

RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'INSTITUT
HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (IHU)
« INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES »
(IMAGINE)

ÉVALUATION HORS VAGUE

Rapport publié le 21/05/2025

Au nom du comité d'experts :

Macha Woronoff, présidente du comité

Pour le Hcéres :

Coralie Chevallier, présidente

Le Haut Conseil de l'évaluation de l'enseignement supérieur et de la recherche (Hcéres) est une autorité publique indépendante. Il est chargé de l'évaluation des établissements d'enseignement supérieur et de recherche, des organismes de recherche, des structures et unités de recherche, et des formations.

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par la présidente du Hcéres.

Messages clés de l'évaluation

Fondé en 2007 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades, l'IHU Imagine a su depuis sa création tirer parti d'un environnement favorable qui existait au préalable, tout en évoluant et en élargissant progressivement son périmètre d'action. À l'origine, l'IHU Imagine avait pour objectif de répondre aux besoins médicaux liés aux maladies génétiques. Il visait à approfondir les connaissances sur ces pathologies, à développer des innovations diagnostiques et thérapeutiques, et à promouvoir la recherche translationnelle pour accélérer le passage des découvertes fondamentales aux applications cliniques.

Son implantation sur le site de l'Hôpital Necker lui a permis de s'appuyer sur des structures, telles que des laboratoires de recherche et des centres de référence pour les maladies rares (CRMR), facilitant ainsi l'intégration des soins, de la recherche fondamentale et translationnelle au sein d'un même ensemble. L'IHU, créé sous la forme d'une Fondation de coopération scientifique – FCS, a été porté dès le départ par ses fondateurs, qui représentent tous des institutions majeures : l'AP-HP, l'Inserm, l'Université Paris Cité, la Ville de Paris, la Fondation des Hôpitaux et l'AFM-Téléthon.

Depuis 2016, il a progressivement élargi ses priorités scientifiques au-delà des maladies génétiques rares, intégrant des thématiques plus vastes en biologie et médecine personnalisée. Cette évolution s'est traduite par l'introduction de nouveaux axes de recherche, notamment en intelligence artificielle, bio-informatique et neurosciences, ainsi que par la création d'un sixième programme intégré de recherche et de soin (iCaRP)¹ consacré aux systèmes d'aide à la décision et aux stratégies de gestion des données et comprenant un volet spécifique qui relève des sciences humaines et sociales, ce qui renforce l'approche multidisciplinaire de l'Institut.

Pour soutenir ces ambitions, l'IHU s'est doté d'outils de recherche translationnelle de pointe, tels que des plateformes de phénotypage profond et une IRM 3T, répondant aux nouveaux besoins en diagnostic et traitement. Son périmètre médical s'est également considérablement étendu, passant de 11 centres de référence de maladies rares à sa création à 31 en 2020, avec l'affiliation de deux nouveaux services cliniques de l'AP-HP spécialisés dans les données médicales et la génomique. Cependant, dans le contexte de cette extension du périmètre d'activités, le management n'a pas toujours été suffisamment identifié parmi les enjeux prioritaires de l'IHU. Enfin, l'IHU s'est engagé dans une nouvelle phase de structuration avec la définition d'un plan stratégique 2025-2030, visant à élargir encore ses axes scientifiques et à renforcer ses partenariats, ce qui confirme sa dynamique d'expansion et d'innovation.

En définitive, Imagine montre de grandes réussites, en termes de recherche et de publications, mais aussi en ce qui concerne le continuum jusqu'au lit du patient et les retombées pour chacun de ses partenaires, grâce à une gouvernance souple, équilibrée, et une quasi-autonomie financière. Il aborde maintenant une étape importante dans sa croissance continue, qui va nécessiter une adaptation de la gestion RH et des fonctions de soutien, et sans doute des méthodes de pilotage plus fines pour répondre à la complexification des stratégies.

¹ Pour Integrated Care and Research Program ou Programmes intégrés de recherche et de soin. Les cinq premiers ICARP sont : Immunologie/infectiologie, Hématologie, Développement et Cardiologie, Néphrologie, Maladies neurologiques et du neurodéveloppement.

<p>FORCES PRINCIPALES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Une production scientifique qui place l'IHU parmi les meilleures organisations au niveau mondial dans son domaine, avec un continuum entre recherche, clinique et innovation très performant. - Une grande attractivité pour les chercheurs, également à l'international, facilitée par la souplesse des statuts des personnels. - Des pratiques de soins et de diagnostic, au cœur de l'ADN de l'IHU, largement irriguées par ses recherches, avec de nombreuses réussites aujourd'hui utilisées dans la prise en charge des patients. - D'excellentes relations dans le champ du mécénat avec les industriels, et également avec les fondateurs/partenaires, qui bénéficient de retombées importantes. - À partir d'un socle de départ très solide, une forte croissance (en termes d'effectifs et du nombre de structures de recherche, CRMR, laboratoires), et des développements ambitieux en matière de données, d'IA et de médecine personnalisée. - Une autonomie financière par rapport à la dotation du PIA grâce à des ressources financières en forte hausse sur 10 ans, due en grande partie à la réussite des appels à projets et à la générosité des donateurs. - Une gouvernance efficace et ouverte, impliquant toutes les parties prenantes, et où la Fondation joue un rôle de facilitateur et coordonnateur. 	<p>FAIBLESSES APPELANT UNE VIGILANCE PARTICULIÈRE</p> <ul style="list-style-type: none"> - Peu d'ERC, de valorisation de la propriété intellectuelle, et un faible nombre de startups créées jusqu'à présent au regard des moyens mobilisés. - Un pont entre la recherche et la solution thérapeutique encore à franchir. - Des partenariats insuffisants avec les laboratoires hospitaliers : Imagine ne joue pas pleinement un rôle de tête de réseau dans son domaine d'expertise au sein de l'hôpital Necker-Enfants Malades. - Des publications répertoriées dans le Web of Science encore nombreuses dans les revues prédatrices (jusqu'à 12% d'entre elles en 2022), ce qui ne correspond pas à la politique rigoureuse que devrait mener, en la matière, une institution d'un haut niveau scientifique. - Des risques de dépendance vis-à-vis d'un mécénat puissant. - Des risques liés à la forte croissance : une gouvernance plus complexe, une hiérarchisation plus difficile des stratégies, des défis de gestion, des risques psychosociaux, notamment chez les personnels d'appui surchargés.
<p>RECOMMANDATIONS PRINCIPALES</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poursuivre les efforts pour bâtir une stratégie de management accompagnant la stratégie de recherche et la forte croissance de l'IHU, et mettre en place un management par pilotage du risque incluant les partenaires. - Sélectionner uniquement des revues reconnues et réputées pour la qualité et la rigueur de leur examen par les pairs. - Viser un net accroissement du succès aux ERC. - Continuer à veiller à ce que les retombées positives liées aux partenariats de l'IHU le soient également pour tous les partenaires. - Élargir le champ du mandat unique de gestion pour simplifier davantage la coordination du réseau complexe d'acteurs de l'IHU. - Poursuivre les efforts de passage à l'échelle des fonctions support, de gestion financière et de collecte de dons, pour suivre le rythme de la croissance de l'Institut. - S'adjoindre des compétences économiques plus larges, comme des personnes ayant exercé dans le développement en industrie pharmaceutique. 	

Présentation de l'établissement

1/ Caractérisation de l'IHU

- **Date de création** : 2007.
- **Organisation** : Fondation de coopération scientifique « Imagine ».
- **Membres fondateurs** : AP-HP, Inserm, Université Paris Cité, Fondation des Hôpitaux, Mairie de Paris, AFM Téléthon.
- **Ressources humaines mobilisées pour l'année 2023** :
 - Fondation Imagine : 239.
 - Inserm : 160.
 - AP-HP : 61.
 - Université Paris Cité : 57.
 - AP-HP/UPC : 65.
 - Autres : 61.
- **Budget en 2022²** : 72,9 M€ en recettes et 65,4 M€ en dépenses.
- **Dotations ANR allouées et part sur le budget de l'IHU³** :
 - 64,7M€ (2011-2019) et 17M€ (2020-2025), soit 81,7M€, correspondant à 17 % (en moyenne de 2014 à 2018) et 11% (en moyenne de 2019 à 2023).
 - 5,1 M€ en 2022 (dotation décaissée), correspondant à 7 % des recettes.
- **Surface immobilière** : 19 000 m².
- **Unité de recherche** : UMR 1163 – Institut des maladies génétiques – Imagine (Inserm, Université Paris Cité).

2/ Rapport d'autoévaluation et visite de l'IHU

Pour la présente évaluation, le dossier d'autoévaluation (DAE) a été transmis au Hcéres en juin 2024, complet. Mais à la différence des autres IHU, il a été rendu accessible uniquement sur une plateforme interne à l'IHU, sans possibilité de téléchargement, celui-ci n'ayant pas souhaité déposer ses documents sur la plateforme du Hcéres prévue à cet effet. Cet accès différencié a rendu le travail de recherche du comité plus difficile qu'avec les autres IHU ; l'accès a par ailleurs dû être rétabli durant la phase de rédaction du rapport. Le rapport d'autoévaluation (RAE) est jugé satisfaisant dans sa présentation générale et son contenu.

La visite de l'établissement s'est tenue les 10 et 11 octobre 2024. 30 entretiens ont été réalisés sur une durée de 1,5 jours. Elle s'est déroulée dans des conditions très satisfaisantes. Deux demi-journées ont été consacrées aux entretiens institutionnels et organisationnels. La troisième demi-journée, qui concernait les experts internationaux, a été centrée sur les aspects scientifiques.

² Comptes de résultats de l'IHU.

³ Sources : ANR et IHU :

- Les montants utilisés pour la dotation PIA (dotation effectivement décaissée).

- Le pourcentage correspond à (dotation décaissée) / (dotation décaissée + autres recettes).

- Les autres recettes sont issues des comptes de résultats que les IHU ont transmis à l'ANR.

- Les pourcentages pour 2014-18 et 2019-23 sont calculés sur les montants bruts de ces années.

Avis développé sur l'IHU

1/ Une excellence reconnue en matière de recherche sur la génétique des maladies rares

a/ Une production scientifique excellente, qui positionne l'IHU Imagine comme l'une des meilleures organisations au niveau mondial dans son domaine

L'IHU Imagine est largement reconnu comme l'une des meilleures organisations de recherche sur la génétique des maladies rares en Europe et, comme l'a souligné le Conseil Scientifique International (CSI) d'Imagine, celui-ci peut se targuer d'être plus performant que bon nombre de ses homologues nord-américains.

Les activités de recherche de l'IHU sont essentiellement conduites en lien avec une unité de recherche, l'UMR *Institute of Genetic Diseases - IHU Imagine* (UMR1163), créée en 2007, sous les tutelles de l'Inserm et de l'Université Paris Cité. Au cours du dernier contrat de l'université (2016-2024), elle a été constituée de 19 équipes (dont une ATIP Avenir⁴) et cinq équipes aujourd'hui abritées par l'IHU rejoindront l'unité pour le contrat à venir. Par ailleurs, la dernière évaluation de celle-ci par le Hcéres souligne **une «attractivité remarquable»**, car parmi les recrutements marquants au cours du dernier contrat, cinq nouveaux chefs d'équipe, 11 chercheurs en poste permanent (soit dépendant de l'Inserm, soit en double poste hospitalo-universitaire) et sa directrice ont rejoint l'UMR.

