



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

Section des Unités de recherche

## Rapport de l'AERES sur la structure fédérative :

Institut Européen de Génomique du Diabète

EGID

sous tutelle des  
établissements et organismes :

Université Lille 2 – Droit et Santé

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM





## Fédération

Nom de la fédération : Institut Européen de Génomique du Diabète

Acronyme de la fédération : EGID

Label demandé : SFR

N° actuel :

Nom du directeur  
(2013-2014) :

Nom du porteur de projet  
(2015-2019) : M. Philippe FROGUEL

## Membres du comité d'experts

Président : M. Laurent LAGROST, Centre de Recherche INSERM UMR866,  
Université de Bourgogne

Experts : M. Florent SOUBRIER, Université Pierre et Marie Curie, Paris  
M. Hubert VIDAL, Université de Lyon 1

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jean ROSEBAUM



## 1 • Introduction

### Déroulement de l'évaluation

Pas de visite sur site.

### Historique de la structure, localisation géographique des chercheurs et description synthétique de son domaine d'activité

Il s'agit d'une première demande de labellisation « Structure Fédérative de Recherche » pour l'institut Européen de Génomique du Diabète (*European Genomic Institute for Diabetes - EGID*). Le projet EGID est né du rapprochement de 3 laboratoires fondateurs : UMR 8199-Génomique et maladies métaboliques (CNRS, Université Lille 2, Institut Pasteur de Lille), UMR 1011-Récepteurs nucléaires, Maladies cardiovasculaires et Diabète (Inserm, Université Lille 2, Institut Pasteur de Lille) et UMR 859-Biothérapies du Diabète (Inserm, Université Lille 2, CHRU de Lille). Le projet de fédération, porté par l'Université Lille 2, le CNRS, l'Inserm et l'Institut Pasteur de Lille a d'ores et déjà reçu le soutien de l'État et des collectivités territoriales, notamment à travers le Programme Investissement d'Avenir (EquipEx et LabEX), le Contrat de Projet État-Région et le Plan Campus Grand Lille.

Au total, les équipes impliquées dans la structure fédérative disposent de 7 000 m<sup>2</sup> de locaux, répartis sur différents sites (Institut Pasteur, Faculté de Médecine-Lille 2 et CHRU). Des locaux spécifiquement dédiés à la structure fédérative EGID sont en cours de rénovation ou en construction sur le campus universitaire Lille 2. Des personnels des UMR 8199, 859 U1011 sont d'ores et déjà installés dans des locaux dédiés à la Faculté de Médecine.

Le domaine d'activité concerne le diabète de type 2 qui constitue un problème de santé publique majeur. La structure fédérative propose de combiner des approches fondamentales et cliniques avec pour objectif principal le développement de traitements innovants qui visent non seulement à réduire la glycémie, mais également à protéger des complications vasculaires associées au diabète de type 2. Le projet comporte une approche génomique intégrée de la physiopathologie du diabète et de l'obésité, la prise en charge personnalisée, l'étude de plusieurs récepteurs nucléaires impactant l'homéostasie du glucose et le contrôle du métabolisme des lipides, l'implication du rythme circadien et des cellules immunocompétentes du tissu adipeux dans la survenue de désordres métaboliques et, enfin, la transplantation et la normalisation de la fonction des cellules beta du pancréas.

### Équipe de direction

Le schéma de gouvernance de la fédération de recherche EGID prévoit 3 entités complémentaires et interactives :

1 - un comité stratégique constitué du directeur, de trois directeurs-adjoints, des représentants des tutelles et collectivités territoriales et d'experts invités. Le comité stratégique décide des objectifs, critères de succès et projets. Il approuve et contrôle le budget.

2 - un conseil scientifique externe constitué de trois experts scientifiques, d'un expert académique et d'un expert industriel. Il assiste et conseille le comité stratégique pour la définition des objectifs, le recrutement des chercheurs, la mise en place de mesures d'attractivité et la levée de fonds.

