

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La greffe de cellules  $\beta$  d'îlot de Langerhans encapsulées dans le cadre de la prise en charge du diabète de type I

Thibaut, Valentine

*Award date:*  
2022

*Awarding institution:*  
Universite de Namur  
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# La greffe de cellules $\beta$ d'îlot de Langerhans encapsulées dans le cadre de la prise en charge du diabète de type I

Auteur : Valentine THIBAUT

Promoteur(s): Thierry ARNOULD

Année académique 2021-2022

Intitulé du master et de la finalité : Master 2, finalité spécialisée

## Table des matières

I.	Remerciements.....	4
II.	Table des abréviations.....	5
III.	Le diabète de type 1 .....	6
1.	Définition .....	6
2.	Epidémiologie .....	6
3.	Symptômes.....	7
4.	Complications.....	7
a.	Complications aiguës.....	7
b.	Complications chroniques .....	8
5.	Physiopathologie du diabète de type I.....	9
6.	Diagnostic.....	11
IV.	Prise en charge du diabète de type 1 .....	12
1.	Les différents types d'insuline .....	12
a.	Les insulines à courte durée d'action ou insulines ultrarapid.....	14
b.	Les insulines à durée d'action rapide .....	15
c.	Les insulines à durée d'action intermédiaire .....	15
d.	Les insulines à longue durée d'action.....	15
e.	Les associations insuliniques.....	16
2.	L'insulinothérapie .....	16
3.	Contrôle de la glycémie.....	20
a.	Le glucomètre .....	20
b.	La mesure du glucose en continu .....	21
4.	Complications de l'insulinothérapie.....	23
V.	Premières approches de transplantation d'ilots pancréatiques .....	24
1.	Introduction .....	24
2.	Transplantation de pancréas et de l'ensemble pancréas-reins.....	24
3.	Ilots pancréatiques humains .....	25
4.	Ilots pancréatiques porcins .....	26
5.	Cellules souches pluripotentes humaines .....	26
VI.	Encapsulation de cellules productrices d'insuline.....	27
1.	Générations des cellules .....	27
2.	Localisation de l'implantation cellulaire.....	29
3.	Encapsulation des cellules.....	30
a.	Macroencapsulation.....	31

b. Microencapsulation .....	31
c. Nanoencapsulation.....	35
VII. Conclusion.....	36
VIII. Méthodologie.....	37
IX. Bibliographie.....	38

*« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »*

## I. REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont encadrée et soutenue dans le cadre de la réalisation de ce mémoire :

Tout d'abord, je tiens à remercier mon promoteur, Thierry Arnould, qui m'a orienté pour le choix du sujet de mon mémoire, ainsi que pour sa supervision, son aide et ses conseils pour la réalisation de ce mémoire.

Je tenais ensuite à remercier mes parents pour la relecture de ce travail ainsi que pour le soutien qu'ils m'ont apporté durant toutes mes années d'études.

## II. TABLE DES ABRÉVIATIONS

Accident vasculaire cérébral	AVC
Complexe Majeur d’Histocompatibilité	CMH
Continuous glucose monitoring	CGM
Diabète de type 1	DT1
Diabète de type 2	DT2
Human embryonic stem cells	hESC
Human induced pluripotent stem cells	hIPSC
Human leukocyte antigen	HLA
Human pluripotent stem cells	hPSCs
Hyperglycémie provoquée par voie orale	HGPO
International Diabète Federation	IDF
Mesure du glucose continu	MGC
Reticulum Endoplasmique	RE

### III. LE DIABÈTE DE TYPE 1

#### 1. DÉFINITION

Le diabète sucré est caractérisé par la présence d'une hyperglycémie due à un défaut de sécrétion d'insuline absolu, souvent causé par la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans, dans le cadre du diabète du type 1 (DT1) ou insulino-dépendant, ou relatif, pour le diabète de type 2 (DT2), associée à une diminution de la sensibilité de l'insuline ou insulino-résistance, pour ce dernier. La mort cellulaire « par épuisement » est un phénomène plus tardif dans le cadre de la pathologie chronique du DT2 (Dogné, 2019).

Une hyperglycémie chronique non traitée peut entraîner sur le long terme de nombreuses complications macrovasculaires et microvasculaires ainsi que des néphropathies, des rétinopathies ou encore des accidents vasculaires cérébraux (AVCs). Une prise en charge rapide et effective est donc indispensable pour corriger les dérégulations du contrôle de la glycémie (Dogné, 2019).

#### 2. EPIDÉMIOLOGIE

En Belgique, en 2018, 6,3% de la population est diagnostiquée avec un DT1 ou un DT2. La prévalence de diabète serait en réalité plus élevée et pourrait atteindre environ 10%, une personne sur trois atteinte de diabète ne serait pas diagnostiquée (*IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition*, 2021; Siensano, 2019). On sait également qu'environ 10% des cas de diabète sont des DT1 (*IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition*, 2021).

Le DT1 est la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants (Marchand & Thivolet, 2016). Il représente 90% des diabètes chez les enfants entre 6 mois et 2 ans (Bourrillon et al., 2014). En Europe, la moitié des pays rapporte une incidence de 5 à 13 cas pour 100 000 individus par an, avec une augmentation d'environ 2 à 3% par an (Maahs et al., 2010). La prévalence du DT1 en Europe est de 0,2%. En 2021, l'International Diabetes Federation (IDF) estime que le nombre d'enfants et d'adolescents (0-19 ans) atteints de DT1 en Europe était de 294 900 et environ 31 000 nouveaux enfants et adolescents sont diagnostiqués avec un DT1 chaque année. (*IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition*, 2021)

### 3. SYMPTÔMES

Dans le DT1, les symptômes courants sont repris sous le terme de syndrome cardinal : une polyurie, due à la présence excessive de glucose dans les urines (concentration supérieure à 1,8 g/L), qui entraîne une polydipsie (sensation de forte soif), un amaigrissement et une polyphagie. L'individu aura aussi tendance à être asthénique. Ces symptômes apparaissent brutalement et sont souvent associés à une cétonurie, signe d'une acidocétose, et une glycosurie.

Le DT1 atteint généralement les individus avant l'âge de vingt ans, avec deux pics de prévalence, à l'adolescence, à douze ans, et vers l'âge de quarante ans. Le patient est de poids mince ou normal. (Yki-Järvinen & Tuomi, 2020)

### 4. COMPLICATIONS

#### a. Complications aiguës

L'acidocétose diabétique est une complication métabolique aiguë du diabète et qui est caractérisée par une hyperglycémie, une hypercétonémie et une acidose métabolique. La carence en insuline entraîne le catabolisme des acides aminés et des triglycérides (augmentation de la concentration en acide gras libres et du glycérol) à la place du glucose dans la production d'énergie. L'augmentation de la concentration en glucagon secondaire à l'absence d'insuline entraîne la métabolisation des acides gras libres en corps cétoniques. L'hyperglycémie provoque une perte importante de liquides et d'électrolytes par l'incapacité du rein à réabsorber le glucose dans les urines ce qui entraîne une diurèse osmotique. L'élimination des corps cétoniques dans les urines augmente la perte en sodium et potassium. (Brutsaert, 2020)

L'acidose diabétique est caractérisée par une hyperglycémie associée à une cétonémie (taux de corps cétoniques sanguins) avec cétonurie et un trou anionique (supérieur à 12), caractérisant une acidose métabolique ainsi qu'un pH artériel inférieur à 7,30. (Brutsaert, 2020)

Le trou anionique est défini comme la différence entre la concentration plasmatique en cations (sodium) et la concentration plasmatique en anions (ions chlorure et bicarbonates). La valeur normale du trou anionique est de 12. Une augmentation du trou anionique est due à une augmentation d'acides chargés négativement, dans ce cas-ci, les corps cétoniques (Lewis, 2020).

L'acidocétose diabétique se manifeste par des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales. Les autres symptômes sont une fatigue intense et de la somnolence. Dans les cas graves, elle peut entraîner un œdème cérébral aigu avec un coma qui pourra être mortel. (Brutsaert, 2020)

#### b. Complications chroniques

Une hyperglycémie chronique lors d'un diabète non traité peut entraîner différentes complications sur le long terme. Ces complications sont des atteintes principalement vasculaires qui atteignent les petits (lésions microvasculaires) et grands (lésions macrovasculaires) vaisseaux sanguins. (Brutsaert, 2020)

La microangiopathie est une altération des petits vaisseaux. Elle est responsable de trois complications très invalidantes chez les patients diabétiques : la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. Elle altère également la cicatrisation : des plaies superficielles peuvent rapidement se transformer en ulcères, notamment aux niveaux des membres inférieurs et donner le « pied diabétique ». (Brutsaert, 2020)

*Figure 1: Photographie d'un pied diabétique (Brutsaert, 2020)*



La rétinopathie est la cause la plus fréquente de cécité aux Etats-Unis. Elle est caractérisée par des microanévrismes des vaisseaux de l'œil, suivis par une néovascularisation et un œdème maculaire. Elle se développe d'abord par un flou focal, un décollement du corps vitré et ou de la rétine et une perte de la vision partielle ou totale (Brutsaert, 2020).

La néphropathie diabétique est caractérisée par des modifications des tissus rénaux qui entraînent une hypertension glomérulaire avec une diminution progressive du taux de filtration glomérulaire. Les conséquences seront un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale (Brutsaert, 2020).

Enfin, la neuropathie diabétique est due à une ischémie du nerf entraînée par la microangiopathie, des effets directs de l'hyperglycémie sur les neurones et des modifications des métabolismes intracellulaires altérant la fonction nerveuse. Il en existe différents types : la polynéphrite symétrique, la neuropathie végétative, la radiculopathie, la neuropathie des paires crâniennes et la mononeuropathie (Brutsaert, 2020).

La maladie macrovasculaire est une atteinte des gros vaisseaux et peut se manifester par de l'angor ou un infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ou accidents ischémiques transitoires et encore la maladie artérielle périphérique. Un contrôle efficace de la glycémie permettra une réduction efficace des risques dans le DT1 (Brutsaert, 2020).

Les patients diabétiques présentent une sensibilité accrue aux infections bactériennes et mycosiques. En effet, l'hyperglycémie a un effet délétère sur l'immunité cellulaire : sur les granulocytes et les lymphocyte T (Brutsaert, 2020).

## 5. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE I

Le DT1 est associé à une diminution progressive du nombre de cellules  $\beta$  dans le pancréas endocrine au sein des îlots de Langerhans. Les îlots, devenus atrophiques, ne contiennent plus que des cellules  $\alpha$ ,  $\delta$ , F et epsilon, respectivement productrices de glucagon, de somatostatine, du polypeptide pancréatique et de ghréline (Marchand & Thivolet, 2016).

La destruction des cellules  $\beta$ , essentiellement par apoptose, est provoquée par une réaction auto-immunitaire et une inflammation. Les îlots sont infiltrés de cellules mononuclées du système immunitaire, avec principalement des lymphocytes T CD4+, T CD8+, des macrophages et cellules dendritiques et des lymphocytes B CD20+ producteurs d'auto-anticorps contre des antigènes du soi : anticorps anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase, anticorps anti-IA1 (une tyrosine kinase), etc. qui sont présentés par des variants HLA (Human Leukocyte Antigen). Cette infiltration par des leucocytes est appelée insulite (Marchand & Thivolet, 2016).