La production scientifique de l'unité est remarquable. L'unité a publié plus de 5 000 articles, dont 730 dans des revues à excellente visibilité, dont moins de 330 dans des revues à plus forte visibilité (*Nature, Lancet, Science, Cell, New Engl J Med, JAMA*). L'unité joue un rôle de premier plan au sein de la communauté des chercheurs travaillant sur des maladies rares.

b/ Un engagement fort dans les financements européens

L'IHU Imagine bénéficie d'un soutien significatif des programmes de financement européens, renforçant son rôle central dans la recherche sur les maladies rares et les thérapies innovantes. Ainsi, dans le cadre d'Horizon Europe, plusieurs projets majeurs ont été financés. En 2021, le projet EDIT-SCD, consacré à l'édition du génome pour la drépanocytose, avec un consortium de huit partenaires, dont AstraZeneca AB, a reçu un financement de 6 millions d'euros pour cinq ans, dont 1,5 million pour l'Institut. Imagine a également été impliqué dans le programme EIC Pathfinder, qui soutient les technologies émergentes. En 2021, le projet EdiGenT, axé sur de nouvelles stratégies d'édition du génome et de thérapie génique non virale, a obtenu un budget de 3,9 millions d'euros, dont 0,7 million pour Imagine.

Les financements de l'ERC constituent un autre levier majeur pour les chercheurs de l'Institut. Actuellement, cinq *ERC Grants* sont en cours⁵, en 2023, deux nouvelles candidatures ont été soumises pour un *Starting Grant* et un *Consolidator Grant*, et plusieurs candidats ont été identifiés pour les appels *Advanced 2023, Synergy 2023* et *Starting 2024*. En 2019, le Conseil Européen de la Recherche a décerné deux *ERC Consolidator Grants* à des chercheurs d'Imagine. La directrice du laboratoire *Chromatin and gene regulation during development* a obtenu ce financement pour accélérer le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques contre les bêta-hémoglobinopathies, notamment en explorant l'édition de base, approche qui permet de modifier une lettre du code génétique sans provoquer de rupture de l'ADN. En 2020, le directeur du laboratoire de biologie et maladies épithéliales s'est vu attribuer un ERC pour ses travaux sur les maladies rénales rares et le ciblage de la réabsorption tubulaire comme stratégie de protection rénale. Toutefois, ce chercheur a depuis quitté l'Institut pour fonder un nouveau laboratoire en Allemagne. **Compte tenu de la qualité scientifique globale des principaux investigateurs, le comité recommande de viser un accroissement du volume de subventions de l'ERC.** L'ambition, affichée par la nouvelle directrice de l'UMR, d'étendre les attributions d'Imagine à de

⁴ Le programme ATIP-Avenir est un programme de soutien aux jeunes chercheurs pour les aider à constituer une équipe autonome dans les domaines des sciences de la vie et de la santé.

⁵ Attribués à Annarita Miccio, Eric Kabashi, Mirka Deleidi, Yanick Crow et Marina Cavazzana (CIC-BT).

nouveaux domaines de recherche, est convergente avec l'objectif de l'Institut d'augmenter le nombre d'ERC au cours de la prochaine période.

c/ Une politique volontariste en science ouverte et en intégrité scientifique, mais une vigilance accrue nécessaire sur la qualité des revues choisies comme support éditorial

En matière de **science ouverte**, l'IHU indique, dans son RAE⁶, favoriser la publication dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture ayant une politique de libre accès. Entre 2012 et 2023, 66 % des publications ont été rendues librement accessibles. Avec le soutien de l'Université Paris Cité, qui propose des formations à l'utilisation du dépôt HAL, l'Institut déploie une politique active dans ce domaine. Le Vice-Président *Open Science* à l'Université qui est en même temps responsable d'un des laboratoires d'Imagine, joue un rôle clé dans cette démarche.

Imagine recommande que les résultats, données, réactifs et protocoles produits soient facilement accessibles à la communauté scientifique grâce à des dépôts publics, intégrés dans de grands ensembles de données, pour encourager leur réutilisation et l'analyse croisée. Ces éléments peuvent être partagés gratuitement après protection des droits de propriété intellectuelle. Les résultats scientifiques et technologiques peuvent être déposés dans des archives publiques comme bioRxiv, arXiv ou HAL, tandis que les données brutes et métadonnées peuvent être ajoutées à des bases de données comme GEO, BioProject et SRA. Les réactifs, tels que plasmides et lignées cellulaires, peuvent être distribués par l'intermédiaire de plateformes comme Addgene ou ATCC, et les protocoles ou scripts bio-informatiques partagés sur *Protocol Exchange*, GitHub ou bio-protocol.org.

En termes d'**intégrité scientifique**, l'IHU indique, dans son RAE⁷, adhérer aux principes de la déclaration de Singapour pour garantir l'intégrité scientifique. Les protocoles de recherche doivent être documentés en détail dans des cahiers de laboratoire ou supports similaires afin d'assurer la reproductibilité des expériences. Les données brutes, propriété de l'institution, et l'analyse des résultats sont conservées pour permettre leur vérification. Les conclusions reposent sur une analyse critique des résultats, sans amplification injustifiée des applications. Les recherches impliquant des animaux respectent des normes strictes et sont réalisées par des personnels formés, qui suivent des protocoles validés par un comité d'éthique en expérimentation animale.

En 2022, l'Institut a créé un conseil de déontologie, chargé de trois missions principales : déontologie et éthique (information, conseil, prévention, médiation et accompagnement pour les personnels), intégrité scientifique (coordination avec les référents internes et externes pour garantir des pratiques conformes aux standards) et alerte (signalement de crimes, délits, violations d'engagements internationaux ou atteintes à l'intérêt général). Ce conseil s'appuie sur les référents internes en éthique et intégrité scientifique.

Cependant, la politique de publication d'Imagine est encore insuffisamment vigilante quant à la qualité des revues. **Même si leur proportion reste relativement basse (jusqu'à 12 % des publications de l'IHU répertoriées dans le Web of Science), les revues prédatrices (Frontiers⁸, MDPI⁹, etc.) dans lesquelles paraissent les publications de l'IHU sont encore trop nombreuses, ce qui constitue selon le comité un signe d'alerte. Pour toutes les publications futures, il recommande à la direction d'Imagine de veiller à ce que les personnels associés à la recherche au sein de l'IHU sélectionnent uniquement des revues reconnues et réputées pour la qualité et la rigueur de leur examen par les pairs (cf. la liste des revues recommandables-Conférence des doyens de médecine-CNU-Santé).**

⁶ p. 26.

⁷ *Idem*.

⁸ https://en.wikipedia.org/wiki/Frontiers_Media.

⁹ <https://en.wikipedia.org/wiki/MDPI>.

2/ Un continuum entre recherche et clinique très performant

a/ Des infrastructures de pointe et une contribution substantielle à l'identification de gènes responsables de maladies rares

L'IHU dispose d'installations et d'équipements performants dans un bâtiment encore récent. Les plateformes technologiques proposées sont excellentes et bien gérées. Depuis sa création avec 19 laboratoires sur le site, l'IHU a vu le nombre de ses laboratoires augmenter de dix, avec deux autres laboratoires partiellement situés à l'étranger. Sur les dix nouveaux laboratoires, six sont dirigés par des scientifiques recrutés hors de France, et deux autres les rejoindront en 2025. La recherche clinique est par ailleurs conduite au sein des deux Centres d'investigation clinique (CIC) de l'Hôpital Necker - Enfants Malades.

Imagine a apporté une contribution substantielle à l'identification de gènes responsables de maladies rares, plus de 250 au cours des dix dernières années. Cet apport a permis de mettre au point des tests de diagnostic pour certaines de ces maladies (plus de 50 pathologies ont bénéficié de l'utilisation de différentes technologies très avancées). Outre les techniques de diagnostic de pointe, l'utilisation de la NGS ciblée (séquençage à haut débit) et d'outils logiciels pour l'interprétation et l'exploitation des exomes et génomes cliniques, des avancées significatives ont été réalisées dans les approches thérapeutiques pour les maladies rares, qui, dans de nombreux cas, étaient auparavant impossibles à traiter. **Imagine a réussi à amener au stade clinique 16 molécules repositionnées (molécules connues dans une pathologie et pour lesquelles une nouvelle indication est identifiée) et 2 thérapies géniques.** Il existe des liens étroits entre le laboratoire de bio-informatique clinique et les services hospitaliers, ce qui contribue à améliorer le diagnostic grâce à l'utilisation de la bio-informatique et des études NGS. Imagine est impliqué dans les installations nationales de séquençage génomique, qui entreprennent le séquençage du génome entier, et a contribué à l'élucidation de gènes de maladies rares, en particulier dans le domaine de la déficience intellectuelle. Enfin, l'IHU a créé un entrepôt de données sur la santé, Dr. Warehouse, qui intègre les données phénotypiques et génotypiques d'un million de patients et qui a des applications pour l'utilisation des données de santé dans les hôpitaux. Le logiciel peut également être exploité pour une utilisation plus large dans des maladies plus courantes.

L'étude des essais cliniques dans lesquels l'IHU est impliqué montre que ceux-ci sont majoritairement des essais interventionnels (70 %). **Le nombre d'essais interventionnels lancés par Imagine entre 2012-2017 et 2018-2023 a augmenté de 20 %, soit légèrement plus que l'ensemble des essais interventionnels lancés en France.** Le nombre d'essais cliniques observationnels d'Imagine a, lui, doublé entre ces deux périodes.

Les essais interventionnels dans lesquels Imagine est impliqué sont pour les trois-quarts des cas multicentriques, ce qui est supérieur à la moyenne des essais cliniques en France (54 %). Plus de la moitié des essais cliniques interventionnels d'Imagine sont internationaux, ce qui est très supérieur à la moyenne française (36 %).

En termes de prévention, Imagine est impliqué dans les centres de référence pour les maladies rares, qui sont axés sur le diagnostic et le dépistage prénatal et néonatal. Cette implication a donné lieu à un dépistage ciblé du SCID¹⁰ et, plus récemment, de la drépanocytose. Ces deux maladies font désormais l'objet d'un dépistage à la naissance à l'échelle nationale, de même que sept autres maladies métaboliques rares.

Le comité encourage l'IHU à persister dans cette activité élevée de recherche clinique de façon à déboucher à court ou moyen termes sur des solutions thérapeutiques.

b/ L'IHU contribue à la mise en place de protocoles et de pratiques innovants qui améliorent la prise en charge des patients

L'objectif fondamental de l'IHU est d'identifier précisément les maladies en établissant le lien avec le ou les gènes responsables, afin de développer des stratégies thérapeutiques adaptées. Cette mission est d'autant plus essentielle que près de 90 % des maladies génétiques restent aujourd'hui orphelines, sans traitement

¹⁰ Severe combined immunodeficiency.

disponible. Outre une activité de consultation particulièrement soutenue (cf. *infra*), Imagine est donc positionné à la pointe du développement des thérapies cellulaires et géniques, avec des avancées significatives pour plusieurs pathologies rares. Son action s'étend également à l'élaboration des protocoles nationaux de diagnostic et de soins (cf. *infra*), **contribuant ainsi aux meilleures pratiques dans le domaine des maladies rares**. De nouvelles approches émergent également en neurochirurgie et en neuropédiatrie, ce qui renforce l'expertise clinique de l'Institut.

