

# De la biologie des cellules bêta à la thérapie bêtacellulaire du diabète de type 1

**Auteurs:** Daniel Pipeleers, Bart Keymeulen, Frans Gorus

**UZ Brussel**

---

## Besoins des diabétiques de type 1

De par sa prévalence élevée, sa charge quotidienne à vie pour tous ceux qui en souffrent et ses risques accrus de complications aiguës et chroniques, le diabète représente un problème de santé majeur et ceci malgré ses formes actuelles de traitement. Le diabète de type 1 apparaît quand le nombre des cellules bêta productrices d'insuline diminue de plus de la moitié dans le cadre d'un processus lié à des réactions inflammatoires et auto-immunes locales. Le diagnostic mène à un traitement quotidien d'injections d'insuline et de contrôles de la glycémie. Chez la majorité des patients, le nombre des cellules bêta continue à diminuer après le diagnostic clinique et après quelques années, une partie d'entre eux ne montre même plus aucun signe de production endogène d'insuline. Par le passé, on pensait que le diabète de type 1 n'était diagnostiqué que chez les jeunes de moins de 15 ans, mais des études réalisées, entre autres, dans le cadre du Registre Belge du Diabète, ont révélé qu'il est en fait la forme la plus fréquente dans les diagnostics posés avant l'âge de 40 ans. Les diabétiques de type 1 sont donc confrontés à une maladie grave et à ses risques pour longtemps. Ils attendent avec beaucoup d'intérêt et d'espoir un traitement qui leur permettra de rétablir et de normaliser leur propre production d'insuline, et donc de les guérir. Ils s'inquiètent aussi pour leurs enfants dont ils savent qu'ils courent un risque accru d'également développer un diabète. Ils aimeraient que ce risque puisse être identifié, et qu'en cas de risque élevé, des mesures préventives puissent être envisagées.

Les diabétiques de type 1 et, de manière plus générale la société, s'attendent à ce que la recherche biomédicale développe des traitements capables

- 1) de remplacer la masse cellulaire bêta perdue chez les diabétiques de type 1, soit grâce à la transplantation de cellules bêta donneurs, soit grâce à la régénération de ces cellules au niveau du pancréas,
- 2) d'inhiber le processus pathologique qui mène à la perte continue des cellules bêta chez les patients récemment diagnostiqués ou qui constitue une menace pour les cellules bêta en phase de prédiabète.

## Le rôle de la recherche fondamentale sur la biologie des cellules bêta

Etant donné que les cellules bêta constituent la cible des interventions visées, cette thérapie a été baptisée *thérapie par les cellules bêta*. Cette dénomination indique aussi que la connaissance de la biologie des cellules bêta est indispensable au développement et à l'affinement ultérieur de ces actes thérapeutiques et préventifs. Dans ce but, le Diabetes Research Center de la VUB (DRC-VUB) a entamé un programme à long terme sur la biologie des cellules bêta et l'utilisation de cette connaissance fondamentale dans le développement de thérapies par les cellules bêta. Plus spécifiquement, il s'agit de découvrir, à partir de la situation normale, comment arriver au maintien métabolique adéquat du nombre et de la fonction des cellules bêta et comment ces mécanismes peuvent être rétablis ou utilisés dans le

cadre d'un traitement. Des cellules bêta isolées ont été utilisées pour la préparation de greffes réalisées sur des animaux de laboratoire, qui ont entraîné la normalisation du diabète. De nouvelles techniques ont été mises au point pour mesurer les fonctions des cellules bêta in vitro et in vivo pour détecter les processus susceptibles d'interférer avec ces fonctions et pour identifier des marqueurs de risque du diabète de type 1. Ces études ont pu être conduites grâce à la bonne collaboration au sein du DRC-VUB et ont ouvert des perspectives au niveau d'applications cliniques et bio-industrielles. Pour pouvoir développer ces applications, le DRC-VUB a mis sur pied un réseau de thérapie par les cellules bêta.