Associée à la perte des cellules  $\beta$ , un contexte inflammatoire, caractérisé par la présence de NO, d'IL-1 $\beta$ , de TNF $\alpha$  et d'INF $\gamma$ , et une infiltration de cellules immunitaires s'installent aussi, en parallèle, dans le pancréas exocrine. Le contexte inflammatoire général, le stress oxydatif, provoquant un stress au niveau du reticulum endoplasmique (RE) des cellules  $\beta$  ainsi que la diminution de la sécrétion d'insuline qui peut jouer un rôle de facteur de croissance paracrine, (en plus de son rôle en tant qu'hormone hypoglycémisante) entraîne une diminution de la masse du pancréas et une altération de ses fonctions endocrines et exocrines (Marchand & Thivolet, 2016).

De par la réaction auto-immunitaire humorale, différents types d'auto-anticorps marquent donc l'activation du système immunitaire contre les cellules  $\beta$  et sont retrouvés chez les patients atteints de DT1. La détection de ces auto-anticorps peut être utilisée dans le cadre du diagnostic du DT1. Cependant, ces anticorps conduisent à une amplification de la réponse auto-immune. Les vrais responsables de la destruction sont donc les lymphocytes T CD4 $^{+}$  et CD8 $^{+}$ , qui ne sont plus sous le contrôle des lymphocytes Treg (Marchand & Thivolet, 2016).

La principale cause du DT1 est donc la réaction auto-immunitaire cellulaire qui est entraînée majoritairement par un défaut de tolérance à l'encontre des auto-antigènes des cellules  $\beta$ . Causé par un défaut de sélection des lymphocytes T dans le thymus avec des lymphocytes T auto-réactifs qui passent en périphérie, à une dysfonction de la régulation des lymphocytes T effecteurs et/ou des anomalies des cellules T régulatrices (Marchand & Thivolet, 2016).

Le DT1 se développe sur un terrain génétique assez complexe et implique plusieurs gènes, notamment certains gènes du système CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) dont font partie les groupes HLA de classe I qui sont exprimés sur la quasi-totalité des cellules nucléées de l'organisme et les groupes HLA de classe II exprimés principalement sur les cellules présentatrices d'antigènes. Le risque est donc plus élevé dans les fratries que dans la population générale (Marchand & Thivolet, 2016).

L'effet de l'environnement sur la survenue et le développement du DT1 est également important. Il existe de nombreuses hypothèses de causes possibles au développement de cette pathologie auto-immune et inflammatoire : virale, notamment par une infection à entérovirus, la composition du microbiote intestinal, une carence en vitamine D qui serait un élément facilitant, d'autres facteurs nutritionnels durant l'enfance et l'environnement périnatal (Marchand & Thivolet, 2016).

## 6. DIAGNOSTIC

Le diabète peut être diagnostiqué de plusieurs manières. Une des premières mesures réalisable est la glycémie. Un patient sera considéré comme diabétique si :

- sa glycémie à jeun est supérieure à 7,0 mmol/L (1,26 g/L). La valeur normale devant être comprise entre 0,7 et 0,9 g/L. Le diagnostic devra être confirmé par une seconde valeur dépassant ce seuil. (Yki-Järvinen & Tuomi, 2020)
- sa glycémie aléatoire, prise à tout moment possible de la journée, est supérieure à 11 mmol/L (2 g/L) et est associée à des symptômes du diabète. Une valeur suffira pour confirmer le diagnostic. (Yki-Järvinen & Tuomi, 2020)
- un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) peut également être réalisé. Le patient doit ingérer alors 75 grammes de sucre dilué dans 250-300 mL d'eau. Des prélèvements sanguins sont réalisés toutes les 30 minutes pendant deux heures. Au bout des deux heures, la glycémie doit être supérieure à 2 g/L pour que le patient soit considéré comme diabétique

Il existe des catégories intermédiaires entre l'individu sain et le patient diabétique : les hyperglycémiques non diabétiques (glycémie entre 1,10 et 1,26 g/L à jeun) et les intolérances au glucose. Une partie de ces patients risquent de devenir diabétique. C'est pourquoi la prise en charge doit être effective dès une valeur de glycémie supérieure à 1,10 g/L à jeun.

		Sang veineux (mmol/l)
Augmentation de la glycémie à jeun (GAJ)	Valeur à jeun	6,1–6,9
	Valeur à 2 heures	< 7,8
Intolérance au glucose (IG)	Valeur à jeun	< 7,0
	Valeur à 2 heures	7,8–11,0
Diabète sucré	Valeur à jeun	≥ 7,0
	Valeur à 2 heures	≥ 11,1

Tableau 1 - Valeurs seuils diagnostiques de la glycémie (mmol/l) à jeun et 2 heures après le test d'hyperglycémie provoquée par l'ingestion de 75 g de glucose (OMS)

La mesure de l'hémoglobine glyquée est également couramment utilisée pour le diagnostic du diabète. Chez le sujet sain, l'hémoglobine glyquée doit être comprise entre 3 et 6 %. Selon l'OMS, une hémoglobine glyquée supérieure à 6,5 % est suffisant pour attester d'un état diabétique (Yki-Järvinen & Tuomi, 2020).

Cette valeur est utilisée pour réaliser le suivi des traitements du diabète, notamment le traitement à l'insuline.

## IV. PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 1

Dans le DT1, le pancréas ne produit plus d'insuline, une insulinothérapie, qui consiste à administrer de l'insuline exogène, est donc nécessaire. La prise en charge actuelle du diabète de type 1 se base essentiellement sur l'administration d'injections sous-cutanées multiples ou la perfusion continue d'insuline à l'aide d'une pompe (*CBIP / Diabète*, 2022; *CBIP / Insuline*, 2022). Cette administration d'insuline exogène doit pouvoir correspondre aux taux physiologiques d'insuline.

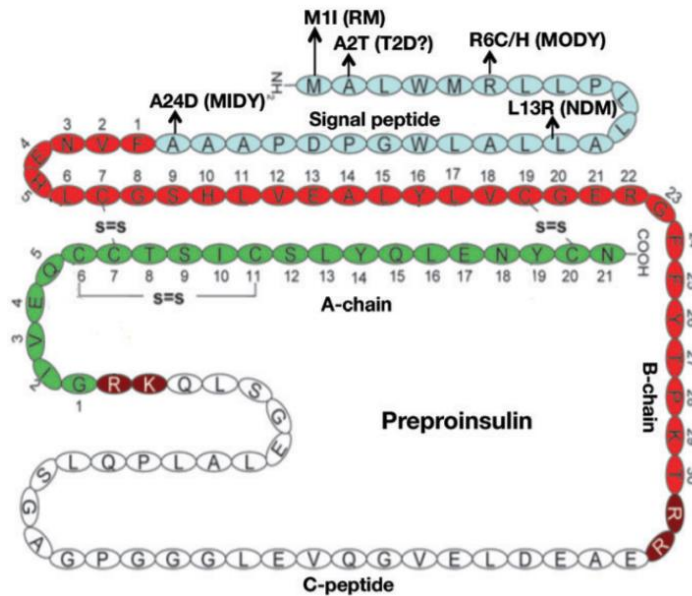
L'insuline basale correspond physiologiquement à un faible taux d'insuline sécrété continuellement qui permet de maintenir un taux stable de glucose dans la circulation sanguine, lorsque la personne ne prend pas de nourriture. Cette insuline basale doit donc être administrée de manière continue dans le sang, à un taux suffisant faible pour éviter les hypoglycémies en période de jeûne et pour ne pas éliminer complètement la lipolyse mais aussi suffisamment élevé pour empêcher les élévations de glucose, la lipolyse excessive et la production de cétone (Perkins et al., 2021).

L'insuline post-prandiale est sécrétée après l'ingestion d'un repas et permet de maintenir le taux de glucose stable. Elle atteint un pic après 30 – 50 minutes et retourne à sa concentration basale après deux à quatre heures (Perkins et al., 2021).

### 1. LES DIFFÉRENTS TYPES D'INSULINE

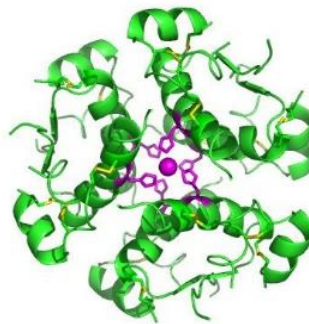
L'insuline est une protéine synthétisée par les ilots de Langerhans d'abord sous forme de pré-pro-insuline, qui est un chaînon peptidique unique. Sous l'action de différentes enzymes, le peptide signal sera clivé et des ponts disulfures seront formés pour donner la pro-insuline. Celle-ci sera clivée en deux polypeptides en quantité équimolaire : le peptide C, peptide central, et les deux chaînes A et B reliées par les ponts disulfures. Finalement, l'extrémité C-terminale d'un des fragments est également clivée pour obtenir l'insuline mature (Gardner et al., 2011).

Figure 2 : Structure de la préproinsuline, composée de la chaîne alpha, de la chaîne bêta, du peptide C et du peptide signal (Liu et al., 2018)



L'insuline sécrétée par le pancréas se trouve dans une conformation hexamérique : six molécules sont reliées par un atome de zinc. L'hexamère se dissocie rapidement dans la circulation sanguine (Perkins et al., 2021).

Figure 3 : Structure de l'insuline hexamérique (Docherty, 2022)



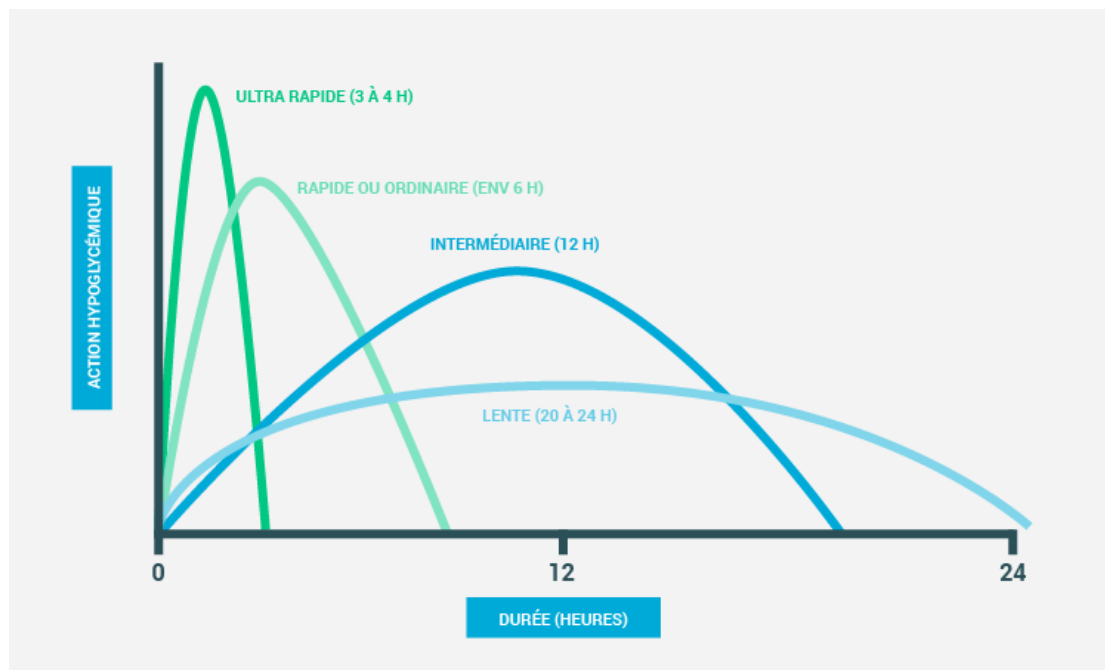
L'insuline humaine mature est une hormone peptidique constituée de deux sous-unités reliées entre elles par deux ponts disulfure. L'insuline doit donc être injectée par voie intraveineuse ou par voie sous-cutanée pour éviter une dégradation par le système gastro-intestinal (Dogné, 2019).