Dans ce cadre, plusieurs avancées notables ont vu le jour. Les équipes d'Imagine ont développé des protocoles de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et de thérapie génique appliqués à des pathologies, telles que la drépanocytose, les hémoglobinopathies, la thalassémie B, le syndrome de Wiskott-Aldrich et l'épidermolyse bulleuse. En parallèle, les chercheurs et les médecins de l'IHU sont impliqués dans plus de 220 « Programmes nationaux de diagnostic et de soin » (PNDS), des guides de bonnes pratiques pour les maladies rares, élaborés par les Centres de Référence des Maladies Rares (CRMR) selon une méthode proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) et rédigés par des cliniciens appartenant au périmètre d'Imagine, soit en tant que coordinateur, soit en tant que partenaire. Les PNDS précisent, à destination des professionnels concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un patient atteint d'une maladie génétique rare donnée.

Imagine est également à l'origine de plusieurs approches de soins innovantes :

- Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025 et grâce à la plateforme bio-informatique d'Imagine, le programme porté par l'IHU a montré une augmentation très significative de l'élucidation génétique moléculaire des déficiences intellectuelles.
- Par ailleurs, l'Institut a financé un projet original sur les monologues de patients pédiatriques, qui vise à introduire la linguistique clinique dans le processus de soins (CRMR MAREP), ainsi que des projets sur la transmission de l'information génétique (CRMR surdité génétique), l'annonce du diagnostic (CRMR maladies métaboliques) et le projet de vie pour les patients atteints de sclérose tubulaire de Bourneville (CRMR CRÉER).
- Le département clinique d'imagerie a développé, en ce qui le concerne, de nouvelles séquences IRM adaptées à l'usage pédiatrique. Ces séquences ont été implémentées à l'Hôpital Necker-Enfants Malades campus/AP-HP et dans d'autres hôpitaux.
- Cinq services hospitaliers de neuropédiatrie – dont celui de l'Hôpital Necker-Enfants Malades campus/AP-HP et neuf établissements médico-sociaux pour enfants polyhandicapés – ont participé en outre à un projet pilote de télémédecine.
- Environ 50 programmes d'éducation thérapeutique du patient ont été développés au cours des cinq dernières années et certains CRMR ont également participé à la production de guides alimentaires.
- Le CRMR MAREP a développé l'application Poop&Pee : une application conçue pour les personnes souffrant d'incontinence chronique.
- Imagine développe enfin un projet « Recherche-Action-Imagine La suite » sur l'intégration socioprofessionnelle des jeunes atteints de maladies génétiques rares.

Grâce à ces nombreuses initiatives, Imagine confirme son rôle central dans l'évolution des pratiques médicales et le développement de solutions innovantes pour les patients atteints de maladies génétiques rares.

Malgré l'importance de ces apports pour améliorer la prise en charge des patients, l'IHU souligne, dans son auto-évaluation, la persistance d'un « fossé entre la recherche et la solution thérapeutique qui doit être comblé ».

Cette auto-évaluation illustre l'engagement continu et sans cesse renouvelé de l'Institut Imagine en faveur de la recherche translationnelle, au service direct des patients, nonobstant la complexité de ces terrains d'étude.

Le comité félicite l'IHU qui par ses travaux, son organisation et son environnement, contribue à une amélioration importante du diagnostic des maladies génétiques et de la prise en charge des malades souvent en situation de handicap.

c/ Une activité de consultation soutenue, apportant aux patients un soutien précieux en termes de diagnostic et de suivi

L'Institut Imagine joue un rôle central dans la prise en charge des maladies génétiques rares, en accueillant chaque année plus de 30 000 patients au sein des centres de référence affiliés. En élargissant cette perspective à l'ensemble des centres de référence pour les maladies rares (CRMR) du périmètre d'Imagine, le nombre total de consultations annuelles s'élève à environ 55 000. **Ces consultations permettent de réduire l'errance diagnostique et d'offrir aux patients une prise en charge spécialisée, favorisant ainsi une meilleure orientation thérapeutique et une rupture avec l'isolement.**

Les médecins d'Imagine sont fortement impliqués dans les 31 CRMR qui lui sont rattachés. Ces centres contribuent activement aux avancées du diagnostic prénatal et du dépistage néonatal, tout en intégrant progressivement de nouvelles pathologies dans ces protocoles.

Lors de la visite du comité, une attention particulière a été portée aux espaces consacrés à l'accueil des patients, en particulier des enfants et de leurs familles. Conçus pour répondre aux besoins spécifiques de ces publics, ces espaces sont aménagés de manière à réduire l'anxiété liée aux consultations médicales. Un environnement ludique, incluant un jardin, des dispositifs interactifs et des équipements favorisant la détente, a été mis en place pour optimiser les conditions d'accueil.

3/ Une stratégie de formation de grande qualité

Parmi les nombreux points forts de l'IHU Imagine, le comité confirme ce qui en a été dit dans son rapport d'auto-évaluation : **Imagine a une stratégie de formation de grande qualité pour tous les publics, qui s'appuie sur un programme de formation utile et sélectif pour et par la recherche, proposé aux étudiants scientifiques et médicaux, mais aussi aux industriels, aux patients et aux associations des patients.**

Le programme principal de doctorat de l'IHU implique l'école doctorale ED157 : «Génétique, Cellule, Immunologie, Maladies Infectieuses et Développement» (Gc2iD). Chaque année, 20 doctorats en moyenne sont délivrés dans le périmètre de l'IHU. Entre 2017 et 2022, un total de 111 doctorants affiliés à l'UMR 1163 ont obtenu un doctorat. L'Institut compte actuellement 89 doctorants. Dans son dernier rapport sur cette UMR, le Hcéres notait : «L'unité a eu d'excellentes performances dans la formation des doctorants».

Ce programme doctoral est aussi orienté vers l'international, grâce à des bourses de doctorat ouvertes au recrutement international d'étudiants très motivés et talentueux. Il permet, chaque année, le recrutement de quatre doctorants internationaux. À l'inverse, un nouveau programme de mobilité internationale vient d'être lancé pour encourager les médecins à se former à l'étranger, mais surtout à revenir en France à l'IHU avec une nouvelle expertise.

Les chercheurs d'Imagine sont impliqués en outre dans le Master européen de génétique et l'école doctorale EUR GENE, et plus généralement dans tous les domaines de la génétique fondamentale et appliquée, au sein, mais aussi hors de l'Université Paris Cité.

Les activités scientifiques de l'IHU ont donc un impact sur l'offre de formation de l'IHU lui-même, de l'Université Paris Cité, et des partenaires académiques d'Imagine.

De plus, l'IHU a mis en place un programme MD-PhD pour accompagner, chaque année, quatre jeunes médecins pendant trois à quatre ans, et un autre programme pour permettre à de jeunes docteurs en médecine de dégager du temps de leurs activités hospitalières pour mener des projets de recherche pendant deux ans (trois bourses « Temps protégé », chaque année).

Imagine participe à la création d'un nouveau programme de formation de conseillers en génétique, très lié aux activités cliniques centrales de l'IHU, le Master «Éthique - Parcours : conseil en génétique» de l'Université Paris Cité.

Enfin, Imagine a mis au point un programme de formation proposé aux jeunes chercheurs et aux chercheurs confirmés sur le bio-entrepreneuriat, qui fait partie du programme d'enseignement de l'Université Paris Cité, mais aussi d'HEC, de Polytechnique, de l'ESCP Business School et de l'Université Paris-Saclay.

Plus largement, par l'appui qu'il apporte à d'autres IHU en création, l'IHU Imagine a su aussi jouer un rôle formateur à l'échelon institutionnel, en partageant son expérience, en faisant bénéficier de ses conseils trois IHU au sein de l'Université Paris Cité, et en permettant à l'université de bénéficier de son savoir-faire dans le domaine du recours au mécénat. De nombreux interlocuteurs du comité d'expert ont expliqué combien l'IHU Imagine avait su partager, diffuser et, par l'effet de halo et l'*affectio societatis*, entraîner les partenaires et les faire progresser.

Les scientifiques d'Imagine ont conseillé les pouvoirs publics sur diverses questions. Imagine est impliqué dans le Plan France Médecine Génomique 2025 et participe à des programmes européens, tels que l'EJPRD¹¹ et l'ERDERA¹². Il apporte son soutien aux patients en développant des programmes d'éducation thérapeutique et interagit avec plus de 250 associations de patients. Il s'oriente également dans son travail vers la recherche d'impacts sociétaux plus larges et augmente la diffusion des idées, par le biais d'un nouveau *work-package* Humanity, Genetics, Research and Care@Imagine (Humanité, génétique, recherche et soins). Ce travail implique des contributions de nombreux partenaires différents, y compris des organisations universitaires de sciences sociales et des associations de patients.

4/ Un modèle de transfert technologique performant et dynamique, ayant cependant des marges d'amélioration

a/ Des relations proactives avec les industriels dans le domaine des maladies rares

Le succès d'Imagine repose en grande partie sur la synergie entre les équipes de recherche, les patients et les équipes cliniques spécialisées dans les maladies rares. Ce rapprochement favorise une dynamique d'innovation continue et stimule l'implication des partenaires industriels et des investisseurs. Grâce à son expertise en études précliniques et en essais cliniques, **Imagine joue un rôle clé dans la valorisation de la recherche auprès de l'industrie, pour le plus grand bénéfice des patients.**

Proactif dans sa stratégie de collaboration, l'IHU organise régulièrement sur son site des visites d'industriels, des séances partagées de réflexion et des discussions autour de projets communs. Il accueille des partenaires en quête d'expertise, propose de mettre à l'épreuve leurs concepts en amont, puis les accompagne jusqu'à la phase d'essais cliniques. Cette approche a permis de nouer plus de 200 partenariats industriels depuis 2011, avec une progression constante. À ce jour, plus de 140 contrats de recherche préclinique et 300 contrats de recherche clinique ont été conclus, dégagant des revenus significatifs. L'IHU gère actuellement 150 innovations thérapeutiques, diagnostiques et digitales à différents stades de développement, protégées par près de 100 familles de brevets.

L'IHU apporte de réelles facilités aux chercheurs pour accéder aux entreprises. Les industriels rencontrés soutiennent que ce modèle de partenariat allant au-delà du *coaching* et soutenant réellement le processus entrepreneurial est le plus avancé si on le compare avec celui des autres IHU. Grâce à des partenariats industriels et à des entreprises dérivées (neuf nouvelles entreprises ont été créées, qui ont réussi à lever plus de 100 millions d'euros), l'IHU a également contribué à la mise au point d'autres produits thérapeutiques et de thérapies réaffectées. Ce constat est cependant en décalage avec **le nombre relativement faible de startups** créées depuis l'origine de l'IHU, au vu des moyens mobilisés : sept à neuf startups déclarées selon les documents.

Imagine est très identifié dans le domaine des maladies rares, avec une polarisation incontestable qui constitue un socle solide pour la suite. Cependant, la création d'entreprises pour des maladies à faible effectif n'est pas aisée, même si le mécanisme biologique concerné peut servir pour d'autres pathologies plus répandues (par exemple, les pathologies osseuses). L'héritage local centré sur les sciences biologiques, sans ancrage initial dans

¹¹ European Joint Programme on Rare Diseases.

