre leur créativité et leur expertise au service de nos patients, avec la joie de vivre et de découvrir. »



Pr Claude Griscelli, Président fondateur de l'Institut Imagine

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

CHIFFRES
2018

860



PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

46



BREVETS ET LOGICIELS ACTIFS

900



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

35



NATIONALITÉS

4 M€



PAR CONTRATS DE PARTENARIATS
INDUSTRIELS

Plus de 6 M€



COLLECTÉS
(DONS, GRANTS PRIVÉS ET MÉCÉNAT)

28%

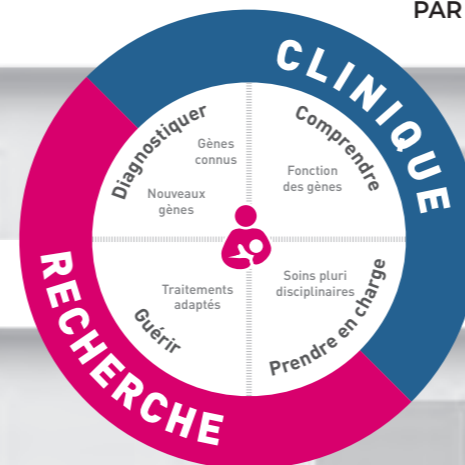


DE DOCTORANTS,
POST-DOCTORANTS ET ÉTUDIANTS

15



PLATEFORMES
TECHNOLOGIQUES



5



ERC (BOURSES DU CONSEIL
EUROPÉEN DE LA RECHERCHE)

24



ÉQUIPES DE RECHERCHE
IN SITU

4



LABORATOIRES ASSOCIÉS INSTALLÉS
À L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

580



ÉTUDES CLINIQUES EN COURS
DANS LE PÉRIMÈTRE IHU

6



PROGRAMMES INTÉGRÉS
DE RECHERCHE ET DE SOINS (ICARPS)

25

CENTRES DE RÉFÉRENCE
MALADIES RARES

CLINICIENS



6

UNITÉS
HOSPITALIÈRES

2

CENTRES D'INVESTIGATION
CLINIQUE

PLUS DE

30 000

CONSULTATIONS
IN SITU

PATIENTS ET FAMILLES



CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES

100 000

ÉCHANTILLONS

LES 6 MEMBRES FONDATEURS D'IMAGINE :



Les iCARPs, un accélérateur pour la recherche et les soins

- Centres de référence maladies rares et services cliniques de l'Hôpital Necker-Enfant malades
- Laboratoires de recherche
- Laboratoires associés

NÉPHROLOGIE



- **S. SAUNIER & C. ANTIGNAC** : Maladies rénales héréditaires
- **M. SIMONS** : Biologie et maladies épithéliales
- **C. LEGENDRE** : Service de Néphro-Transplantation
- **R. SALOMON** : MARHEA - Maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte
- **R. SALOMON** : Service de Néphrologie Pédiatrique

NEURO-DÉVELOPPEMENT



- **N. BODDAERT** : Image@Imagine : imagerie cérébrale multimodale
- **V. CANTAGREL** : Génétique des troubles du neurodéveloppement
- **E. KABASHI** : Recherche translationnelle sur les maladies neurologiques
- **A. PIERANI** : Génétique et développement du cortex cérébral
- **A. RÖTIG** : Génétique des maladies mitochondriales
- **JM. ROZET** : Génétique ophtalmologique
- **N. BAHU-BUISSON** : Déficiences intellectuelles de causes rares - RETT
- **D. BRÉMOND-GIGNAC** : OPHTARA – Maladies rares en ophtalmologie
- **P. DE LONLAY** : MAMEA – Maladies héréditaires du métabolisme
- **A. MUNNICH** : CARAMMEL – Maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte
- **R. NABBOUT** : CRÉER – Epilepsies rares
- **M. RIO** : Déficiences intellectuelles de causes rares

IMMUNOLOGIE - INFECTIOLOGIE - GASTRO



- **L. ABEL** : Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition complexe
- **JL. CASANOVA** : Génétique humaine des maladies infectieuses : prédisposition monogénique
- **N. CERF-BENSUSSAN** : Immunité intestinale
- **Y. CROW** : Neurogénétique et neuroinflammation
- **S. LATOUR** : Activation lymphocytaire et susceptibilité au virus d'Epstein-Barr
- **M. MÉNAGER** : Réponses inflammatoires et réseaux transcriptomiques dans les maladies
- **G. MÉNASCHÉ & F. SEPULVEDA** : Base moléculaire des anomalies de l'homéostasie immunitaire
- **F. RIEUX-LAUCAT** : Immunogénétique des maladies auto-immunes pédiatriques
- **JP. DE VILLARTAY & P. REVY** : Dynamique du génome et système immunitaire
- **S. BLANCHE** : Service d'Immuno-Hématologie et Rhumatologie pédiatriques
- **A. FISCHER** : Déficiences immunitaires héréditaires
- **O. GOULET** : MARDI – Maladies rares digestives
- **O. LORTHOLARY** : Service des maladies infectieuses et tropicales
- **P. QUARTIER DIT MAIRE** : RAISE – Rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant

HÉMATOLOGIE



- **I. ANDRÉ & M. CAVAZZANA** : Maladies hématopoïétiques : du décodage des mécanismes aux thérapies innovantes
- **O. HERMINE** : Mécanismes cellulaires et moléculaires des désordres hématologiques et implications thérapeutiques
- **A. MICCIO** : Chromatine et régulation génique au cours du développement
- **M. CAVAZZANA** : Service de thérapie innovante
- **A. HARROCHE** : Hémophilie pédiatrique
- **O. HERMINE** : Mastocytoses
- **O. HERMINE** : Service d'hématologie adulte
- **M. DE MONTALEMBERT** : Syndromes drépanocytaires majeurs

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET COMPUTATIONNELLE



- **A. RAUSELL** : Bioinformatique clinique
- **JP. BONNEFONT** : Fédération de génétique médicale
- **A. BURGUN** : Service d'Informatique médicale

DÉVELOPPEMENT & CARDIOLOGIE



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

- **Y. VILLE** : Impact@Imagine – Approche innovante et multidisciplinaire prénatale d'anomalies congénitales et leurs traitements de l'enfant
- **J. AMIEL & S. LYONNET** : Embryologie et génétique des malformations
- **A. HOVNANIAN** : Maladies génétiques cutanées : des mécanismes physiopathologiques aux traitements
- **L. LEGEAI-MALLET & V. CORMIER-DAIRE** : Bases moléculaires et physiopathologiques des ostéocondrodysplasies
- **S. MEILHAC** : Morphogenèse du cœur
- **V. ABADIE** : Syndrome de Pierre Robin et troubles de succion-deglutition congénitaux
- **J. AMIEL** : Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France
- **C. BODEMER** : MAGEC – Maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique
- **D. BONNET** : M3C – Malformations cardiaques congénitales complexes
- **V. CORMIER-DAIRE** : MOC – Maladies osseuses constitutionnelles
- **F. DENOYELLE** : MALO – Malformations ORL rares
- **S. MARLIN** : Surdités génétiques
- **A. PICARD** : MAFACE – Malformations crânielles et faciales
- **M. POLAK** : Pathologies gynécologiques rares
- **S. SARNACKI** : MAREP – Maladies anorectales et pelviennes rares
- **M. ZERAH** : Craniosténoses et malformations cranio-faciales
- **M. ZERAH** : Malformations vertébrales et médullaires

Socle clinique et technologique

RESSOURCES CLINIQUES DE L'HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES

- 1 Centre d'Investigation Clinique (JM. Tréluyer)
- 1 Centre de Biothérapie (M. Cavazzana)

PLATEFORME DE SOUTIEN À LA RECHERCHE (IMAGINE)

- 1 équipe Investigation
- 1 équipe Promotion

15 PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

Imagine : Data Science, IPS (cellules pluripotentes induites), Transgénése, Génétique translationnelle, rAAV, Imagerie IRM3T.

SFR Necker/Imagine : Génomique, Bio-informatique, Centre de ressources biologiques, Protéomique, Cytométrie, Imagerie cellulaire, Histologie, Vecteurs viraux et transfert de gènes, Animalerie.

Notre gouvernance

L'institut *Imagine* est porté par une **Fondation de Coopération Scientifique (FCS) créée en 2007**. Cette structure privée permet à des acteurs publics de s'allier à des acteurs privés et de gérer des fonds à la fois publics et privés. Ce statut a été choisi pour apporter un maximum de souplesse et de réactivité, et associer le meilleur du domaine public et du secteur privé, dans le but d'accélérer la recherche sur les maladies génétiques.

Imagine a été la première structure **labellisée Institut Hospitalo-Universitaire (IHU)** en 2011. A ce titre, l'Institut reçoit une dotation de 6,2 millions d'euros par an qui lui est attribuée jusqu'en 2020 au titre du **Programme Investissements d'Avenir**. En 2018 et 2019, l'Institut présente sa candidature pour une prorogation de cinq ans d'une partie de cette subvention annuelle (2020-2024).

Cette candidature sera évaluée de manière compétitive en 2019.

En 2018, *Imagine* s'est uni aux 6 autres Instituts Hospitalo-Universitaires français (ICM, Liryc, IHU Strasbourg Mix-surg, Méditerranée Infection, iCan, FOReSIGHT) sous la **marque IHU-France** afin de valoriser le caractère innovant des IHUs, leurs missions et leurs actualités.

L'Institut est labellisé « **Tremplin Carnot** » par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche depuis 2016. Ce label est attribué à des structures qui mènent simultanément des activités de recherche amont et une politique volontariste de recherche partenariale.



Nos membres fondateurs :

En 2018, l'Institut *Imagine* a renouvelé les conventions pluriannuelles de cinq ans avec ses membres fondateurs, qui marquent leur

engagement pour poursuivre leur soutien au programme de l'IHU et leur confiance dans la Fondation *Imagine* pour le porter.



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 les fondateurs, ainsi que les représentants élus des enseignants, chercheurs, et enseignants-chercheurs. En 2018, le Conseil d'Administration s'est réuni deux fois et a accueilli 4 nouvelles personnalités qualifiées en décembre.

Le Directeur de l'Institut s'appuie sur un **Comité de Direction** mixte composé de

représentants chercheurs et cliniciens des différents programmes de recherche et de soins, qui se réunit deux fois par mois pour établir les grandes orientations de l'Institut.

Le **Conseil d'IHU** rassemble les directeurs de laboratoire et les représentants des personnels dans le but d'échanger sur les grandes orientations scientifiques, l'organisation et la vie de l'Institut, ainsi que les outils de la recherche. Il s'est réuni 4 fois en 2018.

Le Conseil Scientifique International

Composé d'éminents scientifiques mondialement reconnus, le Conseil Scientifique International (SAB) 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, ainsi que l'évaluation de leurs travaux.

En 2018, trois nouveaux membres ont rejoint ce comité : **Iain Drummond** de la Faculté de médecine de Harvard, **Bernard Malissen** du Centre d'immunophénomique de Marseille-Luminy, et **Antoine Triller** de l'Institut de biologie de l'Ecole Normale Supérieure.

Elizabeth Blackburn, Présidente du SAB :

« *Cela fait dix ans que je suis membre du SAB. J'ai assisté au développement de l'Institut et à la concrétisation de son rêve, qui était de réunir toutes les connaissances en sciences du développement et toute l'expertise en matière de compréhension des maladies génétiques, au sein d'un lieu unique et dans un esprit de synergie. Cette synthèse unique, je ne pense pas qu'on puisse la retrouver ailleurs* ».

Iain Drummond, nouveau membre du SAB :

« *L'Institut Imagine représente pour les spécialistes en science fondamentale une opportunité à la fois unique et précieuse d'interagir avec les cliniciens. J'ai choisi d'intégrer son Conseil Scientifique pour satisfaire mon enthousiasme scientifique qui consiste à apprendre des collègues, partager les connaissances et essayer de dépasser ses propres limites, dans un Institut unique qui intègre la génomique et la biologie expérimentale* ».

COMPOSITION DU SAB :



Pr Elizabeth Blackburn
Lauréate 2009 du Prix Nobel de Médecine. Département de biochimie et de biophysique, University of California, San Francisco, USA



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



Pr Stylianos Antonarakis
Département de génétique médicale, University of Geneva Medical School, Genève, Suisse



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



Pr Aravinda Chakravarti
Institut de médecine génétique, John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA



Dr Anthony Monaco
Directeur de la Tufts University Medford/Somerville, USA



Iain Drummond
Département de néphrologie, Massachusetts General Hospital. Département de génétique, Harvard Medical School, USA. Harvard Stem Cell Institute Kidney Program.



Pr Fiona Powrie
Département de médecine expérimentale, John Radcliffe Hospital, Oxford, Royaume-Uni



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

Le Conseil Scientifique s'est réuni à *Imagine* les 4 et 5 octobre 2018.

Faits marquants

La qualité de la recherche à *Imagine* saluée par l'HCÉRES



Le comité HCÉRES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur) a évalué l'UMR1163-Institut *Imagine* (Inserm, Université Paris Descartes) au mois de mars 2018. La rédaction des dossiers puis les visites des comités d'experts ont fortement mobilisé les équipes.

À l'issue de son évaluation, le comité a mis en avant de nombreux points positifs et émis des recommandations. Selon le jury, la force de l'Institut repose sur sa capacité à être centré sur les patients et à inclure des cliniciens dans les équipes de recherche fondamentale.

« L'Institut *Imagine* est une initiative unique en Europe et dans le monde entier, qui allie une recherche axée sur la génomique à une large cohorte de patients atteints de maladies

pédiatriques rares à l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP. Les équipes de l'Institut sont des leaders mondiaux dans l'identification des causes génétiques responsables des maladies infantiles. La production scientifique globale de l'institution est remarquable par rapport aux normes internationales. L'Institut est un centre mondial de premier plan pour l'introduction de la génétique moléculaire dans les soins cliniques et pour la formation de jeunes scientifiques dans le domaine de la génétique moléculaire. Le programme pour les cinq prochaines années devrait apporter une contribution majeure à l'amélioration de la compréhension et du traitement des maladies génétiques », a conclu le jury de l'HCÉRES.

7 millions d'euros collectés pour « Heroes for *Imagine* III »

Nouvelle édition, nouveau succès pour le gala « Heroes for *Imagine* », qui s'est tenu le 12 février 2018 et a réuni 360 « Heroes ». Fidèle soutien d'*Imagine*, Gad Elmaleh a officié en tant que maître de cérémonie pour cette vente aux

enchères qui a permis d'afficher un gain de 4,6 millions d'euros, auquel s'est ajoutée l'annonce du programme DEVO-Decode par MSDAVENIR (2,4 millions d'euros) pour un record de 7 millions d'euros. La vente de cette soirée initiée par Kamel Mennour, rejoint par Didier et Clémence Krzentowski, a été présidée par François de Ricqlès et Julien-Vincent Brunie pour Christie's.

Imagine remercie les mécènes et collectionneurs, artistes et créateurs, galeries et donateurs, les grandes maisons et les personnalités qui se sont tous engagés pour faire progresser la recherche génétique.

Les fonds collectés permettent à *Imagine* d'acquérir des équipements de pointe, de recruter les meilleurs talents et de poursuivre ses programmes d'excellence au bénéfice des patients atteints de maladie génétique.



Le NovaSeq : la génomique version très haut débit

En novembre 2018, grâce à l'immense générosité de ses donateurs lors de la soirée Heroes, *Imagine* a pu acquérir un séquenceur d'ADN à très haut débit, le NovaSeq.

Cet appareil ouvre de nouvelles perspectives de recherche diagnostique. Cette technologie de pointe pour séquencer des exomes, comparer des ARN, séquencer des génomes humains complets, apporte des données plus fiables, de meilleure qualité, plus rapidement et à moindre coût.

« Avec le NovaSeq, nous allons pouvoir accélérer la recherche sur les maladies génétiques. Il permettra tout d'abord de nommer des maladies, de démultiplier les capacités de diagnostic, pour ensuite ouvrir des pistes de compréhension, et par conséquent, des

pistes thérapeutiques », explique Christine Bole-Feysot, Responsable de la plateforme génomique à *Imagine*.