La concentration en insuline présente dans les spécialités pharmaceutiques est toujours exprimées en unités internationales (UI) par millilitres. Cela permet la standardisation de la quantité d'insuline dans ces préparations. Une UI est équivalent à environ 0,0347 mg d'insuline humaine (Burns et al., 2010).

Le choix du type d'insuline et la fréquence d'administration dépendent du patient, de son activité physique, de son alimentation et de la fréquence de ses repas.

Il existe différents types d'insuline qui ont des pharmacocinétiques caractérisées des délais et durées d'action différentes : les insulines analogues à durée d'action ultrarapide, les insulines à durée d'action rapide, les insulines à durée d'action intermédiaire et les analogues insuliniques à longue durée d'action (*CBIP / Insuline, 2022*).

Figure 4 : Durée d'action des différentes insulines (Centre Européen d'étude du diabète : L'insuline, 2022)



a. Les insulines à courte durée d'action ou insulines ultrarapid

L'insuline lispro, l'insuline aspart et l'insuline glulisine sont trois insulines à courte durée d'action (*CBIP / Insuline, 2022*). Ce sont des insulines biosynthétiques : leur structure a été modifiée par remplacement de quelques acides aminés. Ces modifications affaiblissent l'auto-assemblage des molécules d'insuline et entraînent la libération plus rapides des monomères. Cela permet une absorption très rapide au niveau des sites d'injection (Perkins et al., 2021).

Leur effet est très rapide (au bout de dix minutes) et leur durée d'action est très courte (deux à cinq heures). Ces préparations d'insuline sont donc administrées juste avant ou pendant le repas (*CBIP / Insuline, 2022*).

#### b. Les insulines à durée d'action rapide

Les insulines à durée d'action rapide sont des insulines humaines obtenues par technologie recombinante. Ce sont des solutions limpides d'insuline cristalline à faible teneur en zinc (*CBIP / Insuline, 2022*).

Ces insulines peuvent être administrées vingt à trente minutes avant les repas. Leur durée d'action est de six à huit heures (*CBIP / Insuline, 2022*).

#### c. Les insulines à durée d'action intermédiaire

Les insulines à durée d'action intermédiaire sont des insulines humaines obtenues par technologie recombinante. L'augmentation de leur durée d'action est réalisée par la fixation de l'insuline à la protamine, par l'ajout de zinc ou des deux constituants. Ils permettent d'augmenter le temps de libération de l'insuline et donc d'augmenter la durée d'action (*CBIP / Insuline, 2022*).

Ces préparations sont des suspensions, elles doivent être bien homogénéisées avant emploi et peuvent être administrées uniquement par voie cutanée et pas par voie intraveineuse, contrairement aux autres types d'insuline.

L'action hypoglycémiant de ces insulines débute après une à deux heures et peut durer jusqu'à dix à vingt heures (*CBIP / Insuline, 2022*).

La protamine engendre l'agrégation de l'insuline dans la solution et qui, lors de l'injection dans le tissu sous-cutané, entraîne une dissociation graduelle permettant une libération plus lente dans la circulation (Perkins et al., 2021).

#### d. Les insulines à longue durée d'action

Les insulines à longue durée d'action sont des insulines biosynthétiques dont la structure a été modifiée. L'augmentation de la durée d'action de l'insuline détémir est réalisée par l'ajout d'un acide gras sur sa chaîne B qui permet la formation de dihexamères et une forte liaison à des protéines plasmatiques comme l'albumine. L'insuline glargine, par une modification de sa structure qui permet sa solubilisation à pH plus faible (dans le stylo) et sa précipitation à pH plus élevé (dans les tissus) forme des micro-précipités dans le tissu cutané et est donc libérée

progressivement. La durée d'action de l'insuline déglutec est prolongée grâce à l'ajout d'acides gras libres en quantité importante et de molécules « linker » qui permettent la formation de longs multi-hexamères dans le tissu sous-cutané. Les hexamères seront libérés progressivement de ces structures plus importantes (*CBIP / Insuline, 2022; Perkins et al., 2021*). Ces insulines ne peuvent être administrées que par voie cutanée (*CBIP / Insuline, 2022*).

La durée d'action de l'insuline détémir varie en fonction de la dose. Celle de l'insuline glargine est de 24 heures, elle ne sera injectée qu'une seule fois par jour. La durée d'action de l'insuline déglutec est la plus longue, environ 42 heures, cette insuline ne sera administrée qu'une seule fois par jour (*CBIP / Insuline, 2022*).

#### e. Les associations insuliniques

Les insulines peuvent également être associées entre elles. Ces associations devront être injectées deux (voire trois) fois par jour.

Ils existent les associations d'insulines humaines qui combinent des insulines à action rapide et des insulines humaines associées à de la protamine. L'effet hypoglycémiant de cette association débute après 20 à 30 minutes et dure jusqu'à 10 à 16 heures (*CBIP / Insuline, 2022*).

La seconde association disponible est celle entre un analogue insulinique à action rapide et le même analogue associé à de la protamine qui permet d'allonger la durée d'action. L'effet hypoglycémiant débute après 10 minutes et persiste 10 à 18 heures (*CBIP / Insuline, 2022*).

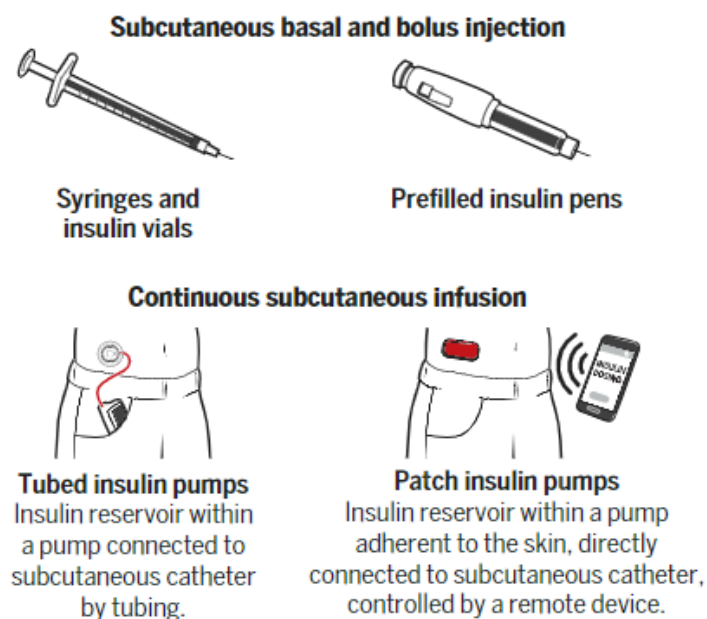
## 2. L'INSULINOTHÉRAPIE

Le traitement de base du DT1 est un traitement assez complexe. Il est composé d'injections quotidiennes multiples pendant la nuit et entre les repas (insuline basale) ainsi que pendant les repas (insuline prandiale) à l'aide de stylos ou d'une pompe à insuline. Le patient a un rôle essentiel dans son traitement, il doit ajuster la dose d'insuline en fonction de ses habitudes alimentaires, de son exercice physique, de son rythme quotidien et de l'autosurveillance de la glycémie (Ilanne-Parikka, 2018). Les doses requises varient énormément entre les patients et peuvent évoluer au cours du temps pour un même individu (Perkins et al., 2021).

Actuellement, le traitement de remplacement de l'insuline basale est réalisé à base d'injections, une ou deux fois par jour, de dépôt sous-cutané d'insuline qui est absorbée doucement ou alors par l'injection continue d'insuline à l'aide d'une pompe externe qui diffuse de l'insuline à absorption rapide au niveau sous-cutané. Des injections d'insuline à action rapide sont réalisées juste avant les repas pour compenser l'insuline post-prandiale. Une dose d'insuline supplémentaire peut être injectée pour corriger le niveau de glucose. La quantité à injecter lors des repas dépend du patient, de son taux de glucose, de ses repas et les exercices planifiés (Perkins et al., 2021).

Le traitement de base consiste donc en une injection journalière d'insuline basale et de trois injections d'insuline, ou plus en fonction des repas du patient, au moment des repas (Perkins et al., 2021).

Figure 5 : Schéma des dispositifs actuellement utilisés dans le cadre du traitement du diabète de type 1 (Perkins et al., 2021)



Il existe deux types de stylos à insuline : les stylos jetables et les stylos à cartouche dont la cartouche peut être remplacée. L'aiguille doit cependant être changée pour chaque nouvelle injection. Le stylo possède un système de graduation qui permet de faire varier la quantité d'insuline injectée en fonction des besoins du patient (Subramanian & Baidal, 2000).

Il existe également des stylos à insuline « intelligent » qui mesurent le nombre d'injection et la quantité d'insuline injectée. Ces informations sont transmises à une application sur un smartphone qui permet de réaliser un suivi précis de l'insulinothérapie. (Subramanian & Baidal, 2000)

Figure 6 : Photographie de stylos à insuline (« ISIS Diabète », s. d.)



Si le contrôle de glycémie à l'aide des injections multiples d'insuline s'avère insuffisant, c'est-à-dire que le niveau d'hémoglobine glyquée n'atteint pas la valeur définie, il faut alors recommander au patient l'utilisation d'une pompe à insuline et d'un contrôle automatique de la glycémie basé sur des senseurs au glucose (Ilanne-Parikka, 2018).

L'administration d'insuline par la pompe est le meilleur moyen pour réguler le taux d'insuline et mimer la régulation physiologique autonome. Elle permet de se rapprocher de la sécrétion d'insuline physiologique. Une perfusion constante d'insuline à action rapide (insuline basale) est délivrée par la pompe dans le tissu adipeux sous-cutané. Un bolus d'insuline est également injecté lors des repas (insuline prandiale). La quantité d'insuline injectée est calculée en fonction des glucides ingérés et de l'activité physique. (Ilanne-Parikka, 2018; Subramanian & Baidal, 2000)

Il existe différents types de pompes à insuline : avec ou sans tubulure. Les pompes avec tubulures contiennent une cartouche d'insuline connectée à un tube qui est relié à une canule implantée dans le tissu sous-cutané, la plupart du temps au niveau de l'abdomen. Les pompes sans tubulures sont constituées de « pods » interchangeables tous les trois jours. Le pod contient une cartouche d'insuline reliée à une aiguille qui injecte l'insuline. Les dosages en insuline sont directement communiqués au pod via un « Personal Device Manager » (PDM) (Subramanian & Baidal, 2000).

