



HAL
open science

Autoréactivité et alloréactivité : empreintes sur les réponses lymphocytaires T et B

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Autoréactivité et alloréactivité : empreintes sur les réponses lymphocytaires T et B. 2009, Université Lille 2 - Droit et santé. hceres-02033451

HAL Id: hceres-02033451

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033451v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Auto et alloréactivité : empreintes sur les réponses
lymphocytaires T et B _ EA 2686
de l'Université Lille 2



Mars 2009



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Auto et alloréactivité : empreintes sur les réponses

lymphocytaires T et B _ EA 2686

de l' Université Lille 2



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation



L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Auto et alloréactivité : empreintes sur les réponses lymphocytaires T et B

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 2686

Nom du directeur : M. Lionel PRIN

Université ou école principale :

Université Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

Date de la visite :

28 novembre 2008



Membres du comité d'experts



Président :

M. Jean-François MOREAU, CIRID, Université Bordeaux 2

Experts :

M. Jean-Louis PASQUALI, Université Louis Pasteur, Strasbourg

M. Daniel OLIVE, Université de la Méditerranée, Marseille

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD...) :

M. Jean-François MOREAU, représentant du CNU

Observateurs



Délégué scientifique de l'AERES :

M. Marc BONNEVILLE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Régis MATRAN, Université de Lille 2

Représentant(s) des organismes tutelles de l'unité :



Rapport du comité d'experts

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectifs :
 - enseignants-chercheurs : 12 dont 1 PU-PH
 - assistant hospitalo-universitaire : 1
 - chef de clinique : 1
 - post-doctorant : 1
 - doctorants : 5
 - ingénieurs : 1
 - techniciens : 4 équivalant à 2 ETP
 - secrétaire : 1
- Nombre de HDR : 11 dont 3 encadrant 5 thèses
- Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 7
- Durée moyenne des thèses : 3 ans
- Nombre de doctorants : 5 tous financés (1 bourse du Conseil Régional, 1 bourse MRT, 2 praticiens hospitaliers et 1 chef de clinique)
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 0
- Nombre de publiants : 10 sur 12

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite d'évaluation s'est très bien déroulée, l'accueil a été particulièrement chaleureux et des fiches récapitulatives de la structure de l'unité nous ont été fournies. Tout était très bien organisé et aucune critique particulière n'a été adressée sur les documents fournis (bilan et projets). Les temps de présentation décrits sur le programme ont été scrupuleusement respectés ainsi que les temps de discussion (45 minutes pour chacun des 2 thèmes). Les rencontres avec les chercheurs, doctorants et étudiants ainsi que techniciens et ingénieur ont été cordiales. Le "timing" a été respecté et les sujets ont été abordés en toute transparence. Les échanges avec les représentants des tutelles (Université de Lille 2 et CHU) se sont effectués dans la clarté et la concision.

3 • Déroulement de l'évaluation

Il s'agit d'une équipe constituée exclusivement d'hospitalo-universitaires, fortement impliquée dans une recherche translationnelle à l'interface clinico-biologique. Deux grands thèmes sont couverts. L'un concerne l'empreinte humorale de la réponse autoimmune caractéristique de la sclérose en plaque et l'autre la dynamique des populations lymphocytaires dans la reconstitution qui suit la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et le rejet en transplantation rénale. Le seul chercheur appartenant à la structure est décédé au cours du dernier quadriennal. Les buts fixés lors du dernier quadriennal ont été atteints avec la publication de 20 papiers dans des revues internationales à comité de lecture. On note 6 papiers avec un impact facteur supérieur à 5 dont 1 supérieur à 20. Cependant, au sein de cette liste 8 papiers portent sur des sujets qui ne sont pas dans les objectifs de l'unité. L'unité est financée pour moitié par la dotation récurrente de l'université, l'autre moitié provenant de partenariat avec l'industrie privée ou de subventions de recherche obtenues auprès d'associations. Il faut y ajouter des conventions spécifiques avec l'ANR, 4 PHRC dont 3 nationaux mais dont 2 seulement portent sur les sujets présentés dans le projet de renouvellement. Les quatre dernières années ont été l'occasion d'investir dans l'outil de travail car de nouveaux locaux aux normes



d'hygiène et de sécurité sont maintenant disponibles ainsi qu'une plateforme de protéomique. Ce point montre l'implication des tutelles et le dynamisme de l'équipe à drainer activement des moyens financiers sur ses thèmes.