Prix et récompenses



- **Jean-Laurent Casanova :** Grand Prix « Claude Bernard » 2018 de la Ville de Paris
- **Audrey Desgrange :** Bourse France L'OREAL-UNESCO pour les femmes et la science
- **Bernard Malissen (membre du SAB) :** Grand Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale
- **Marina Cavazzana :** Prix Europe 1 de la santé
- **Alain Fischer :** Grade de commandeur de la Légion d'Honneur
- **Sigolène Meilhac :** Prix Pasteur Vallery Radot
- **Nadine Cerf Bensussan :** Prix Maki de l'Université de Tampere
- **Marie-Louise Frémond :** Lauréate de l'Académie de Médecine, Prix de la Société des Eaux Minérales d'Evian-les-Bains
- **Capucine Picard :** Prix Fondation Guillaumat-Piel de la Fondation pour la Recherche Médicale
- **Max Cooper (membre du SAB) :** Lauréat du Japan Prize
- **Johanna Lokmer :** 1^{er} prix jeunes chercheurs, recherche fondamentale aux Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie
- **Yanick Crow :** Financement ERC Advanced, projet « E-TIFNs », élaboration de l'interféronopathie de type I
- **Sabine Sarnacki :** Prix Jurain Mondor 2018 de l'Académie des Sciences.

La feuille de route *Imagine*... pour nommer et guérir les maladies génétiques

Depuis la création de la Fondation *Imagine* en 2007, l'Institut a mis en œuvre de nombreux projets transverses structurants, formalisés et développés dans la feuille de route 2016-2025 signée par *Imagine* avec ses membres fondateurs en décembre 2016. Aujourd'hui, *Imagine* se fixe comme ambition de changer la vie des familles touchées par les maladies génétiques, et à cette fin, a défini de nouveaux objectifs qui vont guider les dix prochaines années.

Prises séparément, les maladies génétiques sont très peu fréquentes, voire exceptionnelles, mais, collectivement à l'échelle de l'Europe, elles touchent 35 millions de personnes. En France, 3 millions de personnes sont concernées, soit près d'un français sur 20. A ce problème de santé publique s'ajoute le fait que près de 50 % de ces maladies ne sont pas diagnostiquées, et lorsqu'elles le sont, c'est le plus souvent après des mois, voire des années d'errance diagnostique.

Imagine a en effet fait la preuve, au cours de de son existence, de ses capacités uniques

pour accélérer l'innovation, que cela soit en termes de diagnostic ou de traitement. La synergie des expertises des médecins et des chercheurs dans un même lieu permet de ne jamais baisser les bras, de chercher les bonnes collaborations et d'innover sans cesse pour vaincre les maladies génétiques.

Aujourd'hui *Imagine* dispose de tous les moyens pour changer la donne d'ici 2025, diagnostiquer 80% des enfants atteints de maladies génétiques rares, mais aussi donner accès à 30% d'entre eux à un traitement.

Imagine, leader européen du soin et de la recherche sur les maladies génétiques

La force d'*Imagine*, c'est de pouvoir rassembler équipes de recherche, centres de référence et services cliniques autour des patients atteints de maladies génétiques pour leur offrir une meilleure prise en charge. Ainsi depuis sa création, *Imagine* a déjà :

- Ouvert plus de 30 000 consultations/an au sein des centres de référence maladie rare
- Identifié plus de 250 gènes, améliorant ainsi le diagnostic et la vie de nombreuses familles
- Mis au point plus de 32 panels de gènes permettant le diagnostic en clinique de plus de 3000 maladies
- Réalisé des 1ères mondiales thérapeutiques pour plusieurs pathologies, qu'il s'agisse de

nouvelles thérapies ou de repositionnement de molécules déjà utilisées dans d'autres pathologies : drépanocytose, bêta-thalassémie, interféronopathie...

- Rassemblé 50 millions de données concernant 680 000 patients, issues de 5,6 millions de documents, et structurées dans un entrepôt de recherche translationnelle sur les maladies rares et ce, afin de faciliter les avancées et les découvertes sur ces pathologies
- Identifié 52 solutions thérapeutiques désormais au stade pré-clinique ou clinique
- Réalisé plus de 20 000 séquençages d'ADN
- Inclus plus de 7000 patients dans plus de 580 essais cliniques.

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

Fort de ses succès, *Imagine* souhaite intensifier son action car il reste encore beaucoup à faire pour nommer toutes les maladies, les comprendre et offrir des solutions thérapeutiques aux enfants qui en sont atteints. Les chercheurs et les médecins d'*Imagine* poursuivent donc leurs efforts et se sont fixés comme objectifs d'ici 2028 dans le cadre de leur nouvelle feuille de route de :


- Doubler le nombre d'enfants diagnostiqués et ainsi réduire de manière significative l'errance diagnostique ;
- Doubler le nombre de mécanismes décryptés ou reconnus responsables de ces maladies, et cela en recrutant des équipes de recherche

avec de nouvelles expertises ;

- Doubler le nombre d'essais cliniques au sein des centres de référence maladies rares pour, à terme, doubler les solutions thérapeutiques ;
- Trouver des dénominateurs communs pour traiter des groupes de maladies en ciblant des mécanismes communs ;
- Poursuivre l'enrichissement des cohortes exceptionnelles de l'institut ;
- Etendre les ressources et le retour sur investissement en multipliant les fonds issus des partenariats industriels et de la générosité des amis d'*Imagine*.


Des programmes prioritaires pour accélérer les découvertes

Pour accélérer l'innovation au bénéfice des patients, *Imagine* a identifié des domaines prioritaires pour les années à venir (Cf. page 8-9). Pour mener à bien ses projets ambitieux, *Imagine* sait qu'il peut compter sur le soutien de ses membres fondateurs et sur la force des synergies entre les personnels de recherche, de santé, les services cliniques et centres de référence présents sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP.

 **Immunologie/infectiologie**

 **Hématologie**

 **Néphrologie**

 **Maladies neurologiques**

 **Développement et Cardiologie**



Et dernier né de ces programmes : conjuguer la science des données et les décisions assistées par ordinateur pour construire la médecine de demain.

Ce programme nouvellement créé réunit les forces et les expertises nécessaires à son déploiement. Grâce au développement d'outils bioinformatiques et d'intelligence artificielle, son objectif est de faire parler les données cliniques et biologiques, d'explorer des domaines encore méconnus comme les régions non-codantes de l'ADN, d'analyser les pathologies à l'échelle de la cellule unique pour mieux les comprendre, et ainsi proposer une prise en charge sur mesure et évolutive au fil du temps.

Dé cou vrir

Trouver l'origine d'une maladie
génétique, c'est déjà mieux
comprendre son mécanisme

“ Mettre un nom sur la maladie de chaque enfant est notre objectif. Même si le cas est unique au monde, nous voulons que chaque pathologie soit l'objet d'une recherche au plus haut niveau et que chaque enfant connaisse un jour le traitement qui pourra le soigner. ”

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



Pour pouvoir envisager de guérir une maladie génétique, il faut d'abord pouvoir la nommer et comprendre son mécanisme. Trois étapes sont nécessaires pour parvenir à un diagnostic et pouvoir ensuite élaborer un traitement :

- 1 IDENTIFIER LE OU LES GÈNES RESPONSABLES DE LA MALADIE
- 2 CARACTÉRISER LEURS MUTATIONS
- 3 COMPRENDRE LES PERTURBATIONS GÉNÉRÉES PAR CES MUTATIONS

Pour y arriver, les équipes de l'Institut Imagine collaborent dans une approche décloisonnée et interdisciplinaire. En 2018, les groupes scientifiques de l'Unité Mixte de Recherche 1163-Institut Imagine (Inserm / Université Paris Descartes) ont été évalués par les comités d'experts de l'HCÉRES (Haut Conseil de l'Évaluation de la Recherche et de l'Enseignement Supérieur, voir page 12), de l'Inserm et de l'Université Paris Descartes, qui ont souligné la qualité de la recherche à Imagine.

« Aujourd'hui encore, 1 enfant sur 2 accueillis en consultation génétique à Imagine et à l'Hôpital



De nouveaux gènes et mécanismes identifiés

Necker-Enfants malades AP-HP repart sans diagnostic. Chaque gène identifié est un grand pas puisqu'il permet de nommer la maladie d'un enfant, voire de plusieurs », explique le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut Imagine. « Une fois le diagnostic posé, la famille ne se sent plus seule et peut donner un nom au mal dont souffre son enfant. C'est aussi un premier pas vers la recherche de solutions thérapeutiques et une avancée pour le conseil génétique. »

Ainsi, les équipes d'Imagine ont déjà identifié plusieurs centaines de gènes depuis la création de l'Institut. En 2018, elles ont à nouveau mobilisé leurs connaissances et leurs talents pour continuer à faire progresser la recherche. Elles sont parvenues à des avancées majeures sur de nombreux aspects des maladies génétiques. Leurs travaux ont donné naissance à 860 publications scientifiques dans des revues nationales et internationales.

Les équipes du Pr Jean-Laurent Casanova et du Dr Laurent Abel au sein de l'Institut Imagine et du Rockefeller Institute à New-York, travaillent sur la **génétique humaine des maladies infectieuses et la réponse immunitaire aux infections**.

Leurs travaux ont permis d'identifier qu'un dysfonctionnement partiel du gène DBP1 perturbe la **défense contre des virus communs** comme la grippe, le HSV1 et le norovirus, pouvant alors entraîner une infection sévère du tronc cérébral telle qu'une encéphalite virale (Cell, février 2018).

En 2018, les chercheurs ont également décrit l'implication d'un nouveau gène, le ZNF341, dans le **syndrome hyper-IgE (HIES)**, une maladie génétique du système immunitaire qui entraîne notamment une vulnérabilité à des infections fongiques et bactériennes, et pourrait aussi être la cause d'allergies sévères (Science Immunology, juin 2018).

L'équipe a découvert une **cause génétique de la maladie de Whipple**, pathologie intestinale chronique, en constatant que la mutation du gène IRF4 provoque une déficience de la réponse immunitaire face à la bactérie Tropheryma whipplei, à l'origine de la maladie (eLife, mars 2018).

Elle a aussi mis en évidence un **mécanisme moléculaire qui réduit l'immunité face aux β -papillomavirus** pour les patients atteints d'épidermodysplasie verruciforme. Chez ces patients, la déficience d'une des protéines EVER1, EVER2 ou CIB1 peut permettre au virus de provoquer une pathologie (Journal of Experimental Medicine, août 2018).

QUAND L'ÉTUDE D'UNE MALADIE FRÉQUENTE OFFRE DES CLÉS DE COMPRÉHENSION D'UNE PATHOLOGIE RARE

Les équipes du Pr Jean-Laurent Casanova et du Dr Laurent Abel ont mis en évidence un mécanisme qui pourrait rendre plus vulnérable à la tuberculose, maladie infectieuse qui touche plus de 10,4 millions de malades dans le monde. En bloquant des voies de signalisation faisant intervenir les interleukines IL-12 et IL-13, l'altération des deux copies du gène TYK2 augmente le risque de développer la maladie suite à l'exposition à la mycobactérie Mycobacterium tuberculosis.

En explorant cette voie, les chercheurs ont découvert qu'une déficience de ces mêmes interleukines pouvait aussi être responsable du syndrome de prédisposition Mendélienne aux infections mycobactériennes (MSMD), un groupe de maladies génétiques rares caractérisées par des infections aux mycobactéries présentes dans l'eau du robinet ou le vaccin BCG par exemple.

Science Immunology, décembre 2018



Depuis 2014, l'Institut a labellisé quatre laboratoires implantés à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP pour faire progresser la recherche sur des projets communs et des groupes de maladies spécifiques.

Parmi eux, le laboratoire du **Pr Michel Polak** à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, est spécialiste **d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique**. Il a identifié TUBB1 comme nouveau gène responsable de l'**hypothyroïdie congénitale**, qui touche 1 enfant sur 3000 et est la maladie génétique endocrinienne la plus fréquente à la naissance. Ce gène était déjà connu pour son implication dans les maladies associées aux plaquettes et code pour une tubuline constituante des microtubules situées dans le cytoplasme. Le lien entre microtubules et plaquettes va

faire l'objet de recherches approfondies suite à cette avancée (*EMBO Molecular Medicine*, novembre 2018).

Les équipes du **Pr Nathalie Boddaert** et son laboratoire d'**imagerie cérébrale multimodale**, permettent aux équipes d'accélérer le diagnostic grâce à des techniques d'imagerie de pointe.

Collaborer au plus haut niveau

Afin de faire avancer la recherche plus vite et d'avoir une meilleure compréhension des maladies, *Imagine* collabore avec des équipes du monde entier et analyse des

cohortes de patients à l'échelle internationale. Ainsi, le laboratoire de **Gaël Ménasché**, en collaboration avec des équipes internationales, a découvert une molécule clé dans la régulation du système immunitaire. Les équipes ont montré que lorsque la protéine TIM-3 est supprimée ou inactive suite à des mutations du gène HAVCR2, le système immunitaire se dérègle et les lymphocytes T sont suractivés, résultant en une forme rare de lymphome, le lymphome T sous-cutané de type panniculite (LTSCP). Ces travaux amènent à reconsidérer cette entité comme une pathologie inflammatoire plutôt que maligne et à favoriser l'emploi d'immunosuppresseurs dans son traitement (*Nature Genetics*, octobre 2018).

UNE ÉTUDE EUROPÉENNE POUR DIAGNOSTIQUER LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN

Des symptômes tels que des diarrhées chroniques, colites et autres lésions affectent dangereusement la vie des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Dans de nombreux cas, la cause génétique reste indéterminée. Pourtant, le diagnostic génétique peut être crucial.



Le laboratoire d'immunité intestinale dirigé par Nadine Cerf-Bensussan à l'Institut *Imagine* a lancé une étude qui compare le rendement des méthodes de diagnostic en partenariat avec le service de gastro-entérologie pédiatrique de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP.

Les résultats de cette étude réalisée sur la plus grande cohorte européenne de ce type ont montré que l'arrivée du panel de gènes est une grande avancée. Cette technique a déjà apporté des bénéfices à des patients dont le diagnostic a permis de (ré)orienter le suivi thérapeutique. Avec pour objectif de mieux contrôler les symptômes des patients, les équipes ont d'ores et déjà réussi à rectifier certains diagnostics.

UN BIOMARQUEUR POUR IDENTIFIER DE RARES ANOMALIES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE



Le diagnostic génétique, en mettant un nom sur la maladie, permet de comprendre la pathologie et d'orienter le suivi thérapeutique d'un patient. Il est vital pour des patients souffrant de cancer comme pour certains enfants immunodéficients, notamment pour les personnes atteintes d'ataxie télangiectasie, maladie rare de l'immunité.

Cette étape encore longue et complexe devrait s'accélérer grâce à l'invention du biomarqueur PROMIDIS α par les équipes de **Patrick Revy et Jean-Pierre de Villartay**. Ce biomarqueur utilise 9 paramètres permettant de révéler des signatures très spécifiques des déficits immunitaires primaires liés à des défauts de la recombinaison V(D)J ou de réparation de l'ADN.

Grâce à une collaboration avec des médecins de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, de l'Hôpital Robert-Debré, de l'Hôpital Saint-Louis, et de l'Institut Curie, le recours à PROMIDIS α a déjà orienté ou confirmé le diagnostic moléculaire de patients. Les chercheurs envisagent de promouvoir son utilisation en complément du dépistage néonatal des déficits immunitaires combinés sévères.

Journal of Allergy and Clinical Immunology, juin 2018



Sur le plan des maladies du développement neurologique, les avancées sont également nombreuses. A titre d'exemple, les équipes des **Dr Vincent Cantagrel**, qui étudient les **troubles du neurodéveloppement**, ont révélé un nouveau mécanisme qui rend le cerveau vulnérable aux syndromes CDG (troubles congénitaux de la N-glycosylation). Les patients

atteints de CDG sont plus sévèrement touchés par une déficience d'une famille de protéines essentielles au développement du cerveau, les IgSF-CAM. Cette avancée va permettre de mieux comprendre le fonctionnement de certaines formes de maladies du neurodéveloppement (*eLife*, octobre 2018).