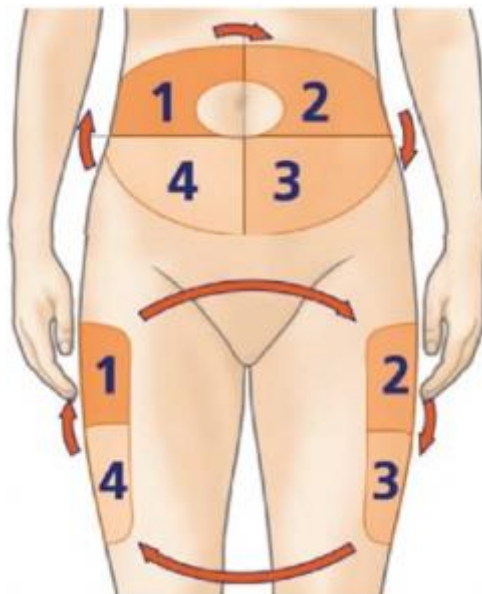
Figure 7 : Photographie de différentes pompes à insuline modernes (Subramanian & Baidal, 2000)



L'injection d'insuline, que ce soit par une pompe ou par les stylos à insuline peut être réalisée à différents endroits du corps : au niveau de la paroi abdominale, des cuisses, de la partie supérieure des bras et des fesses. Le patient doit faire varier les sites d'injection pour éviter les risques de lipodystrophie qui altérerait la diffusion de l'insuline. (*Fédération Française des Diabétiques, 2021*)

La lipodystrophie est définie comme une altération du tissu adipeux le plus souvent au niveau sous-cutané. Les injections répétées d'insuline entraînent une accumulation de tissus graisseux. Elle est due aux traumatismes des injections répétées d'insuline et à l'action de l'insuline qui est un facteur de croissance (*Diabète 66 : Lipodystrophie, 2020*).

Figure 8 : Schéma représentant la rotation des sites d'injection (*Diabète 66 : Lipodystrophie, 2020*)

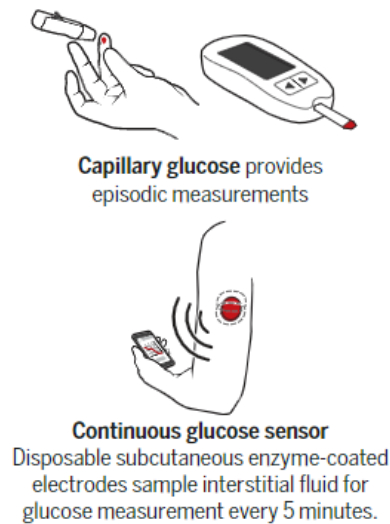


### 3. CONTRÔLE DE LA GLYCÉMIE

#### a. Le glucomètre

Une part importante de la prise en charge du DT1 repose sur la mesure très régulière de la glycémie.

Figure 9 : Schéma représentant les appareils actuellement utilisés pour le contrôle de la glycémie (Perkins et al., 2021)



Pour mesurer cette glycémie, le patient peut utiliser un glucomètre. Le patient doit se piquer au niveau du doigt pour récupérer une goutte de sang capillaire qui est déposée sur une languette. Le glucomètre pourra déterminer le taux de glucose sanguin par une réaction enzymatique. Ce type d'appareil permet au patient d'avoir un aperçu de sa glycémie en temps réel. La glycémie mesurée est appelée glycémie capillaire. (Subramanian & Baidal, 2000)

La mesure de la glycémie par le patient diabétique devrait être réalisée au minimum quatre fois par jour, avant chaque repas et avant la nuit mais également avant les en-cas, l'exercice physique ou encore en cas de symptômes présageant une hypoglycémie. La fréquence de prise de glycémie dépend donc beaucoup du patient. (Perkins et al., 2021; Subramanian & Baidal, 2000)

A l'heure actuelle, les données récoltées par ce type d'appareil peuvent être transmises sur des applications qui permettent un suivi global de la glycémie chez le patient. (Subramanian & Baidal, 2000)

Figure 10 : Photographie représentant différents glucomètres actuellement sur le marché (Subramanian & Baidal, 2000)



Cependant, ce type d'appareil a un inconvénient majeur, il ne permet pas un suivi continu de la glycémie, malgré les prises régulières. Le patient peut donc passer à côté d'épisode d'hyperglycémie, conduisant à une augmentation des risques macro- et microvasculaires sur le long terme, ou d'hypoglycémie, qui entraînent des risques de symptômes neurologiques (Subramanian & Baidal, 2000). En effet, les glycémies capillaires ne reflètent pas les variations glycémiques sur la journée car elles sont prises ponctuellement. (Fédération française des diabétiques, 2021)

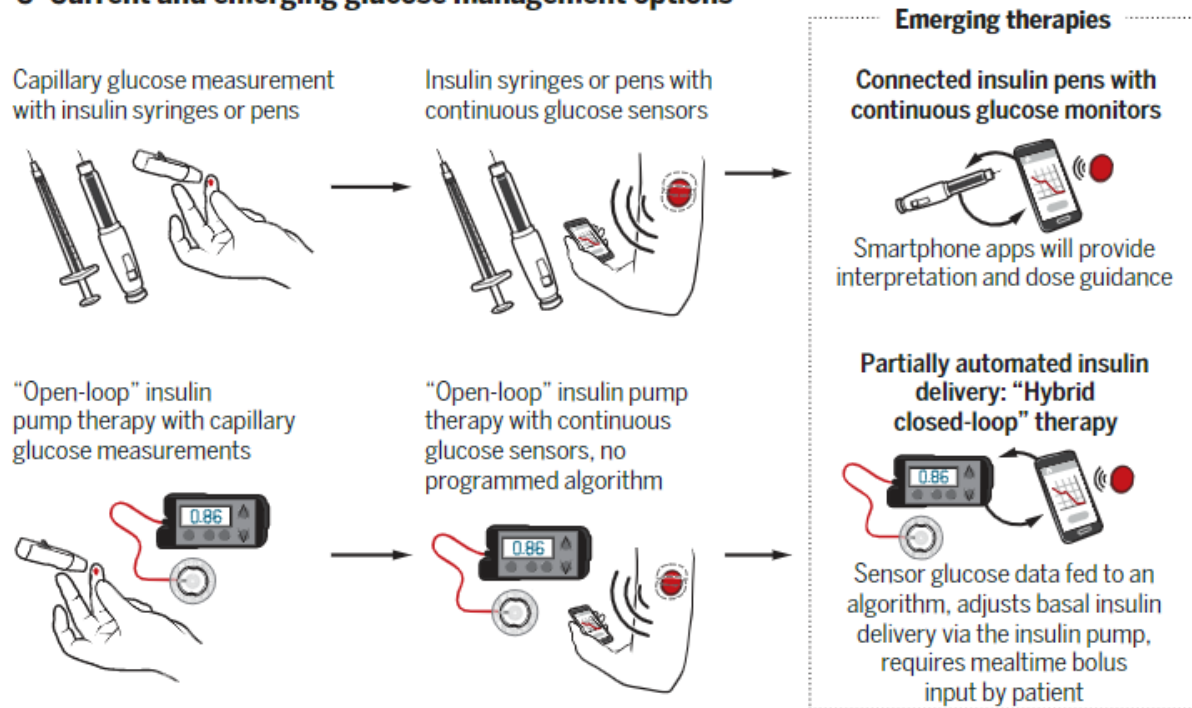
#### b. La mesure du glucose en continu

La mesure du glucose continu (MGC) permet de mesurer le taux de glucose dans le liquide interstitiel (glucose interstitiel) environ toutes les secondes. Au bout de cinq minutes, l'appareil calcule une moyenne des mesures. Le glucose interstitiel est directement corrélé au taux plasmatique de glucose. Il faut cependant prendre en compte un temps de latence entre les deux valeurs. Après son absorption, le glucose circule dans l'organisme, passant successivement dans le sang puis le liquide interstitiel. Cette différence est pertinente dans les cas où le sucre augmente ou diminue rapidement : il y a un retard dans l'élévation ou la diminution du glucose interstitiel (Fédération française des diabétiques, 2021; Subramanian & Baidal, 2000).

Les dispositifs sont composés d'un capteur, un transmetteur et un récepteur. Le capteur, recouvert d'une couche de glucose oxydase, doit être placé par le patient sous la peau au niveau des bras ou de l'abdomen à l'aide d'une aiguille rétractable et détecte le glucose interstitiel (Perkins et al., 2021). Le transmetteur communique le signal électrique émis par le capteur au récepteur. Le récepteur reçoit le signal et affiche les données. Il peut être une pompe à insuline, un lecteur de glycémie ou un moniteur spécifique comme un smartphone (*Fédération française des diabétiques*, 2021). Le capteur doit généralement être renouvelé tous les sept à quatorze jours mais des capteurs pouvant être implantés pendant six mois existe également (Perkins et al., 2021).

Figure 11 : Schémas représentant les méthodes de mesure et de régulation du glucose utilisée actuellement et en cours de développement (Perkins et al., 2021)

### C Current and emerging glucose management options



L'utilisation de ces systèmes de MGC permettent d'obtenir des données telles que la mesure de la concentration en glucose en temps réel, un historique des valeurs ainsi que la flèche de tendance (augmentation ou diminution du taux de glucose) (*Fédération française des diabétiques*, 2021; Subramanian & Baidal, 2000). Le récepteur peut alors déclencher une alarme en temps réel en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (Perkins et al., 2021).

L'association de ces appareils de MGC aux pompes à insuline permet la régulation automatique des taux de glucose en temps réel au moyen d'algorithmes qui permettent d'augmenter ou diminuer la libération d'insuline en fonction des besoins du patient.

Actuellement, seule la gestion de l'insuline basale est réalisée par ce type de méthode, le patient doit encore ajuster manuellement la quantité d'insuline au moment des repas. (Perkins et al., 2021).

#### 4. COMPLICATIONS DE L'INSULINOTHÉRAPIE

La principale complication de l'insulinothérapie, surtout en cas de mauvaise prise en charge, est l'hypoglycémie. Elle est définie par une glycémie inférieure à 0,60 g/L et devient alors une urgence (*Association Belge du Diabète : L'hypoglycémie*, s. d.).

Les causes principales d'hypoglycémie sont un mauvais dosage de l'insuline, l'oubli d'un repas ou la prise d'un repas trop peu important, un effort physique trop intense ou encore la prise d'alcool, qui a un effet hypoglycémiant (*Association Belge du Diabète : L'hypoglycémie*, s. d.).

Certains symptômes de l'hypoglycémie adrénérurgique sont dus à la production très élevée d'hormones telles que le glucagon et l'adrénaline qui entraînent la production de glucose par le foie. Leurs effets secondaires sont des palpitations, de la tachycardie, des sueurs, des tremblements et une sensation de faim associée à des crampes intestinales.

Des symptômes neurologiques, aussi appelés neuroglycopéniques, peuvent apparaître à cause du manque de glucose, substrat principal des cellules neuronales du cerveau. Ces symptômes sont, entre autres, des céphalées, de la confusion, des troubles visuels, en particulier la diplopie (vision double), des troubles du comportement et de la personnalité et dans les cas les plus graves, une perte de conscience et des convulsions qui peuvent être suivies par un coma (Koivikko, 2020).

Un autre effet indésirable de l'insulinothérapie est le gain de poids dû à l'action de l'insuline sur le métabolisme. En cas de mauvaise prise en charge, le patient est à risque de surpoids et d'obésité (Perkins et al., 2021).