Le projet proposé s'inscrit dans les perspectives ouvertes par les résultats déjà acquis dans l'étude et la caractérisation moléculaire de l'empreinte du répertoire humoral autoréactif dans un contexte neuroinflammatoire et sur la dynamique des sous-populations lymphocytaires T mémoires et naïves dans le contexte de l'allogreffe de CSH et la dysfonction chronique d'allogreffe rénale. Il cherche aussi à faire converger ces deux thèmes sur l'étude de la dynamique des lymphocytes B et du répertoire auto-réactif. Le cadre de la recherche clinique qui est le point fort de l'unité, est conservé.

L'EA 2686 s'inscrit intégralement dans l'immunologie qui fait partie d'un des 4 axes forts soutenus par l'Université de Lille 2 en biologie. Les objectifs sont majoritairement descriptifs avec une place moindre accordée à la compréhension des mécanismes cellulaires ou moléculaires qui sous-tendent les pathologies modèles bien que des modèles murins soient étudiés. La part translationnelle de cette recherche déjà bien engagée, se renforcera à travers le partenariat avec InoBiochips (start-up) et Biogen. Un brevet est en cours d'évaluation par l'organe de valorisation de Lille 2. Ce partenariat actif et productif avec l'industrie privée doit déboucher sur le développement à terme de tests diagnostiques (Inobiochips) et l'utilisation en thérapeutique de nouvelles molécules dans les pathologies neuroinflammatoires (Biogen), ce qui va de pair avec les préoccupations cliniques dominantes de l'unité. Cette équipe a par ailleurs un impact majeur sur la formation d'acteurs hospitaliers à la recherche et par la recherche (PH, AHU, CCA). Nous voudrions insister sur le fait que cette équipe représente un point d'ancrage quasi unique sur le site de cliniciens très performants dans leurs domaines (neurologie, greffe de CSF et transplantation rénale) et en immunologie (laboratoire central d'immunologie du CHU). Un effort particulièrement important est aussi mis avec succès, sur la formation universitaire soit par la participation des membres de l'unité aux dispositifs de formation institutionnels (l'ancien Directeur de l'unité est d'ailleurs le directeur de l'école doctorale), soit par le nombre d'étudiants formés (7 thèses sur 4 ans) dont le nombre élevé témoigne d'une attractivité forte de l'équipe, ce qui nous a été confirmé de vive voix lors des entretiens avec les doctorants par exemple.

L'équipe est bien positionnée à l'échelon local et national, notamment sur l'interface clinico/biologique (PHRC, subventions de recherche, équipements), mais présente une visibilité moindre à l'échelon européen car l'EA ne s'inscrit dans aucun projet européen labellisé, bien que le réseau collaboratif de l'unité soit étendu, y compris avec d'autres pays européens (Belgique, Italie et USA).

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Le premier thème a pour but d'analyser l'empreinte qu'imposent les réponses auto-immunes notamment dirigées contre le système nerveux central sur le répertoire B. Cette empreinte est analysée en comparant des situations cliniques et des modèles animaux d'encéphalites auto-immunes. L'analyse repose sur des techniques d'immunoprotéomiques bien maîtrisées faites sur le tissu nerveux central ou des lignées cellulaires transformées. Les résultats permettent d'identifier un ensemble de cibles moléculaires dont la caractérisation révèle leur nature primitivement glycosidique. Ce point sera l'un des objectifs du projet en collaboration avec l'UMR-CNRS 8576. Outre la valeur diagnostique potentielle de cette approche, l'étude de syndromes cliniques isolés a permis d'en apprécier la valeur pronostique, puisqu'elle permet de prévoir l'évolution de ces patients vers une sclérose en plaque bona fide sur un horizon à deux ans. Ce thème est développé par 2 hospitalo-universitaires et un ingénieur. Il a permis la publication de 6 papiers. Ce projet doit déboucher sur des applications cliniques susceptibles de modifier la prise en charge de ces patients. Il est structuré et dispose de financements solides. Le projet reste sur le versant descriptif bien que la comparaison de 4 modèles animaux puissent permettre d'entrevoir les mécanismes à l'œuvre dans ce type d'affection. Ces modèles animaux sont exploités en vue de tester de nouvelles molécules thérapeutiques en collaboration avec l'industrie pharmaceutique et l'UMR-CNRS 816 de Lille.

