

→ Une découverte biologique majeure

Vers le début des années 1990 : eureka ! « Je me souviens très bien, il était très tard le soir, nous discutons avec les chercheurs de mon équipe, Henri Martens et Françoise Robert et, soudain, j'ai eu l'idée d'explorer une toute nouvelle hypothèse : et si l'ocytocine du thymus n'était ni une hormone ni un neuropeptide mais se comportait comme un antigène du Soi ? ». Habitué à expliquer des concepts poussés aux étudiants en médecine de l'ULiège, Vincent Geenen affiche un sourire patient face à la mine perplexe du non-initié, pour qui le terme « antigène du Soi » n'évoque rien en particulier, et encore



Vincent Geenen : un travail porté sans cesse par l'ambition thérapeutique.

moins la magnitude de la découverte effectuée. « Le système immunitaire a deux grands bras, la réponse immunitaire innée (quand on se blesse et que différentes cellules nettoient la plaie et aident à la cicatrisation par exemple), et puis la réponse immunitaire adaptative, lorsque le corps produit des cellules spécifiques (lymphocytes) pour lutter contre une bactérie, un virus, ou un cancer », précise le professeur.

La propriété de reconnaître le Soi et de ne pas l'agresser est ce qu'on appelle la tolérance au Soi du système immunitaire. Ce dernier peut défendre le corps contre nombre d'agents infectieux (le Non-Soi), sans attaquer le corps pour autant, sauf en cas de maladies auto-immunes. Or, sachant

que la diversité immunitaire est engendrée en grande partie dans le thymus, et que le diabète de type 1 est un des prototypes de maladie auto-immune, Vincent Geenen en est sûr : il doit y avoir quelque chose dans le thymus qui représente la famille de l'insuline. Bingo : trois gènes de l'insuline sont en effet exprimés dans le thymus, l'insuline elle-même, et deux facteurs de croissance, IGF1 et IGF2. L'expression thymique de ce dernier est la plus importante, mais elle ne se détecte pas dans le thymus de rats susceptibles de développer le diabète de type 1.

L'équipe démontre aussi que l'IGF 2 thymique est indispensable pour établir une tolérance immunitaire complète à l'égard de la famille de l'insuline. Un petit pas pour les néophytes, mais un bond en avant vers la découverte d'un remède contre le diabète de type 1. Car au-delà de la poursuite intellectuelle, c'est toujours l'ambition thérapeutique qui a porté le travail de Vincent Geenen : « Imaginez-vous des enfants diabétiques de 6 ou 7 ans seulement, qui doivent contrôler plusieurs fois par jour leur taux de sucre et puis s'injecter de l'insuline pendant toute leur vie. C'est extrêmement contraignant. Je suis médecin-chercheur, et toutes les recherches que j'ai menées visent à trouver des applications en vue d'améliorer la santé humaine ».

Le projet Thydia, réellement innovant ?

Peut-être, mais Vincent Geenen n'est pas le premier à s'y être essayé et, jusqu'à présent, tous ceux qui ont tenté de trouver une cure au diabète de type 1 ont échoué. Le légendaire chauvinisme liégeois lui serait-il donc monté à la tête ? Au contraire, malgré les accolades scientifiques et les nombreuses publications au gré des années, Vincent Geenen est étonnamment modeste. Ce qui ne l'empêche pas de faire preuve d'un enthousiasme informé : conscient des écueils qui ont eu raison des approches de ses confrères, il a décidé d'adopter une approche radicalement différente, qui pourrait bien s'avérer salutaire. Soit un *self-vaccin inverse*. C'est tout l'enjeu du projet Thydia. Contrairement aux vaccins existant actuellement, qui sont tous basés sur la réponse immunogène, il s'agit de travailler sur la réponse tolérogène. Là où un vaccin traditionnel va utiliser l'antigène de l'agent infectieux pour développer une réponse immunitaire adaptative, le *self-vaccin inverse* vise, quant à lui, à reprogrammer la tolérance du système immunitaire.

Autres différences de l'approche liégeoise ? « La plupart des essais thérapeutiques ont été faits avec de l'insuline qui est fortement immunogène. Nous, nous travaillons avec le facteur tolérogène central, représentant de l'insuline dans le thymus, soit l'IGF2. En outre, on veut fabriquer un vaccin non pas protéique, comme ceux qui existent aujourd'hui, mais bien un vaccin ADN, et nous sommes en pleine phase de confection des plasmides (NDLR : des molécules d'ADN capables de répliquer autonome). » Objectif suivant ? Commencer, en octobre, les tests du vaccin sur des souris.