3 - un comité exécutif constitué du directeur, des représentants élus des unités et des responsables des plateformes technologiques. Il applique les décisions du comité stratégique et est chargé de produire le rapport d'activité annuel de la structure fédérative.

### Effectifs propres à la structure

Au total, 87 personnels sont affectés en propre à la structure fédérative.

Plus du tiers des ETP des laboratoires fondateurs (UMR 8199, UMR 1011 et UMR 859) interviennent directement dans la structure fédérative. Ces personnels sont rattachés au CHRU de Lille, à l'Université Lille 2, à l'Inserm, à l'Institut Pasteur de Lille et au CNRS.



## 2 • Appréciation sur la structure fédérative

### Avis global

Le domaine d'activité concerne un problème de santé publique majeur qui est abordé ici de façon intégrée à travers le rapprochement de trois laboratoires de renommée internationale. La complémentarité des équipes fondatrices est remarquable. Le dispositif proposé, unique en France, permet de définir un périmètre d'excellence capable de rivaliser avec les plus grands centres internationaux impliqués dans la recherche sur le Diabète.

### Points forts et opportunités

Les trois laboratoires impliqués (UMR 8199, UMR 1011 et UMR 859) ont une position de leader au niveau international dans le domaine du diabète.

Les co-fondateurs de la structure fédérative affichent un niveau de production exceptionnel.

La capacité à lever des fonds pour financer l'effort de recherche est remarquable, notamment pour le financement des infrastructures et équipements communs.

La complémentarité des équipes est excellente, associant l'analyse génétique à haut débit, la pharmacologie moléculaire et la chirurgie transplantatoire. La continuité et la volonté de transfert du fondamental à la clinique doivent tout particulièrement être soulignées.

Les acteurs se connaissent bien et interagissent avec succès depuis plusieurs années. Ensemble, ils se sont illustrés au travers d'études pionnières qui ont fait l'objet de nombreuses publications conjointes dans les meilleurs journaux internationaux (Nature, Nature Genetics, Diabetes, J Clin Invest).

Les partenaires d'EGID sont d'ores et déjà impliqués de façon synergique dans plusieurs programmes de recherche (par exemple programmes IT-Diab, TOBI, CPER-Cardiodiabètes, PRIM, Innovative Medicine Initiative,...).

Les collaborations sont très nombreuses, notamment avec les meilleurs centres de recherche du domaine au niveau européen et international et les équipes animent plusieurs réseaux d'excellence.

Les partenariats industriels sont très forts et les laboratoires de la structure fédérative ont été directement impliqués dans la création et le développement de plusieurs entreprises du secteur biotechnologie et santé (notamment Genfit et Genoscreen).

Les équipes ont développé des plateformes technologiques de pointe et disposent de tous les outils nécessaires à la réalisation des projets.

Les équipes utilisent très largement les biobanques, constituées en interne ou accessibles à travers des collaborations internationales.

La Structure Fédérative bénéficie d'un fort soutien des tutelles et des collectivités territoriales.

Les laboratoires sont lauréats du Programme Investissement d'Avenir et cumulent les labels LabEx (EGID) et EquipEx (LIGAN-PM). La Structure Fédérative, bien que faisant l'objet d'une première demande, est déjà une réalité puisqu'elle regroupe l'ensemble des acteurs du LabEx EGID retenu dans le cadre de la première vague du Programme Investissements d'Avenir.

### Points faibles et risques

Pas de faiblesse majeure.

Domaine d'intervention très compétitif et d'importance majeure qui requiert de maintenir les financements à un niveau élevé.

La stratégie envisagée pour l'étude « de bout en bout » du diabète est judicieuse, associant les approches génétiques et statistiques aux études mécanistiques et fonctionnelles. Cependant, cette approche requiert un



management permanent et particulièrement efficace afin de focaliser sur les objectifs et de maintenir les interactions et la continuité entre les équipes.