Le second thème est développé par 4 hospitalo-universitaires relevant des services d'Immunologie biologique, d'Hématologie clinique, de Transplantation rénale. Il est centré sur l'évolution des sous-populations lymphocytaires T mémoires et naïves dans le contexte de la greffe de CSH allogéniques. Ces travaux importants pour leurs retombées cliniques, ont mis en lumière l'intérêt de l'évaluation pronostique de la



richesse du greffon de CSH en cellules T CD4+CCR7+ (lymphocytes T naïfs et mémoires) sur la survenue de GVH. Ils débouchent sur la possibilité de "standardiser" la quantité de CD4+CCR7+ dans les greffons pour ne pas induire de GVH tout en maintenant l'effet GvL qui conditionne les rechutes leucémiques et qui avec 2 ans de recul, ne semble pas être compromis. D'autre part, la reconstitution immunitaire des patients post-greffe se caractérise par l'expansion de lymphocytes T CD8 de phénotype T_{EMRA} qui est associée à l'émergence de cet effet anti-leucémique. En conséquence, la rareté de ces cellules dans les premiers mois permet de prédire les rechutes leucémiques. Une étude de la cinétique de deux cytokines homéostatiques et de l'expression de leurs récepteurs est entreprise. Au total, cette partie est solide et génératrice de retombées potentielles dans la prise en charge des patients devant subir une greffe de CSH. Elle ne fait cependant que peu appel à des questions mécanistiques. Dans le domaine de la transplantation rénale, le groupe cherche à comprendre l'implication de la réponse auto-immune dans la dysfonction chronique d'allogreffe, autrement appelé rejet chronique et actuellement pourvoyeur principal du retour des sujets transplantés en hémodialyse. Ce second aspect bien qu'utilisant les acquis des immunoempreintes dans les maladies neuroinflammatoires est plus embryonnaire. Il est cependant original bien que descriptif. Les trois publications directement concernées par ces sujets sont d'un bon niveau. Une dispersion des thèmes est cependant notée.

5 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

Les différentes catégories de membres de l'unité considèrent à l'unanimité que cette structure est bien menée par l'équipe directrice et tous adhèrent à la politique menée. Les ressources sont suffisantes et les nouveaux locaux disponibles en début d'année 2009 vont permettre un travail dans le respect des règles d'hygiène et de sécurité. Il existe une réunion de travail hebdomadaire incluant tous les membres de l'unité. Les règles d'hygiène et de sécurité sont respectées et tous les efforts de formation dans ce sens entrepris. Les seniors sont disponibles et les doctorants bien encadrés. Outre l'orientation très descriptive des recherches, la dispersion des thèmes comparée au nombre d'investigateurs reste un facteur à améliorer.

— En termes de ressources humaines :

Comme cela a déjà été noté, l'EA ne comprend aucun chercheur et la politique de renforcement de ce point n'a pas été bien développée et mise en valeur. On peut cependant noter qu'un ancien thésard est à Philadelphie pour un stage post-doctoral.

— En termes de communication :

Les efforts dans ce sens là semblent porter leurs fruits dans la mesure où la part du financement public est minoritaire, il y a une forte implication des membres de l'équipe dans la formation à la recherche et par la recherche.

6 • Conclusions

— Points forts :

- Interface importante, structurante et très productive avec la clinique neurologique, hématologique et en transplantation rénale
- Forte implication dans la formation
- Interactions productives et en développement avec l'industrie privée
- Soutien local important tant de l'Université de Lille 2 que du CHU à travers le financement de 3 techniciens à 50% de leur temps et des financements pour les développements de plateaux techniques de recherche



— Points à améliorer :

- L'équipe est consciente que la transversalité entre les deux thèmes devrait être plus importante ce qui est partiellement corrigé dans le projet
- L'absence de chercheurs : la structure de l'activité des membres cantonne l'EA à un abord plutôt descriptif des thèmes
- Les thématiques abordées sont trop nombreuses et dispersées
- L'équipe reste de taille trop réduite et non suffisamment intégrée dans la communauté immunologique lilloise

— Recommandations :

- Il serait souhaitable de réduire le nombre de sujets abordés et de renforcer la cohérence thématique globale
- Un abord plus mécanistique permettrait de renforcer la compétitivité nationale et internationale du projet
- L'équipe doit sortir de son isolement. A ce titre, l'Université de Lille 2 comprend d'autres composantes travaillant dans le domaine de l'immunologie et les membres de cette équipe, sans changer leurs orientations et leurs compétences, pourraient bénéficier d'une synergie très importante liée à un rapprochement avec des équipes travaillant sur des problématiques plus fondamentales et d'amont.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	A+	B