¹² European Rare Diseases Research Alliance.

les dispositifs médicaux et le numérique en santé, donnait sans doute moins de possibilités de passage au développement industriel. La forte évolution engagée dans ces domaines, en particulier la science des données en partenariat avec l'AP-HP, ouvre des perspectives convaincantes. **Dans ce but, afin de s'appuyer pleinement sur l'excellent microcosme créé autour d'Imagine, l'IHU pourra renforcer sa vision économique, par exemple en s'adjoignant les compétences de personnes ayant exercé dans le développement en industrie pharmaceutique, et en s'ouvrant au réseau national technologique en recherche et développement biomédical pour utiliser des ressources disponibles en réduisant l'effort d'investissement.**

b/ Une stratégie de valorisation efficace et structurée, mais qui peut monter davantage en puissance

Si l'IHU Imagine se distingue par ses nombreuses collaborations industrielles et ses dépôts de brevets, son projet ne consiste pas à invoquer la découverte de potentielles « licornes », mais à **stimuler l'intérêt de financeurs et d'industriels afin de faciliter le financement et le déploiement de nouveaux outils de diagnostics ou de traitements.**

Enfin, l'IHU a su structurer efficacement ses processus de transfert de technologie et mettre en place des dispositifs d'accélération de l'innovation, notamment grâce à son label Carnot. **Ces efforts renforcent son attractivité auprès des partenaires industriels et favorisent la transformation des découvertes scientifiques en applications concrètes. Toutefois, il serait nécessaire de travailler encore davantage sur les obstacles rencontrés pour franchir le cap du développement industriel et les leviers pour faire face à ces obstacles, afin d'augmenter la contribution de la valorisation de la propriété intellectuelle aux recettes de l'IHU (cf. infra).**

5/ Une quasi-autonomie financière consolidée par le succès aux appels à projets et une forte mobilisation des dons

a/ Une augmentation de recettes notable, accompagnée d'une diminution significative de la part du PIA en valeur absolue et relative

Imagine dégage des ressources financières importantes, diversifiées, et en forte hausse depuis 10 ans.

Le montant total des recettes est passé de 60 M€ en 2018 à 85 M€ en 2023 d'après le RAE. L'évolution des sources de financement d'Imagine témoigne d'une diversification réussie et d'une autonomie financière grandissante. **La part de la dotation du PIA a progressivement diminué (cf. infra) au profit des ressources propres,** qui ont presque triplé en sept ans, passant de 17 millions d'euros en 2016 à 27 millions en 2019 et à 50 millions en 2023. Cette dynamique repose principalement sur deux leviers : d'une part, la forte progression des financements obtenus par les appels à projets, dont la part dans les ressources globales est passée de 21,5 % à 27,7 %, avec une hausse de 82 % ; d'autre part, le développement des dons et du mécénat, dont la contribution a bondi de 280 %, représentant désormais 22,2 % du budget contre 8,2 % en 2019.

Les performances aux appels à projets sont particulièrement remarquables, avec un taux de succès supérieur à la moyenne nationale. En témoigne le taux de réussite aux appels à projets de l'ANR, qui s'élève à 55,5 %, contre 24 % au niveau national. Cette réussite résulte d'une forte implication dans des financements compétitifs à différents niveaux : régionaux (DIM Région Île-de-France), nationaux (RHU, BPI, ANR) et européens (Horizon Europe). Elle illustre également la capacité de l'IHU à diversifier ses sources de financement et à renforcer son attractivité.

Le comité note tout de même que l'exploitation des comptes de résultats donne une répartition différente des recettes :

En M€	2018	2023
Dotation PIA décaissée	6,9	4,5
Fondateurs et partenaires publics, hors salaires	11,3	7,8
Salaires des personnels des fondateurs et partenaires publics	30	24,9
Contrats de recherche	2,5	29,4
Utilisation/Location à des tiers	1,4	2,9
Appel à la générosité	5,3	8,1
Intéressement	3,1	1,2
Autres		1,4
TOTAL	60,4	80,3

Tableau 1 – Recettes déclarées à l'ANR (périmètre IHU) pour 2018 et 2023

Il faut observer que l'estimation de l'apport des fondateurs n'est pas forcément très fiable, en tout cas guère vérifiable, et rend difficile d'établir un compte intégré de l'IHU. Ces écarts entre sources de données conduisent à une certaine perplexité **qu'il serait vivement souhaitable de lever. Pour ce faire, l'IHU devrait s'astreindre à produire des documents financiers fondés sur une méthodologie stable** : utilisation des comptes de résultats, distinction plus claire entre les comptes propres de la Fondation et les apports des partenaires. Le comité s'interroge en particulier sur la différence du montant d'appel à la générosité entre les deux sources : 18,9 M€ ou 8,1 M€ en 2023.

La dotation du PIA, qui représentait 42 % du budget en 2015, n'en constituait plus que 9 % en 2023 et devrait tomber à 5 % en 2024.

Il apparaît donc que, par une action de l'Institut très volontariste et couronnée de réussite, la dotation du Programme d'investissements d'avenir a changé de nature. Elle ne finance plus substantiellement l'activité ; elle revêt désormais une importance symbolique, mais structurante, car elle confère une légitimité aux campagnes de collecte de fonds qui est jugée essentielle par les mécènes auditionnés par le comité.

L'analyse de l'utilisation des fonds alloués par le PIA montre une évolution marquée des priorités budgétaires. Entre 2011 et 2018, 42 % de la dotation était consacrée aux personnels, proportion qui est montée à 56 % entre 2019 et 2023. En parallèle, les dépenses de fonctionnement et d'équipement, qui représentaient respectivement 24 % et 22 % sur la première période, ont chuté à 4 % et 1 % sur la seconde. En revanche, les frais de prestation, initialement limités à 3 %, ont atteint 28 % de l'utilisation de la dotation sur la période récente.

Par ailleurs, les membres fondateurs ont soutenu l'IHU en renforçant ses ressources humaines grâce à la création de plusieurs postes permanents entre 2017 et 2023 (solde positif de 3 directeurs de recherche, 8 chargés de recherche et 10 maîtres de conférences universitaires – praticiens hospitaliers). Ils ont également maintenu la dotation annuelle des laboratoires de l'UMR et facilité le développement immobilier en mettant à disposition une parcelle de l'AP-HP pour un projet d'extension. De plus, dans le cadre du recrutement de la directrice, ils se sont engagés à apporter un soutien massif et à négocier une avance avec le Secrétariat général pour l'investissement (SGPI) et l'Agence nationale de la recherche (ANR) pour un projet d'envergure.

b/ Une politique efficace d'appel à la générosité publique et au mécénat

L'IHU imagine se distinguer par son excellence dans la mobilisation de financements issus de subventions, de

« grants » et d'appels à la générosité.

Le soutien affiché par les pouvoirs publics, notamment par le PIA, a constitué jusqu'à présent, notamment au plan symbolique, un atout majeur pour l'IHU (cf. supra). Cette reconnaissance institutionnelle a favorisé l'établissement de partenariats stratégiques avec des acteurs publics et privés et a conféré à Imagine une crédibilité essentielle pour mobiliser la générosité du public (cf. supra).

L'impact économique le plus remarquable de l'IHU réside dans **la réussite de sa politique de recherche de sponsoring et de mécénat**. Cette stratégie est particulièrement appropriée dans un univers de pathologies à effectif de patients souvent faible (en termes relatifs) et à traitements souvent coûteux rendant l'équation médico-économique complexe pour des investisseurs privés. Plusieurs facteurs ont contribué à cette réussite. L'IHU bénéficie de la notoriété internationale de l'hôpital Necker-Enfants Malades et de ses fondateurs, ainsi que de la visibilité de son site en plein cœur de Paris. L'implication de personnalités connues, aussi bien pour la collecte de fonds que pour le rayonnement de l'Institut, a joué un rôle clé. En outre, le statut juridique de la Fondation, combinant droit privé et institutions publiques, lui a permis de structurer très tôt une expertise spécifique en recherche de mécénat.

Le fait de pouvoir s'appuyer sur un public cible particulièrement mobilisateur – les enfants – a également été un facteur déterminant. Cette approche s'est révélée extrêmement efficace, comme en témoigne le succès de la campagne « grands donateurs », menée avec le soutien d'un couple de mécènes disposant d'un puissant réseau. Cette initiative a permis d'attirer le fonds RAISE « Investir pour l'enfance », qui a levé près de 40 M€ et repose sur un mécanisme innovant : les investisseurs reversent la moitié de leurs rendements au financement de projets de recherche de l'IHU, ce qui permet d'envisager des versements de 10 à 15 M€ au cours des cinq prochaines années. Par ailleurs, le gala « Heroes for Imagine » connaît un succès croissant. Grâce au soutien de personnalités de premier plan, il a permis de collecter 10 M€ lors de sa cinquième édition en 2024, ce qui a porté le total des fonds récoltés à 32 M€ depuis sa création.

Cependant, malgré ces résultats impressionnants, les projections financières de l'IHU pour les années à venir (40 M€ annuels après 2024) restent incertaines. **Cette dépendance aux dons et au mécénat constitue un point de vigilance, car elle expose Imagine à un risque accru en matière de stabilité de ses recettes. Il sera donc essentiel de poursuivre la diversification des sources de financement afin de sécuriser le modèle économique de l'Institut sur le long terme.**

c/ Une excellente capacité à capter des co-financements publics et privés avec un important effet de levier

Les co-financements privés représentent 60 % des co-financements perçus en périmètre IHU d'après les données transmises à l'ANR par Imagine.

Répartition des co-financements par nature/par période	2014-18	2019-23
International	5 542 544 €	11 383 881 €
Privé (entreprises)	37 232 186 €	73 148 726 €
Public (ANR et administration)	19 937 173 €	28 017 344 €
Collectivités	3 395 257 €	9 312 929 €
Total	66 107 160 €	121 862 880 €

Tableau 2 – Co-financements perçus par l'IHU hors financements PIA (données transmises à l'ANR par l'IHU)

Les calculs réalisés par le comité à partir des données de co-financement transmises par Imagine à l'ANR et selon la méthodologie de cette dernière (ratio co-financements/dotation décaissée) montrent un effet levier de 2,1 au cours de la période 2014-2018 et de 4,5 pour 2019-2023, avec un effet de levier particulièrement important sur les co-financements privés (2,7 pour 2019-2023). **Ainsi, grâce aux dons, au mécénat et aux partenariats industriels, l'IHU bénéficie d'un effet de levier exceptionnel en matière de cofinancements, ce qui renforce son autonomie financière et sa capacité à mener des projets d'envergure.**

Ratio co-financements/dotation décaissée	2014-18	2019-23
International	18 %	42 %
Privé (entreprises)	120 %	270 %
Public (ANR et administration)	64 %	104 %
Collectivités	11 %	34 %
Somme (effet levier 2014-2018)	212 %	451 %

Tableau 3 – Détail de l'effet levier calculé à partir des co-financements déclarés (données transmises à l'ANR par l'IHU)

Ce ratio traduit certes le succès de l'IHU dans sa mobilisation de ressources externes privées et publiques, à partir des dotations du PIA. Toutefois, l'indicateur dit « effet de levier » a ses limites : il suffirait que la dotation du PIA soit divisée par 3 pour que l'effet de levier soit multiplié par 3. Ce ratio dépend autant de l'évolution du numérateur que de celle du dénominateur.