La force de la recherche à *Imagine* : le translationnel

Centre de recherche et de soins sur les maladies génétiques unique en Europe, *Imagine* réunit un continuum d'expertises et une variété de domaines de recherche allant du fondamental à l'applicatif. Les équipes travaillent en synergies sur des sujets communs et complémentaires,

toujours en lien avec la recherche clinique et les équipes de soins. C'est cet esprit d'Institut qui permet de faire progresser la recherche plus rapidement.



« L'esprit d'excellence, l'environnement interdisciplinaire et collaboratif, et la recherche décloisonnée qui définissent Imagine permettent d'aller plus vite au bénéfice des patients. J'ai la chance de pouvoir participer à de grands projets transverses impliquant des équipes de l'Institut, du campus et européennes ainsi que des partenaires industriels »



Antonio Rausell

Plusieurs programmes de recherche multidisciplinaires lancés en 2017 ont été développés en 2018 :

- le programme DEVO-Decode pour explorer l'ADN non-codant, coordonné par le Pr Stanislas Lyonnet et financé par la Fondation MSDAVENIR ;
- la Chaire Dior de Médecine sur mesure alliant les expertises du Dr Antonio Rausell et de la Pr Marina Cavazzana pour inventer la médecine et la thérapie génique personnalisées de demain ;

- le RHU C'IL-LICO « Médecine du futur pour les ciliopathies avec atteinte rénale », dirigé par Sophie Saunier, Antonio Rausell, Nicolas Garcelon, Anita Burgun, et Stanislas Lyonnet., financé par l'ANR dans le cadre du Programme Investissements d'Avenir ;
- le DIM (Domaine d'Intérêt Majeur) « Thérapie génique », soutenu par la Région Ile-de-France, coordonné par *Imagine* et la Pr Marina Cavazzana, visant à accélérer le développement de la thérapie génique.

« Après huit ans de recherche à l'étranger et à New-York, je recherchais un environnement dans lequel je pourrais mettre en place un projet de recherche très ambitieux. Imagine a été l'un des premiers instituts en France qui s'est intéressé à ce projet, et a été capable de m'offrir les possibilités de collaborations et les synergies nécessaires. »



Mickaël Ménager, directeur d'une équipe ATIP-avenir Inserm à l'Institut Imagine, travaille sur la combinaison des techniques de « machine learning » et d'analyse de l'expression des gènes cellule par cellule.

Cinq projets ont été développés dans le cadre du programme Cross-lab, qui a pour objectif de promouvoir les transversalités et de produire un effet levier nécessaire à lever des financements publics d'envergure nationaux ou européens. Ainsi :

- Les équipes de recherche de Gaël Ménasché, Mickaël Ménager, Frédéric Rieux-Laucat, Sylvain Latour, Antonio Rausell et Nicolas Garcelon, étudient la lymphohistocytose hémaphagocytaire et la cellule unique;
- Les équipes de recherche et cliniques de Nadia Bahi-Buisson, Alessandra Pierani, Corinne Antignac, Vincent Cantagrel, Edor Kabashi, Jean-Pierre de Villartay, et la plateforme IPS de Nathalie Lefort, travaillent sur la mort cellulaire développementale et pathologique dans la microcéphalie foetale et post-natale ;
- Les équipes de la plateforme data-science de Nicolas Garcelon, avec Vincent Benoit et Hassan Faour, les équipes de recherche et cliniques de Marlène Rio, Jeanne Amiel, Valérie Cormier-Daire, Vincent Cantagrel, les services d'informatique médicale (Antoine Neuraz et Anita Burgun), de cytogénétique (Valérie Malan) et de génétique moléculaire (Giullia Barcia) de l'Hôpital Necker-Enfants malades, se consacrent à l'application de l'intelligence artificielle à la dysmorphologie ;
- Les équipes de recherche de Frédéric Rieux-Laucat et Agnès Rötig, les centres de référence de Brigitte Bader-Meunier, Pierre Quartier dit Maire et Arnold Munnich, étudient les défauts de maintenance de l'ADN mitochondrial et la réponse immunitaire dérégulée ;

• Les équipes de recherche de Jean-Laurent Casanova, Anne Puel, Laurent Abel et Alain Hovnanian travaillent sur les erreurs innées du dialogue kératinocytes-leucocytes chez l'Homme.



LES CHIFFRES CLÉS DE LA RECHERCHE À *IMAGINE*



PROGRAMMES INTÉGRÉS DE RECHERCHE ET DE SOINS (iCARPs)



ÉQUIPES DE RECHERCHE, DONT 4 LABORATOIRES ASSOCIÉS



PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES



ERC (BOURSES DU CONSEIL EUROPÉEN DE LA RECHERCHE)



PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DANS LE PÉRIMÈTRE DE L'IHU, DONT 18 AVEC IMPACT FACTOR (IF) SUPÉRIEUR À 30, 16 AVEC IF ENTRE 20 ET 30, 89 AVEC IF ENTRE 10 ET 20.

Les plateformes technologiques en soutien de l'excellence de la recherche

Les équipes de recherche de l'Institut bénéficient de l'expertise de **15 plateformes technologiques** intervenant à tous les stades de la recherche, de la visualisation des données à leur interprétation.

Imagine finance intégralement six s'entre elles et contribue au financement et au fonctionnement des neuf autres, gérées par la SFR Necker. Cette structure fédère l'Institut

Imagine, les plateformes de l'Institut *Imagine* et de l'Institut Necker-Enfants malades INEM, et neuf pôles hospitaliers. En 2018, sa direction a évolué.

En 2018, la direction a été confiée au Dr Fabiola Terzi et au Pr Isabelle André, en remplacement de Claude-Agnès Reynaud et du Pr Nadine Cerf-Bensussan, dont la qualité du mandat a été saluée à cette occasion.



Im no ver

**Construire la meilleure science d'aujourd'hui
pour la meilleure médecine de demain.**

“ *Imagine est un lieu et un objet remarquables parce qu'il tend vers la réalisation d'un rêve qui est l'intégration des activités de recherche, de soins et aussi d'enseignement, pour être le plus efficace possible, faire progresser la médecine, tout cela au bénéfice de la meilleure recherche médicale possible.* ”

Pr Alain Fischer, premier Directeur et fondateur
de l'Institut *Imagine*



« Quand nous sommes arrivés à l'institut Imagine, ce qui a changé, c'est l'écoute. Nous nous sommes retrouvés face à des médecins qui comprenaient la situation (...) et des personnes qui s'intéressaient réellement à notre cas. »
Maureen

« Aujourd'hui ce qu'on espère, c'est pouvoir diagnostiquer au mieux la pathologie pour ensuite lancer la 2^e phase sur la recherche de traitement » Dimitri

Maureen et Dimitri sont les parents de Lila, 5 ans, atteinte d'une maladie auto-inflammatoire rare.



identification du gène altéré est indispensable à la poursuite des recherches pour mieux comprendre la maladie. Les chercheurs peuvent ainsi explorer les mécanismes cellulaires mis en jeu et surtout tenter de les restaurer. C'est le principe même qui a prévalu à la création d'Imagine : mettre en synergie les expertises des médecins et des chercheurs dans un même lieu pour faire progresser la recherche sur les maladies génétiques et les guérir.

Depuis la création d'Imagine, les découvertes sont au rendez-vous. Ainsi en 2018, grâce aux ciseaux moléculaires, les fameux CRISPR-Cas9, le laboratoire d'Annarita Miccio a réussi à réactiver un gène qui pourrait améliorer l'aspect des globules rouges des malades atteints d'hémoglobinopathies telles que la drépanocytose et la bêta-thalassémie. Les chercheurs réinitient la production de globines β – alors qu'elle est censée être bloquée après la phase de développement fœtal – à des taux suffisants pour être envisagés à l'avenir en protocole thérapeutique (*Blood*, mars 2018).

Quant au laboratoire de Céline Colnot, il a mis au jour une nouvelle stratégie de réparation osseuse suite à la découverte de cellules souches au sein du périoste, le tissu tapissant

la surface externe des os. Le fort potentiel régénératif de ces cellules en font une nouvelle stratégie thérapeutique intéressante dans le traitement de défauts de la réparation osseuse (Nat. Commun, février 2018).

La compréhension des mécanismes altérés dans les maladies génétiques constitue une étape essentielle vers la mise au point de traitements. L'ensemble des 24 équipes de recherche et des 4 laboratoires associés travaillent donc en étroite association avec les cliniciens de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP pour explorer l'ensemble des maladies et mieux les comprendre.



La génétique du neuro-développement se renforce à Imagine

En 2018, après avoir été sélectionnée par le Conseil Scientifique International en 2017, l'équipe de recherche dirigée par Edor Kabashi est venue renforcer les compétences de l'Institut en neurobiologie. Son équipe de recherche translationnelle sur les troubles neurologiques cherche à identifier de nouvelles causes génétiques de la sclérose latérale

amyotrophique (SLA) et des épilepsies, et à développer des modèles de poissons zèbres mutants porteurs des mêmes mutations pour étudier les processus neurodégénératifs.

Ils viennent rejoindre les nombreux médecins et chercheurs de l'Institut œuvrant déjà à mieux comprendre les maladies du neuro-développement.

« Nous essayons d'identifier de nouvelles interactions génétiques en analysant des cohortes de patients atteints par ces maladies. A travers des modèles cellulaires et animaux, nous cherchons à comprendre la signature physiopathologique des maladies et à détecter des facteurs neuroprotecteurs qui seront utilisés dans des essais cliniques. Nous espérons ainsi pouvoir élaborer des traitements pour une partie des troubles neurologiques. »



Edor Kabashi
Directeur d'une nouvelle équipe de recherche

TOUS LES MOYENS SONT BONS ! REPOSITIONNER UNE MOLÉCULE ET TRAITER UNE MALADIE GÉNÉTIQUE PAR DES MÉDICAMENTS ANTI-SIDA

La meilleure connaissance d'une maladie peut bien évidemment amener à la mise au point de traitements ciblés, mais aussi à l'utilisation inattendue de molécules anciennes et/ou destinées initialement à un tout autre usage. Ce fut le cas pour le syndrome d'Aicardi-Goutières, une maladie génétique rare entraînant des troubles neurologiques sévères. La maladie est associée à une hyperproduction d'interférons α , dont la toxicité sur les cellules du cerveau est reconnue. L'étude de cette pathologie a permis de mettre en évidence de fortes similitudes avec l'activité dite de « rétro-transcription » du rétrovirus VIH-SIDA. Et en 2018, une étude pilotée par une équipe de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP et du centre d'investigation clinique de l'AP-HP, et le laboratoire de neurogénétique et neuroinflammation de Yanick Crow à l'Institut Imagine a démontré qu'un traitement anti-rétroviral, initialement destiné à lutter contre le VIH-SIDA, permettait de diminuer pour la première fois les perturbations biologiques spécifiques observées dans la maladie d'Aicardi-Goutières.

(N Engl J Med. Dec 2018)



Alliance clinique et recherche

En 2018, un 4^{ème} laboratoire associé, dirigé par le Pr Yves Ville, chirurgien-obstétricien de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, qui opère in utero des fœtus atteints de malformations graves, est venu joindre ses forces à celles des autres équipes d'Imagine. Cette équipe multidisciplinaire se focalise sur

la mise au point de thérapies intra-utérines pour les enfants atteints de malformations congénitales ou infectés par le cytomegalovirus (CMV). Avec le laboratoire Impact@Imagine, il envisage d'étudier une approche prénatale innovante et multidisciplinaire des anomalies congénitales et leurs traitements.

« Nos travaux de recherche visent à améliorer la prise en charge prénatale des patients présentant des anomalies congénitales. Nous travaillons notamment sur la chirurgie intra-utérine des malformations fœtales, le traitement de l'infection fœtale par le CMV, le phénotypage fœtal par échographie et IRM, et l'intelligence artificielle dans le diagnostic prénatal. »



Yves Ville
Directeur d'une nouvelle
équipe de recherche



Des plateformes de pointe au service de l'excellence des chercheurs et du continuum soins-recherche

De même, les plateformes technologiques, au nombre de 15 désormais à l'Institut Imagine, sont un levier indispensable aux recherches et aux avancées médicales. Elles garantissent aux médecins et aux chercheurs l'accès à des technologies de pointe, en association avec une expertise humaine de qualité. En 2018, une nouvelle plateforme a vu le jour. Placée sous la responsabilité de Marcelo Simon Sola, la plateforme rAAV vise à développer de nouveaux vecteurs indispensables à la thérapie génique. Ce traitement (voir encadré page 31) consiste à réparer les gènes défectueux en introduisant le gène sain au cœur des cellules. Cette technologie nécessite des « transporteurs » possédant des caractéristiques bien précises. L'objectif de la plateforme est donc de produire de tels vecteurs non seulement pour les équipes d'Imagine étudiant cette approche

thérapeutique, mais pour toutes les équipes du DIM (Domaine d'Intérêt Majeur de la région Ile-de-France) thérapie génique que coordonne Marina Cavazzana à l'Institut Imagine.

Par ailleurs, la plateforme génomique dirigée par Christine Bole-Feysot à l'Institut Imagine a participé à la première médicale du Dr Guillaume Canaud (Institut Necker-Enfants malades) et des équipes de l'Hôpital Necker-Enfants malades, l'AP-HP, l'Université Paris Descartes et l'Inserm. Les patients au préalable identifiés comme porteurs du gène en cause dans le syndrome de CLOVES par la plateforme de génomique ont pu bénéficier du tout nouveau traitement mis au point par l'équipe de Guillaume Canaud, et des résultats spectaculaires observés de régression des malformations.

PREMIÈRE MONDIALE DE THÉRAPIE GÉNIQUE DANS LA BÊTA-THALASSÉMIE



Après le succès en 2017 chez des malades atteints de drépanocytose, c'est au tour d'une autre forme d'anémie sévère, la bêta-thalassémie, de bénéficier de la thérapie génique. Cette maladie génétique monogénique fréquente touche près de 288 000 personnes dans le monde avec 60 000 nouveaux cas par an. Dans le cadre d'un essai multicentrique international coordonné par la Pr Marina Cavazzana (AP-HP/Inserm/Université Paris Descartes) et ses équipes à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, la thérapie génique a été proposée à 22 patients en France, aux Etats-Unis, en Thaïlande et en Australie. Les patients ainsi traités produisent désormais une hémoglobine thérapeutique en quantité suffisante pour arrêter le recours aux transfusions sanguines mensuelles. Car ce traitement consiste à remplacer le gène « malade » par un gène sain : dans un premier temps, des cellules souches de la moelle osseuse, ces cellules capables d'engendrer l'ensemble des lignées cellulaires présentes dans le sang, sont prélevées. Avant de les réinjecter au patient, un gène fonctionnel est introduit dans ces cellules pour suppléer le gène altéré. La vie de ces patients a déjà radicalement changé.



« J'ai bientôt 24 ans, j'ai bénéficié d'une autogreffe il y a 4 ans. Grâce à ça, aujourd'hui, je n'ai plus de transfusion, mais surtout plus de Desféral, qui était mon traitement en forme de piqûres sous cutanée que je devais faire tous les jours afin de descendre ma ferritine. C'était assez compliqué, surtout mentalement car j'étais jeune et je ne me sentais pas comme les autres... [...] Je suis ravie, j'ai eu la chance d'avoir bénéficié de cette autogreffe et je la souhaite à toute personne malade. »

Témoignage d'une patiente atteinte de bêta-thalassémie traitée par thérapie génique.

Tout mettre en œuvre pour que de nouvelles thérapies voient le jour

Afin d'accélérer la mise à disposition des découvertes, l'Institut Imagine donne des moyens aux équipes de recherche clinique et déploie des programmes de recherche clinique. La recherche clinique constitue en effet une étape essentielle du développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques améliorant la prise en charge des patients.