Lille, le mardi 31 mars 2009

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de
recherche.
Agence d'Évaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur (AERES)
20, rue Vivienne
75002 PARIS

N/Réf. : CS/PMR/SD/09/03/16
V/Réf. : EVAL-0593560Z-S2100012131

**Objet : Observations sur le Rapport d'évaluation de l'Unité de recherche : Auto et
alloréactivité : empreintes sur les réponses lymphocytaires T et B dirigée par le Professeur
Lionel PRIN**

Monsieur le Directeur,

Je m'associe aux remerciements formulés par l'ensemble de la direction du
Laboratoire pour la qualité du rapport fourni à la suite de l'expertise de cette unité de
recherche.

Au titre de l'établissement, le Vice-Président du CS et moi-même n'avons aucune
remarque particulière à formuler en complément de celles exprimées par le directeur dont
vous trouverez copie ci-jointe.

Veuillez agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes meilleures salutations.

Pr. Christian SERGHERAERT

FACULTE DE MEDECINE – POLE RECHERCHE
EA 2686 « DEREGULATION DE L'HOMÉOSTASIE LYMPHOCYTAIRE »

Place de Verdun
59045 LILLE Cedex

☎ 03.20.62.34.10 ou 03.20.62.68.61 – Fax 03.20.62.68.93

✉ Secrétariat : laurence.fofana@univ-lille2.fr



CENTRE HOSPITALIER REGIONAL
UNIVERSITAIRE DE LILLE

Lille, le 26 Mars 2008

*Objet : Réponse au rapport du Comité d'Expert AERES
EA 2686 « Auto et Alloréactivité :
Empreintes sur les réponses lymphocytaires T et B*

Monsieur le Président,

Le rapport d'évaluation du Comité d'Experts, transmis par l'AERES, nous paraît présenter avec justesse la situation de notre équipe. Nous notons avec satisfaction la reconnaissance de notre investissement dans la recherche translationnelle. Nous comprenons aussi le souhait d'une prise en compte plus marquée d'approches fondamentales pour accroître notre compétitivité nationale et internationale. A ce titre, un complément d'informations en réponse aux éléments critiques du rapport mérite d'être apporté :

1. Suite à la visite du comité d'experts, l'équipe a décidé de restreindre le nombre de sujets abordés. Il apparaît toutefois nécessaire de rappeler les conditions de mise en œuvre de nos projets.

La mise à disposition de plates-formes méthodologiques (immuno-protéomique, immunologie cellulaire) a suscité légitimement l'intérêt de nos partenaires cliniciens. Dans un premier temps, l'utilisation large de ces approches, que nous étions les seuls à pouvoir offrir sur le site hospitalo-universitaire, a permis de les valoriser et même de les valider avec la caractérisation de nouveaux biomarqueurs sériques et phénotypiques cellulaires. Nous l'avons vu, cette démarche translationnelle a été appréciée par nos évaluateurs. Elle a nécessité un important investissement pour notre structure qui peut en tirer maintenant certains profits.

A l'avenir, nous focaliserons nos analyses surtout sur des approches physiopathologiques et sur des projets convergents qui intéressent les deux thèmes de l'équipe (liens entre l'auto et l'alloréactivité dans le contexte des greffes de cellules souches hématopoïétiques ou du rejet de greffes rénales). En raison de la programmation horaire de la journée, ce souci de transversalité n'a été évoqué que succinctement à la fin de notre présentation devant le comité d'experts. A l'avenir, nous limiterons également notre participation à d'autres projets d'intérêt pour nos plates-formes en contribuant uniquement à une formation conventionnée du personnel d'autres équipes. Des conventions sont déjà en cours avec l'équipe de Luc Buée par l'intermédiaire de Nicolas Sergeant. Notre démarche s'apparente à celle qu'a engagée Philippe CHAFEY à l'Hôpital COCHIN (plateau de protéomique Paris V). Enfin, certaines données validées dans le secteur recherche du laboratoire seront relayées, à terme, dans les secteurs de biologie hospitalière avec l'aide du Docteur Sylvain DUBUCQUOI. Les structures de développement propres à notre université (guichet unique BIOVALO, par exemple) permettront la création de biopuces qui seront exploitées au pôle immunologie du Centre de Biologie Pathologie pour le diagnostic et le suivi de patients hospitalisés.