Les chercheurs temps-plein des organismes de recherche sont relativement peu nombreux.

### Recommandations

Maintenir et développer le dispositif mis en place.

Renforcer les interactions déjà existantes.

Poursuivre les actions synergiques avec une stratégie de recherche « de bout en bout » dans le domaine du Diabète, comme proposé par les acteurs eux-mêmes.

Maintenir et renforcer le lien avec la clinique, et donc l'association des hospitalo-universitaires dans la Fédération, pour faciliter le transfert rapide des innovations aux malades.

Il peut être envisagé de recruter des personnels chercheurs et techniciens propres à la structure fédérative et qui y seraient administrativement rattachés.



### 3 • Appréciations détaillées

#### Bilan de l'activité scientifique issue de la synergie fédérative

Bien qu'il s'agisse d'une première demande de structure fédérative, les unités de recherche UMR 8199, UMR 1011 et UMR 859, toutes localisées à Lille, constituent les piliers du LabEx EGID et interagissent de façon synergique depuis plusieurs années. Ainsi, de façon remarquable, les partenaires ont publié ensemble 18 articles dans des journaux prestigieux (notamment 7 articles dans Nature Genetics, 1 article dans Nature, 1 article dans Diabetes et 1 article dans Journal of Clinical Investigation). Les trois directeurs d'UMR sont investigateurs principaux de l'axe de recherche prioritaire « Cardiodiabète » de la Région Nord-Pas-de-Calais financé dans le cadre du Contrat de Projet Etat-Région (CPER). Cet axe CPER-Cardiodiabète a conduit à la publication de 340 articles dans des journaux internationaux sur la période 2007-2010.

#### Réalité et qualité de l'animation scientifique

L'animation scientifique est opérationnelle et d'une remarquable efficacité. Les partenaires EGID organisent un symposium annuel consacré au diabète qui permet de communiquer et partager les avancées, d'identifier les pistes nouvelles de recherche et d'initier des collaborations. Cette initiative s'appuie sur un dense réseau de collaboration avec les centres internationaux leaders dans le domaine du diabète (Universités de Cambridge, Oxford, Stockholm, Harvard, Lausanne, Copenhague, Tokyo,...).

Les partenaires d'EGID contribuent à des programmes internationaux de grande envergure, regroupant des acteurs des secteurs académiques et industriels. Ainsi, en collaboration avec d'autres leaders européens en génomique, pharmacogénomique et physiologie du diabète, ils participent au programme « *Development of personalized medicine approaches in diabetes treatment* » soumis dans le cadre du 3<sup>ème</sup> appel à projet de l'Innovative Medicine Initiative (IMI). Les objectifs ici sont d'identifier de nouveaux outils prédictifs du diabète de type 2, d'améliorer la stratification des patients et de mettre en place des essais cliniques ciblés.

#### Pertinence et qualité des services techniques communs

Le développement et la mise en commun de plateformes technologiques constituent un point fort de la structure fédérative EGID. Les plateformes garantissent la conduite à bonne fin du programme de recherche proposé. Des moyens très significatifs ont été obtenus dans le cadre du PIA et ont permis l'émergence et le renforcement de ces plateformes technologiques (notamment plateforme de génomique et de biologie des systèmes, plateforme de phénotypage et immunophénotypage, plateforme de modèles métaboliques animaux et plateforme de production des îlots pancréatiques humains).

#### Réalité et degré de mutualisation des moyens des unités

La mutualisation des moyens est effective depuis plusieurs années. Ce point est clairement illustré par la plateforme de séquençage à haut débit LIGAN-PM qui bénéficie du label IBISA et qui a obtenu un financement EquipEx. Une plateforme intégrée « Phenomics », regroupant des équipements dédiés aux analyses métaboliques, biochimiques et histologiques, est exploitée en commun par les 3 laboratoires fondateurs de la structure fédérative. Au cours des dernières années, la structure EGID a cumulé 32 millions d'euros d'aide en soutien des infrastructures et équipements communs.