SI LES TESTS S'AVÉRAIENT CONCLUANTS AU PRINTEMPS 2020, LA MACHINE SERAIT ALORS LANCÉE.



« Imaginez-vous des enfants diabétiques de 6 ou 7 ans seulement, qui doivent s'injecter de l'insuline pendant toute leur vie. C'est extrêmement contraignant. »

Et si ces derniers s'avéraient concluants au printemps 2020, la machine serait alors lancée.

« Notre objectif ultime est de développer un vaccin universel, accessible pour tout le monde, et pas seulement pour les enfants à risque ». Car c'est là toute la complexité du processus : si, à terme, le vaccin pouvait empêcher le développement du diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents à risque, il ne permettrait toutefois pas de l'éradiquer chez des malades ayant déjà développé la maladie. « Je crois néanmoins à la guérison du diabète de type 1, mais cela implique de remplacer les cellules qui ont été tuées par le système immunitaire, et de détruire en parallèle la mémoire auto-immune dirigée contre les cellules du pancréas qui produisent l'insuline. » Un processus auquel le vaccin développé par l'équipe de Vincent Geenen pourrait participer. Mais chaque chose en son temps pour ce chercheur à la réflexion méthodologique qui cite en souriant Henri Poincaré : « C'est avec la logique qu'on prouve, mais c'est avec l'intuition qu'on trouve. » Une intuition très forte, dans son cas : arguant ne pas vouloir « vendre la peau de l'ours », il se risque toutefois à affirmer être « de 80 à 90 % certain que notre démarche va fonctionner ». Une probabilité élevée, qui pourrait avoir des répercussions incroyables en matière de santé publique.

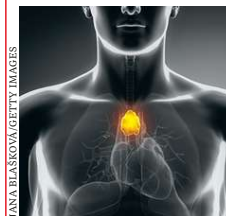
L'impact sur la Wallonie

Humble, le professeur Geenen veille à mettre en avant son équipe : Henri Martens, docteur en sciences avec qui il collabore depuis 1989, Charlotte Trussart, docteur en sciences biomédicales et cheffe du projet Thydia, Aymen Halouani de l'université El Manar de Tunis, mais aussi Chantal Renard, assistante du laboratoire depuis de nombreuses années. « Une toute petite équipe, appuyée par les fondateurs de la startup Xpress Biologics, mais notre avantage, c'est que nous sommes

tous extrêmement soudés et motivés », souligne Vincent Geenen. Qui peut aussi compter sur un soutien financier du projet Thydia par la Wallonie, à hauteur de 500 000 euros. « C'était important pour moi qu'il s'agisse d'un projet wallon, parce que, si notre vaccin fonctionne, cela aura un impact important pour la Wallonie, et notre région en a besoin. Nous avons reçu de l'argent public pour notre recherche, c'est la moindre des choses de participer au développement économique de la Wallonie en retour. » En souriant de nouveau, il dit : « Je ne cherche pas à déposer un brevet, tout ce qui m'intéresse, c'est que notre vaccin fonctionne ». Et de citer Jonas Salk, le découvreur du vaccin antipolio, à qui l'on demandait un jour à qui appartenait le brevet : « Je dirais au peuple d'abord. Il n'y a pas de brevet. Pourrait-on breveter le soleil ? »

PETIT, MAIS COSTAUD

Méconnu du grand public, qui le connaît plutôt sous le nom de « ris de veau » (le thymus de cet animal), le thymus est pourtant un organe de la plus haute importance vitale, découvert à l'Antiquité par le célèbre médecin grec Claude Galien qui le considère comme un simple cousin de protection entre le sternum et les vaisseaux sanguins de la base. S'il faut attendre 1955, et les travaux du pédiatre américain Robert A. Good, pour découvrir le rôle du thymus dans le système immunitaire, dès le



XVI^e siècle, c'est déjà un Belge, André Vésale, qui a publié la première représentation anatomique du thymus. Petit et de forme triangulaire, cet organe situé à l'arrière du sternum est responsable de l'élimination des lymphocytes T dirigés contre le Soi et le défaut de cette fonction joue un rôle crucial dans l'auto-immunité.