2. Un abord plus mécanistique permettant de renforcer la compétitivité nationale et internationale du projet est souhaité.

Cette démarche est en cours, comme l'ont constaté nos évaluateurs qui ont apprécié la mise en place de divers modèles expérimentaux (sensibles ou résistants au développement d'une encéphalomyélite auto-immune expérimentale). L'utilisation d'agents immuno-modulateurs ou d'agents pharmacologiques (récepteurs sigma) permet aujourd'hui de mieux objectiver certains liens entre les modifications du répertoire B autoréactif et la survenue d'événements soit pathogène, soit régulateur, soit même réparateur. Dans les maladies auto-immunes à composante neurologique, une analyse séquentielle (modèles expérimentaux et cliniques) indique des modifications de distribution des sous-populations lymphocytaires B dans des sites critiques au cours de l'évolution de la maladie. Une fonction régulatrice a été mise en évidence pour certaines d'entre elles. S'agissant du second thème (alloréactivité), la priorité est dorénavant donnée à l'évaluation de la contribution respective des sous-populations de lymphocytes TCD4 naïfs et mémoires (CCR7^{pos} versus CCR7^{neg}) dans les réponses allogéniques vis-à-vis des antigènes H mineurs : caractérisation des spécificités (immunité hétérologue ?), immunodominance, analyse fonctionnelle. Une approche par pulse allopeptidique des cellules dendritiques autologues sera développée. Comme nous l'avons évoqué précédemment l'interface des deux thèmes allo et autoréactivité sera ciblée sur l'analyse des profils d'autoréactivité de la GVH chronique et du rejet chronique de rein.

Nous n'avons pas souhaité exposer trop longuement ces approches plus physiopathologiques car nous ne disposons pas aujourd'hui des ressources humaines nécessaires pour leur plein accomplissement. Dans cette perspective, notre équipe, surtout composée d'hospitalo-universitaires souhaite pouvoir bénéficier, à l'avenir, du recrutement d'un chercheur temps plein.

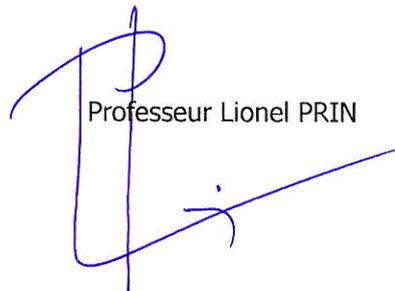
3. La notion d'isolement est aussi évoquée

Nous avons pleinement conscience de cette situation que nous regrettons. Nous l'avons d'ailleurs évoquée lors de la visite du Comité d'experts. Nous avons déjà engagé différentes démarches pour y remédier, soit au sein de l'IMPRT (axe inflammation coordonné par Pierre DESREUMAUX, axe Neurosciences coordonné par Luc BUEE) soit au sein du site de l'Institut Pasteur (Equipe de François TROTTEIN et d'Anne TSICOPOULOS).

Certains de ces contacts ont été fructueux. Une collaboration engagée avec Christelle FAVEEUW (équipe de François TROTTEIN, IPL) a permis la caractérisation de cellules B régulatrices dans des modèles expérimentaux (thèse de Catalina Lee Chang, présentation de ces travaux dans un récent congrès international). Le partage de nos outils méthodologiques mais surtout des préoccupations communes ayant trait à l'analyse du processus de maintien d'homéostasie immune peut encourager les liens et être très fécond.

En tout état de cause, nous disposons de trop peu de temps pour apporter des solutions à une situation présente qui est la trace d'une longue histoire locale. De nouvelles démarches seront menées dorénavant pour répondre à cette exigence que nous jugeons tout à fait recevable. Enfin, pour accroître notre visibilité européenne, nous nous sommes récemment investis dans un projet transfrontalier INTER-REG IV en collaboration avec le Professeur Michel GOLDMANN. Je suis le responsable scientifique de ce projet qui bénéficie du soutien de notre région (ARCir : actions de recherches concertées au titre de l'initiative régionale).

En espérant que ces réponses apporteront les éclaircissements nécessaires, je vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes sentiments respectueux et dévoués.


Professeur Lionel PRIN