



HAL
open science

Biothérapies du diabète

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Biothérapies du diabète. 2009, Université Lille 2 - Droit et santé. hceres-02033460

HAL Id: hceres-02033460

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033460v1>

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 :

Biothérapies du Diabète

de l'Université de Lille 2



décembre 2008



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation
Unité de recherche
Biothérapies du Diabète
de l'Université de Lille 2



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

décembre 2008



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Biothérapies du Diabète

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : 859

Nom du directeur : M. François PATTOU

Université ou école principale :

Université de Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

16 décembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Remy BURCELIN, Université Toulouse 3

Experts :

M. Benoît BARROU, Université Paris 6

M. Bart KEYMEULEN, Université Libre de Bruxelles

M. Christophe MAGNAN, Université Paris 7

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

M. Jean-Louis GUEANT, représentant des CSS de l'INSERM

M. Pierre LEHN, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pascal FERRE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Régis MATRAN, Université de Lille 2

Représentant des organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN, INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'Unité

L'unité comprend un total de 20 membres dont :

- 4 enseignants-chercheurs ;
- 3 chercheurs (CHRU) ;
- 2 ingénieurs ;
- 1 gestionnaire ;
- 6 techniciens ;
- 2 doctorants financés ;
- 2 post-doctorants.

Trois thèses et une HDR ont été soutenues lors du dernier quadriennal.

Les 4 enseignants-chercheurs de l'unité ont leur HDR et sont tous publiants : 4 sur 4

2 • Déroulement de l'évaluation

L'ensemble des documents permettant l'évaluation a été fourni aux experts. Les présentations et les temps de parole ont permis de consacrer une large part à la discussion. A la suite des présentations scientifiques, le comité a reçu les ITA/IATOS, puis les étudiants et post-doctorants du département. Une discussion à huis-clos du comité a permis de finaliser les appréciations concernant cette unité et de préparer les grandes lignes du rapport. Le programme de la visite est indiqué ci-dessous:

10h00-10h30	Réunion à huis-clos du comité de visite
10h30-11h00	Présentation générale et bilan
11h00-11h15	Discussion
11h15-12h00	Projets
	1. Greffe d'ilots
	2. Production de cellules pancréatiques
	3. Chirurgie métabolique
12h00-12h45	Discussion générale
12h45-13h15	Réunion du Comité de visite / tutelles
13h15-14h00	Repas
14h00-14h30	Visite du laboratoire
14h30 15h00	Rencontre avec les étudiants, doctorants et post-doctorants puis avec les ITA
15h00 16h30	Délibération à huis-clos du comité de visite
16h30	Fin de la visite.



3 • Analyse globale de l'Unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen.

L'unité, dirigée par un chirurgien avait pour objectif principal de développer une structure capable d'isoler et de greffer des îlots de Langerhans humains chez des patients diabétiques de type 1. Cette équipe a mis en place un réseau capable de recruter les pancréas tout au long de l'année 24 heures/24. Les outils et procédures nécessaires à l'isolement des îlots suffisamment purifiés, au contrôle de leur qualité, aux greffes chez l'homme, au suivi des patients pendant 5 ans, ont été réalisés de manière très performante. Une masse critique de personnel a été recrutée et formée afin d'assurer ces fonctions. Des programmes cliniques ont été menés à bien et de nouveaux sont proposés. Un programme de suivi médico-social est mis en place et permettra l'identification des événements sociaux concernant les patients après la greffe. Cette équipe a donc rempli son activité translationnelle et les objectifs qu'elle s'était fixés.

Cette activité a un fort potentiel de valorisation qui a été développé. De nombreux brevets sur les méthodes de purification et de survie des îlots ont été déposés. Une relation étroite par un partenariat de recherche et développement a été réalisée entre une entreprise de biotechnologie et cette unité.

Cette unité a acquis une renommée internationale en ce qui concerne l'isolement d'îlots humains. De ce fait elle collabore avec de nombreuses autres équipes et contribue à leur développement en leur permettant en particulier d'acquérir un matériel tout à fait unique. Cette équipe est également impliquée dans de nombreux réseaux européens et internationaux relatifs à l'utilisation des îlots humains.