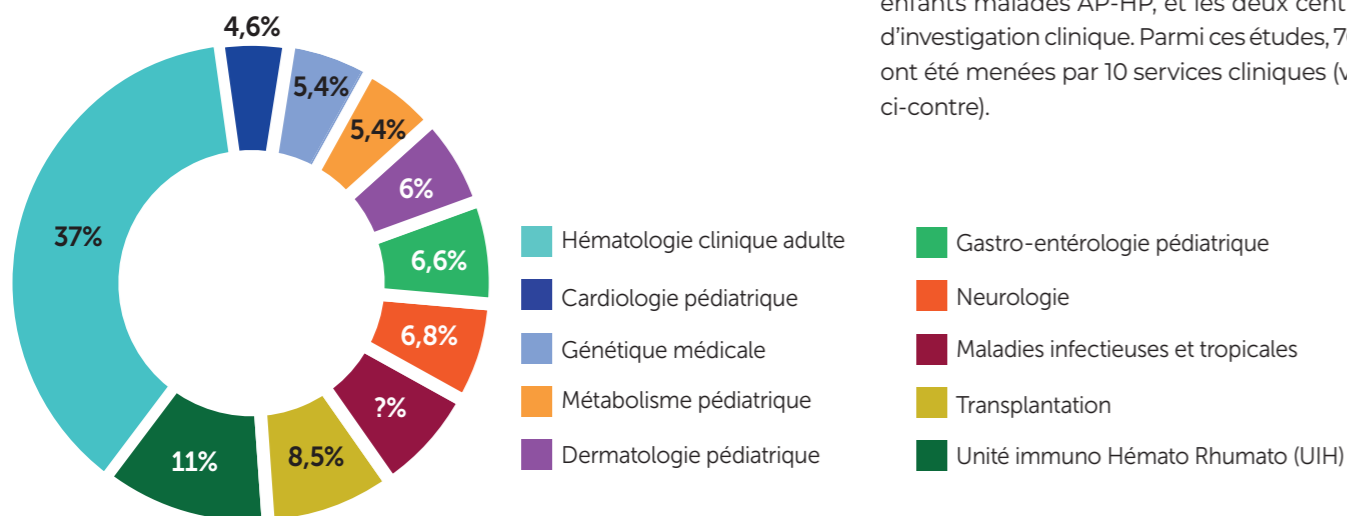
Le département de recherche clinique dirigé par Salma Kotti est au service des centres de référence maladies rares et des

services cliniques constitutifs du périmètre clinique d'Imagine. L'équipe promotion est composée de chefs de projet et d'un attaché de recherche clinique. L'équipe investigation est composée de coordonnateurs de recherche clinique, de techniciens d'étude clinique et d'infirmiers. En 2018, une 3^e infirmière mobile de recherche clinique, Léa Peroni, et deux techniciens d'études cliniques, Narimene de Nadaï et Marc Melesan, sont venus renforcer l'équipe.

« Notre objectif est de faciliter la mise en place d'études et d'essais cliniques dans le champ d'innovation d'Imagine pour les chercheurs et cliniciens de nos membres fondateurs, l'AP-HP, l'Inserm et l'Université Paris Descartes », explique Salma Kotti. « Nous les accompagnons donc tout au long du projet ». En amont interviennent les coordonnateurs de recherche clinique pour étudier la faisabilité de l'étude avec l'investigateur de l'essai. En 2018, 15 centres de référence sur les 25 (voir schéma pages 34-35) ont pu bénéficier de cette aide précieuse à l'investigation pour la mise en place et le démarrage des études, aider à la sélection des patients et ainsi augmenter le nombre des inclusions et gérer les essais cliniques au quotidien. La prise en charge de ces études est faite soit directement par l'équipe investigation, soit en support du Centre d'Investigation Clinique (CIC) Mère-Enfant de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP.

Les infirmiers mobiles de recherche clinique jouent un rôle clé dans la prise en charge des patients inclus dans les essais cliniques. Désormais au nombre de 3, ils réalisent les prélèvements indispensables à l'essai, assurent le lien entre les équipes soignantes et les promoteurs de l'essai.

10 principaux services cliniques ayant conduit des études cliniques en 2018



En 2018, des processus de mise en place d'études cliniques à promotion AP-HP ou Inserm ont également été définis, avec la Direction à la Recherche clinique et à l'Innovation (DRCI) et le CIC/URC de l'AP-HP, et le pôle de recherche clinique de l'Inserm. Ce projet d'« IHU Track » a été créé et développé en 2018 pour accélérer la promotion d'études cliniques par nos membres fondateurs. Deux chefs de projet ont été recrutés à l'heure de l'écriture de ce rapport.

En 2018, 580 études cliniques incluant plus de 7000 patients étaient en cours au sein du périmètre clinique de l'IHU Imagine, incluant les centres de référence maladies rares, les services cliniques à l'Hôpital Necker-enfants malades AP-HP, et les deux centres d'investigation clinique. Parmi ces études, 70% ont été menées par 10 services cliniques (voir ci-contre).

Doubler les essais cliniques

La moitié des études porte sur une recherche sur un médicament, un dispositif médical, une thérapie cellulaire ou génique, et près de 50% sont en phase III d'essai clinique, soit au stade où l'on teste leur efficacité. Les promoteurs de ces études sont soit industriels (41.5%), soit institutionnels (58.5%). Les coordonnateurs de recherche cliniques et les techniciens d'études cliniques d'Imagine ont participé à 71 études et permis d'inclure 1260 patients. Les infirmiers mobiles de recherche clinique ont été mobilisés pour 44% des études (730 inclusions).

Pour les années à venir, Imagine s'est fixé comme objectif de doubler les essais cliniques au sein des centres de référence maladies rares pour, à terme, doubler les solutions thérapeutiques. Aujourd'hui 52 solutions thérapeutiques sont en test dans les laboratoires d'Imagine, au stade pré-clinique ou clinique, permettant d'espérer pouvoir les faire aboutir dans les 5 à 10 ans prochains au bénéfice de plus de 100 maladies rares et 50 000 enfants en France. visés par ces solutions. Pour atteindre cet objectif ambitieux, Imagine a donc confié à la Pr Marina Cavazzana, Cheffe du département de Biothérapie et du Centre d'Investigation Clinique de biothérapie de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, et co-directrice du laboratoire de Lymphohématopoïèse humaine Inserm à Imagine, et Jean-Marc Tréluyer, Responsable du CIC de l'hôpital Necker-Enfants malades

AP-HP un des programmes phares de son projet stratégique 2028, celui sur la recherche clinique.

LES CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES : LE CŒUR DE LA PRISE EN CHARGE

Les maladies rares, ce sont plus de 9000 pathologies différentes et 3 millions de personnes concernées rien qu'en France. Il s'agit de maladies graves, chroniques et invalidantes pouvant toucher tous les organes et s'exprimer de façon différente. Elles nécessitent des soins spécialisés, lourds et prolongés, d'où la création de centres de référence pour structurer l'offre de soins pour les patients et assurer une prise en charge optimale sur l'ensemble du territoire. Les centres de référence facilitent le diagnostic et la prise en charge des patients, coordonnent des travaux de recherche, améliorent la lisibilité des pathologies pour les patients et sont des interlocuteurs privilégiés pour les associations de patients.

Un total de 25 centres de références maladies rares de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP sont désormais affiliés à l'Institut Imagine. Ainsi, en juillet 2018, 10 nouveaux centres de référence maladies rares (CRM) ont souhaité s'arrimer à l'Institut Imagine (voir encadré pages 34-35).

« Ces centres, organisés autour d'équipes très spécialisées, favorisent la prise en charge des patients et proposent une offre de soins en lien avec tous les professionnels de santé concernés », note Laure Boquet, Déléguée Générale d'Imagine. « Ils sont les interlocuteurs des associations de patients et des familles, et jouent un rôle important dans le développement d'essais cliniques ».



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



Déficiences intellectuelles de causes rares | Marlène Rio

Déficiences intellectuelles de causes rares – RETT
| Nadia Bahi-Buisson

CRÉER - Epilepsies rares
| Rima Nabbout



Hémophilie pédiatrique
| Annie Harroche

Syndromes drépanocytaires majeurs | Marianne de Montalembert

Mastocytoses
| Olivier Hermine

CEREDIH - Déficits immunitaires héréditaires
| Alain Fischer

RAISE - Rhumatismes inflammatoires et maladies auto-immunes systémiques rares de l'enfant
| Pierre Quartier dit Maire



Anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Ile-de-France | Jeanne Amiel

M3C - Malformations cardiaques congénitales complexes | Damien Bonnet

MOC - Maladies osseuses constitutionnelles
| Valérie Cormier-Daire

Syndrome de Pierre Robin et troubles de succion-déglutition congénitaux
| Véronique Abadie



MAFACE - Malformations crâniennes et faciales | Arnaud Picard

Craniosténoses et malformations cranio-faciales | Michel Zérah

Malformations vertébrales et médullaires | Michel Zérah



MARDI - Maladies digestives rares
| Olivier Goulet



MARHEA - Maladies rénales héréditaires de l'enfant et de l'adulte
| Rémi Salomon



MALO - Malformations ORL rares
| Françoise Denoyelle

Surdités Génétiques
| Sandrine Marlin



OPHTARA - Maladies rares en ophtalmologie
| Dominique Brémond-Gignac



MAGEC - Maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique
| Christine Bodemer



MAReP - Malformations ano-rectales et pelviennes rares | Sabine Sarnacki

Pathologies gynécologiques rares
| Michel Polak



MAMEA - Maladies héréditaires du métabolisme
| Pascale de Lonlay

CARAMMEL - Maladies mitochondriales de l'enfant à l'adulte
| Arnold Munnich

10 NOUVEAUX CENTRES DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES EN 2018
(en bleu dans les graphiques)

Dr. Warehouse : l'intelligence artificielle pour penser la médecine de demain

L'équipe du Dr Nicolas Garcelon a développé Dr. Warehouse, un logiciel gratuit à destination des médecins, qui permet à travers l'analyse de texte, pour et par le médecin, de constituer des cohortes pour des études cliniques, d'obtenir la description phénotypique d'une population, d'analyser le parcours de soin d'un patient et sa famille, et ainsi, d'améliorer les connaissances

sur les maladies rares, réduire l'errance diagnostique des patients et aider à leur prise en charge. Utilisé depuis janvier 2017 à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, ce logiciel qui préfigure la médecine personnalisée de demain, est aujourd'hui proposé en open-source.



Avec Dr. Warehouse, les médecins ont la possibilité de trouver et recruter des patients pour la recherche clinique. A la manière de Google, le médecin entre un ou plusieurs mots dans une barre de recherche, le système lui propose alors une sélection de patients qui présentent ces particularités et les textes reliés. Il peut ainsi explorer les données pour des études de faisabilité, créer des cohortes de patients, sauvegarder des recherches et recevoir des alertes lorsqu'un nouveau patient correspond à sa recherche.

« Les progrès apportés par l'utilisation des données bénéficient à la fois aux patients non diagnostiqués mais aussi plus généralement à l'ensemble des patients ayant un profil clinique

particulier. Fin 2018, la base contenait déjà 680 000 patients, 5,6 millions de documents, 50 millions de données structurées, et 600 cohortes de patients. Des données entièrement paramétrables et qui correspondent aux critères éthiques », explique Nicolas Garcelon.

Favorisant la recherche translationnelle, Dr. Warehouse permet, lorsqu'une nouvelle mutation est détectée, de retrouver des patients similaires afin de voir s'ils en sont porteurs, ou d'accéder au diagnostic en retrouvant des patients similaires à un patient non diagnostiqué.

Journal of Biomedical Informatics, mars 2018.

INNOVER DANS LES THÉRAPEUTIQUES : LA VALORISATION

Protéger, accompagner, transférer pour en faire bénéficier le plus grand nombre

Parmi les 4 missions d'Imagine figure la transformation des avancées des chercheurs en innovations au bénéfice des patients et de la société en général. La valorisation consiste donc à accélérer le passage du laboratoire au lit du patient. Ce passage de la preuve de concept à un test diagnostique ou à une stratégie thérapeutique ne peut se faire qu'en étroite collaboration avec des partenaires industriels.

Dès lors qu'une découverte est éligible à devenir une possible innovation, elle doit être protégée par un brevet. En 2018, 9 nouveaux brevets ont ainsi été déposés. Le portefeuille de brevets d'Imagine couvre des champs extrêmement vastes et s'élève ainsi à 41 familles de brevets actifs issues des activités des laboratoires d'Imagine et 5 licences d'exploitation signées ou en cours de finalisation. Et pour la majorité d'entre eux, la recherche de partenaires industriels se poursuit. Il s'agit d'une étape essentielle pour que le développement, la production et la commercialisation de l'innovation puissent avoir lieu. Elle peut se concrétiser de différentes

façons : collaboration de recherche avec option de licence, concession de licence ou encore création d'une start-up. 15 nouveaux accords ou avenants de partenariats de R&D ont été signés - parmi lesquels 2 contrats directement issus du programme très sélectif « Sanofi iAwards » -, contribuant au financement des projets de recherche des laboratoires. L'ensemble des contrats industriels en vigueur en 2018 à gestion par la Fondation Imagine a généré 4 millions d'euros de recettes annuelles, pour la plus grande partie réinjectées dans les projets de recherche.

Donner l'élan aux projets innovants

2018 a vu en particulier l'essor des projets transverses, l'optimisation des interactions avec les structures de valorisation et de recherche clinique des membres fondateurs, et le développement de l'écosystème unique d'Imagine en matière d'innovation et de création de valeur.

En 2018, 4 nouveaux projets transverses ont été initiés dans le cadre du programme de financement interne Cross-lab, impliquant 14 laboratoires, 7 centres de référence et 3 plateformes.

Un projet dans le domaine des maladies auto-immunes et inflammatoires reposant sur des approches d'analyse Single-cell, porté par le Pr Frédéric Rieux-Laucat, a été monté en réponse à l'appel à projets RHU4, plaçant Imagine au cœur d'un large consortium réunissant l'Inserm, l'AP-HP, l'Institut Pasteur, l'Institut Curie, l'INRA, le CEA, et les sociétés Sanofi et Ariana Pharma. Ce projet très ambitieux, s'inscrit dans la continuité du premier projet soutenu par le programme Cross-lab en 2017.

Le **DIM thérapie génique**, soutenu par la Région Ile-de-France, a quant à lui, permis d'initier 10 nouveaux projets à l'échelle de la région. Parmi les projets en ligne avec les orientations du DIM thérapie génique, un projet dans le domaine de la drépanocytose, porté par Annarita Miccio, a fait l'objet d'un financement Innogrant donnant lieu au dépôt d'un brevet. Ce programme, initié en 2017 par l'Institut *Imagine*, donne les moyens financiers pendant 12 mois à une équipe pour faciliter le passage de la découverte à la preuve de concept. « *C'est généralement l'étape difficile pour les chercheurs* », souligne Romain Marlange, Directeur du Département Innovation et Valorisation. « *Ce coup de pouce devrait permettre d'amorcer des projets en vue d'un partenariat avec un industriel ou d'une création de start-up.* »

Enfin, 2018 a également vu la poursuite du projet DEVO-Decode financé par MSDAVENIR

Développer l'écosystème de valorisation d'*Imagine*

Imagine s'intègre dans un écosystème très dynamique, propice au développement d'innovations biomédicales. Partenaire du consortium Findmed (réunissant les Instituts Carnot dans le domaine de la santé et de la chimie), membre du pôle de compétitivité Medicen Paris Region, *Imagine* est également partenaire privilégié du consortium Human Health Sart-up Factory, coordonné par Inserm Transfert et lauréat en 2018 de l'appel à projets French Tech Seed. Ce partenariat permet à *Imagine* d'orienter les start-ups les plus prometteuses issues de ses activités de recherche vers un dispositif de mentoring et de financement de pré-amorçage par Bpifrance. *Imagine* a également signé en 2018 un accord d'hébergement et de partenariat avec France Biotech, l'association des entrepreneurs de l'innovation en santé, dont la raison d'être est de faciliter en France l'innovation dans la santé et d'aider les start-ups et les PME de ce secteur à devenir des entreprises performantes, capables de concevoir rapidement de nouvelles solutions thérapeutiques.

« *L'association France Biotech est*

particulièrement heureuse d'installer ses bureaux à l'Institut Imagine, un centre de recherche médical de premier rang au niveau national et international. Ce rapprochement géographique est un signal fort des synergies évidentes et incontournables entre le monde de la recherche médicale publique et celui des start-ups, que ce soit sur le sujet du transfert technologique ou celui des essais cliniques, afin de concevoir les solutions thérapeutiques de demain au bénéfice des patients » déclare Maryvonne Hiance, Présidente de France Biotech.