#### Pertinence du projet de stratégie scientifique, complémentarité / insertion par rapport aux autres structures fédératives présentes sur ce site

Le projet se subdivise en 6 volets distincts, mais complémentaires :

1 - Approches génomiques intégrées de la physiopathologie du diabète et de l'obésité. Ce volet repose sur le séquençage des exomes et génomes entiers afin d'identifier de nouveaux variants responsables d'anomalies de la production d'insuline, de la survenue du diabète de type 2 et de la réponse aux traitements anti-diabétiques. Il permettra en outre d'identifier de nouvelles cibles afin d'améliorer la survie et la fonctionnalité des cellules bêta du pancréas. Enfin, de nouveaux variants impliqués dans l'obésité ou prédictifs du succès du traitement chirurgical de



cette pathologie seront recherchés. L'ensemble de ce volet de recherche, très prometteur, reposera sur l'accès des équipes à de larges populations de patients.

2 - Développement d'une approche médicale personnalisée pour la prise en charge du diabète. Cette approche vise à intégrer des biomarqueurs génétiques et métaboliques du diabète de type 2 et repose sur les compétences d'expert bioinformaticiens et statisticiens. Il s'agit d'une ligne de force notable de la structure fédérative EGID qui, à nouveau, repose sur la mise en place de réseaux d'excellence, notamment le programme DIRECT IMI qui implique des partenaires industriels du secteur.

3 - Rôle joué par les récepteurs nucléaires dans les maladies métaboliques. Un intérêt particulier sera notamment porté au rôle des acides biliaires dans la régulation des processus métaboliques et immuns et à l'identification du rôle de nouveaux récepteurs (famille NR4A) dans les régulations métaboliques. De façon appropriée, ce volet combinera des études dans des modèles animaux génétiquement modifiés et dans des populations de patients.

4 - Relation entre les désordres du rythme circadien et la physiopathologie du diabète et de l'obésité. Au-delà, des stratégies nouvelles de prévention et de traitement du décalage de l'horloge biologique pourront être envisagées. Ce volet, très novateur, propose une approche prometteuse de la prise en charge des maladies métaboliques.

5 - Contribution des populations de cellules immunes (notamment lymphocytes) du tissu adipeux blanc à l'apparition de désordres métaboliques. Le concept d'immuno-intervention est au centre de ce volet qui pourrait déboucher sur des propositions nouvelles de traitements immuno-modulateurs ou immuno-suppresseurs du diabète et de l'obésité.

6 - Biothérapies pour la restauration de la masse et de la fonction des cellules bêta du pancréas. Ce volet repose sur la transplantation des îlots beta telle qu'étudiée par les partenaires EGID dans le cadre du programme FP7 *BetaCellTherapy*, du suivi de la cohorte ABOS et de l'étude OBEDIAB. Cette recherche translationnelle prometteuse prévoit la mise en place d'une plateforme GMP pour la production d'îlots humains dans un but thérapeutique.

La structure fédérative EGID regroupe à elle seule l'essentiel des forces impliquées dans la recherche sur le diabète à Lille. Des interactions significatives existent avec les autres structures fédératives du site : IFR 114 (Institut de Médecine Prédictive et de Recherche Thérapeutique) et IFR 142 (Médecine cellulaire et moléculaire). L'objectif principal du projet est d'élucider les mécanismes moléculaires mis en jeu dans la physiopathologie du diabète et ainsi de définir et proposer de nouvelles stratégies de prévention et de traitement. Cet objectif est ambitieux, très prometteur et peut être raisonnablement atteint eu égard au dimensionnement du dispositif proposé et à la très grande qualité des laboratoires fondateurs. Enfin, la stratégie affichée, parfaitement définie, est de nature à garantir une très bonne faisabilité.