## **Centre européen de thérapie du diabète par les cellules bêta**

Un *Centre de thérapie du diabète par les cellules bêta* ([www.betacelltherapy.org](http://www.betacelltherapy.org)) virtuel a été créé en 2002 sous la forme d'un consortium international de services cliniques et de recherche, dans le but de développer des méthodes de traitement et de prévention du diabète de type 1. Des études cliniques sont prévues et menées par une plate-forme R&D, et soutenues par une unité centrale qui met également en place des interactions avec les bio-entreprises (Fig. 1). Une collaboration (inter)nationale concrète a été entamée dès 1990 avec le soutien de la Communauté européenne en vue de préparer un programme de transplantation cellulaire chez les diabétiques, y compris une étude clinique préliminaire. Depuis 2002, ce centre mène une étude baptisée *Cell Transplant* effectuée sur des patients ayant de longs antécédents de diabète et présentant des signes de début de complications. L'étude *Antibody Trial* lancée sur des patients diagnostiqués de novo a également pour objectif d'inhiber le processus pathologique.

Il a été décidé, dès le début, d'organiser des études cliniques pour ainsi dire supra-institutionnelles sous la direction d'une équipe d'étude composée de membres des services universitaires participants. Dans cette optique, on a créé une Banque de cellules bêta centrale (*Beta Cell Bank*) en vue de la préparation et d'un contrôle de qualité de cellules donneurs humaines standardisées à des fins cliniques, et un laboratoire de recherche qui y est rattaché. Avec ce principe pour base, pour le volet clinique, des associations ont ensuite été conclues avec *Eurotransplant Foundation* (Leiden), *six hôpitaux universitaires belges* (VUB-KUL-UA-UG-ULB-UL) ainsi que le *Registre Belge du Diabète* qui rassemble environ 100 services de diabétologie ([www.bdronline.be](http://www.bdronline.be)) et ce programme s'est aussi associé à un centre de référence de tests de biologie clinique (Fig. 1). La plate-forme R&D adresse des projets de 'Programmation cellulaire dans le cadre de la thérapie par les cellules bêta' destinés à résoudre les problèmes et les limitations liés aux études. Une attention particulière est accordée à la génération des cellules bêta à partir de cellules souches ou de cellules endodermes transdifférenciées, à la recherche de médicaments capable de soutenir, voire augmenter, à court et à long terme la fonction de la masse cellulaire bêta. Pour ce travail préclinique, ce volet dispose de modèles animaux appropriés.

Les études cliniques peuvent être réalisées grâce à une subvention accordée au centre par la Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF - New York), et la plate-forme R&D est quant à elle soutenue par l'Union européenne par le biais du 6<sup>e</sup> programme-cadre.

## **Rôle du Centre du Diabète de Bruxelles**

Les différentes activités du Centre européen de thérapie par les cellules bêta sont dirigées à partir de son unité centrale installée sur le campus médical de la VUB. Plusieurs composantes reposent sur la connaissance, la technologie et la collaboration entre des unités de recherche et des unités cliniques situées sur ce campus. Le diabète est un domaine prioritaire de la VUB et son Universitair Ziekenhuis Brussel depuis de nombreuses années déjà. Le Centre du Diabète de Bruxelles y rassemble les unités facultaires et cliniques qui collaborent au développement de la connaissance, des méthodes et des stratégies de diagnostic précoce, de prévention et de traitement du diabète. Le Centre du Diabète de Bruxelles se compose de trois volets dans lesquels travaillent plus de 100 personnes: la Clinique du diabète (dirigée par le Dr Bart Keymeulen), les Laboratoires cliniques du diabète (dirigés par le Dr Frans Gorus) et le Centre de recherche sur le diabète (Diabetes Research Center – DRC; dirigé par le Dr Daniel Pipeleers). Les Laboratoires cliniques du diabète comprennent les unités de chimie clinique (Dr Frans Gorus), d'anatomopathologie (Dr Mia Marichal) et la Beta Cell Bank (Dr Zhidong Ling). Le DRC occupe six équipes de recherche (dirigées par les Drs Luc Bouwens, Frans Gorus, Harry Heimberg, Bart Keymeulen, Peter In 't Veld, Daniel Pipeleers).