« *L'installation de France Biotech à Imagine s'inscrit pleinement dans la dynamique d'écosystème de l'Institut, labellisé Tremplin Carnot en 2016. Elle contribuera à multiplier les opportunités partenariales ou de création d'entreprises, ainsi qu'à ouvrir le champ des débouchés professionnels potentiels à notre communauté de chercheurs* », explique Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut *Imagine*.



et impliquant 8 laboratoires, 8 centres de référence et 8 plateformes, et le démarrage du projet C'IL-LICO, lauréat de l'appel à projets RHU3 en 2017.

Le programme Bioentrepreneurs, mis en place en 2016 conjointement avec l'Université Paris Descartes, l'Ecole polytechnique et HEC Paris, a accueilli en 2018 sa 3ème promotion, constituée de 9 étudiants travaillant sur 5 nouveaux projets healthtech issus d'*Imagine* et d'autres instituts de recherche.

Enfin, 2018 a vu l'instruction approfondie du projet Springboard, premier accélérateur financier et d'expertise entièrement dédié aux maladies génétiques. Ce projet devrait voir le jour au second semestre 2019 : il permettra, en associant tous les experts nécessaires y compris sur les aspects industriels et entrepreneuriaux, de soutenir des projets amont d'*Imagine* présentant un fort potentiel de développement de solutions diagnostiques ou thérapeutiques et destinés en particulier à une création de start-up.



OUVERTURE DE L'ESPACE TTO@IMAGINE (TECHNOLOGY TRANSFER OFFICE)



En 2018, des nouveaux espaces Innovation & Valorisation de travail collaboratif dédiés aux équipes de valorisation, de recherche clinique, du grant office, des affaires juridiques, et des structures de valorisation de nos membres fondateurs ont été créés par la Direction d'*Imagine*. « *Cet espace concourt à l'organisation inclusive mise en place depuis 2016 avec les structures de valorisation des membres fondateurs (Inserm Transfert, AP-HP/OTPI et SATT Idfinnov). Le but est de rapprocher les valorisateurs des équipes de recherche mais aussi les valorisateurs entre eux afin d'accélérer la mise en place des projets de partenariat et de valorisation* », explique Romain Marlange, Directeur du Département Innovation et Valorisation de l'Institut *Imagine*.

Comme en témoigne l'un des « utilisateurs » de TTO@*Imagine*, Matthieu Collin, Directeur de la Propriété Intellectuelle à Inserm Transfert : « *Nous sommes ravis de nous joindre à cette démarche innovante, qui est une première dans un institut de recherche. Les échanges directs, le partage d'informations et la proximité entre les équipes de structures différentes sont un grand plus et contribueront à l'accélération des projets.* »

S'ouvrir

Être un acteur de la société.

“ La vocation universelle d'Imagine, celle de changer la vie d'innombrables patients dans le monde, se diffuse, se partage, et s'ouvre au-delà de ses frontières, à son campus, aux talents en France et à l'international, et à la science mondiale. ”

Pr Arnold Munnich, Président de la Fondation Imagine



La transmission des savoirs, le partage des découvertes, et la diffusion des connaissances auprès de la communauté scientifique et médicale, des jeunes talents, et du grand public, est une mission à part entière de l'Institut. Depuis sa création, *Imagine* a à cœur d'offrir une véritable vie d'Institut à ses membres et s'attache à transmettre, apprendre, et faire connaître, toujours dans un esprit de transversalité, d'ouverture, et de rayonnement international.

L'enseignement et la formation au cœur des priorités d'Imagine

A travers la formation des futurs médecins et chercheurs et la formation continue des médecins et personnels de santé, l'Institut *Imagine* transmet ses savoirs et favorise la double compétence recherche-médecine qui fait sa particularité. Cette mission est portée

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



Depuis plus de 30 ans, la Fondation Bettencourt Schueller a choisi de « Donner des ailes au talent » pour contribuer à la réussite et au rayonnement de la France. Outre le financement de la « Chaire de Biologie du Développement Liliane Bettencourt », dirigée à *Imagine* par le Dr Matias Simons, la Fondation, mécène d'honneur de l'Institut *Imagine* depuis 2012, a grandement contribué à la mission éducative de l'Institut. Elle apporte son soutien au centre de séminaires de l'Institut, qui contribue à la diffusion des connaissances à travers l'organisation de conférences et discussions scientifiques, et elle finance la moitié des programmes de formation par et à la recherche (MD-PhD, PhD International, Temps protégé), ainsi que le Master *Imagine* Bioentrepreneurs co-fondé par *Imagine*, l'Ecole Polytechnique, l'Université Paris Descartes et HEC Paris.



Des programmes pour favoriser la double-compétence recherche-médecine

En 2017-2018, la Fondation Bettencourt Schueller a renouvelé le soutien qu'elle accorde depuis 4 ans aux étudiants en thèse de science et aux jeunes praticiens pour les former à la recherche. En 2018, 7 nouveaux lauréats ont pu bénéficier de ces programmes qui constituent une aide précieuse pour la vie des laboratoires de recherche d'Imagine.

thérapeutique.»

Trois étudiants étrangers ont rejoint les équipes de recherche d'Imagine grâce au programme PhD international.



Panagiotis Antoniou

Genome editing approaches for the treatment of β -hemoglobinopathies



Francisco Requena

Development of bioinformatics methods for the integrative analysis of high-dimensional multi-omics datasets in functional genomics



Victor Garcia

Understanding the molecular mechanisms of HIV-1 interactions with Dendritic cells

Trois médecins ont profité du programme Santé-Science MD-PhD, qui permet à de jeunes médecins ayant déjà obtenu un Master 2 de recherche, de compléter leur formation par la recherche en réalisant une thèse de sciences sous la direction d'un chercheur d'un laboratoire de l'Institut *Imagine*.



Paul Bastard

Study of a new susceptibility gene for herpes encephalitis in children : TMEFF1



Yasmine Benadjaoud

Molecular bases and genetic models of a congenital heart disease : a pilot study in congenital corrected transposition of large vessels and transposition of large vessels



Ségolène Bernheim

Role of Greb1 in left-right asymmetric heart morphogenesis and congenital heart defects

Déborah Jorge Cordeiro, MD-PhD 2017-2018, se rappelle avec enthousiasme de ce programme : « Une opportunité formidable de réaliser un projet de recherche au sein d'un institut dynamique, dans lequel les collaborations scientifiques ainsi que les équipements disponibles permettent un avancement rapide et efficace des projets. La situation de l'Institut au sein de l'hôpital Necker et l'interaction permanente avec les cliniciens et les chercheurs d'autres domaines que le nôtre sont des moteurs essentiels dans nos avancements scientifiques à visée

Le programme « Temps protégé pour la recherche » a pour objectif de rapprocher les cliniciens de la recherche clinique ou fondamentale développée à *Imagine* en leur accordant un « temps protégé » pour réaliser leur projet de recherche. En 2018, un nouveau clinicien a été sélectionné pour le programme.



Pr Rima Nabbout

Developmental genetic epilepsies as model of multi-system excitability : a patient driven translational research », dans le laboratoire d'Edor Kabashi

Selon le Dr Slimane Allali, « temps protégé » depuis 2016 : « L'environnement d'exception dont j'ai eu la chance de bénéficier au sein de l'Institut *Imagine* m'a permis de me consacrer pleinement à des activités de recherche fondamentale et translationnelle d'une grande richesse. D'autre part, les collaborations inter-équipes ont eu à mon sens un impact très structurant en créant des liens forts entre le CMR Drépanocytose et l'Institut *Imagine* ».

2e et 3e promotions du Master *Imagine* Bioentrepreneurs

Depuis son lancement en 2016, le programme Bioentrepreneurs de l'Institut *Imagine*, de l'Université Paris Descartes, HEC Paris et l'École Polytechnique, permet à des étudiants motivés par le désir d'entreprendre dans la santé d'aller confronter leurs connaissances à la réalité de la création d'une entreprise innovante fondée sur de vrais actifs, expérimentaux, technologiques ou issus de l'observation de véritables besoins. Les étudiants, futurs médecins, pharmaciens, ingénieurs ou entrepreneurs, viennent y compléter leurs parcours académiques afin d'acquérir une vision transversale de l'entrepreneuriat biomédical.

Soutenu par la Fondation Bettencourt

Schueller, le programme est dirigé par le Pr Olivier Hermine, directeur de laboratoire à *Imagine* et chef du service d'hématologie adulte à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP.

Cette approche unique combine «learning by doing» et travaux en petites équipes aux compétences complémentaires pour répondre aux besoins d'entrepreneurs dans le monde de la science et de l'hôpital, mais aussi à ceux de la healthtech, un secteur en pleine croissance au croisement de la science, la santé, la technologie et le business. 4 start-ups ont été créées ou sont en cours de développement à la suite de ce programme.

Créer des vocations auprès des plus jeunes

Depuis 2013, *Imagine* participe au dispositif Apprentis Chercheurs, développé par Frédéric Rieux-Laucat, en partenariat avec l'association l'Arbre des Connaissances.

Tout au long de l'année scolaire, des scientifiques à *Imagine* font découvrir aux élèves la vie d'un laboratoire, le monde de la recherche, et mènent un projet scientifique en binômes.

A l'instar des chercheurs, à l'issue de leur immersion, les apprentis chercheurs ont présenté le fruit de leur travail le 30 mai 2018 à *Imagine*, à l'occasion du Congrès des Apprentis Chercheurs.

« Ce projet, qui est réalisé avec des collégiens et des lycéens des établissements voisins, est une chance pour les chercheurs de l'Institut *Imagine*. Il nous permet de créer un lien de proximité avec les jeunes, de les initier aux sciences de la vie par la recherche, et parfois même de révéler une vocation pour ces disciplines. La richesse des échanges en fait une aventure tant humaine que scientifique », explique Frédéric Rieux-Laucat, Responsable du programme Apprentis Chercheurs.

En 2018, l'Institut a également accueilli 40 stagiaires de collèges et lycées de Paris, Ile-de-France et au-delà.



En complément de ces programmes de formation, l'Institut *Imagine* s'engage à offrir à ses médecins, chercheurs et étudiants un environnement attractif et stimulant pour la recherche, ouvert sur le campus et sur le monde.

Un lieu propice à l'émulation

En 2018, *Imagine* a mis en place et développé des actions visant à favoriser la vie scientifique et sociale de l'Institut, ainsi qu'un esprit d'innovation et de collaboration.

Ainsi, les directeurs de laboratoires et les représentants des personnels de l'Institut (chercheurs, doctorants et post-doctorants, ingénieurs, techniciens et administratifs) se sont rassemblés trois fois au sein du Conseil d'IHU pour échanger sur les grandes orientations scientifiques de l'Institut et les outils de la recherche.

Tous les mois, les chercheurs se sont réunis pour évoquer les sujets liés à la vie sociale et scientifique de l'Institut et de leurs laboratoires lors du « Café des chercheurs ».

L'association des Jeunes Chercheurs (YR2I) et l'Association Sportive d'*Imagine* organisent différents événements scientifiques, sociaux, et sportifs qui créent des liens et des synergies

entre les membres de l'Institut.

En septembre, les directeurs de laboratoires et membres de la direction de l'Institut ont réfléchi et contribué aux perspectives stratégiques et scientifiques d'*Imagine* à l'occasion d'une retraite annuelle de quelques jours.

Tout au long de l'année, les membres de l'Institut ont bénéficié de séminaires scientifiques et conférences organisés au sein du centre de séminaires de l'Institut. Lieu d'animation scientifique et associatif, il a accueilli en 2018 plus de 40 séminaires scientifiques, mais aussi symposiums ouverts à l'extérieur, portés par des chercheurs, centres de référence maladies rares, filières maladies rares, associations de patients ou entreprises privées. Les soutenances de thèse des étudiants de l'Institut ont également été organisées au sein du centre de séminaires.



Accompagner les étudiants et jeunes chercheurs

28% des membres de l'Institut *Imagine* sont étudiants, doctorants ou post-doctorants. *Imagine* a pour priorité de réserver le meilleur accueil à ses jeunes chercheurs et futurs médecins français et internationaux, de prodiguer une formation de haute qualité, et de les aider à se perfectionner dans les meilleures conditions.

Créée il y a 5 ans, l'Association des Jeunes Chercheurs d'*Imagine* (YR2I) est un acteur majeur de la vie scientifique et sociale des jeunes chercheurs et contribue fortement aux synergies entre les scientifiques.

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



Le 24 mai 2018 s'est tenu le 4^e Congrès annuel des Jeunes chercheurs d'*Imagine*, événement incontournable où doctorants, post-doctorants, ingénieurs et techniciens ont présenté leurs travaux à l'ensemble de l'Institut sous forme de présentations orales et de posters. Cet événement a été une source majeure d'échanges et de collaborations, et l'occasion de repérer les projets innovants et prometteurs.

Le Congrès en quelques chiffres :

- 184 participants
- 15 présentations orales dans l'auditorium d'*Imagine*
- 31 posters exposés

Le Congrès a également reçu le professeur Sylvain Chaty, astrophysicien à l'Université Paris Diderot, qui a su captiver l'auditoire grâce à sa conférence «Search for life in the Universe».

« Ma première édition du congrès YR2I fut une superbe expérience ! Un niveau scientifique d'excellence mêlé à une ambiance très amicale en ont fait un parfait lieu d'échange scientifique. J'ai aussi eu la chance de participer à l'organisation, ainsi qu'au comité scientifique de cet événement, deux exercices très enrichissants. »

Cyril Longé, membre de l'association en 2018 et actuel Président

En 2018, l'association a organisé 9 séminaires, où de jeunes chercheurs ont présenté leurs travaux devant une audience de chercheurs pédagogues et leur directeur de thèse. Ces séminaires mensuels ont généré des interactions stimulantes entre chercheurs titulaires et chercheurs en devenir, permettant à ces derniers d'avoir un retour critique sur leurs travaux de recherche.

L'association YR2I a participé à l'invitation de 2 chercheurs de renommée internationale dans des domaines variés de la génétique lors des séminaires hebdomadaires de l'Institut et de déjeuners où les jeunes chercheurs et le chercheur invité ont eu l'occasion de se rencontrer.

L'association organise régulièrement des petits-déjeuners professionnels à destination des jeunes chercheurs et participe au Forum scientifique BIOTechno.



Un Institut ouvert à l'international

Premier centre de recherche et de soins sur les maladies génétiques en Europe, *Imagine* s'attache à attirer des talents provenant du monde entier et à faire rayonner les avancées de la recherche à l'échelle internationale.

Les membres de l'Institut *Imagine* sont à 19% de nationalité étrangère, provenant de 35 pays à l'excellence de la recherche.