6/ Une gestion RH complexe, mais jusqu'à présent maîtrisée

a/ Une croissance des effectifs sous contrôle, malgré une grande diversité statutaire

En ce qui concerne la gestion des ressources humaines par Imagine, la notion d'« effectif permanent » n'est pas toujours clairement définie, ni documentée avec précision. À titre d'exemple, les personnels déclarés comme « permanents » dans le cadre des missions de recherche incluent vraisemblablement des profils aux activités multiples, tels que des hospitalo-universitaires partageant leur temps entre clinique, enseignement et recherche, des hospitaliers exerçant au sein du CHU ou encore des personnels administratifs. Malgré cette incertitude, une tendance nette peut être observée au cours de la période de référence : l'effectif total déclaré est passé de 537 en 2019 à 643 en 2023, soit une augmentation d'environ 20 %, et la progression est encore plus marquée pour l'effectif permanent, qui croît de près de 28 %. **L'IHU a ainsi, jusqu'à présent, su accompagner sa dynamique de croissance en mobilisant les ressources nécessaires.** La répartition détaillée des effectifs figure dans les tableaux suivants.

Effectifs déclarés par l'IHU IMAGINE en 2019						
Fd° Imagine	Inserm	AP-HP	UPC	AP-HP- UPC	Autres	Total
171	159	51	52	57	47	537
31,8 %	29,6 %	9,5 %	9,7 %	10,6 %	8,8 %	
Dont effectifs permanents :						
49	96	34	14	56	18	267

Part des effectifs permanents par employeur						
18,4 %	36,0 %	12,7 %	5,2 %	21,0 %	6,7 %	
Les effectifs permanents représentent			49,7 %	de l'effectif total déclaré par l'IHU en 2019		
Les effectifs H & U représentent			39,0 %	de l'effectif permanent de l'IHU en 2019		

Effectifs déclarés par l'IHU IMAGINE en 2023						
Fd° Imagine	Inserm	AP-HP	UPC	AP-HP- UPC	Autres	Total
239	160	61	57	65	61	643
37,2 %	24,9 %	9,5 %	8,9 %	10,1 %	9,5 %	
Dont effectifs permanents :						
91	106	45	21	58	19	340
Part des effectifs permanents par employeur						
26,8 %	31,2 %	13,2 %	6,2 %	17,1 %	5,6 %	
Les effectifs permanents représentent			52,9 %	de l'effectif total déclaré par l'IHU en 2023		
Les effectifs H & U représentent			36,5 %	de l'effectif permanent de l'IHU en 2023		

Les tableaux présentés mettent en évidence **une réalité structurante pour l'IHU Imagine : la diversité statutaire de son personnel, issu de plus de six employeurs différents aux règles de gestion variées, rend complexe la gestion des ressources humaines.** Toutefois, les différences statutaires constatées sont parfois la résultante de la souplesse administrative apportée, avec pertinence, par la Fondation, qui est le premier employeur unique de l'IHU, suivi de l'Inserm. Par exemple, lorsqu'un informaticien-clé a été sollicité par le secteur privé avec une offre salariale doublée, Imagine a pu lui proposer une revalorisation de 30 %, certes, inférieure à l'offre de l'entreprise privée, mais suffisante pour le retenir. Une telle flexibilité aurait été impossible dans le cadre des règles des employeurs fondateurs, **dont l'engagement est par ailleurs aussi en hausse.** De même, le recrutement de la nouvelle directrice s'est fait selon des modalités inédites (recrutement international et salaire au niveau des standards internationaux), qui ne sont courantes ni à l'IHU, ni au sein de l'université. **La souplesse administrative apportée par la Fondation pour rééquilibrer les différences de situation entre personnels selon les tutelles permet à Imagine de rester attractif et de fidéliser les talents.** En ne considérant que l'effectif permanent, le nombre de salariés de la Fondation est passé de 49 en 2019 à 91 en 2023, soit presque un doublement. En intégrant l'ensemble des personnels (permanents et non permanents), la progression atteint 40 % avec un total de 239 salariés présentant 37 % des effectifs d'Imagine. **En assumant ainsi le pilotage d'une part significative des ressources humaines, la Fondation affirme son rôle moteur dans la gouvernance de l'IHU.**

b/ Un effectif consacré à la recherche très important et en forte croissance, ce qui témoigne de l'attractivité et de la solidité de l'IHU

L'IHU Imagine dispose d'un effectif important qui se consacre à la recherche. Cet effectif est resté stable, voire a parfois progressé fortement¹³ pendant la période de référence pour chacun des employeurs impliqués, tant

¹³ Dans son RAE, l'IHU évoque pourtant des difficultés de recrutement ou d'attractivité liées aux crises sanitaires ou internationales, ainsi qu'à la concurrence du marché (chercheurs, spécialistes informatiques ou data par exemple).

au global que pour les salariés permanents. Au total les personnels catégorisés «recherche» constituent 68 % des effectifs permanents déclarés par l'IHU en 2023, en légère progression depuis 2019 (+4 %). Ce sont surtout les effectifs permanents affectés à la recherche qui ont nettement augmenté, passant de 172 en 2019 à 232 en 2023 (soit +35 %). En y ajoutant les doctorants, qui forment près de la moitié des effectifs non permanents de l'IHU, mais aussi les personnels d'appui (TEC, ingénieurs d'étude, etc.), qui sont indispensables à la conduite des recherches, on dénombre près de 540 personnes, sur l'effectif total de 643, soit environ 84 % des effectifs de l'IHU Imagine, ce qui est très significatif. Tous les IHU ne peuvent faire part du même constat, **c'est incontestablement le signe d'une attractivité réelle d'Imagine, d'une confiance dans sa trajectoire et d'une solidité de ses ressources.**

En parallèle, le nombre de doctorants et postdoctorants est resté stable et élevé (137 en 2019, 139 en 2023). Les doctorants de la Fondation sont nombreux (59 en 2023), ce qui montre l'implication de l'IHU dans ce domaine et l'intérêt réel des jeunes chercheurs, moteurs de l'activité. Ce résultat est le fruit d'une politique très active : programme de soutien aux doctorants avec incitation au retour après mobilité, soutien aux associations d'étudiants et *alumni*, appels à projets pour de jeunes chercheurs, «pack attractivité» pour intéresser de nouvelles équipes. **Le comité recommande à l'IHU de concevoir une ingénierie de recrutement qui permettrait, grâce à la souplesse de ses statuts, d'offrir des conditions plus favorables pour bénéficier de profils particulièrement intéressants.**

Le rayonnement de l'IHU lui permet d'attirer des chercheurs internationaux (35 % des chercheurs, doctorants et postdoctorants sont étrangers, et représentent 49 nationalités différentes), bien que Conseil Scientifique International (CSI) d'Imagine estime que sa visibilité pourrait être encore renforcée. Ce comité qui apporte un regard extérieur sur la stratégie scientifique de l'Institut est composé lui-même de scientifiques de renommée mondiale, majoritairement non français. De surcroît, l'IHU a mis en place un programme international de doctorat, qui permet chaque année de recruter quatre étudiants à fort potentiel ayant obtenu leur master hors de France. Le RAE mentionne également l'accueil de plusieurs scientifiques internationaux invités et la mise en place d'accords de collaboration avec des institutions étrangères. Ainsi, dans le cadre du programme «PAUSE», qui vise à offrir un accueil d'urgence aux scientifiques en exil, trois chercheuses ont été accueillies au cours de la période évaluée. Les chercheurs principaux (PI) d'Imagine jouent également un rôle moteur dans plusieurs programmes de recherche à l'échelle européenne, notamment au sein du programme Horizon Europe.

Le comité a noté toutefois que les effectifs d'appui à la recherche, s'ils sont significatifs, n'ont pas sensiblement évolué : leur nombre est stable, autour de 140, tous types de personnels confondus (permanents et temporaires). Leur proportion a donc diminué dans l'ensemble : alors qu'ils représentaient un tiers des salariés en 2019, ils ne sont plus que 22 % en 2023, soit une baisse relative de 10 %. Or, ces effectifs sont essentiels pour la recherche et les entretiens réalisés montrent qu'ils sont très sollicités, mais aussi qu'ils sont sujets au débauchage et à l'attractivité de statuts plus stables : plus de 50 % de ces personnels sont non permanents. **Il s'agit d'un point de fragilité identifié par l'IHU, qui devra faire l'objet d'une attention soutenue au cours de la nouvelle période. Le comité recommande de pérenniser les effectifs d'appui à la recherche.**

7/ Une réussite qui est notamment due à la mise en place d'une gouvernance particulièrement efficace

a/ Un statut de FCS qui offre un cadre favorable pour un dialogue fluide

L'IHU Imagine a été conçu sous le statut de Fondation de coopération scientifique (FCS), **un cadre juridique qui est particulièrement adapté à ses missions.** Grâce à son statut de droit privé dans un environnement académique et hospitalier public, la Fondation a facilité la mise en œuvre rapide des projets et permis un partage clair des responsabilités entre l'Institut et ses fondateurs. La Fondation garantit à la fois une intégration efficace des acteurs publics et privés dans la gouvernance, une grande agilité et réactivité – des atouts essentiels pour la compétitivité internationale – ainsi que des avantages fiscaux significatifs.

Au sein de la gouvernance, **les responsabilités sont réparties de manière claire et équilibrée**, comme en témoignent les différents accords et contrats liant ses membres. Les conventions pluriannuelles avec les fondateurs définissent précisément les conditions de leur collaboration, notamment en matière de partage de la propriété intellectuelle et de mise en œuvre des projets. **Cette structuration favorise des échanges fluides et**

constructifs entre Imagine et ses membres fondateurs. Ces derniers sont représentés au sein du conseil d'administration, qui se réunit deux à trois fois par an pour valider les décisions stratégiques et les affaires financières. Ce conseil est composé de trois catégories de membres : les représentants des fondateurs (AP-HP, Inserm, Université Paris Cité, AFM-Téléthon, Fondation des Hôpitaux, ville de Paris), les chercheurs et enseignants-chercheurs élus, ainsi que des personnalités qualifiées issues du monde économique. La transversalité des points de vue représentés au sein du conseil d'administration permet d'intégrer les enjeux socio-économiques et d'anticiper les défis liés à la croissance et à l'innovation. Le modèle de gouvernance d'Imagine, reconnu pour son efficacité, est salué par ses partenaires.