## V. PREMIÈRES APPROCHES DE TRANSPLANTATION D'ÎLOTS PANCRÉATIQUES

### 1. INTRODUCTION

Bien que le traitement et la gestion du DT1 ait été grandement amélioré à l'aide des pompes à insuline et des senseurs de glucose ces dernières années, certains paramètres tels que la détection de la concentration en glucose et l'absorption de l'insuline au site d'injection empêche un contrôle de la glycémie physiologique. (Brusko et al., 2021)

La greffe d'îlots pancréatiques encapsulés représente un traitement prometteur pour soigner le DT1. Des cellules d'îlots de Langerhans sont contenues dans une capsules semi-perméable permettant le passage tant des nutriments et de l'oxygène que de l'insuline tout en protégeant ces cellules des cellules du système immunitaire de l'hôte, mais pas toujours des cytokines pro-inflammatoires (Strand et al., 2017).

### 2. TRANSPLANTATION DE PANCRÉAS ET DE L'ENSEMBLE PANCRÉAS-REINS

A l'heure actuelle, il est possible de réaliser la transplantation d'un pancréas entier ou de l'association de la transplantation du pancréas et des reins. Dans ce deuxième cas, la transplantation peut être simultanée ou alors le pancréas est transplanté après la transplantation des reins. Le choix du type de transplantation sera réalisé selon certains algorithmes (Dean et al., 2017).

Ce type de transplantation est réalisée, d'une part, chez certains patients qui ont une insuffisance rénale terminale et pour lesquels il est prévu de réaliser une transplantation des reins, et d'autre part, chez des patients sans maladie rénale mais chez qui le contrôle de la glycémie est difficilement réalisé et qui présentent donc fréquemment des complications aiguës sévères (hypoglycémie, hyperglycémie importante, acidocétose diabétique), des difficultés cliniques et/ou émotionnelles à gérer le traitement à l'aide de l'insuline exogène et une incapacité constante à réguler la glycémie pour éviter ces complications sévères (Dean et al., 2017).

Il est démontré que les transplantations de pancréas ont un impact favorable sur la mortalité chez les patients diabétiques ainsi que sur les complications secondaires du DT1 telles que la rétinopathie, les maladies cardiovasculaires et la neuropathie (Dean et al., 2017).

Cependant, comme dans le cadre d'autres greffes d'organes, les patients doivent recevoir un traitement immunosuppresseur à vie qui augmente le risque d'infections et de développement de cancer chez ces patients (Dean et al., 2017). Le manque de donneurs, les risques élevés de la chirurgie et les possibles complications représentent d'autres obstacles majeurs de ce type d'intervention (Wu et al., 2021).

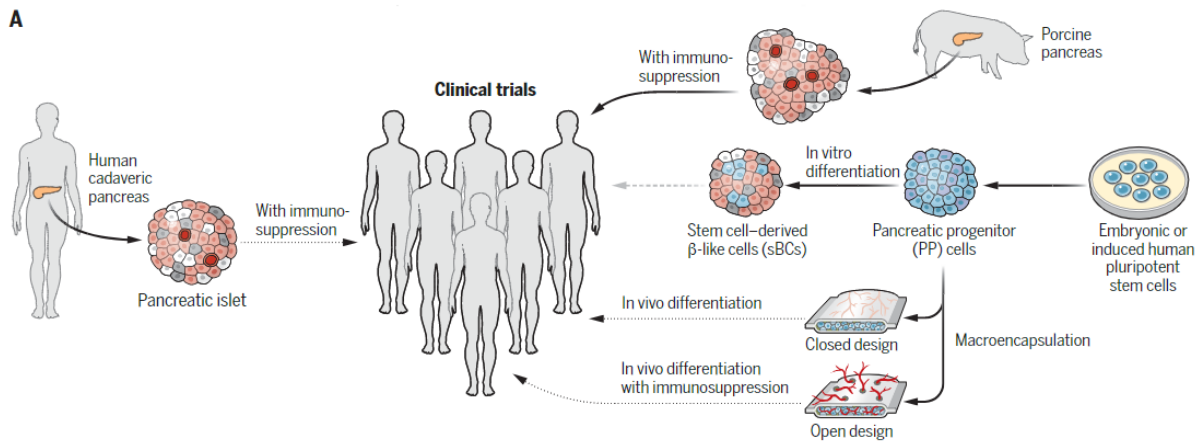
### 3. ILOTS PANCRÉATIQUES HUMAINS

Actuellement, il est également possible de réaliser une transplantation d'ilots pancréatiques non encapsulés dans la veine porte hépatique. Les cellules, alors implantées au niveau de la microvascularisation du foie permettent un contrôle glycémique ne nécessitant pas d'injection d'insuline exogène (Brusko et al., 2021; Strand et al., 2017). En comparaison à la transplantation du pancréas, cette méthode présente certains avantages tels que la simplification de la procédure chirurgicale en minimisant les traumatismes et le caractère invasif de celles-ci (Wu et al., 2021).

Cependant la transplantation de ce type de cellules présente de nombreux inconvénients. Le nombre de donneurs de pancréas est particulièrement faible en comparaison à la quantité très importante de patients à traiter. Pour assurer l'indépendance en insuline, chaque patient a besoin d'au moins deux donneurs (Wu et al., 2021). De plus ce type de transplantation nécessite l'utilisation d'agents immunosuppresseurs pour éviter le rejet de greffe (Brusko et al., 2021; Strand et al., 2017). Les immunosuppresseurs utilisés sont notamment la cyclosporine associée à du mycophénolate mophetyl et des corticostéroïdes ou encore une induction du traitement par des anticorps anti-récepteurs d'interleukine 2 (daclizumab) suivie d'un traitement de maintenance par du sirolimus et le tacrolimus (Berney, 2020). Enfin, le nombre de cellules implantées diminue rapidement à cause de l'environnement relativement hostile qui les entoure. (Brusko et al., 2021) En effet, la faible revascularisation des ilots transplantés et les réactions inflammatoires liées à l'exposition directe des cellules entraînent un risque élevé de rejet de greffe (Wu et al., 2021). Ce type de transplantation n'est donc considéré que pour les patients dont les taux de glucose sont difficilement régulés et qui ont subi une greffe, de rein par exemple. (Strand et al., 2017)

Il est donc nécessaire d'évaluer les méthodes pour obtenir une source importante de cellules génératrices d'insuline ainsi que pour protéger les cellules implémentées de l'environnement qui les entoure.

Figure 12 - Différentes sources de cellules génératrices d'insuline utilisée dans le cadre du traitement du diabète de type 1 (Brusko et al., 2021)



#### 4. ILOTS PANCRÉATIQUES PORCINS

En plus, des îlots pancréatiques provenant de donneurs humains, d'autres sources de cellules productrices d'insuline ont été évaluées (figure 8), notamment l'utilisation de pancréas porcins. Ils représentent une source d'îlots pancréatiques matures disponibles rapidement et en de relativement grandes quantités. Leur utilisation en pratique clinique est cependant assez limitée. Ils ne permettent pas un contrôle glycémique suffisant rendant l'utilisation d'insuline exogène toujours nécessaire. (Brusko et al., 2021)

De plus ce type de cellules présentent des risques de rejet hyperaigu de xéno greffes, nécessitant donc une utilisation importante d'agents immunosuppresseurs, ainsi que des risques de zoonose, ces cellules provenant d'animaux. Le développement de techniques de modifications génétiques a permis la réduction des risques de rejet de xéno greffes. (Brusko et al., 2021; Coe et al., 2020)

#### 5. CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES HUMAINES

Les cellules souches pluripotentes humaines (figure 8) sont une source prometteuse de cellules souches productrices d'insuline. Elles seront développées plus tard dans ce travail.

## VI. ENCAPSULATION DE CELLULES PRODUCTRICES D'INSULINE

### 1. GÉNÉRATIONS DES CELLULES

Comme cela a été développé plus haut dans ce travail, différentes sources de cellules productrices d'insuline ont été proposées et/ou sont en développement. L'utilisation d'ilots porcins est notamment envisagée (Strand et al., 2017). Cependant de nombreuses avancées technologiques ont été réalisées récemment en matière de cellules souches pluripotentes humaines (human pluripotent stem cells (hPSCs) et notamment les cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSCs) et les cellules souches embryonnaires humaines (human embryonic stem cells (hESC) différenciées en cellules  $\beta$ -like (Shahjalal et al., 2018; Strand et al., 2017).

Les hiPSC et les hESC représentent donc des sources potentielles attrayantes dans la production de cellules produisant de l'insuline de par leur capacité à se renouveler rapidement à se différencier en tout type de cellules humaines, notamment en cellules des lignées somatiques composant les cellules des ilots de Langerhans et notamment celles produisant l'insuline (Brusko et al., 2021; Shahjalal et al., 2018).

Les hESC sont présentées comme le gold standard en matière de cellules pluripotentes. Elles entraînent néanmoins des problèmes éthiques (origine embryonnaire) et des préoccupations au niveau de la correspondance HLA (les cellules proviennent d'un organisme différent). Ces problématiques sont minimisées avec l'utilisation de hiPSC car ces cellules peuvent fournir des cellules autologues et proviennent de donneurs consentants. Cependant, la différenciation complètement reproductible est limitée par la variabilité clonale (Brusko et al., 2021).

La différenciation cellulaire en cellules d'ilots ont permis de produire in vitro des cellules  $\beta$  à partir de hESC et d'iPSC de patients diabétiques. (Strand et al., 2017).

Actuellement deux méthodes sont utilisées pour la production effective de cellules  $\beta$  dérivées de cellules souches. La première approche implique l'implémentation in vivo de progéniteurs pancréatiques qui se différencieront en cellules  $\beta$  à l'aide de signaux pancréatiques. Cette différenciation nécessite plusieurs mois pour obtenir une masse cellulaire suffisamment importante et les cellules obtenues présentent une hétérogénéité importante de par la présence d'autres cellules pancréatiques et de progéniteurs pancréatiques (Brusko et al., 2021).

Ces précurseurs pancréatiques dérivés de hPSC/hESC sont transplantés au niveau de sites ectopiques dans des souris immuno-déficientes ou des souris atteintes de diabète de type 1. Les cellules obtenues dans ces souris produisent de l'insuline permettant de traiter le diabète dans ces modèles pré-cliniques, mais éloignés de la clinique humaine (Shahjalal et al., 2018).

La seconde méthode, réalisée entièrement in vitro, permet une production plus rapide d'une masse cellulaire moins hétérogène, donc de volume moins important et dont le contenu est mieux définis (Brusko et al., 2021). Les cellules obtenues présentent un phénotype sous-optimal, comparable à un stade foetal immature, malgré une réponse au glucose in vitro. Différents protocoles sont actuellement à l'étude pour promouvoir la maturation des cellules et pour éliminer la contamination par d'autres types cellulaires (Brusko et al., 2021).

La différenciation des cellules souches en cellules productrices d'insuline est réalisée en utilisant des méthodes qui miment le développement d'un pancréas normal. Les hPSCs sont donc exposées à des cocktails de différenciation de différents facteurs de croissance et molécules « signal », activateurs ou inhibiteurs qui interfèrent avec des voies de signalisation (Notch, TGF- $\beta$ ...) et ce, à des concentrations spécifiques et en suivant un ordre bien déterminé (Shahjalal et al., 2018).

Plus récemment, les méthodes de différenciation utilisées combinent ces deux méthodes : la génération de cellules  $\beta$  qui expriment des marqueurs cellulaires  $\beta$  matures, à partir de hPSC/hESC, est réalisée in vitro. Ces cellules (différenciées complètement ou arrêtées au stage de progéniteurs pancréatiques) sont ensuite encapsulées puis transplantées dans des souris, on observe alors une amélioration de l'hyperglycémie chez les souris diabétiques. Après la transplantation, il a été également montré que les cellules continuent de se différencier pour devenir des cellules  $\beta$  matures (Shahjalal et al., 2018).