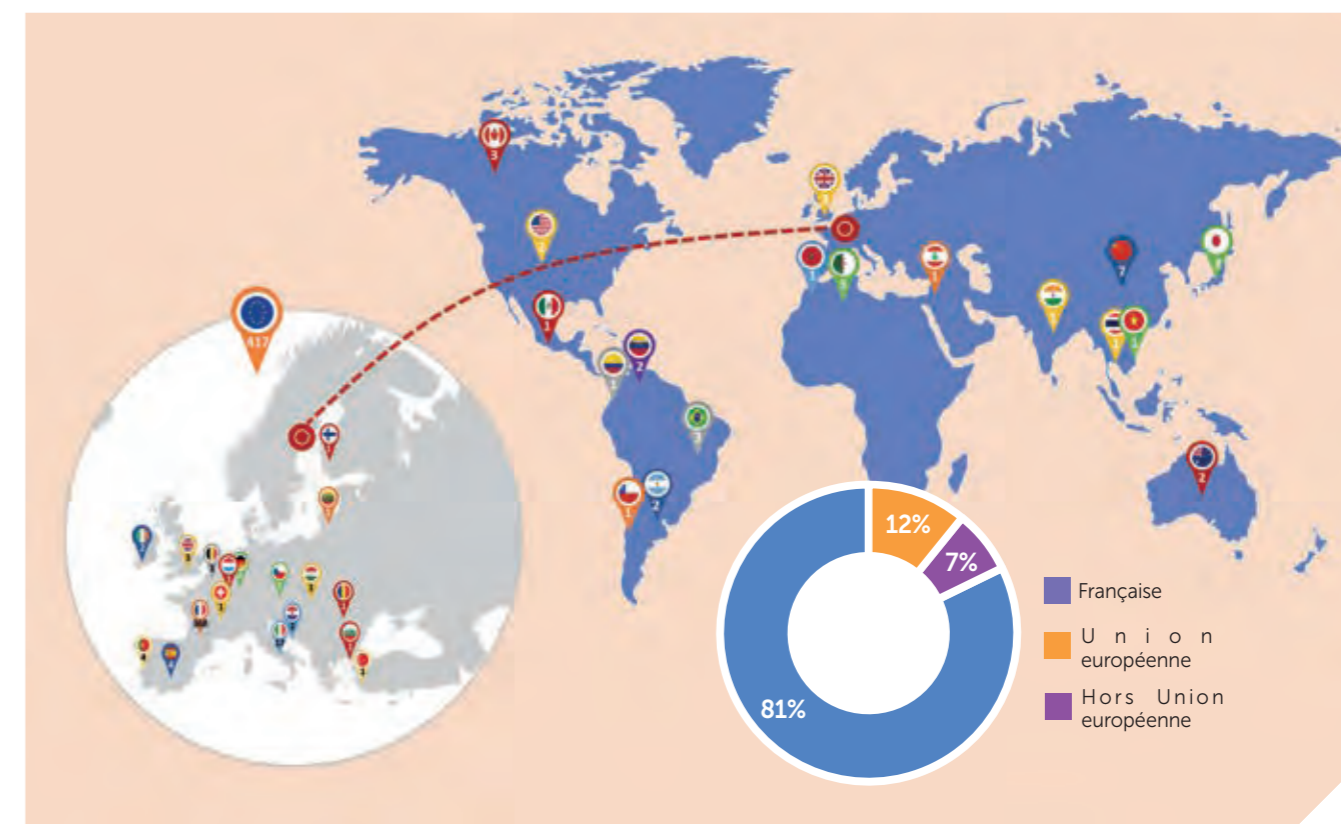
En octobre 2018, la stratégie scientifique et les recrutements d'équipes ont été redéfinis par le comité scientifique d'*Imagine*, composé d'éminents scientifiques internationaux, et présidé par la Pr Elizabeth Blackburn, prix Nobel de médecine 2009.

Dans l'objectif de s'ouvrir toujours plus largement à l'international, l'Institut a signé cette année des accords de collaboration internationale, et accueilli des visites d'universités, de centres de recherche et d'hôpitaux internationaux en vue de futures collaborations.

Ainsi, un protocole d'entente sur de futures collaborations scientifiques et académiques a

été signé avec Son altesse le Prince Turki Bin Saoud, président de la King Abdulaziz City for Science and Technology en Arabie Saoudite. Un partenariat a été initié avec Hamad Bin Khalifa University (HBKU) au Qatar pour identifier des thématiques communes de recherche et soumettre des candidatures communes à des appels d'offre. L'Institut a également signé une convention de collaboration des programmes d'enseignement avec le Guangzhou Children's Hospital en Chine pour l'accueil de doctorants et post-doctorants.

Enfin, deux chercheurs de l'Institut, Frédéric Rieux-Laucat et Mickaël Ménager, ont été sélectionnés parmi 190 dossiers et font partie des 19 lauréats du programme de partenariat académique européen «Sanofi Innovation Awards en Europe (Sanofi iAwards Europe)» pour leurs projets de recherche portant sur les maladies monogéniques et l'immunomodulation (Frédéric Rieux-Laucat) et sur la génomique des maladies autoinflammatoires (Mickaël Ménager).



Sou venir

Imagine a organisé ou participé à une grande diversité de conférences et de cours internationaux.

En mars 2018, *Imagine* a accueilli dans ses murs la première édition de l'Eurordis Winter School sur l'innovation et la recherche translationnelle. Toute l'année, les membres de l'Institut sont intervenus dans de nombreux congrès internationaux, tels que la conférence de la European Society of Human Genetics en juin 2018. L'Institut a également accueilli des grandes conférences internationales comme le Congrès de la Henry Kunkel Society en mars 2018 et organisé la première édition de la conférence internationale sur la thérapie génique, le Gene Therapy Partnering Day.

1^{er} ÉVÉNEMENT INTERNATIONAL SUR LA THÉRAPIE GÉNÉTIQUE À *IMAGINE*



Le 17 septembre 2018, l'Institut *Imagine* a organisé le premier Gene Therapy Partnering Day, en collaboration avec Medicen Paris Région et la Région Ile-de-France. À travers cette journée de rencontres entre experts académiques et industriels, les principaux acteurs européens de la thérapie génique ont pu débattre des enjeux soulevés par ce traitement d'avenir, de ses nouvelles applications, de ses techniques, et de sa commercialisation.

En chiffres :

150 participants

20 présentations

+ de 100 sessions de rencontres/RDV d'affaire

La thérapie génique est labellisée depuis 2017 Domaine d'Intérêt Majeur par la région Ile-de-France. Le Projet DIM Thérapie Génique porté par *Imagine*, et coordonné par la Pr Marina Cavazzana, a pour objectif d'accélérer les innovations thérapeutiques et d'améliorer la prise en charge de patients atteints de maladies rares, fréquentes, ou même chroniques.



En 2018, au sein de son centre de séminaires, l'Institut a accueilli plus de 40 conférences, discussions scientifiques, et symposiums, durant lesquels des chercheurs des laboratoires d'*Imagine*, du campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, et des chercheurs invités issus de France et de pays étrangers ont partagé leurs avancées ou débattu de thématiques spécifiques, toujours dans le but d'accélérer les découvertes et leur application au service des patients.

S'inscrire dans son environnement

L'Institut *Imagine* a poursuivi ses efforts d'ouverture et d'intégration, en priorité sur le campus de l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, avec notamment la première année de labellisation du laboratoire du Pr Yves Ville, associé à l'Institut *Imagine*, et l'arrimage de dix nouveaux centres de référence maladies rares, portant leur nombre à vingt-cinq en 2018.

Cette année, l'Institut *Imagine* a poursuivi la mise en place et le développement du DIM (Domaine d'Intérêt Majeur) thérapie génique, porté par la Région Ile-de-France et la Pr Marina Cavazzana à *Imagine*, et qui a pour but d'accélérer le développement de la thérapie génique.

En 2018, l'Institut s'est impliqué dans le pilotage et la mise en œuvre du Plan France Génomique 2025 en participant :

- au pilotage et aux Assemblées Générales de la plateforme génomique à très haut débit de Paris Région « SeqOIA ». Portée par l'AP-HP, l'Institut Curie, l'Institut Gustave Roussy et *Imagine*, elle a pour but



d'effectuer des séquençages de génomes entiers en provenance de tout le pays ;

- au pilotage du projet « DEFIDIAG », qui associe généticiens, épidémiologistes, économistes, sociologues et psychologues, et vise à étudier la faisabilité et l'efficacité de l'utilisation du séquençage de génome entier pour le diagnostic étiologique de la déficience intellectuelle.

L'Institut *Imagine* s'implique au-delà de son périmètre de recherche auprès de la communauté médicale et des associations de patients. *Imagine* était invité au Comité de pilotage national des Filières Maladies Rares et contribue au Plan National Maladies Rares 2018-2022 au sein de groupes de travail nationaux. L'Institut s'implique également dans l'Appel à Projets 2019 sur les Maladies Rares (European Joint Programme On Rare Diseases) (EJP RD), notamment au travers de son Comité de pilotage.

Imagine accueille tout au long de l'année des événements organisés par les filières maladies rares du campus et du territoire, ainsi que par les associations de patients. En 2018, il a notamment accueilli les séminaires de génétique Pierre Royer, le séminaire du centre de référence des épilepsies rares, l'Assemblée Générale de la filière AnDDI-Rares, les séminaires des centres de référence des mastocytoses, des maladies ophtalmologiques, des maladies osseuses constitutionnelles, des maladies autoimmunes, des rhumatismes inflammatoires, des surdités génétiques, des filières Oscar, G2M, Neurosphynx notamment. L'Espace éthique Ile-de-France ainsi que des acteurs du monde associatifs tels que Le Rire Médecin et NOC (« Nous on crée ») ont également organisé leurs événements au sein du centre de séminaires.



Information et partage avec le grand public



L'information et le dialogue auprès du grand public sont essentiels pour l'Institut *Imagine* pour faire connaître et comprendre ses activités, ses avancées et ses projets, et sensibiliser au sujet des maladies génétiques. Dans cet objectif, l'Institut a ouvert ses portes au public à différentes reprises en 2018.

Le 28 février 2018, à l'occasion de la Journée Internationale des maladies rares, l'Institut, l'Hôpital Necker-enfants malades AP-HP et la plateforme maladies rares ont ouvert leurs

portes. Le public a eu l'occasion de visiter l'Institut et quelques-uns de ses laboratoires, et de participer à des ateliers d'extraction d'ADN de fruits. Lors des Journées Portes Ouvertes de l'AP-HP les 24 et 25 mai 2018, l'Institut a proposé aux élèves d'écoles voisines, au grand public et aux familles des conférences du Pr Stanislas Lyonnet et de la chercheuse Christine Bole-Feysot sur la génétique, des visites de laboratoires et ateliers.

L'Institut a également à cœur de s'inscrire dans les débats de société et de faciliter l'information et la participation du public à ces débats.

L'année 2018 a été marquée par la tenue des états généraux de la bioéthique, qui visaient à préparer la révision des lois de bioéthique. En tant qu'institut pionnier de la recherche en génétique, *Imagine* a contribué à cette préparation. L'Institut a notamment accueilli la conférence «Génétique, prévision, prise de décision dans des situations incertaines» en avril 2018, et participé aux consultations du gouvernement, ainsi qu'à une table ronde dans le cadre des travaux du Sénat sur ces lois.

« *Imagine* doit souligner les enjeux de la génétique moderne, ses conséquences sur les pratiques de la médecine et de la recherche, ainsi que sur la perception de la société par nos concitoyens. La génétique ne doit pas se faire dans un laboratoire secret mais à la connaissance de tous », a rappelé le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur de l'Institut, à cette occasion.

L'Institut a également participé à un projet de norme ayant pour objectif de contribuer à une meilleure compréhension des problèmes éthiques posés par l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA) dans le contexte des sciences de la vie et de la terre, et plus précisément dans le contexte de la génétique.



JOURNÉES EUROPÉENNES DU PATRIMOINE



Le 15 septembre, sur le thème du patrimoine et de l'« Art du partage », *Imagine* a proposé un ensemble d'activités ludiques pour mieux comprendre les maladies génétiques. Le Pr Stanislas Lyonnet a présenté l'architecture et le concept de l'Institut aux visiteurs, qui ont ensuite participé à des visites de laboratoires et de plateformes technologiques avec les chercheurs. Ils ont ainsi découvert les thématiques du séquençage génomique, des maladies génétiques de la peau, de l'immunité et du cerveau. Le public a été invité à pratiquer à des expériences sur des western blots. L'événement a remporté un vif succès, avec près de 1000 inscriptions.



UMR 1163 et Fondation *Imagine*

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

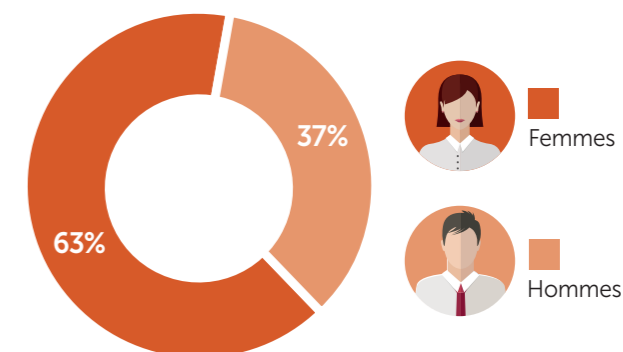
EFFECTIFS

Effectifs au 31/12/2018

557 PERSONNES

486 ÉQUIVALENT TEMPS PLEIN (ETP)

Répartition des salariés par sexe au 31/12/2018



Nationalités du personnel au 31/12/2018

AFRIQUE

ALGÉRIE : 7 - BÉNIN : 1 - MAROC : 1 - TUNISIE : 1

AMÉRIQUE

ARGENTINE : 2 - BRÉSIL : 5 - CANADA : 4 - COSTA RICA : 1
CHILI : 2 - MEXIQUE : 2

ASIE

CHINE : 1 - INDE : 5 - IRAN : 1 - JAPON : 3 - LIBAN : 1
TURQUIE : 2 - VIETNAM : 1

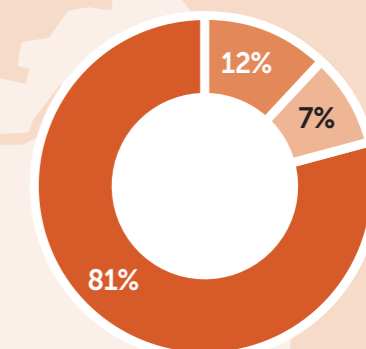
EUROPE

ALLEMAGNE : 5 - ANGLETERRE : 3 - BELGIQUE : 2 - BULGARIE : 2
CROATIE : 2 - DANEMARK : 11 - ESPAGNE : 11 - FRANCE : 448
FINLANDE : 2 - GRÈCE : 3 - IRLANDE : 2 - ITALIE : 24 - LITUANIE : 1
POLOGNE : 1 - PORTUGAL : 5 - ROUMANIE : 2 - RUSSIE : 1 - SUISSE : 1

OCÉANIE

AUSTRALIE : 2

35 NATIONALITÉS



■ Française
■ Union européenne
■ Hors Union européenne



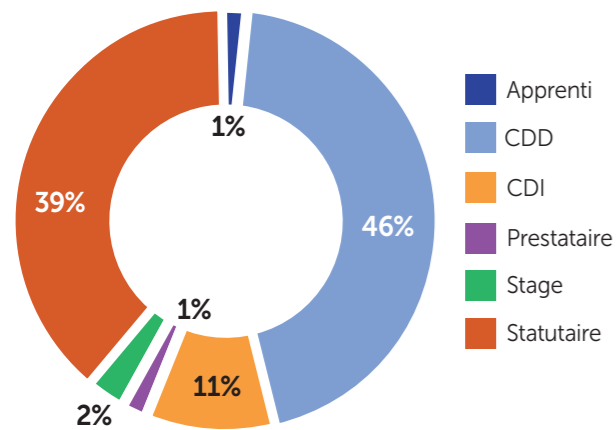
Fondation *Imagine*

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

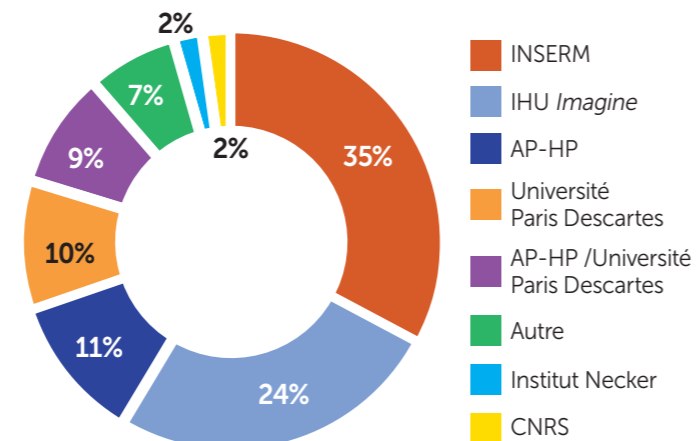
EFFECTIFS

EMPLOI

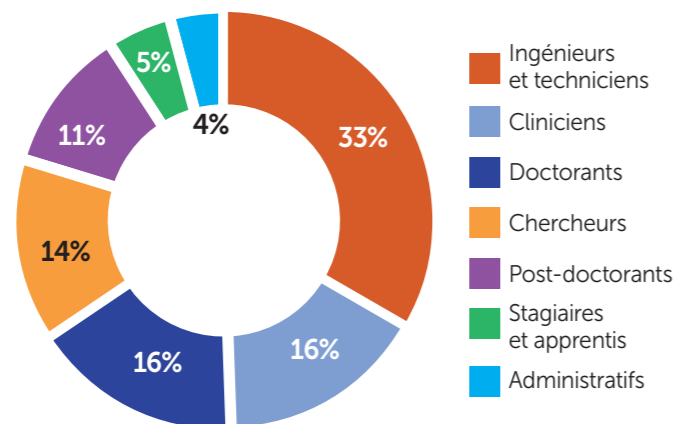
Répartition du personnel par type de contrat au 31/12/2018