Les entretiens menés par le comité confirment **une implication particulièrement forte des fondateurs**, notamment de l'AP-HP, de l'Inserm, de l'Université Paris Cité et de l'AFM-Téléthon. L'IHU a conclu avec l'AP-HP un accord sur l'utilisation des données et a mis en place avec l'AFM-Téléthon une stratégie de non-concurrence en matière d'appels aux dons. La Fondation des Hôpitaux et la Ville de Paris soutiennent également Imagine, même si leurs interactions avec l'Institut restent plus ponctuelles. **La diversité des fondateurs, loin de constituer une contrainte, s'est révélée être un véritable levier de développement.**

Il subsiste une difficulté institutionnelle qui a des répercussions au quotidien : l'absence de mandat unique pour les essais cliniques et les activités de valorisation industrielle. **Si la résolution de cette difficulté est loin d'être simple, une réflexion renouvelée devrait se tenir avec l'AP-HP et l'Inserm pour améliorer le fonctionnement dans ces domaines, afin de réduire la complexité administrative inhérente à la coopération entre de nombreux acteurs et d'accroître l'efficacité d'Imagine dans la recherche translationnelle et l'innovation.**

L'IHU dispose d'un cadre juridique solide qui lui a permis d'atteindre un haut niveau de performance ; cependant, la forte croissance d'Imagine risque de rendre plus complexe l'implication de tous les acteurs dans la gouvernance. **Le comité recommande à la direction de l'IHU de rester attentive aux défis qui seront posés par la très forte croissance de l'Institut, et de se doter en compétences en management adaptées à la taille atteinte par l'Institut**

b/ Une gouvernance claire, collégiale et participative, qui a permis jusqu'à présent d'accompagner tous les développements de l'IHU

Outre le conseil d'administration, la gouvernance est assurée par un comité exécutif composé du directeur de l'unité de recherche et des chefs d'équipe de chacun des *work-packages* du programme, du secrétariat général, du bureau de transfert de technologie (TTO), du Conseil Scientifique International (CSI, ou SAB pour Scientific Advisory Board) et du conseil de l'IHU. Le CSI est composé de scientifiques de renommée internationale, qui représentent les champs scientifiques de l'Institut et fournissent des conseils sur la stratégie, les allocations budgétaires et la sélection de nouveaux groupes de recherche. Il se réunit une à deux fois par an. Quant au conseil de l'IHU, il rassemble, quatre fois par an, les directeurs de laboratoires, responsables de thèmes, représentants du personnel technique et des étudiants, des postdocs et des chercheurs, se prononce notamment sur la feuille de route de l'Institut, et est associé à l'élection du directeur. Au total, ces instances ont accompagné la réussite de l'IHU depuis sa création et témoignent d'une gouvernance efficace et agile. Les modalités d'élaboration des décisions, de leur exécution et de leur communication sont clairement établies au sein de l'IHU. **L'architecture décisionnelle d'Imagine est donc lisible et adaptée à ses missions.**

Attentive à la parité dans l'exercice des responsabilités, la direction s'est montrée soucieuse de laisser une autonomie importante aux équipes scientifiques – dont le rôle dans la construction de la stratégie et des programmes de recherche est réel –, tout en portant efficacement les orientations stratégiques, scientifiques, managériales et financières du projet que poursuit l'Institut Imagine. Elle tient compte des recommandations du conseil scientifique international de l'IHU et **doit continuer à prêter attention aux attentes des différents fondateurs pendant la période de transition qui débute, afin de maîtriser la croissance et les sollicitations que le succès de l'Institut est susceptible d'entraîner.** L'IHU en est à son troisième mandat directorial : même si le dernier recrutement à l'international a pu susciter des interrogations en interne et en externe, elles ont été surmontées, les transitions semblent fluides et assurées par un processus de succession fonctionnel et anticipé.

c/ Un modèle qui bénéficie à l'ensemble des partenaires

La stratégie d'Imagine a eu un effet structurant sur ses membres fondateurs, en les aidant à mieux remplir leurs propres missions et en contribuant à leur rayonnement.

L'Inserm, présent depuis l'origine avec plus de 100 collaborateurs permanents, considère Imagine comme un succès majeur, fondé sur une proximité étroite avec l'Hôpital Necker. L'organisme maintient son soutien et son investissement dans le projet, s'implique dans le plan stratégique et a pris part au processus de recrutement de la nouvelle directrice. Il encourage Imagine à se positionner comme un pôle de référence en France, en renforçant ses liens avec l'hôpital et en s'ouvrant davantage aux collaborations nationales et internationales.

L'AP-HP partage également une vision très positive du développement d'Imagine. L'IHU est perçu comme un modèle de réussite en recherche fondamentale et translationnelle, avec des collaborations qui dépassent largement le cadre de l'AP-HP. Présent au sein de la gouvernance, le CHU juge que les relations avec l'IHU sont fluides et même renforcées, comme en témoigne l'accord trouvé pour le développement de l'entrepôt de données de santé. Des discussions sont en cours pour simplifier la gestion des projets de partenariat, notamment en allégeant certaines procédures administratives (voir plus haut le commentaire à propos du mandat unique). La Direction de la recherche clinique et de l'innovation à l'AP-HP joue un rôle clé en tant que promotrice des essais cliniques d'Imagine, garantissant leur conformité et assumant les responsabilités associées. **Grâce à l'IHU, le site Necker a encore gagné en visibilité sur les maladies rares et génétiques, en bénéficiant d'une politique de site renforcée et d'un accès à des financements significatifs. Le lien de l'IHU avec les laboratoires de l'hôpital Necker-Enfants Malades pourrait être renforcé.**

L'Université Paris Cité voit en Imagine l'illustration réussie de sa stratégie de consolidation et de visibilité, poursuivie depuis la fusion entre les universités Paris-Descartes et Diderot. L'axe de l'UPC est la santé planétaire, dont la santé humaine est un maillon essentiel, et que cette université ne peut porter sans l'AP-HP et l'Inserm. Si les relations de l'UPC avec cet organisme étaient historiquement fluides, elles l'ont moins été avec l'AP-HP : l'IHU Imagine a ainsi permis d'expérimenter un modèle de partenariat entre l'université et l'AP-HP, qui a prospéré depuis. L'expérience acquise avec Imagine a démontré la pertinence d'une gestion plus souple, tant sur le plan administratif que comptable, et a ouvert la voie à une meilleure mobilisation du mécénat, dans un contexte économique tendu. Ce succès a inspiré d'autres initiatives, notamment le regroupement d'unités mixtes de recherche sur le site de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP). Dans les évolutions à venir, l'Université Paris Cité souhaite préserver cet équilibre entre autonomie et gouvernance partagée, tout en garantissant sa visibilité institutionnelle, notamment dans la signature des publications scientifiques. **L'IHU devra être très attentif aux attentes de l'université, en termes de visibilité, mais aussi du point de vue des retombées financières.**

Enfin, bien que la santé ne fasse pas partie de ses compétences obligatoires, la Ville de Paris a tenu à s'impliquer en tant que fondatrice et membre du conseil d'administration d'Imagine, en raison de son engagement en faveur de la jeunesse et de la santé publique. Sensible aux enjeux du diagnostic des maladies rares chez les enfants, la municipalité soutient l'IHU dans ses projets : elle reconnaît **le rôle essentiel d'Imagine dans la prise en charge des populations parisiennes au sein d'un site hospitalier public accessible à tous.**

L'IHU Imagine se présente ainsi comme un véritable moteur d'innovation et de collaboration, fédérant ses partenaires autour d'objectifs communs et leur offrant, en retour, des leviers stratégiques pour renforcer leur propre action.

8/ L'IHU doit maintenant franchir un cap pour poursuivre et maîtriser sa croissance

a/ Le défi d'une gestion de ressources humaines plus importantes et diversifiées

Les défis identifiés par l'IHU sont nombreux et deviennent plus complexes au fur et à mesure de l'approfondissement de ses missions. L'Institut résume cette situation en se disant confronté à une « crise de croissance ».

L'IHU Imagine a effectivement connu une croissance rapide de ses effectifs, accompagnant une importante multiplication des programmes, ce qui a engendré des **difficultés managériales et organisationnelles non anticipées**. Ainsi, l'Institut reconnaît lui-même un « manque de régulation de l'activité collective », problème qui demande aujourd'hui une implication forte et continue de la gouvernance. Cette situation a particulièrement affecté les équipes de support, dont les besoins n'avaient pas été suffisamment pris en compte dans un contexte où la complexité des statuts des personnels a particulièrement pesé sur la gestion des personnels techniques (soutien et support). **L'ampleur du management social requis n'a pas été identifiée suffisamment tôt, ce qui a conduit à des tensions au sein des équipes.**

L'entretien avec les équipes support, bien qu'il ait été manifestement très préparé, a mis en lumière ces difficultés. Initialement peu intégrés aux processus décisionnels, ces services étaient sollicités tardivement, sous forte pression, par des équipes de recherche insuffisamment formées au management. Ce fonctionnement a conduit à des surcharges de travail dans un contexte de forte implication de la part des équipes support, qui adhèrent aux valeurs et au projet d'Imagine, **ce qui a pu entraîner un surinvestissement et des risques psychosociaux (RPS).**

Face à ces défis, des mesures correctrices ont été engagées.

Les services support sont désormais mieux associés en amont, leurs directions participent généralement aux orientations et aux décisions aux côtés des équipes de recherche et de la gouvernance de l'IHU. Une cellule d'écoute psychologique a été mise en place et un programme de formation au management pour les responsables va être lancé, qui intègre des modules sur l'éthique managériale, l'esprit d'équipe et les devoirs du manager. De plus, une première négociation sociale a eu lieu en 2024, avec notamment l'octroi de quatre jours de congés supplémentaires pour rééquilibrer la RTT entre contractuels et titulaires, sans être pour autant à l'exact équivalent car d'autres avantages sociaux existent. Un programme de stabilisation des contrats (davantage de CDI, moins de CDD) est également en discussion.

Le comité souligne la nécessité de poursuivre ces efforts pour aligner la gestion des ressources humaines avec la croissance de l'IHU et sa stratégie scientifique. Il rappelle que ce sujet n'est pas propre à Imagine : les enjeux managériaux sont souvent sous-estimés dans les IHU, qui, bien qu'ayant regroupé des structures préexistantes, ont légitimement privilégié l'efficacité scientifique, mais en n'accordant pas suffisamment d'attention au management transversal. Or, dès que l'effectif devient important, les impératifs d'écoute et de management transversal deviennent **également des conditions stratégiques** et il faut les anticiper. **Imagine bénéficie néanmoins de la part des personnels, d'un fort sentiment d'appartenance et d'adhésion aux valeurs de l'Institut, atout majeur pour accompagner les transformations. Le comité considère que, sous réserve d'une politique managériale et sociale adaptée, ce levier de mobilisation constitue une base solide pour envisager l'avenir.**

b/ Des difficultés financières ou de gestion qui doivent être anticipées

Les perspectives financières de l'IHU sont bonnes (cf. *supra*).

Mais les ambitions internationales d'Imagine, qui prévoit notamment de doubler son effort en matière de prématuration et de maturation au cours de la prochaine période, vont demander des efforts importants. Pour être et rester compétitif il faudra investir fortement dans les technologies de rupture. Et le contexte énergétique au niveau international va continuer à renchérir la couverture des coûts d'infrastructure.

Or, comme le comité l'a déjà signalé, une **dépendance excessive aux dons et au mécénat constitue un risque lié à une** sollicitation excessive des donateurs, couplée à la professionnalisation croissante des équipes de collecte de fonds en France. **Il sera donc essentiel de poursuivre la diversification des sources de financement afin de sécuriser le modèle économique de l'Institut sur le long terme.** Il y a besoin en parallèle de clarifier en interne la participation de chaque équipe au financement collectif (par la révision de l'équilibre budgétaire entre les ressources collectives et les ressources ciblées sur les équipes).