De nombreuses méthodes sont donc actuellement à l'étude pour trouver une source illimitée de cellules productrices d'insuline qui répondrait à des critères de contrôle de qualité bien définis. Des recherches au niveau des moyens de conservation doivent aussi encore être réalisées. Cependant, certaines de ces méthodes font déjà l'objet d'études cliniques de phase 1/2 (Brusko et al., 2021).

## 2. LOCALISATION DE L'IMPLANTATION CELLULAIRE

Un autre paramètre important à prendre en compte dans la transplantation de cellules dans l'organisme est le microenvironnement dans lequel celles-ci vont se trouver, qui est lié au tissu ou organe dans lequel ces cellules seront transplantées. En effet, actuellement, le taux de survie de ces cellules est très faible *in vivo* à cause, notamment, d'une vascularisation pauvre et/ou d'une réponse inflammatoire agressive (Brusko et al., 2021).

La petite taille des ilots permet un grand choix de lieu d'implantations différents et de paramètres de design d'implantation. Cependant, dans le pancréas, les ilots pancréatiques sont distincts et répartis dans celui-ci. Ils sont très richement vascularisés par un réseau de vaisseaux important qui permettent l'apport suffisant en nutriments aux cellules, la détection optimale du taux de glucose et la sécrétion et la répartition rapide dans tout l'organisme de l'insuline grâce à la veine porte. Les ilots sont également entourés par une matrice extracellulaire. Ces paramètres sont altérés lors de l'isolation des ilots, humains ou porcins. Dans le cadre de l'utilisation de cellules  $\beta$  productrices d'insuline, les autres cellules non-endocrines ne sont pas présentes, pouvant ainsi entraîner un manque de maturation (Brusko et al., 2021).

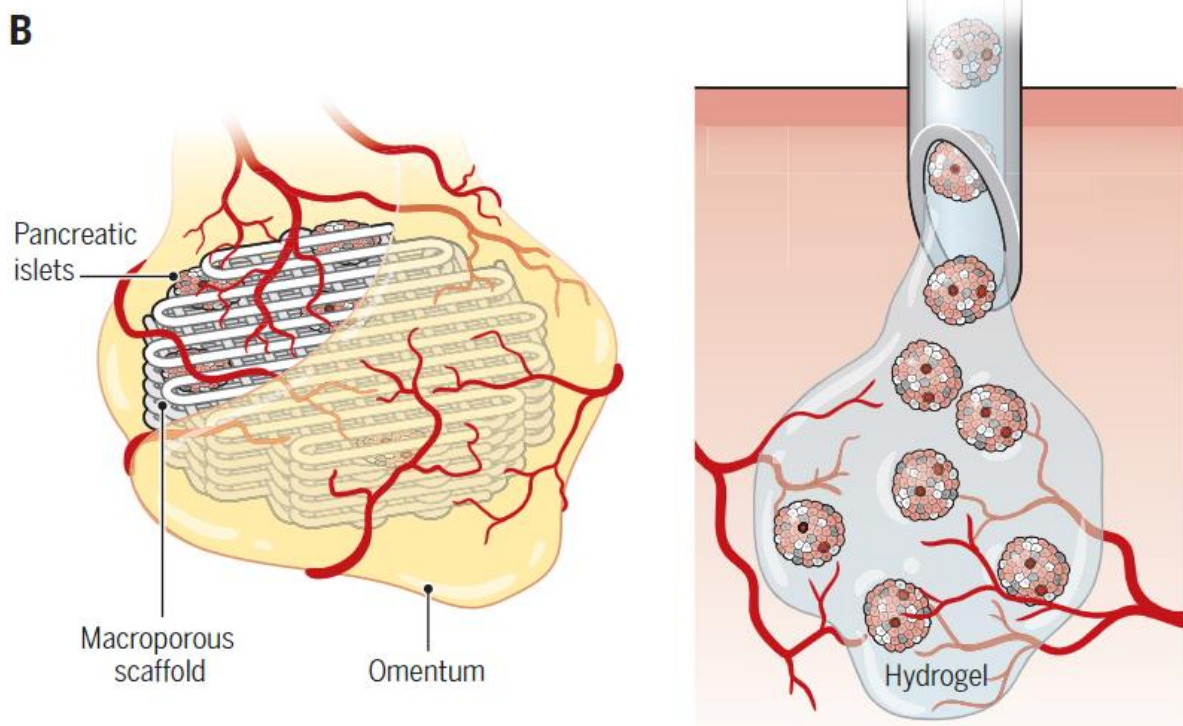
Des études précliniques et cliniques ont évalué différents sites pour l'implantation des cellules. La facilité de monitoring et de retrait sont des conditions pour ces sites au vu des risques de tératomes (tumeurs formées de cellules différenciées qui forment des tissus matures à des endroits inappropriés). D'autres paramètres tels que la vascularisation, le drainage par la veine porte et l'apport suffisant en oxygène sont également important à prendre en considération. Par exemple, le tissu cutané, bien que permettant un accès facile pour l'implémentation, le suivi et le retrait, ne possède pas une vascularisation importante et est assez réactif immunologiquement. D'autres tissus tels que l'omentum (feuillet de péritoine), présentent une meilleure vascularisation mais sont plus difficile d'accès (Brusko et al., 2021; Odorico et al., 2018).

### 3. ENCAPSULATION DES CELLULES

Différentes méthodes telles que l'utilisation de devices, de « scaffolding » ou encore des hydrogels peuvent être utilisées pour améliorer certains paramètres de la transplantation. Celles-ci peuvent améliorer les paramètres de certains sites de transplantation : apporter un support mécanique pour augmenter la répartition tridimensionnelles des cellules, favoriser la vascularisation et assurer une certaine immunoprotection (Brusko et al., 2021) et ainsi imiter l'environnement natif des îlots (Wu et al., 2021).

L'encapsulation doit permettre la sécrétion d'insuline en fonction du taux de glucose sanguin tout en maintenant une protection contre le système immunitaire de l'hôte (Wu et al., 2021).

Figure 13 : Approches utilisées pour favoriser certains paramètres dans le cadre d'une transplantation : à droite, un « scaffolding » implanté au niveau de l'omentum et à gauche, un hydrogel injecté au niveau d'un site sous-cutané (Brusko et al., 2021)



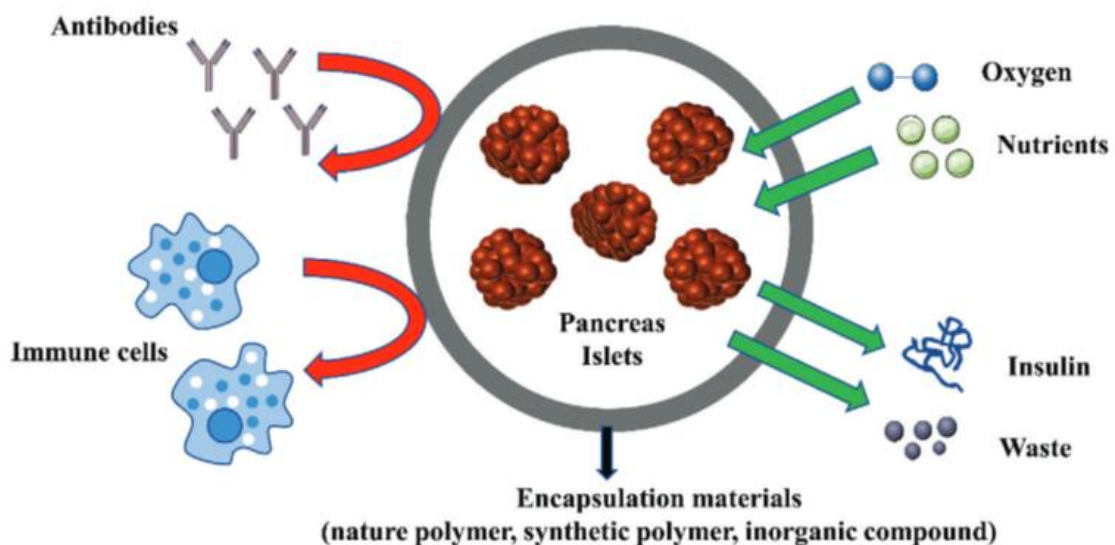
### a. Macroencapsulation

La macroencapsulation est l'encapsulation d'une grande quantité d'îlot dans un device. Le device est constitué de fibres creuses de différents diamètres ou de membranes. L'un des principaux désavantages de ce type d'encapsulation est l'apport de nutriments et d'oxygène relativement limité qui diminue la viabilité des cellules, et qui entraîne donc une diminution de la sécrétion d'insuline, menant à un échec de la greffe. Il existe différents types de devices, en fonction du contact direct ou non avec l'apport sanguin, qui sont divisés en deux catégories intravasculaire et extravasculaire (Wu et al., 2021). Ce type d'encapsulation ne sera pas développée dans le cadre de ce travail.

### b. Microencapsulation

La microencapsulation est l'encapsulation d'un faible nombre d'îlots dans des capsules semi-perméables (Wu et al., 2021). L'utilisation de capsules possède certains avantages en comparaison à l'utilisation de dispositifs plus imposants : la diminution des risques de rejet car les cellules sont réparties dans plusieurs devices, la transplantation par laparoscopie, chirurgie beaucoup moins invasive (Strand et al., 2017), la forme sphérique des capsules qui permet une meilleure diffusion de l'oxygène et des nutriments mais aussi une minimisation des réactions immunitaires grâce à leur forme sphérique lisse (Wu et al., 2021).

Figure 14: Schéma représentant les différents rôles de l'encapsulation (Wu et al., 2021)



Les hydrogels sont les matériaux les plus répandus pour la réalisation d'encapsulation. Ils présentent une bonne biocompatibilité, une perméabilité aux nutriments et à l'oxygène et une viscoélasticité importante. Les hydrogels ont une structure relativement similaire à la matrice extracellulaire de part leur capacité d'absorption d'eau importante : en présence de molécules d'eau, ils forment un réseau de fibres assez lâche et poreux (Wu et al., 2021).

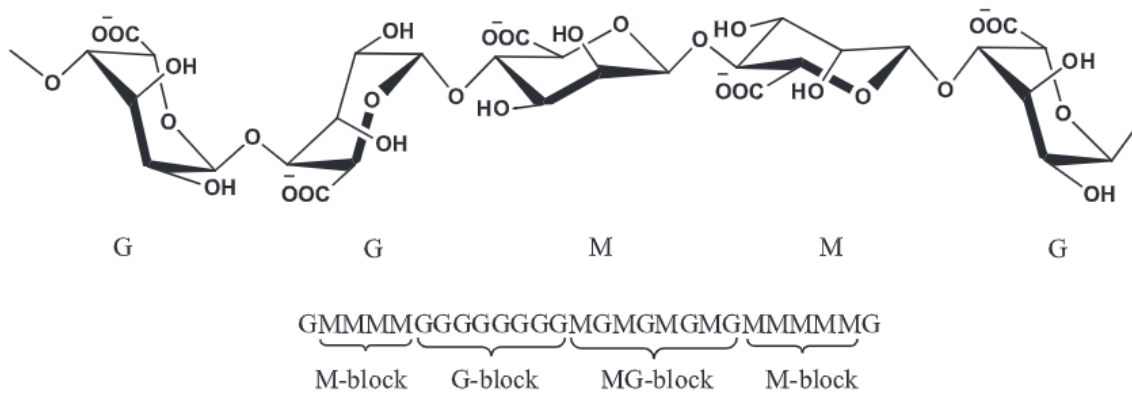
Le premier rôle de l'encapsulation est la protection des cellules contre les réactions immunitaires directes de l'hôte. Les différents polymères utilisés comme hydrogel pour l'encapsulation peuvent être divisés en deux catégories en fonction de leur source : il existe des polymères naturels et des polymères synthétiques. Les hydrogels utilisés sont entre autre l'alginate, l'agarose, le collagène, le chitosan, le polyéthylène glycol (PEG), le polyvinyl alcool (PVA) et le poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) (Strand et al., 2017; Wu et al., 2021). Seul le polymère d'alginate sera détaillé plus amplement dans ce travail.