Répartition du personnel par employeur au 31/12/2018



Répartition du personnel par métier au 31/12/2018



157 SALARIÉS AU 31/12/2018 DONT M@d

146 ÉQUIVALENTS TEMPS PLEIN (ETP) AU 31/12/2018

146 SALARIÉS EN MOYENNE SUR 2018

138 ETP EN MOYENNE SUR 2018

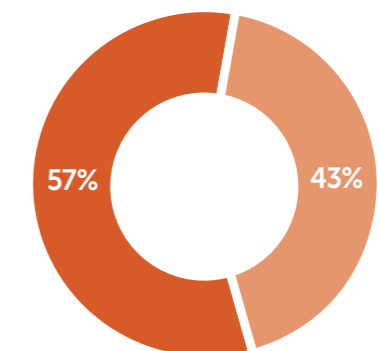
13,5 ETP PERSONNELS EXTÉRIEURS AU 31/12/2018

4 APPRENTIS AU 31/12/2018

Nouveaux contrats en 2018

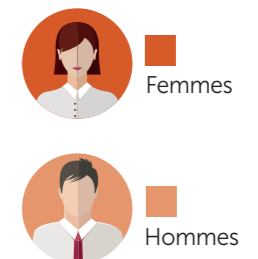
9 CDI DONT **3** CDD > CDI
57 CDD
4 CONTRATS APPRENTISSAGE
27 CDD OD
14 STAGES RÉMUNÉRÉS

Répartition des salariés par sexe au 31/12/2017

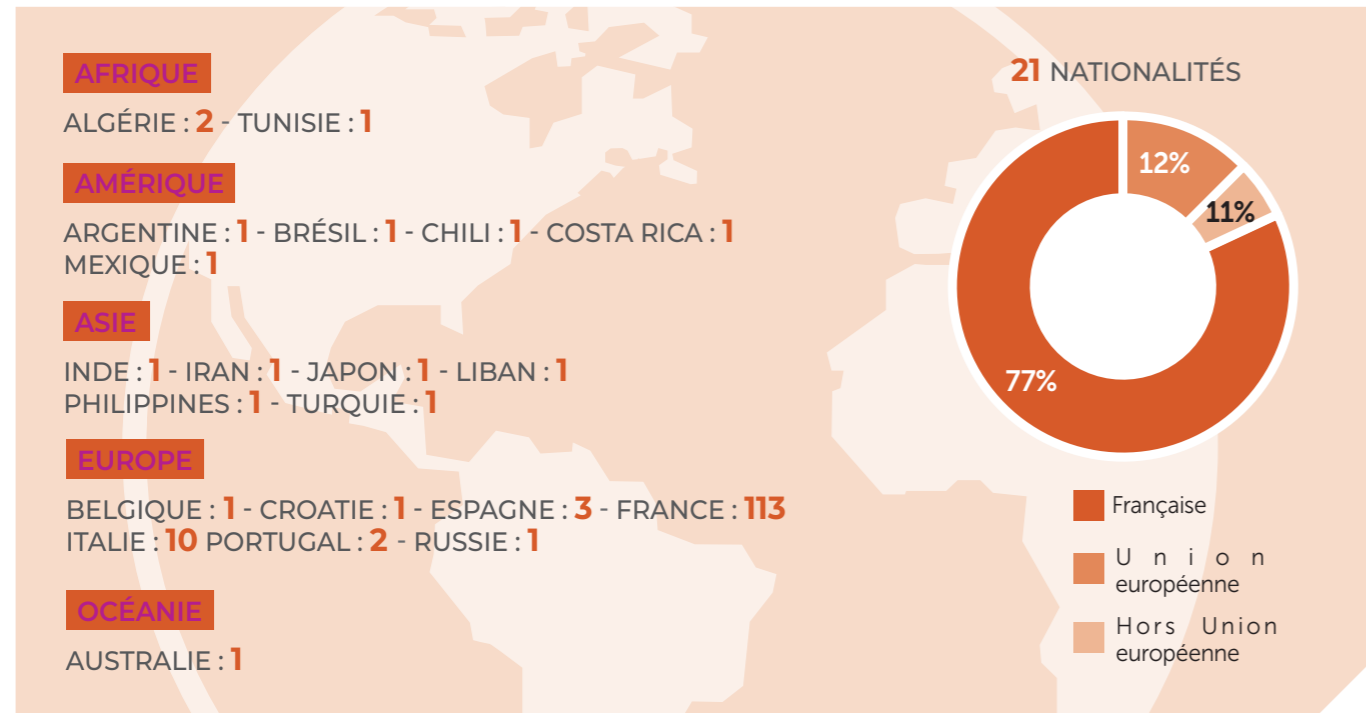


Fin de contrats en 2018

51 FINS DE CDD ET CDD OD
4 RUPTURES DE CDI
4 FINS ANTICIPÉES DE CDD
10 FINS DE STAGE



Nationalités des salariés au 31/12/2018

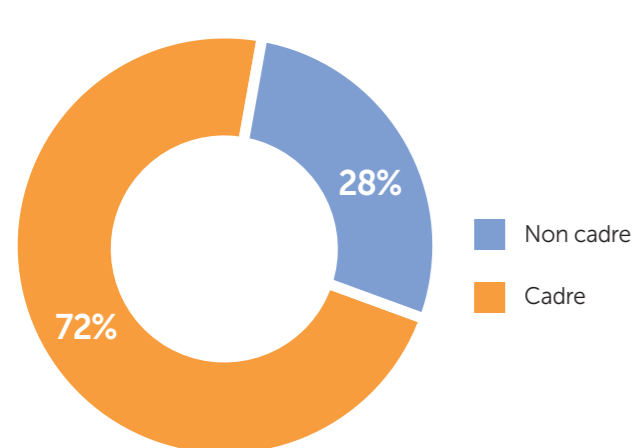


Âges moyen des salariés au 31/12/2017

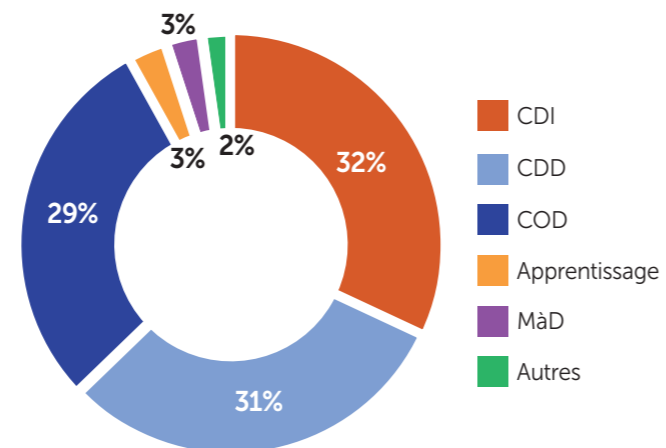


EMPLOI

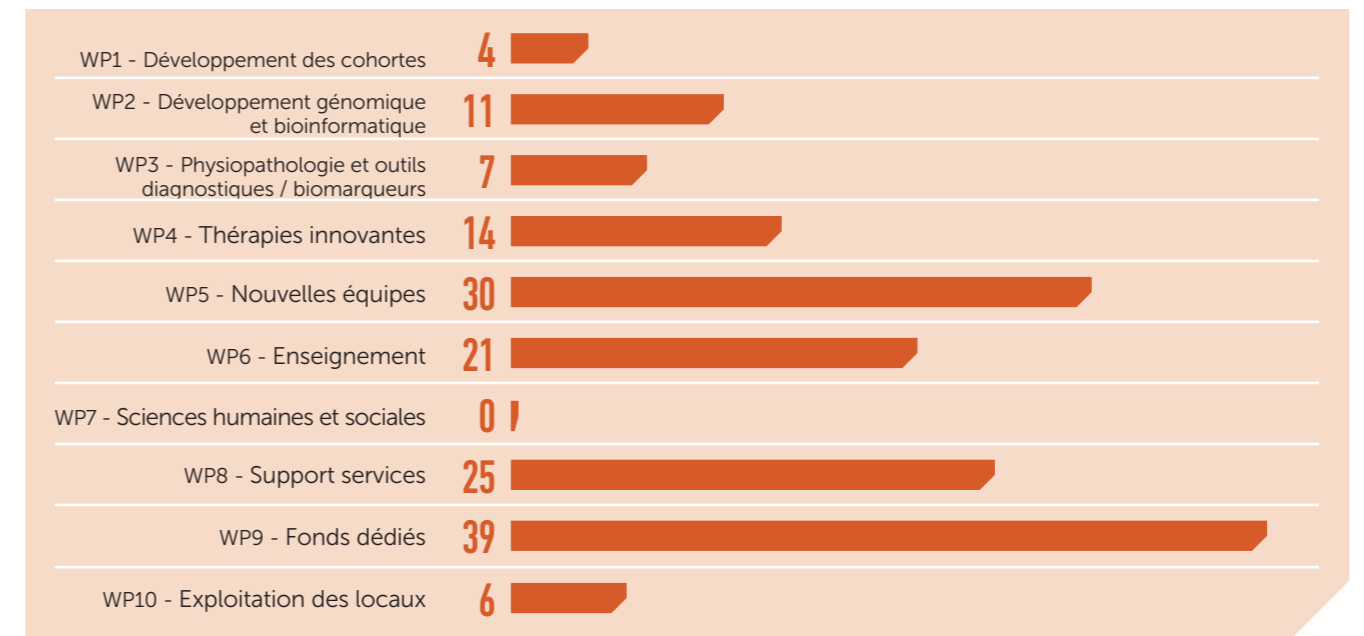
Répartition des salariés par statut au 31/12/2018



Répartition des salariés par contrat au 31/12/2018



Répartition des salariés par work-packages (programme IHU) au 31/12/2017



Taux d'absentéisme en 2018* : **0,61%**

*Hors congés maternité et paternité

FORMATION PROFESSIONNELLE

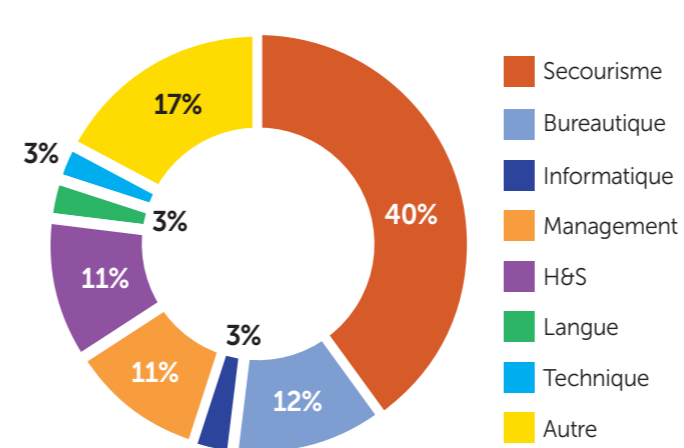
Salariés ayant bénéficié d'une formation



Nombre d'heures de formation financées



Thématiques des formations financées



STAGIAIRES

Nombre de stagiaires en 2018 :

AVEC GRATIFICATIONS : **16 (1610 JOURS)**
SANS GRATIFICATION : **39 (305 JOURS)**

S'engager

**Agir aux côtés des médecins
et des chercheurs.**

“ Une des beautés d’Imagine est de ne pas pouvoir exister sans ses amis, sans ses bienfaiteurs, sans ses mécènes, sans les philanthropes qui nous accompagnent depuis des années maintenant, avec une seule arme, leur cœur. ”

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



« Quand les forces s'unissent, qu'il y a de la cohésion, qu'il y a de l'unité, ça fonctionne, et tout ça au service de nos enfants. »
Nadia, maman d'un petit garçon atteint d'une maladie génétique diagnostiquée après 6 ans d'errance diagnostique.



Imagine est un modèle unique qui conjugue le meilleur du privé et du public. Grâce au soutien des pouvoirs publics, de ses fondateurs et mécènes, l'Institut poursuit sa mission, à savoir changer la vie des familles touchées par une maladie génétique. Cette synergie de sources de financement offre à l'Institut toute son indépendance et la réactivité possible pour relever le challenge de comprendre et guérir les maladies génétiques.



En tant que Fondation de Coopération Scientifique (FCS), l'Institut Imagine est habilité à recevoir des dons, legs et libéralités (capitaux d'assurance-vie par exemple). Grâce au soutien fidèle et précieux de ses donateurs et mécènes, il accélère les découvertes et met tout en œuvre pour identifier le gène en cause chez les jeunes patients atteints de maladies génétiques, et mettre au point les traitements de demain.

Heroes, pour accélérer la recherche



Ainsi, le 12 février 2018, s'est tenue la 3e édition du gala « Heroes for Imagine », qui a atteint un résultat de 7 millions d'euros grâce à la générosité de 360 « Heroes » et à la contribution exceptionnelle de la Fondation MSDAVENIR. Initiée par Kamel Mennour, rejoint par Didier et Clémence Krzentowski, cette vente aux enchères a été animée par Gad Elmaleh qui a officié en tant que maître de cérémonie, et par François de Ricqlès et Julien-Vincent Brunie pour Christie's. Imagine tient à remercier les mécènes et partenaires qui ont contribué, par leur appui indispensable, à la réussite de cette soirée. Un merci particulier à Dior, LVMH, Marcadé Event, Havas et Interparfums. Merci à tous les collectionneurs, artistes et créateurs, galeries et donateurs, les grandes maisons et les personnalités qui se sont tous engagés pour faire progresser la recherche sur les maladies génétiques.

Coup de pouce majeur pour le séquençage

Grâce à l'immense générosité de ses donateurs au cours de cette soirée, Imagine a pu acquérir un NovaSeq, séquenceur d'ADN à haut débit. « Cette acquisition s'inscrit exactement dans la stratégie d'accélération de l'Institut, tout d'abord pour nommer les maladies : car un enfant sur 2 parmi les 40 000 qui arrivent à Imagine tous les ans n'a

pas de diagnostic et cette errance pour les familles est terrible », rappelle le Pr Stanislas Lyonnet, Directeur d'Imagine. « Le NovaSeq va démultiplier les capacités de diagnostic, ouvrir aussi des pistes de compréhension des maladies et, par conséquent, des pistes thérapeutiques. »



« On a eu de l'espoir quand on nous a dit qu'Imagine allait acquérir un appareil qui permettra de séquencer l'ADN à haut débit et qui permettra de ce fait de réduire le temps de diagnostic. Automatiquement, le temps de diagnostic pour l'enfant, c'est du temps de souffrance en moins. »

Maureen et Dimitri sont les parents de Lila, 5 ans, qui est atteinte d'une maladie auto-inflammatoire rare.

Explorer la matière noire du génome

Au cours de la soirée, la Fondation MSDAVENIR a également annoncé un don de 2,4 millions d'euros à l'Institut pour « DEVO-Decode », un programme ambitieux qui vise à explorer le rôle de l'ADN non codant dans le génome et les maladies génétiques. Pendant longtemps, tous les yeux se sont en effet tournés vers les régions codantes de l'ADN, celles qui contiennent l'information nécessaire à la production des protéines, chevilles ouvrières des cellules. Elles ne composent toutefois que 2% du génome. Longtemps inconnu, autrefois considéré comme inutile, le rôle des régions non codantes qui représentent donc quelques 98 % de notre génome apparaît comme de plus en plus important. C'est à cette tâche, que certains comparent à chercher une

aiguille dans une botte de foin, que s'attèlent 8 plateformes, 8 équipes de recherche, dont celle du Pr Yanick Crow, et 8 centres de référence d'Imagine, sous la coordination de Stanislas Lyonnet, avec en ligne de mire l'identification des causes génétiques des maladies génétiques non diagnostiquées à ce jour, et à plus long terme de nouvelles approches thérapeutiques.