Dans un contexte de crise globale, où la capacité des membres fondateurs à contribuer aux frais de fonctionnement du bâtiment de l'IHU ou à maintenir l'effectif des laboratoires a été limitée, la Fondation a pris

en charge ces responsabilités financières, consolidant ainsi son rôle structurant et son autonomie. **Toutefois, afin de soutenir et de garantir la poursuite de ses missions dans des conditions optimales, Imagine devra poursuivre ses efforts de passage à l'échelle de ses fonctions support, de la gestion financière et de la collecte de dons, s'il veut suivre le rythme de sa croissance et répondre aux enjeux relatifs à ses locaux.**

Table des matières

Messages clés de l'évaluation.....	3
Présentation de l'établissement.....	5
1/ Caractérisation de l'IHU	5
2/ Rapport d'autoévaluation et visite de l'IHU	5
Avis développé sur l'IHU	6
1/ Une excellence reconnue en matière de recherche sur la génétique des maladies rares	6
2/ Un continuum entre recherche et clinique très performant	8
3/ Une stratégie de formation de grande qualité	10
4/ Un modèle de transfert technologique performant et dynamique, ayant cependant des marges d'amélioration	11
5/ Une quasi-autonomie financière consolidée par le succès aux appels à projets et une forte mobilisation des dons	12
6/ Une gestion RH complexe, mais jusqu'à présent maîtrisée	15
7/ Une réussite qui est notamment due à la mise en place d'une gouvernance particulièrement efficace	17
8/ L'IHU doit maintenant franchir un cap pour poursuivre et maîtriser sa croissance ...	19
Table des matières	22
Observations de la directrice de l'Institut des maladies génétiques.....	23
Organisation de l'évaluation.....	28

Observations de la directrice de l'Institut des maladies génétiques



HCERES
A l'attention de Monsieur Pierre Glaudes
Directeur du département d'évaluation des établissements
2 rue Albert Einstein
75013 Paris

Paris, le 16 mai 2025

Réf : PG/2025/83

Monsieur le Directeur, cher collègue,

Veillez trouver notre lettre de réponse au rapport provisoire d'évaluation du Haut Conseil de l'évaluation de la recherche et de l'enseignement supérieur (HCERES) sur l'Institut Hospitalo-Universitaire (IHU) « Institut des maladies génétiques » (*Imagine*).

Nous avons été particulièrement sensibles à la reconnaissance des importants efforts mis en œuvre par *Imagine* pour atteindre les objectifs scientifiques et financiers inhérents au label IHU et à la place de premier plan que nous occupons dans la jeune communauté des IHU en France.

Nous avons choisi d'organiser notre réponse à l'évaluation HCERES de notre IHU en trois parties. Dans la première, nous revenons sur la trajectoire financière d'*Imagine* et sur l'importance de pérenniser le soutien de l'État. En deuxième partie, nous présentons les actions que nous prévoyons de mettre en œuvre, sauf lorsqu'elles relèvent directement des recommandations formulées par le HCERES. Celles-ci sont traitées plus spécifiquement dans la dernière partie, dédiée à l'analyse et à la réponse aux recommandations.

1. Renouvellement du soutien financier de l'État

Les experts ont justement souligné l'évolution du soutien apporté à l'IHU *Imagine* par le Programme Investissements d'Avenir (PIA) entre les phases 2011–2019 et 2020–2025. Ils ont souligné les progrès remarquables réalisés vers une autonomie financière en 2024, rendus possibles par un fort engagement philanthropique et des résultats très solides aux appels à projets. La dotation du PIA, qui représentait 42 % de notre budget en 2015, n'en constitue plus que 5 % en 2024.

Ils ont également identifié la période 2025–2030 comme une étape critique dans le développement d'*Imagine*, portée par une dynamique de transformation et de consolidation. Dans ce contexte, le soutien de l'État reste essentiel pour assurer la mise en œuvre de notre feuille de route 2025–2030. Le financement public estimé, à hauteur de 36 millions d'euros, constitue un levier indispensable pour garantir le succès et la pérennité du projet à long terme.

Chacune des 6 annuités de 6 millions attendues sur la période doit nous permettre de couvrir (i) une partie des 6 à 7 millions d'euros de coûts d'exploitation du bâtiment et des coûts des fonctions support qui ne peuvent être financées ni par les appels à projets, ni par le mécénat, et (ii) contribuer au financement de nos outils d'accélération financiers et d'expertises dédié aux maladies génétiques, à fort potentiel de création de richesse.

L'engagement de l'État joue un rôle structurant. Il apporte une légitimité décisive à nos campagnes de mécénat — jugées indispensables par nos partenaires — et constitue un levier stratégique pour poursuivre une politique d'innovation ambitieuse. Il permet de maintenir des plateformes technologiques de pointe, ouvertes à d'autres institutions, et d'attirer des chercheurs de tout premier plan.

Le recrutement d'une nouvelle direction internationale s'inscrit dans cette dynamique : celle d'un institut aux portes de la maturité, qui anticipe le nécessaire renouvellement de plusieurs laboratoires phares dont les directeurs partiront à la retraite dans les années à venir. Pour rester dans la course à l'excellence, ces recrutements doivent s'accompagner de packages à la hauteur des standards internationaux.

C'est pourquoi le renouvellement du soutien de l'État constitue un enjeu stratégique. Il permettra à *Imagine* de franchir une nouvelle étape, de consolider son rayonnement scientifique et clinique dans le domaine des maladies génétiques, et de contribuer durablement à celui de la science et de la médecine françaises.

Imagine a montré sa capacité à construire, fédérer et innover. Le soutien sollicité aujourd'hui permettra d'amplifier cette dynamique au moment où elle peut produire ses effets les plus durables.

2. Faiblesses appelant une vigilance particulière

2.1 Des marges de progression en matière d'ERC, de valorisation et de création de start-ups

Malgré des moyens importants et une excellence reconnue dans la recherche translationnelle, l'IHU *Imagine* affiche actuellement :

- Un nombre limité de projets ERC déposés,
- Une valorisation de la propriété intellectuelle en deçà du potentiel,
- Un portefeuille encore restreint de start-up créées.

Notre taux de dépôt de projets ERC est faible par rapport à d'autres types de financements (RHUs, iDemo, autres projets européens). Cette situation reflète l'importance accordée jusqu'à présent à la recherche translationnelle au sein de nos équipes, comme en témoigne notre nombre record de projets RHU : 4 en coordination et 3 en partenariat. Consciente de la nécessité de renforcer notre ancrage en recherche fondamentale et mécanistique, la direction actuelle s'est engagée dans une évolution stratégique visant à mieux équilibrer ces deux axes. Cela se traduit notamment par des efforts ciblés de recrutement de chefs d'équipe fortement ancrés en recherche fondamentale, venant compléter de manière synergique notre excellence translationnelle. Par ailleurs, des actions correctives ont été mises en place, notamment l'identification annuelle de chercheurs à fort potentiel pour les appels ERC (Starting, Consolidator, Advanced, Synergy), ainsi que des initiatives de sensibilisation et d'accompagnement, en particulier auprès des jeunes chercheurs.

A ce jour, 19 licences ont été concédées (brevets, savoir-faire, logiciels), générant près de 12 M€ de revenus. La gestion du portefeuille des brevets est confiée à Inserm Transfert et à l'OTTPi de l'AP-HP, l'IHU n'ayant pas mandat pour la gestion des droits de propriété industrielle ni pour la négociation des licences. Nous sommes limités par un secteur Biotech à cycles longs, dépendant du développement interne des industriels et un marché restreint des maladies rares, peu attractif pour le licensing. Nous orientons nos efforts auprès de nos partenaires Inserm Transfert et OTTPi, par une veille stratégique des acteurs du marché et des opportunités d'out-licensing.

Dix start-up et une association à but non lucratif ont été créées depuis la création de l'Institut. Notre domaine des maladies (ultra-)rares est peu propice à l'investissement privé, tout comme notre positionnement centré sur la Biologie/Biotech, sans ancrage initial en MedTech ou numérique en santé. Nous avons décidé de mettre en place début 2025 un processus d'évaluation et de maturation des projets en associant des experts industriels, des CRO, des investisseurs et des experts internes afin de mieux identifier nos opportunités à potentiel de valorisation et de sécuriser leur développement.

2.2 Un pont entre la recherche et la solution thérapeutique encore à franchir

L'IHU *Imagine* est fortement impliqué dans le rapprochement entre recherche académique et développement thérapeutique, dans le domaine des maladies rares. Les travaux de nos chercheurs ont permis d'amener deux nouveaux produits de thérapie génique et seize autres molécules (petites molécules chimiques ou anticorps repositionnés dans une indication maladies rares) en phase clinique. L'Institut a contribué à établir les bases précliniques et cliniques du développement du Luspatercept et du repositionnement du Tocilizumab pour le COVID-19, molécules commercialisées par des partenaires industriels. Nos spin-offs participent aussi au développement clinique de nouvelles thérapies, comme une thérapie cellulaire, un anticorps, et deux petites molécules.

Pour renforcer ces avancées, le Département Innovation Valorisation structure davantage ses équipes et processus de maturation afin de soutenir les projets précoces et faciliter leur sortie du cadre académique. L'Institut s'efforce d'identifier les technologies et expertises nécessaires pour accélérer et sécuriser le développement de ses projets. Il prévoit également de recruter des profils experts en développement pharmaceutique. Enfin, la collaboration entre l'équipe de recherche clinique et les structures locales comme l'URC et le CIC Necker est renforcée pour faciliter le démarrage de nouveaux essais cliniques.

2.3 Des partenariats insuffisants avec les laboratoires hospitaliers

La nouvelle direction de l'Institut a identifié comme prioritaire le renforcement des interactions avec les laboratoires hospitaliers de biologie médicale, la pharmacie et le service d'anatomie et cytologie pathologiques. Des actions concrètes ont été engagées pour structurer ces partenariats sur le long terme. Les équipes hospitalières participent désormais activement à la vie scientifique de l'Institut : elles co-pilotent l'organisation des axes du programme MAGIC (Multidimensional Approaches to Genetic and Inherited Conditions), qui structure notre matrice médico-scientifique autour de quatre grandes thématiques transversales — physiopathologie des systèmes, nouvelles approches thérapeutiques, science des données et intelligence artificielle, et morphogénèse, développement et homéostasie tissulaire. Des collaborations renforcées ont également été établies avec plusieurs services : en anatomopathologie, où *Imagine* financera un ingénieur de recherche intégré au laboratoire hospitalier ; en génétique diagnostique, à travers le co-financement et le partage d'un séquenceur long-read PacBio ; en microbiologie, pour des projets communs sur l'identification de pathogènes et l'analyse du microbiote ; et en pharmacie, dans le cadre d'initiatives de

repositionnement thérapeutique. Ces efforts traduisent une volonté claire d'articuler plus étroitement expertise clinique et recherche biomédicale de pointe, et de renforcer durablement l'ancrage hospitalier d'*Imagine*.

2.4 Des publications répertoriées dans le Web of Science encore nombreuses dans les revues prédatrices (jusqu'à 12% d'entre elles en 2022), ce qui ne correspond pas à la politique rigoureuse que devrait mener, en la matière, une institution d'un haut niveau scientifique

L'Institut a récemment identifié le problème des revues prédatrices dans le cadre de sa stratégie « Open Science ». Nous proposons des actions concrètes en seconde partie de cette lettre (point 3.2).

2.5 Des risques de dépendance vis-à-vis d'un mécénat puissant

L'Institut admet un risque d'instabilité des recettes liées à la générosité du public, notamment pour le **Gala Heroes**, qui repose sur le soutien d'une personnalité et d'une équipe restreinte de mécènes. Pour limiter ce risque, il est prévu, en 2025, d'élargir ce cercle à d'autres personnalités.

En revanche, ce risque est bien moindre pour le reste de la collecte. La **Campagne Grands donateurs**, conçue pour s'inscrire dans la durée, repose sur une stratégie de renouvellement des ambassadeurs, une prospection active et une forte fidélisation.