Les autres propriétés importantes de la capsule sont sa stabilité (protection des cellules sur une période de temps prolongée), sa perméabilité (diffusion des nutriments et de l'oxygène) et sa biocompatibilité permettant d'éviter une réponse fibrotique et/ou inflammatoire (Strand et al., 2017).

Pour permettre le passage des nutriments et de l'oxygène, la perméabilité du gel mais également la taille de la capsules jouent un rôle important. Le diamètre idéal maximal de la capsule serait donc de 400 $\mu$ m pour éviter l'hypoxie des cellules encapsulées. La forme sphérique des capsules apporte également un avantage concernant la diffusion de l'oxygène en comparaison aux autres dispositifs plus importants ou de formes différentes (Strand et al., 2017).

Le polymère principalement utilisé est l'alginate. C'est un polysaccharide linéaire composé de 1,4'-linked $\beta$ -D-mannuronic acid (M) et de  $\alpha$ -L-guluronic acid (G) qui est notamment retrouvé dans certaines algues (de Vos et al., 2014). Il a la propriété d'être non toxique, peu immunogène et de former un gel en présence de cation divalent comme le calcium en conditions physiologiques. Le gel formé est donc perméable aux petites molécules telles que le glucose et l'insuline mais complètement imperméable aux molécules de taille plus importante comme les immunoglobulines ou l'albumine (Strand et al., 2017). Il est également connu pour son faible coût. Il a une excellente capacité à former un gel, une certaine facilité à former des capsules et peut être combiné facilement avec d'autres matériaux pour améliorer ses propriétés (Wu et al., 2021).

Figure 15 : Structure moléculaire de l'alginate (Strand et al., 2017)



Les premiers essais utilisant l'alginate pour former des microcapsules le mélangeaient avec des polycations qui recouvraient la surface des sphères du gel d'alginate : la poly-L-lysine (PLL), le poly-L-ornithine (PLO) et le poly-méthylène co-guanidine qui forment des complexes stables avec l'alginate. La liaison de ces polycations à l'alginate permettait un contrôle précis des pores de la capsule (Ashimova et al., 2019). Cependant, les propriétés pro-inflammatoires de ces polycations entraînent une réponse fibrotique de l'hôte envers les capsules, réduisant ainsi l'apport d'oxygène et des nutriments et entraînant une mort des cellules encapsulées (Strand et al., 2017). Actuellement, les capsules étudiées sont donc exemptes de couches de polycations.

En absence de polycations externes, la capsule est stabilisée par un choix d'alginate spécifique et de cations. Les arrangements en séquence des monomères M et G dans les blocs M, G et MG, le poids moléculaires, la longueur des copolymères et la viscosité de l'alginate déterminent les propriétés du polymère (Ashimova et al., 2019).

Le calcium a tout d'abord été utilisé pour stabiliser l'alginate : celui-ci se lie par réticulation aux blocs G et MG de l'alginate. Cependant, en conditions physiologiques, le calcium a tendance à se détacher de sa formation avec l'alginate à cause d'ions chélatant comme les phosphates ou être remplacé par d'autres cations comme le sodium, ce qui diminue la stabilité des capsules. L'addition de baryum permet d'augmenter la stabilité du gel : le baryum forme des liaisons stables avec les blocs G mais également, dans une moindre mesure, avec les blocs M. L'utilisation de concentrations plus élevées de baryum, sans calcium, permet également la stabilisation du gel avec, néanmoins, des risques de fuites de l'ion potentiellement toxique (Strand et al., 2017). En effet cet ion peut entraîner des péritonites à haut dosage. Il est donc nécessaire de retirer tout ion de baryum libre présent dans l'hydrogel avant une utilisation in vivo (Wu et al., 2021).

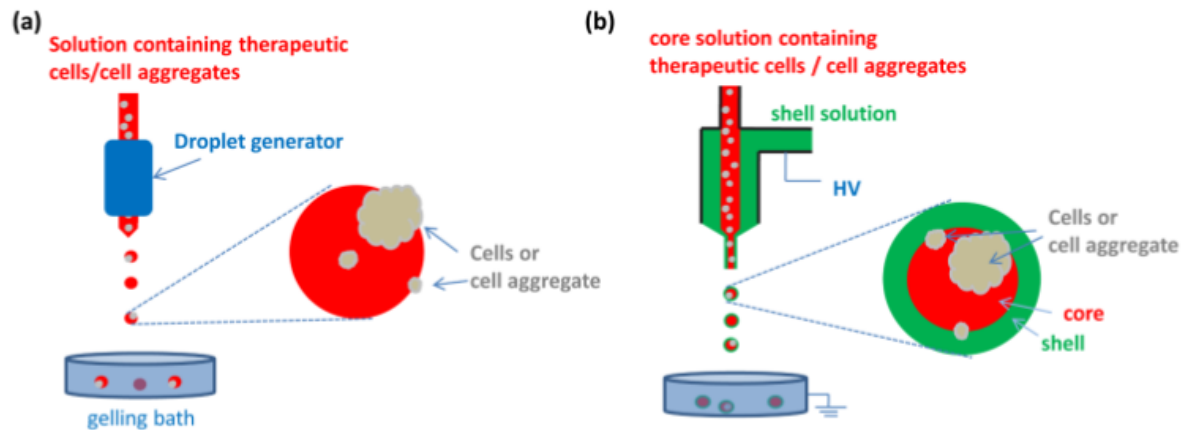
Pour limiter la réponse fibrotique, un mélange d'alginate modifié chimiquement et d'alginate non modifié peut être utilisé. La substitution des groupements carboxylique, réduisant la charge globale du gel a un effet positif et inhibe la réponse fibrotique (Strand et al., 2017).

D'autres méthodes ont été utilisées pour minimiser cette réponse fibrotique comme par exemple l'utilisation d'hydrogel à base d'alginate recouvert par une couche de conjugués d'héparine macromoléculaires qui démontre un effet bénéfique pour diminuer la sur-croissance fibrotique au niveau des capsules. D'autres études ont montré que l'association d'alginate et de poly(éthylène imine) pour former l'hydrogel permet de diminuer la réponse immunitaire en diminuant la capacité d'adhésion des protéines et cellules immunitaires. Ce type d'hydrogel peut donc être utilisé comme matériau permettant une immunoprotection des îlots (Wu et al., 2021).

Cependant, l'alginate présente une sélectivité assez faible contre les cellules du système immunitaire et a une forte tendance à se dégrader avec le temps dans un milieu *in vivo*, ce qui augmente les risques de rejets de greffe par exposition des îlots et par infiltration des cellules du système immunitaire (Wu et al., 2021).

Lors du procédé typique de formation de la capsule, les cellules sont d'abord mélangées avec une solution visqueuse d'alginate pour former une suspension cellulaire qui est ensuite transformée en micro-gouttelettes par différents procédés (« *air shear* », « *acoustic vibration* », « *electrostatic droplet formation* »). La suspension est ensuite gélifiée par ajout de cations divalents comme le calcium ou le baryum (Ma et al., 2013). Cependant, à cause du manque de contrôle de la répartition des cellules dans le gel, ce procédé de formation de capsule entraîne l'exposition de certaines cellules à la surface de la capsule, qui sont alors exposées au système immunitaire et qui pourrait entraîner la destruction de l'îlot encapsulé (Figure 16 A). Ce phénomène est d'autant plus marqué que la quantité d'îlots dans le gel est augmentée ou la taille de la capsule diminuée, caractéristiques souvent recherchées pour minimiser le volume de transplantation. (Ma et al., 2013).

Figure 16: Schéma de comparaison de la fabrication et de la structure des capsules d'alginate simples et les capsules d'alginate avec une structure core-shell (Ma et al., 2013)



Une façon de prévenir ce phénomène est d'utiliser des microcapsules d'hydrogel d'alginate avec une structure core-shell. Les cellules des îlots sont confinées dans la partie centrale, le « core », de la capsule, et sont donc ainsi complètement protégées par la partie externe, le « shell ». Le fluide utilisé pour former la structure « shell » est une solution d'alginate ne contenant pas de cellules tandis que celui utilisé pour la structure « core » contient les îlots. La viscosité élevée des deux fluides et leur temps d'interaction faible permet de prévenir leur mélange (Figure 16 B) (Ma et al., 2013).

La composition, l'épaisseur et l'épaisseur des parties « core » et « shell » peuvent être indépendamment modifiées : ainsi la taille du « core » peut être ajustée en fonction du nombre de cellules désirées pour une capsule et la taille du « shell » peut être adaptée pour certaines conditions mécaniques. Il est également possible de modifier le matériau du « core », et utiliser par exemple le Matrigel®, qui ne serait normalement pas suffisamment robuste pour former des capsules seul mais qui pourrait être préféré pour former un environnement local plus adapté aux cellules encapsulées (Ma et al., 2013).

### c. Nanoencapsulation

La dernière forme d'encapsulation est la nanoencapsulation ou « *layer-by-layer coating* ». Les cellules des îlots sont encapsulées par une très fine couche d'isolation qui se trouve à la surface de la cellule. Elle permet de diminuer drastiquement la distance de diffusion pour les nutriments et l'oxygène entre les cellules et l'environnement extracellulaire de l'hôte. Cette méthode d'encapsulation présente donc des avantages pour améliorer la réponse aux changements de concentration de glucose, pour augmenter la rapidité de la sécrétion d'insuline

et pour faciliter la diffusion des nutriments, de l'oxygène et des déchets cellulaires. Les méthodes les plus utilisées pour la nanoencapsulation sont la PEGylation et le « *multilayer nanocoating* » (Wu et al., 2021). Ce type d'encapsulation ne sera pas plus développée dans le cadre de ce travail.

Malgré les nombreuses améliorations dans le choix des matériaux pour l'encapsulation, les cellules encapsulées entraînent encore une réponse immunitaire. Les antigènes libérés provoquent une activation des lymphocytes T et une production d'anticorps, provoquant un rejet de greffe. Malgré l'encapsulation, l'utilisation d'immunosuppresseurs, utilisés localement, serait toujours nécessaire (Brusko et al., 2021).

## VII. CONCLUSION

Ce type de traitement représente un réel espoir pour tous les patients atteints de TD1. La prise en charge de cette maladie est très difficile et la greffe de cellules productrices d'insuline qui seraient viables à long terme pourrait grandement faciliter cette prise en charge en permettant aux patients de se détacher d'abord partiellement, puis pourquoi pas, complètement de la nécessité d'injection d'insuline exogène.