Des familles engagées pour faire avancer la recherche

Imagine sait aussi qu'il peut compter sur le soutien de dizaines de familles touchées par les maladies génétiques. À travers des événements, leur témoignage dans la presse, des collectes organisées par leurs soins, ces familles recueillent des fonds pour soutenir les travaux des chercheurs de l'Institut. C'est par exemple le cas des parents de Maïa, qui a aujourd'hui 9 ans et demi, et est porteuse d'une mutation sur le gène KCNB1, diagnostiquée à l'Institut Imagine en 2016. C'est une mutation extrêmement rare, découverte récemment (fin 2014), 70 personnes porteuses ont été répertoriées dans le monde à ce jour. Mais, avant d'appartenir à cette « famille » KCNB1, Mélissa et Paul, les parents de Maïa, ont longtemps cru être seuls face à cette maladie. Aujourd'hui, Mélissa Cassard est la présidente

de l'association KCNB1 France, la seule au monde à ce jour autour de ce gène, qui a déjà collecté 62 000 euros et ainsi permis de lancer un programme de recherche dédié à Imagine. « Pour nous, c'est une chance extraordinaire », souligne Mélissa.

Quant à Noa Lûu, 14 ans, atteinte d'une maladie génétique qui l'empêche de se nourrir comme tous les autres adolescents de son âge, elle et sa famille apportent leur soutien à Imagine depuis 10 ans. L'ensemble de la famille se mobilise régulièrement pour vendre des crêpes et sensibiliser dans les écoles. Dès que Noa Lûu a un moment libre, elle fabrique des bracelets revendus au profit de la recherche sur sa pathologie, l'acidémie méthylmalonique.

Faire connaître et soutenir l'Institut

Afin d'accompagner ses campagnes de levée de fonds, *Imagine* a décidé en 2018 de relancer sa campagne de notoriété créée en 2017. Grâce à un mécénat de compétence avec l'agence Havas, affiches et spots TV ont donc été diffusés à travers toute la France.



L'image d'*Imagine* a aussi été portée au grand large grâce au soutien de Corentin Douguet et Christian Ponthieu. Ces deux navigateurs ont concouru à la transat AG2R La Mondiale en avril et mai 2018 aux couleurs d'*Imagine* pour contribuer à accélérer la recherche sur les maladies génétiques



Soutien fidèle de l'Institut *Imagine*, le groupe Henner a mobilisé pour la 3ème année consécutive ses collaborateurs au profit de l'Institut. 10 000 euros ont ainsi été reversés par le groupe de Charles Robinet-Duffo pour aider la recherche.

Les médecins et les chercheurs, eux-mêmes, s'engagent. Ainsi le 18 novembre 2018, l'association sportive d'*Imagine* a couru aux côtés du jeune Raphaël Wacrenier le semi-marathon de Boulogne. Grâce à l'initiative de Damien Charvillat, son éducateur référent, et au soutien des associations AFG Autisme et Dune D'Espoir, ce jeune garçon atteint d'une maladie génétique rare, a pu participer à ce défi sportif.

Enfin, merci à la société Stella pour son don d'un baby-foot créé sur mesure et personnalisé aux couleurs d'*Imagine* : des moments de détente offerts aux membres sportifs du personnel de l'Institut.

Promouvoir l'enseignement à *Imagine*

Mécène d'honneur d'*Imagine* depuis 2012, la Fondation Bettencourt Schueller contribue fortement à la mission d'enseignement et de formation de l'Institut. En 2018, la Fondation a soutenu la deuxième promotion du Master *Imagine* Bioentrepreneurs, ainsi que trois programmes d'enseignement et de formation

créés dans le but de soutenir des étudiants en thèse de sciences et encourager de jeunes praticiens à se former à la recherche, les programmes Santé-Science MD-PhD, PhD international et Temps protégé pour la recherche.



Teddy Riner, soutien indéfectible des enfants

Parrain d'*Imagine* depuis 2012, Teddy Riner est venu en mars à la rencontre des jeunes patients et des équipes médicales et scientifiques : son immense courage et son optimisme à toute épreuve sont communicatifs ! *Imagine* est fier de pouvoir compter sur ce grand champion pour sensibiliser le public à la cause de millions d'enfants et d'adultes souffrant de pathologies complexes encore méconnues.



Des membres fondateurs engagés

L'Institut *Imagine* est une Fondation de Coopération Scientifique : cette structure lui permet d'allier les partenaires privés et publics. Cette alliance unique de fonds privés et publics lui offre un maximum de souplesse et de réactivité, indispensables pour accélérer la recherche sur les maladies génétiques.

En décembre 2018, *Imagine* a renouvelé ses conventions pluriannuelles avec ses 6 membres fondateurs, qui ont ainsi renouvelé leur confiance à *Imagine* pour conduire le projet scientifique de l'IHU : l'Inserm, l'AP-HP, l'université Paris Descartes, l'AFM-Téléthon, la Ville de Paris et la Fondation Hôpitaux de Paris-Hôpitaux de France.

En 2018, le budget de fonctionnement et d'investissement apporté par les membres fondateurs de l'Institut *Imagine* (INSERM, Université Paris Descartes, AP-HP) a ainsi été de 40 millions d'euros.

A ce budget de fonctionnement, *Imagine* associe un budget dit « d'accélération » de 19 millions d'euros dans le cadre de sa labellisation en tant qu'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU). Ce dernier lui permet d'apporter à ses équipes de recherche les meilleurs talents et équipements afin de multiplier les découvertes au service des patients.

Merci !

A l'ensemble de nos donateurs, à nos membres fondateurs, nos partenaires institutionnels et privés, aux mécènes qui œuvrent à nos côtés depuis l'origine, s'engagent auprès de nous depuis des années, à nos indéfectibles soutiens.

Retrouvez la liste de nos mécènes, par ordre alphabétique :

Fondation Bettencourt Schueller
Christie's
DGM - Shahan Sheikholeslami, Hugues Schmitt
Dior
Fondation EDF
Galerie kreò – Didier et Clémence Krzentowski
Havas
Henner
Interparfums
kamel mennour
LVMH
Marcadé Event
MSDAVENIR
Patrimonia
Stella
Tilder - Clément Reyne
Tollens
Viva Model Management

NOS FINANCES

Il s'agit du onzième exercice d'Imagine. L'exercice 2018 est une nouvelle étape dans le développement et la consolidation de l'Institut Imagine. Cette cinquième année d'exploitation depuis l'ouverture du bâtiment est la deuxième année d'exécution de la feuille de route 2016-2025 signée en décembre 2016 avec les membres fondateurs, exercice au cours duquel l'Institut Imagine a accueilli en son sein une nouvelle équipe (E. Kabashi), a poursuivi ses programmes de formation par et à la recherche, lancé ses programmes de financement de projets de recherche transversaux et créateurs de valeur (Cross-lab et Innogrant), a confirmé sa dynamique d'innovation technologique au service des plateformes pathophysiologiques via un niveau significatif d'investissement et a su convaincre ses donateurs de la pertinence de sa stratégie de recherche en réalisant une collecte de fonds importante, notamment lors de la troisième édition du gala de charité Heroes.

Cet exercice traduit la dynamique fortement positive de progression des ressources dégagées par l'institut, dans la suite des exercices 2016 et 2017, au travers des subventions publiques ou privées et des contrats industriels signés par l'institut. Cette dynamique permet de dégager un excédent, résultante du pilotage des engagements au regard des ressources fléchées et collectives et en ayant tenu le plan prévisionnel d'investissement 2018.

L'analyse globale des comptes 2018 fait ressortir les chiffres suivants.



LE BILAN

Pour mémoire, le bilan est un état de synthèse qui permet de décrire en terme d'emplois et de ressources la situation patrimoniale d'Imagine à la date de clôture des comptes, soit le 31 décembre 2018.

Il s'équilibre, à cette date, à la somme de **35 866 105 euros** contre **30 620 626 euros** en 2017 (+17%).

Au 31 décembre 2018, le patrimoine d'Imagine se décompose ainsi en euros :

Actif net	Passif net
1. Actifs immobilisés : 9 036 934 (+3%) (représentant notamment les équipements des plateformes technologiques)	3. Fonds associatifs : 17 695 296 (+4%) (dotation initiale et complémentaire, résultat de l'exercice et subventions d'investissement)
2. Actif circulant : 26 829 172 (+23%) (représentant les valeurs mobilières de placement et les créances)	4. Provisions pour risques et charges : 936 609 (+9%) (provision TVA et indemnité de retraite)
	5. Fonds dédiés : 8 975 106 (+18%) (sur subventions de fonctionnement)
	6. Dettes : 8 259 094 (+62%) (concours bancaires, dettes fournisseurs, dettes fiscales et sociales et produits constatés d'avance)

Immobilisations incorporelles et corporelles

Grâce au succès du gala de charité Heroes de février 2018 et aux avancées du programme de recherche Domaine d'Intérêt Majeur thérapie génique (DIM) de la Région Ile de France coordonné par *Imagine*, l'institut a pu acquérir de nouveaux équipements indispensables au maintien de son niveau de performance technologique tels qu'un séquenceur très haut débit permettant l'exploration de l'exome et du génome entier à des coûts et dans des délais d'une efficacité ma-

jeure ainsi qu'un serveur de stockage pour le traitement bioinformatique des données séquencées, respectivement par les plateformes de génomique et de bio-informatique, ainsi qu'un imageur à destination de l'animalerie.

Le montant des immobilisations s'élève à fin 2018 à 20.766 millions d'euros (contre 18.968 millions en 2017), dont 14.52 millions d'euros de matériel laboratoire.

Immobilisations financières

En 2018, la société Step Pharma dans laquelle *Imagine* détient des parts a procédé à une nouvelle levée de fonds de plus de 2.2 millions d'euros et présenté des perspec-

tives encourageantes quant à son développement. A la vue de ces éléments, les titres détenus ont pu être confirmés à leur valeur en immobilisations financières.

Créances

Les créances sont en augmentation par rapport au 31 décembre 2017 suite à l'augmentation des ressources et de la facturation afférente, et au report de règlement du client

Alexion, hébergé par *Imagine* jusqu'en novembre 2018 et dont les conditions de départ de l'Institut sont en cours de négociation.

Fonds dédiés

Conformément au plan comptable des associations et fondations, les fonds dédiés sont la rubrique du passif qui enregistre, à la clôture de l'exercice, la partie des ressources affectées par des tiers financeurs à des projets définis, qui n'ont pu être utilisés conformément à l'engagement pris à leur égard. Ils

s'élèvent à 8 975 106 euros à fin 2018 et sont constitués pour 4,8 millions des provisions constituées sur la dotation non consommable ANR-IHU, pour 1,8 millions sur les autres subventions publiques et pour 2,3 millions de celles constituées sur dons affectés.

Dettes

Les dettes incluent les produits constatés d'avance sur contrats industriels pour 2 116 091 euros, en hausse de 50% par rapport à 2017 en raison du développement de ces contrats. Les dettes fournisseurs sont quant à elles en augmentation sensible à fin 2018 d'une part du

fait des subventions Région Ile de France - DIM thérapie génique et ANR-RHU C'IL LICO, perçues en fin d'exercice et à reverser pour partie aux membres partenaires et d'autre part du fait du décalage à début 2019 du paiement du séquenceur très haut débit à la société Illumina.

LE COMPTE DE RÉSULTAT

Pour mémoire, le compte de résultat 2018 retrace l'ensemble des flux qui modifient positivement ou négativement la situation financière d'*Imagine* en 2018 avec des produits qui génèrent de la richesse et des charges qui viennent la réduire en permettant l'activité de l'Institut.

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

- Produits : 22 984 543 euros (contre 18 349 515 en 2017, 16 802 238 en 2016 et 19 155 981 en 2015),
- Charges : 2 014 200 euros (contre 1 959 450 en 2017, 14 841 491 en 2016 et 14 373 478 en 2015).

L'excédent est de 970 343 euros en 2018 contre un bénéfice de 1 390 127 euros en 2017.

Produits 2018

Les produits d'*Imagine* sont de nouveau en croissance en 2018 : passés de 10 millions en 2014 à 19,1 millions en 2015 (dont 1,2 millions provenant de la régularisation de la récupération de TVA sur les achats des exercices antérieurs et 2,4 millions provenant de la reprise sur fonds dédiés) puis ramenés à 16,8 millions en 2016, ils ont atteint 18,3 millions en 2017 et 22,9 millions en 2018 grâce au développement des plateformes et des contrats industriels, à l'augmentation des subventions publiques et privées perçues et aux résultats de l'évènement Heroes 2018.

Ils se décomposent en produits d'exploitation, en produits financiers et produits exceptionnels.

Les produits d'exploitation passent de 9 millions en 2014 à 14,8 millions en 2015 puis 14,4 millions en 2016, 15 millions en 2017 et atteignent 18,9 millions en 2018.

Les prestations vendues poursuivent leur croissance passant de 1,2 millions en 2015 puis 1,9 millions en 2016, 2,46 millions en 2017 pour atteindre 2,89 millions en 2018 en raison de la dynamique des partenariats industriels (1,069 million en 2016, 1,652 millions en 2017, 1,856 millions en 2018 auxquels s'ajoutent 2,05 millions de produits constatés d'avance

à valoir sur 2019) et de la forte croissance des prestations de plateforme (313 000 euros en 2017, 700 000 euros en 2018, dont 404 000 euros pour la plateforme génomique).

Les dons ont également fortement augmenté par rapport aux années précédentes, ce qui explique la croissance du poste « Autres produits » passant de 3,35 millions en 2017 à 6 millions en 2018. En 2016, ce poste s'élevait à 4,54 millions d'euros.

Les produits financiers diminuent légèrement en 2018 dans un contexte de morosité générale des marchés monétaires (72.928 euros en 2018 contre 91.004 euros en 2017, 44.514 euros en 2016, 50.672 euros en 2015 et 71.451 euros en 2014).

Les produits exceptionnels (525 064 euros) correspondent aux quotes-parts de subventions d'investissement comptabilisées au résultat dont la diminution naturelle est partiellement compensée en 2018 par l'inscription d'une nouvelle subvention d'investissement dans le cadre de la tranche 2018 du DIM Thérapie génique. A cela s'ajoute le produit exceptionnel de 31 000 euros lié à la vente d'un équipement mutualisé. En 2018, les produits exceptionnels se sont élevés à 525 000 euros contre 580 000 euros en 2017.

Charges 2018

Les charges d'*Imagine* progressent en 2018 de 29% atteignant 22 millions versus 17 en 2017, 14,8 en 2016 et 14,4 millions en 2015. Elles se décomposent en charges d'exploitation, en charges financières et en charges exceptionnelles.

Les dépenses d'exploitation sont de 17 millions en 2018 contre 13,8 millions en 2017, 12,9 millions en 2016 et 10,4 millions en 2015.

Elles sont marquées par la progression des dépenses de fonctionnement de l'Institut en lien direct avec le développement des contrats hébergés sur partenariats industriels ou subventions publiques et les actions conduites au titre du programme IHU tel que prévu par sa feuille de route, avec l'installation et la montée en charge des nouvelles équipes, le renfort des plateformes technologiques et des efforts de valorisation.

En effet, entre 2017 et 2018, les dépenses d'exploitation ont augmenté de 3,234 millions d'euros. Cela s'explique par une augmentation des dépenses de consommables (+502 000 euros) et de prestations (+364 000 euros) par les équipes de recherche mais aussi une hausse des dépenses de personnel de près 1 million d'euros entre 2017 et 2018. Les reversements aux partenaires DIM et RHU figurent également dans les dépenses d'exploitation pour un montant de 387 000 euros et tirent la croissance des « subventions accordées par l'association ».

Les charges financières et exceptionnelles représentent des opérations comptables et varient entre 2017 et 2018 en raison de la sortie d'équipements non encore totalement amortis lors leur sortie du patrimoine d'*Imagine*.

Caroline YOUNG, Trésorier



CONTACTS

Laure Boquet
Déléguée générale

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

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

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

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

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

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

REMERCIEMENTS

Merci à tous ceux qui ont apporté leur soutien à l'Institut *Imagine* en 2018.

Conception : Institut *Imagine*, Bruno Boudon

Réalisation : Bruno Boudon

Crédits photos : Huguette & Prosper, Yves Forestier, Patrick Müller, Roland Halbe, 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