## **Réalisations des études cliniques**

### **Résultat du Réseau belge dans le Centre européen**

Les études cliniques du Centre européen ont été mises sur pied surtout grâce à la collaboration des équipes cliniques et de laboratoire, universitaires et non universitaires belges, aussi bien des hôpitaux flamands que des hôpitaux francophones. La base de cette collaboration relativement unique réside dans la création et le bon fonctionnement du Registre Belge du Diabète (RBD) il y a de cela près de 20 ans. Ce registre rassemble des échantillons de sang et des données sur les diabétiques et les membres de leur famille, dont il traite les résultats de manière confidentielle et sécurisée (1). Ce registre a ainsi permis de suivre l'ampleur et de déterminer la biologie sous-jacente du problème de santé publique que représente le diabète chez les moins de 40 ans en Belgique. Ce registre a aussi permis une classification biologique des diabétiques dans cette catégorie d'âge et la mise au point de méthodes de dépistage des personnes présentant un risque élevé de développer le diabète et ses complications. Ces possibilités et les réalisations du RBD sont très appréciées à l'étranger et constituent un domaine très attirant pour les études novatrices. Elles sont par ailleurs une condition sine qua non à la planification, à l'organisation et à l'exécution d'interventions comme celles briguées par le Centre européen. Elles ont aussi largement contribué à la première série de résultats obtenus dans les études cliniques (2,3).

Dans l'étude *Antibody Intervention Trial* réalisée sur des patients chez lesquels on venait de diagnostiquer un diabète, on a constaté qu'un traitement à court terme avec des anticorps anti-CD3 (ChAglyCD3) permettait de préserver la fonction des cellules bêta résiduelles et d'empêcher la perte de la capacité de production d'insuline pendant au moins 18 mois (2). Ce résultat représente un grand pas vers des méthodes de prévention et d'inhibition du diabète de type 1, basées sur la modification de l'évolution clinique de la maladie. Cette étude clinique de phase II a été réalisée par une équipe de cliniciens et de chercheurs belges, français, allemands et britanniques, parmi lesquels l'équipe belge de l'étude a joué un rôle de leader.

Dans l'étude *Beta Cell Transplant Trial*, on a transplanté des diabétiques de type 1 qui ne produisaient plus leur propre insuline depuis plusieurs années et qui présentaient des lésions évolutives et des complications dues à des troubles métaboliques. L'équipe belge de l'étude a aujourd'hui élaboré un protocole dans lequel ces patients arrivent à nouveau à produire leur propre insuline après une transplantation de cellules bêta, ce qui leur permet de diminuer leurs injections d'insuline et d'obtenir un meilleur contrôle métabolique (3). La moitié environ peut même arrêter les injections pendant plusieurs années. Ces résultats illustrent le potentiel thérapeutique de la transplantation de cellules bêta. Le développement ultérieur de cette thérapie est toutefois freiné par le manque de cellules donneurs, encore préparées jusqu'ici à partir de pancréas de donneurs humains. Ceci explique la recherche active de sources alternatives de cellules productrices d'insuline pouvant être utilisées dans les transplantations.

## **Références**

1. Frans Gorus and the Belgian Diabetes Registry. Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 13 :247-274, 1997.
2. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, Mathieu C, Kaufman L, Hale G, Gorus F, Goldman M, Walter M, Candon S, Schandene L, Crenier L, De Block C, Seigneurin JM, De Pauw P, Pierard D, Weets I, Rebello P, Bird P, Berrie E, Frewin M, Waldmann H, Bach JF, Pipeleers D, Chatenoud L :  
Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes.  
*N Engl J Med*, 23 : 2598-2608, 2005
3. Keymeulen B, Gillard P, Mathieu C, Movahedi B, Maleux G, Delvaux G, Ysebaert D, Roep B, Vandemeulebroucke E, Marichal M, In 't Veld P, Bogdani M, Hendrieckx C, Gorus F, Ling Z, van Rood J, Pipeleers D :  
Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft.  
*Proc Natl Acad Sci U S A*. 103 : 17444-17449, 2006

**Fig. 1**

Organigramme du Centre JDRF de thérapie du diabète par les cellules bêta.  
Pour plus d'informations : [www.betacelltherapy.org](http://www.betacelltherapy.org)