Lors du dernier quadriennal, l'unité a publié 32 articles dont 19 en tant que premier ou dernier auteur et 17 dans des journaux avec un facteur d'impact supérieur à 5 (Nat. genetics, Proc. Natl. Acad. Sci., Lancet, Diabetes, Diabetologia, Gastroenterology, Am. J. Transplant., J. Clin. Endocr. Met., Endocrinology). L'unité a bénéficié ou bénéficie de 3 ANR, de deux contrats européens, de PHRC... L'activité scientifique est donc jugée satisfaisante dans le cadre de la mission initiale et devrait encore s'intensifier avec des articles scientifiques de qualité grâce au développement de recherches plus fondamentales.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Un des programmes de recherches concerne des procédés chirurgicaux innovants pour la mise au point de la chirurgie bariatrique chez le « minipig ». La mise en place de ce modèle sera certainement un point très important permettant d'étudier le rôle de l'intestin dans la physiologie des îlots de Langerhans, un thème actuellement en plein développement dans le cadre de la physiopathologie du diabète de type 2.

Le programme de recherche qui consiste en la mise en place de procédés nécessaires à l'isolement de cellules B pancréatiques a été développé et est actuellement externalisé auprès de plusieurs équipes dans le cadre de réseaux. Cette activité aura certainement des implications importantes dans le développement des greffes de cellules B chez l'homme.

Le programme de recherche relatif à l'étude des effets de l'Antithrombine III sur la protection des îlots greffés représente un axe de recherche intéressant qui doit être développé. Dans ce cadre il est considéré par le comité que les efforts et la masse critique de personnel devraient être augmentés afin de générer des connaissances supplémentaires concernant les mécanismes cellulaires impliqués dans la protection des îlots avant la greffe et à l'amélioration de leur survie.

Le dernier programme de recherche est relatif à l'étude des conditions de transdifférenciation des cellules exocrines en cellules endocrines B. Ce modèle devrait permettre de greffer de manière autologue des cellules B néosynthétisées. Cependant, la faisabilité de ce type de développement n'est pas apparue en totale cohérence avec les effectifs et le savoir-faire nécessaires à la réalisation de ce programme. Des biologistes cellulaires expérimentés sont certainement un pré-requis. Une masse critique beaucoup plus importante devrait être mise en place et ceci n'apparaît pas parfaitement en adéquation avec les capacités du laboratoire.

L'unité a donc démontré une grande vitalité ayant permis le développement de son activité translationnelle de manière très satisfaisante. Des programmes de valorisation et de recherche sont en cours. Les programmes capables de générer des connaissances scientifiques fondamentales devraient être maintenant privilégiés.



5 • Analyse de la vie de l'unité

Le directeur d'unité gère avec succès une organisation complexe qui comprend des relations étroites entre l'université et le service hospitalier. L'unité est essentiellement organisée autour de chirurgiens et personnels techniques nécessaires aux greffes d'îlots et une masse critique importante a été mise en place concernant cette activité. La masse critique est beaucoup plus modeste concernant l'activité de recherche fondamentale. Le recrutement de chercheurs fondamentaux est en cours.

L'activité hospitalière entraîne l'existence de contrats à durée parfois très courte et ceci devrait être limité dans la mesure du possible.

6 • Conclusions

- Points forts :

Le directeur a mis en place une structure validée, structurée, et parfaitement opérationnelle concernant l'isolement et la greffe des îlots de Langerhans, ce qui représente un effort considérable d'organisation et de savoir-faire.

Le groupe est reconnu au niveau national et européen dans ce domaine.

Il existe une activité translationnelle forte de l'innovation vers des partenariats avec le privé.

Le développement de modèles chirurgicaux innovants est une véritable avancée technologique pour l'étude de certains aspects du diabète de type 2.