Il reste cependant de nombreux obstacles : trouver une source fiable et reproductible de cellules productrices d'insuline ainsi que la mise en place d'une encapsulation qui soit capable de protéger ces cellules tout en permettant le passage de l'insuline et en correspondant aux normes mises en place par la Food and Drugs Administration.

## VIII. MÉTHODOLOGIE

Pour réaliser ce mémoire, j'ai consulté différentes bases de données.

Tout d'abord, j'ai réalisé mes recherches sur Pubmed en utilisant les MeSH (Medical Subject Headings) à la recherche d'articles reprenant des informations concernant l'utilisation de cellules encapsulées dans le cadre du traitement du diabète de type 1. J'ai pour cela associé différents mots-clés tels que : « type 1 diabete », « islet encapsulation », «  $\beta$ -cells encapsulation ». La recherche sur ce traitement étant assez anciennes, j'ai trouvé de nombreux articles sur le sujet mais je me suis limitée aux articles les plus appropriés et pertinents dans le cadre de la rédaction de mon mémoire, tout en essayant de me focaliser sur les articles plus récents.

J'ai également fait des recherches sur le site du Centre belge d'information pharmacothérapeutique (CBIP) ainsi que sur le site EBPracticeNet pour obtenir des informations sur la prise en charge actuelle du diabète de type 1.

J'ai aussi fait des recherches sur des sites reprenant des informations sur la maladie tels que le site de la Fédération Française des Diabétiques ou encore le site du Manuel MSD pour les professionnels de santé.

## IX. BIBLIOGRAPHIE

- Ashimova, A., Yegorov, S., Negmetzhanov, B., & Hortelano, G. (2019). Cell Encapsulation Within Alginate Microcapsules : Immunological Challenges and Outlook. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00380>
- Berney, T. (2020). *HUG : Transplantation d'îlots*. <https://www.hug.ch/transplantation/transplantation-ilots>
- Bourrillon, A., Benoist, G., & Delacourt, C. (2014). *Diabète de type 1 et 2—Collège National des Pédiatres Universitaires (CNPU)*. [http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/diabete\\_1\\_2/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/diabete_1_2/site/html/1.html)
- Brusko, T. M., Russ, H. A., & Stabler, C. L. (2021). Strategies for durable  $\beta$  cell replacement in type 1 diabetes. *Science (New York, N.Y.)*, 373(6554), 516-522. <https://doi.org/10.1126/science.abh1657>
- Brutsaert, E. F. (2020). *Acidocétose diabétique—Troubles endocriniens et métaboliques*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/acidoc%C3%A9tose-diab%C3%A9tique>
- Brutsaert, E. F. (2020). *Complications du diabète sucré—Troubles endocriniens et métaboliques*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/diab%C3%A8te-sucr%C3%A9-et-troubles-du-m%C3%A9tabolisme-glucidique/complications-du-diab%C3%A8te-sucr%C3%A9>
- Burns, C., Morris, T., Jones, B., Koch, W., Borer, M., Riber, U., & Bristow, A. (2010). *EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS Geneva, 18 to 22 October 2010*. 6.

CBIP / Diabète. (2022). CBIP.

<https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4168&matches=diab%C3%A8te>

CBIP / Insuline. (2022). CBIP.

<https://www.cbip.be/fr/chapters/6?frag=4168&matches=diab%C3%A8te>

Centre Européen d'étude du diabète : L'insuline. (2022). Centre européen d'étude du Diabète.

<http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/traitements/insuline/>

Coe, T. M., Markmann, J. F., & Rickert, C. G. (2020). Current status of porcine islet

xenotransplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(5), 449-456.

<https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000794>

Dean, P. G., Kukla, A., Stegall, M. D., & Kudva, Y. C. (2017). Pancreas transplantation. *BMJ*

(*Clinical Research Ed.*), 357, j1321. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1321>

de Vos, P., Lazarjani, H. A., Poncelet, D., & Faas, M. M. (2014). Polymers in cell encapsulation from

an enveloped cell perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 67-68, 15-34.

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.11.005>

Docherty, P. (2022). *Evaluation and Development of the Dynamic Insulin Sensitivity and Secretion*

*Test for Numerous Clinical Applications.*

Dogné, J.-M. (2019). *Cours de Biochimie humaine Université de Namur (MPHAB306).*

Gardner, D. G., Shoback, D. M., & Greenspan, F. S. (2011). *Greenspan's basic & clinical*

*endocrinology.* McGraw-Hill Medical.

*IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition.* (2021). <https://diabetesatlas.org/>

Ilanne-Parikka, P. (2018). *EBPracticeNet : Insulinothérapie du diabète de type 1.*

<https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00483#s&#192;retenir>

Koivikko, M. (2020). *EBPracticeNet : Hypoglycémie chez le patient diabétique.*

<https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00480>

*La mesure du glucose en continu | Fédération Française des Diabétiques.* (2021).

<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/glycemie/mesure-du-glucose-en-continu>

*La pompe à insuline* | Fédération Française des Diabétiques. (2021).

<https://www.federationdesdiabetiques.org/information/traitement-diabete/pompe-a-insuline>

Lewis, J. L. (2020). *Troubles de l'équilibre acide-base—Troubles endocriniens et métaboliques*.

Édition professionnelle du Manuel MSD.

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/r%C3%A9gulation-et-troubles-acido-basiques/troubles-de-%C3%A9quilibre-acide-base>

*L'hypoglycémie*. (s. d.). Association Belge du Diabète. Consulté 31 octobre 2021, à l'adresse

<https://www.diabete.be/le-diabete-2/complications-15/lhypoglycemie-66>

*Lipodystrophie et diabète Prévention et prise en charge—Diabète 66*. (2020).

<https://www.diabete66.fr/lipodystrophie-et-diabete-prevention-et-prise-en-charge/>

Liu, M., Weiss, M. A., Arunagiri, A., Yong, J., Rege, N., Sun, J., Haataja, L., Kaufman, R. J., & Arvan, P. (2018). Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein.

*Diabetes, obesity & metabolism*, 20(Suppl 2), 28-50. <https://doi.org/10.1111/dom.13378>

Ma, M., Chiu, A., Sahay, G., Doloff, J. C., Dholakia, N., Thakrar, R., Cohen, J., Vegas, A., Chen, D., Bratlie, K. M., Dang, T., York, R. L., Hollister-Lock, J., Weir, G. C., & Anderson, D. G.

(2013). Core-shell hydrogel microcapsules for improved islets encapsulation. *Advanced Healthcare Materials*, 2(5), 667-672. <https://doi.org/10.1002/adhm.201200341>

Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Chapter 1 : Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 39(3), 481-497.

<https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>

Marchand, L., & Thivolet, C. (2016). Étiologie et physiopathologie du diabète de type 1. *EMC -*

*Endocrinologie*, 2016;13, 1-12. [https://doi.org/10.1016/S1155-1941\(16\)67773-9](https://doi.org/10.1016/S1155-1941(16)67773-9)

Odorico, J., Markmann, J., Melton, D., Greenstein, J., Hwa, A., Nostro, C., Rezania, A., Oberholzer, J., Pipeleers, D., Yang, L., Cowan, C., Huangfu, D., Egli, D., Ben-David, U., Vallier, L., Grey,

S. T., Tang, Q., Roep, B., Ricordi, C., ... Adams, A. (2018). Report of the Key Opinion Leaders Meeting on Stem Cell-derived Beta Cells. *Transplantation*, 102(8), 1223-1229.

<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002217>

- Perkins, B. A., Sherr, J. L., & Mathieu, C. (2021). Type 1 diabetes glycemc management : Insulin therapy, glucose monitoring, and automation. *Science (New York, N.Y.)*, 373(6554), 522-527. <https://doi.org/10.1126/science.abg4502>
- Shahjalal, H. Md., Abdal Dayem, A., Lim, K. M., Jeon, T., & Cho, S.-G. (2018). Generation of pancreatic  $\beta$  cells for treatment of diabetes : Advances and challenges. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 355. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1099-3>
- Siensano. (2019, janvier 3). *Siensano : Diabète*. Vers une Belgique en bonne santé. <https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/etat-de-sante/maladies-non-transmissibles/diabete>
- Strand, B. L., Coron, A. E., & Skjak-Braek, G. (2017). Current and Future Perspectives on Alginate Encapsulated Pancreatic Islet. *STEM CELLS Translational Medicine*, 6(4), 1053-1058. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0116>
- Subramanian, S., & Baidal, D. (2000). The Management of Type 1 Diabetes. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, E. A. McGee, ... D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279114/>
- Traitement du diabète, multi-injections d'insuline. (s. d.). *Isis diabète*. Consulté 7 février 2022, à l'adresse <https://www.isisdiabete.fr/le-diabete/traitements/multi-injections-dinsuline>
- Wu, S., Wang, L., Fang, Y., Huang, H., You, X., & Wu, J. (2021). Advances in Encapsulation and Delivery Strategies for Islet Transplantation. *Advanced Healthcare Materials*, 10(20), e2100965. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100965>
- Yki-Järvinen, H., & Tuomi, T. (2020). *Diabète : Définition, diagnostic différentiel et classification ebpnet*. <https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm00486>

## Résumé

Ce mémoire porte sur le développement d'une nouvelle thérapie pour la prise en charge du diabète de type 1, une maladie auto-immune. Ce traitement est basé sur la génération de cellules capables de produire de l'insuline et sur l'encapsulation de celles-ci.

La génération de cellules productrices d'insuline permettrait de se passer de donneurs et est basée sur l'utilisation de cellules souches pluripotentes humaines (induites ou d'origine embryonnaire).

L'encapsulation permettrait d'assurer la protection de ces cellules contre le système immunitaire de l'hôte tout en permettant le passage des nutriments, de l'oxygène et de l'insuline nécessaire à la survie de ces cellules.

Ce mémoire reprend une introduction sur le diabète de type 1 ainsi que sur sa prise en charge actuelle par les stylos à insuline et les pompes à insuline. Il détaille également les premières approches de transplantation de pancréas et d'îlots de Langerhans. Il évalue ensuite différentes méthodes d'obtention de cellules productrices d'insuline ainsi que les sites d'injection potentiels de ces cellules. Finalement, il détaille le rôle de l'encapsulation et différents types d'encapsulation, principalement les capsules à base d'hydrogels d'alginate.

## Abstract

This thesis focuses on the development of a new therapy for the management of the auto-immune disease, the type 1 diabetes. This treatment is based on the generation of cells capable of producing insulin and the encapsulation of those cells.

The production of the insulin producer cells is based on the use of human pluripotent stem cells (induced or embryonic pluripotent stem cells).

The encapsulation protect the cells from the immune system of the host but must permeable enough to let the nutrient, the oxygen and the insulin to pass through.

This thesis starts with an introduction on the type 1 diabetes and its management by the insulin pens et insulin pumps. It details the first approaches of pancreas transplant and the transplant of Langerhans islet in the hepatic portal vein. It assesses the different methods to generate insulin producing cells and the different injection sites for those cells. Finally, it evaluates the role of the encapsulation and different type of encapsulation, mainly the alginate based capsules



### ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

THIBAUT Valentine

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

*« La greffe de cellules  $\beta$  d'îlot de Langerhans encapsulées dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 1. »*

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Namur, le 06/02/2022

Signature de l'Etudiant,