L'Institut développe une stratégie très innovante de levées grâce aux **fonds de partage** qui permettent la rétrocession d'une partie des FEES et d'une part de la performance du fonds (deux sont inclus dans la présente feuille de route dont un est déjà amorcé et donnera ses pleins effets à partir de 2026). Une **stratégie de legs** est mise en place pour compenser d'éventuelles baisses de dons, et l'équipe développement a été renforcée en 2024 pour soutenir l'**internationalisation de la collecte**. Enfin, les **opérations de marketing direct** permettent d'élargir la base de prospects et de faire émerger de futurs grands donateurs.

Cette stratégie globale de diversification est amplifiée par les vecteurs de collecte de la générosité du public qui se traduit par effet miroir par un très fort développement des charges afférentes à la levée de fonds ; cela devant permettre de développer les catégories de donateurs (petits donateurs, middle donateurs et grands donateurs) afin, en effet, ne pas circonscrire la levée de fonds sur quelques noms.

Le label IHU et l'accompagnement financier de l'État sont des conditions essentielles à l'engagement de nos donateurs. La synergie public – privé est le gage de la bonne réalisation de notre projet.

2.6 Des risques liés à la forte croissance : une gouvernance plus complexe, une hiérarchisation plus difficile des stratégies, des défis de gestion, des risques psycho-sociaux, notamment chez les personnels d'appui surchargés

En 2024, l'Institut a mené un projet majeur centré sur les risques liés à la croissance et à la transformation, dans un contexte de développement positif, d'élaboration de la feuille de route 2030 et de changement de gouvernance. Ce projet, conduit avec un cabinet spécialisé, a permis de questionner en profondeur les pratiques, modes de fonctionnement et organisations.

Deux axes prioritaires ont été définis **(i) prévention des risques psychosociaux** : un plan d'action (PAPRIACT) a été mis en place, incluant des mesures concrètes pour améliorer la qualité de vie au travail (écoute psychologique, politique RH de reconnaissance, développement des compétences, accompagnement de carrière, etc.), et **(ii) accompagnement au changement** : un programme de formation managériale ambitieux a été déployé pour tous les personnels encadrants. Il sera reconduit chaque année pour les nouveaux managers.

Ces actions visent à soutenir la transformation de l'Institut tout en assurant le bien-être et l'engagement des équipes.

3. Recommandations principales

3.1 Poursuivre les efforts pour bâtir une stratégie de management accompagnant la stratégie de recherche et la forte croissance de l'IHU, et mettre en place un management par pilotage du risque incluant les partenaires.

En 2024, l'Institut a mis en place un programme de formation managériale destiné à tous les personnels encadrants, quel que soit leur employeur. Ce programme couvre à la fois les fondamentaux du management (animation d'équipe, conduite du changement, prévention des risques psychosociaux) et les spécificités du contexte de l'Institut (diversité, inclusion, management multiculturel, valorisation des experts). Il sera reconduit chaque année pour les nouveaux managers. Ces formations visent à renforcer le collectif managérial, essentiel pour accompagner la croissance et atteindre les objectifs de l'Institut.

3.2 Sélectionner uniquement des revues reconnues et réputées pour la qualité et la rigueur de leur examen par les pairs.

L'Institut diffusera sur son intranet une liste blanche de publications reconnues (CNU Santé et conférence des doyens), régulièrement mise à jour, ainsi que des critères pour identifier les revues prédatrices, avec pour objectifs de ne plus publier, citer ni collaborer avec ces revues. En collaboration avec l'AP-HP et l'Université, une politique commune est en cours. Outre une présentation aux nouveaux arrivants, une session dédiée à l'intégrité scientifique dans les publications sera également organisée pour sensibiliser l'ensemble des chercheurs, notamment les plus jeunes.

Par ailleurs, une politique « Open Science » est en cours de mise en place par le Comité exécutif. Elle vise à renforcer le partage des données, la mise à jour des plans de gestion des données (DMP) et le référencement des publications sur HAL, avec déjà un HALathon organisé. En 2025, une sensibilisation au choix de publications intègres sera intégrée au plan « Open Science ».

3.3 Viser un net accroissement du succès aux ERC

L'Institut *Imagine* vise à augmenter le nombre de projets ERC portés par ses chercheurs, à travers deux actions principales : **(i)** un accompagnement renforcé au montage des projets par le Grant Office, en lien avec les institutions fondatrices. Plus spécifiquement, Les chercheurs au profil compatible avec les appels ERC seront identifiés chaque année et accompagnés activement. Des présentations internes leur sont dédiées, et ceux sélectionnés pour l'oral bénéficieront de sessions d'entraînement internes et externes, en partenariat avec un cabinet spécialisé ; **(ii)** le recrutement de chercheurs, en particulier de jeunes chercheurs d'excellence, via les dispositifs des Chaires de Professeurs Juniors et des Chaires d'Excellence, avec un engagement à candidater aux ERC. Plus largement, une politique générale de renforcement de la recherche fondamentale est en cours de déploiement à l'échelle de l'Institut, avec une attention particulière portée au recrutement de scientifiques alliant une expertise forte en science fondamentale et mécanistique à une orientation marquée vers la compréhension des maladies humaines.

3.4 Continuer à veiller à ce que les retombées positives liées aux partenariats de l'IHU le soient également pour tous les partenaires

L'IHU *Imagine* veille constamment à apporter des bénéfices à ses fondateurs dans divers domaines. Parmi les actions clés, l'Institut s'assure que les membres fondateurs sont systématiquement mentionnés dans la communication institutionnelle et les publications et ajoutés comme partenaires dans les projets de financement. Les revenus de valorisation sont partagés équitablement avec eux selon une Convention dédiée à la valorisation des résultats. De plus, l'abondement Carnot est réinvesti dans des projets de l'UMR1163 ou des services affiliés.

Concernant les partenariats avec les acteurs de l'industrie pharmaceutique menant des essais cliniques au sein des centres de référence maladies rares, l'IHU pérennise le soutien apporté à l'APHP via d'une part l'implication de son équipe « pôle investigation *Imagine* », directement rattachée aux cliniciens investigateurs des CRMRs de son périmètre, et par ailleurs en soutenant financièrement des postes d'Infirmiers mobiles de recherche clinique au sein du CIC Mère Enfant. Nous mettons également à disposition du CIC-Biothérapies deux pharmaciens affaires réglementaires.

Les équipements lourds de recherche (IRM 3T et séquenceur *long read* PacBio Revio) sont systématiquement mis à la disposition des chercheurs du campus (INEM et BGR) et des cliniciens et cliniciens chercheurs (AP-HP) aux tarifs négociés pour les chercheurs *Imagine*. De plus, l'IHU contribue systématiquement à l'achat des équipements de la Structure fédérative de recherche (SFR) Necker et à leur maintenance. Enfin, la plateforme Data Science de l'Institut *Imagine* a développé un entrepôt de données de santé enrichi en intelligence artificielle "Dr. Warehouse" qui permet de fouiller dans des millions de données médicales de l'hôpital Necker – Enfants malades. Son accès est ouvert à l'ensemble des personnels médicaux de l'Institut.

3.5 Élargir le champ du mandat unique de gestion pour simplifier davantage la coordination du réseau complexe d'acteurs de l'IHU

La nouvelle convention de propriété intellectuelle 2025-2030 étend les responsabilités d'*Imagine* en matière de négociation et de signature de contrats. Elle inclut désormais de nouvelles catégories de contrats (prestations, collaborations) et l'Institut discute actuellement des contrats impliquant des données et des échantillons biologiques. L'objectif est de centraliser les négociations avec les partenaires industriels pour faciliter la contractualisation via un point d'entrée unique.

3.6 Poursuivre les efforts de passage à l'échelle des fonctions support, de gestion financière et de collecte de dons, pour suivre le rythme de la croissance de l'Institut

Les fonctions supports de l'Institut ont augmenté de 67 à 97 collaborateurs entre fin 2023 et fin 2024, soit une croissance de 25 %, qui se poursuivra en 2025. L'Institut met un accent particulier sur l'accompagnement des équipes dans leurs recrutements. Pour professionnaliser ce processus, il a renforcé l'équipe RH, acquis un système de suivi des candidats et mis en place des processus de recrutement ciblés pour attirer des talents scientifiques et supports, en utilisant des canaux adaptés et en établissant des partenariats.

3.7 S'adjoindre des compétences économiques plus larges, comme des personnes ayant exercé dans le développement en industrie pharmaceutique

L'Institut est en accord avec la recommandation du Comité HCERES concernant l'amélioration du processus de gestion des projets, notamment pour combler l'écart entre la recherche académique et les solutions thérapeutiques. L'objectif est de recruter ou d'impliquer des experts en développement industriel pour renforcer les projets, en particulier dans les domaines des petites molécules et des ARN/oligonucléotides. L'identification d'experts pour l'évaluation et le développement est en cours et sera réalisée au fur et à mesure des besoins.

L'Institut a déjà renforcé le Département DIVA avec des profils ayant une expérience industrielle, comme un responsable « Early Development » issu d'un start-up studio. L'équipe recherche clinique a également été élargie avec des profils provenant de l'industrie pharmaceutique, incluant une pharmacienne réglementaire et une directrice de recherche clinique. Enfin, l'Institut prévoit de développer une expertise spécifique aux maladies rares en collaborant avec des experts, y compris dans l'industrie pharmaceutique.

Je vous souhaite bonne réception de cette lettre et vous prie, Monsieur le Directeur, cher collègue, de croire en l'expression de mes très cordiales salutations.



Pr Bana Jabri, directrice de l'IHU *Imagine*

Imagine
Institut des maladies génétiques
24 Boulevard du Montparnasse
75015 Paris

Organisation de l'évaluation

Le comité était présidé par **Macha Woronoff**, professeure des universités praticienne hospitalière (PU-PH), pharmacie clinique, ancienne présidente de l'Université de Franche-Comté.

Ont participé à cette évaluation :

- **Matthias Barton**, professeur, cardiologie, Université de Zurich, vice-président du comité.
- **Laure de la Bretèche**, inspectrice générale des affaires sociales, vice-présidente du comité.
- **Didier Houssin**, PU-PH, chirurgie, conseiller auprès de l'OMS, ancien Directeur général de la santé, ancien président de l'AERES, vice-président du comité.
- **Sébastien Bernard**, professeur de droit public, ancien président de l'Université Pierre Mendès-France, Grenoble.
- **Frédéric Boiron**, directeur général du CHU de Lille.
- **Roland Cash**, médecin, consultant en économie de la santé.
- **Jean-Marc Coursier**, médecin, pneumologie, consultant indépendant « Perspectives, Santé, Conseil ».
- **Magali Léo**, responsable du développement et de la stratégie de MoiPatient.
- **Christine Kinnon**, professeure émérite, immunologie, University College, Londres.
- **Laurence Ris**, professeure, neurosciences, Vice-rectrice, Université de Mons.

Philippe Simoneau, conseiller scientifique, et **Antoine Bourget**, responsable administratif, représentaient le Hcéres.

L'évaluation porte sur l'état de l'établissement au moment où les expertises ont été réalisées.

Évaluation des universités et des écoles

Évaluation des unités de recherche

Évaluation des formations

Évaluation des organismes nationaux de recherche

Évaluation et accréditation internationales



19 rue Poissonnière
75002 Paris, France
+33 1 89 97 44 00