- Points à améliorer :

La masse critique concernant la recherche fondamentale est faible par rapport aux objectifs.

Le nombre de programmes fondamentaux est de ce fait trop élevé par rapport aux possibilités.

L'unité bénéficie des retombées scientifiques obtenues grâce à des collaborations basées sur la fourniture des îlots mais sans véritable initiation par elle-même de programmes de recherche collaboratifs.

- Recommandations :

Le comité recommande que l'unité puisse bénéficier de postes hospitaliers afin de stabiliser l'activité de production d'îlots. Ceci devrait permettre de dégager une masse critique d'ITA qui servira à développer les aspects de recherche fondamentale nécessaires à l'étude des mécanismes relatifs à la survie des îlots avant la greffe.

Il est également recommandé de dégager des axes de recherches bjectifs entre les autres laboratoires de recherche présents, par exemple au sein du partenariat EGIDE.

La prise de position en tant que « leader » de programmes (utilisant les îlots) pour le développement de travaux plus mécanistiques, coordonnés directement par l'unité est fortement conseillée.

La thématique "différenciation" ne peut se continuer que si elle est renforcée en termes de masse critique en biologie cellulaire.



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



Lille, le lundi 30 mars 2009

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

N/Réf. : CS/PMR/SD/09/03/14
V/Réf. : EVAL-0593560Z-S2100012126

Objet : Observations sur le Rapport d'évaluation de l'Unité de recherche : Biothérapies du diabète dirigée par le Professeur François PATTOU

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.

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

Pr. Christian SERGHERAERT

U 859 - Biothérapies du diabète (INSERM / Université de Lille 2 / CHRU de Lille)

Lille le 30 mars 2009

Réponse aux experts de l'AERES

J'ai pris connaissance avec beaucoup d'intérêt du rapport établi par les experts de l'AERES à la suite de leur visite d'évaluation de notre équipe U859 « Biothérapies du diabète ». Ce rapport a été diffusé auprès de l'ensemble des chercheurs et membres statutaires de l'équipe. Il a fait ensuite l'objet d'une discussion approfondie au cours d'un conseil d'unité qui me permet d'apporter les réponses suivantes aux questions soulevées dans le rapport.

Nous partageons d'abord très largement l'**analyse globale** des experts concernant l'activité et l'organisation de notre unité. Deux points méritent cependant à notre avis d'être nuancés. La phrase « L'unité est essentiellement organisée autour de chirurgiens et de personnel technique » nous est apparue réductrice car elle ne reflète pas le caractère largement multidisciplinaire qui fait toute l'originalité de notre équipe de recherche translationnelle et a largement contribué à son succès. De même, la phrase « l'unité bénéficie des retombées scientifiques obtenues grâce à des collaborations basées sur la fourniture des îlots » ne prend pas en compte l'évolution récente de notre équipe. Nous avons certes toujours eu à cœur de mettre à disposition d'équipes fondamentales de haut niveau le précieux matériel humain généré par notre activité clinique. Cependant, grâce à la diversité et la qualité des outils progressivement développés pour l'évaluation des îlots (purification des cellules bêta, modèle d'étude de la lipotoxicité, transfection des îlots) un nombre croissant de collaborations ne sont plus aujourd'hui fondées sur la fourniture de cellules humaines mais sur leur évaluation par notre équipe, comme le reflètent plusieurs publications (Lalloyer *Diabetes* 2006, Dubois *Endocrinology* 2007, Vandewalle *BBRC* 2008, Costes *Diabetes* 2009) et contrats de recherche récents (Zn T8 / SERVIER, IT-DIAB / OSEO-A21).

Nous avons été sensibles aux **points forts** de notre équipe soulignés par les experts. Nous veillerons à accroître encore la structuration et le savoir faire en terme d'isolement et d'évaluation des cellules pancréatiques humaines, l'implication et la reconnaissance internationales de notre équipe, ainsi que nos activités translationnelles vers les partenaires industriels. Nous avons également noté l'avis très favorable des experts au sujet du nouvel axe de recherche sur la chirurgie métabolique du diabète de type 2, qui consistait la principale inflexion stratégique de notre projet pour le prochain contrat quadriennal. Plusieurs demandes de financement ont déjà été déposées afin en particulier de recruter un post-doctorant dédié à ce projet.

Nous tiendrons enfin le plus grand compte des remarques des experts concernant les **points à améliorer** et de leurs **recommandations**.

1. Augmentation de la masse critique dédiée à la recherche fondamentale et coordination par l'unité de travaux plus mécanistiques.

Cette remarque correspond à une préoccupation récurrente de notre équipe depuis plusieurs années. Le recrutement déjà prévu de Bruno LEFEBVRE comme MCU lui permettra de développer dès l'année prochaine un projet recherche mécanistique sur le rôle des « Fibroblast Growth Factors » dans la fonction et la survie des cellules bêta, et d'en assurer la coordination au sein de l'U859. Dès que possible, nous souhaitons également accueillir un nouveau chercheur statutaire afin de faire émerger au sein de l'institut EGID, une équipe dédiée à la physiopathologie des cellules bêta humaines. L'assurance de disposer de l'ensemble des tissus humains et outils développés par l'U859 et la qualité de l'environnement scientifique et technologique d'EGID semblent susceptibles d'attirer à Lille un jeune chercheur de haut niveau.

2. Gestion des ressources humaines

Plusieurs financements de plus longue durée (3 à 5 ans) récemment obtenus (OSEO-IT DIAB ; CPER – ACLOTYN) ou en demande (FP7, ANR, PHRC) nous permettent d'envisager d'allonger la durée des contrats proposés à nos collaborateurs. Nos démarches auprès du CHRU devraient permettre de recruter avant la fin de l'année 2009 deux ITA dédiées à la plate-forme de Biothérapies, libérant ainsi une partie des forces de notre équipe aujourd'hui largement impliquée dans ces tâches collectives. Par ailleurs, le recrutement prochain comme ingénieur d'étude au sein de cette plate-forme de Bruno LUKOWIAK par l'Université permettra également de rediriger le financement correspondant à sa rémunération actuelle sur nos activités de recherche. Nous poursuivons par ailleurs nos efforts pour faire évoluer les CDD de trois membres de notre équipe technique vers un recrutement statutaire au cours des 4 prochaines années.

3. Développement d'axes de recherches bijectifs, en particulier au sein du partenariat EGID.

Les collaborations avec les autres équipes de l'institut EGID offrent en effet d'importantes perspectives de projets collaboratifs ambitieux. Une première demande coordonnée par notre équipe a été déposée en mars 2009 auprès de l'ANR, en collaboration avec l'UMR 8090 et un partenaire allemand (K Maedler) pour étudier les interactions entre le génotype TCFL2 et la fonction et la survie des cellules bêta humaines à la fois au niveau expérimental et dans nos cohortes de patients suivis après chirurgie bariatrique. La prochaine installation au sein d'EGID d'une plate-forme de Phenotypage et les collaborations déjà effectives avec l'U545 offre des perspectives réalistes à court terme de projets communs avec cette équipe.

4. Redéfinition de la thématique "différenciation".

Bien conscients des limites de notre équipe pour étudier les aspects fondamentaux de la transdifférenciation du tissu exocrine, dans un contexte international hautement compétitif, nous limiterons nos travaux dans ce domaine à la confirmation chez l'homme des avancées décrites dans d'autres modèles expérimentaux cellulaires ou animaux. Si la possibilité de produire des cellules sécrétrices d'insuline à partir du tissu exocrine humain se confirme, la grande disponibilité de ces tissus issus des mêmes donneurs que les îlots et dont la greffe chez l'homme ne soulèverait pas d'obstacles réglementaire majeur, couplée à notre importante expérience clinique en thérapie cellulaire, nous placera en effet dans une situation privilégiée pour envisager l'application chez l'homme de cette approche.

Francois Pattou
Directeur
U-859 – Biothérapies du diabète.

