

MECABARP

Projet collaboratif de tests mécaniques à l'échelle nanométrique sur le pancréas bio-artificiel développé par Defymed.

QUAND TECHNOLOGIE ET BIOLOGIE RASSEMBLENT L'ALSACE ET LA LORRAINE !

Defymed est à l'origine du développement du MAILPAN[®], premier pancréas bio-artificiel implantable en Europe pour le traitement des patients diabétiques de type 1. Aujourd'hui, la société de biotechnologies alsacienne monte un consortium avec trois entreprises et deux laboratoires lorrains. L'objectif : tester la résistance et l'étanchéité de l'ensemble des composants du dispositif avant son entrée en phase clinique chez l'homme. Ce projet collaboratif, cofinancé par le Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi ; la Région Alsace ; la Région Lorraine et la Communauté Urbaine du Grand Nancy (CUGN), se nomme MECABARP. Il est mené en marge des travaux scientifiques actuellement conduits par Defymed. Chaque partenaire apporte ici sa propre compétence dans le but d'analyser le comportement mécanique du MAILPAN[®] sur des bancs d'essai et *in vivo* sur des modèles animaux.

Labellisé et soutenu par deux pôles de compétitivité, *Matériaux* (lorrain), spécialisé dans les matériaux, et *Alsace Biovalley* (alsacien), spécialisé dans les Sciences de la Vie, MECABARP présente l'intérêt de confirmer l'expertise et la complémentarité de ces deux régions à des niveaux scientifiques élevés. A long terme, ce projet pourra être adapté à l'étude du comportement mécanique de tout dispositif médical implantable.

MAILPAN[®], une alternative sérieuse pour les diabétiques du type 1

Maladie métabolique auto-immune, le diabète de type 1 touche près de **25 millions de personnes dans le monde**, dont 300 000 en France. Elle se caractérise par la destruction des cellules responsables de la sécrétion d'insuline, par le système immunitaire du patient. L'unique traitement actuel consiste en l'apport d'insuline : par l'injection quotidienne par stylos, l'administration en continue grâce à une pompe, par greffe de pancréas ou de transplantation d'îlots pancréatiques. Cette dernière thérapie est considérée comme un succès scientifique (normalisation du taux de glycémie de façon physiologique et sans apport externe en insuline). Elle reste néanmoins limitée par le très faible nombre de donneurs de pancréas humains mais également par le traitement anti-rejet associé, dont les effets secondaires peuvent être néfastes pour le patient.

En travaillant sur le développement du MAILPAN[®], pancréas bio-artificiel implantable, Defymed vise à améliorer la vie des patients diabétiques de type 1 en leur offrant un traitement complètement physiologique.

Le MAILPAN[®] est destiné à **rétablir une production normale et continue d'insuline** chez le patient diabétique de type 1. Implanté dans le ventre du patient, le dispositif prend la forme d'une poche contenant des cellules sécrétrices d'insuline. Ce dispositif exclusif permet ainsi de remplacer les îlots pancréatiques détruits chez les patients afin de **produire naturellement l'insuline** permettant

de réguler leur glycémie. Entouré d'une membrane immuno-protectrice, il constitue une véritable alternative aux greffes pancréatiques, tout en évitant les traitements anti-rejets. De plus, cette alternative permet l'accès à de sources illimitées de cellules sécrétrices d'insuline.

Une étape importante reste à franchir avant l'entrée en phase clinique : valider la sécurité et l'étanchéité du pancréas bio-artificiel post-implantation, étroitement lié à sa fonctionnalité. Soutenue par de nombreux partenaires, Defymed a monté un nouveau consortium pour mener à bien cette démarche primordiale.

MECABARP, un pas de plus vers la phase clinique

L'affaire des prothèses PIP a engendré une révision stricte de la réglementation relative à la validation des dispositifs médicaux implantables. Les autorités, et législations associées, vont être de plus en plus drastiques sur ces produits. Defymed prend ainsi le parti **d'anticiper ces normalisations** pour sécuriser son dispositif et obtenir l'autorisation d'entrée en phase clinique chez l'homme. L'entreprise tient à prendre en compte tous les risques potentiels de rupture du pancréas bio-artificiel et à mettre tout en œuvre pour les résorber.

Qu'est-ce que MECABARP ?

Le projet MECABARP, mené en parallèle des travaux scientifiques entrepris par Defymed, a pour objectif de comprendre le comportement du MAILPAN®, à la fois sur des bancs d'essais mécaniques et post-implantation chez des mini-porcs. Différents aspects vont ainsi être étudiés : **sa résistance mécanique, sa durée de vie et son adaptation sur son site d'implantation**. Trois phases de tests vont permettre d'éliminer tout risque de rupture, de protéger le patient contre tout effet indésirable du dispositif et de lui proposer le pancréas implantable le plus fiable à long terme.

Dès la première phase de test effectuée sur banc d'essai, Defymed récoltera assez d'informations pour d'ores et déjà ajuster si nécessaire le MAILPAN®, en vue de son entrée en phase clinique.

Un projet programmé sur 36 mois.

Trois phases, amorcées au premier trimestre 2014, seront nécessaires pour valider la sécurité et la durée de vie du MAILPAN®.

- La phase 1, d'une durée de 12 mois, se destine à **valider l'intégrité du MAILPAN® et ses membranes sur des bancs d'essais conventionnels jusqu'à rupture ou *in situ***, dans des conditions normales ou de vieillissement. Les tests de traction et de poinçonnement permettront d'identifier les points de faiblesse du dispositif et d'y apporter déjà les premières améliorations.

- La phase 2, qui démarre en même temps que la phase 1 pour une durée de 24 mois, a pour vocation de **valider l'intégrité du MAILPAN® ou de ses membranes, *in vivo*, chez le mini-porc, jusqu'à 6 mois après l'implantation**. Ici, en plus de mesurer sa résistance et son vieillissement, il s'agira de tester sa **perméabilité membranaire et d'estimer la durée de vie du MAILPAN® post-implantation**.

- La phase 3, qui démarre en 2^{ème} année et qui s'étale sur 24 mois, consiste en la **conception et la validation d'un banc d'essais Unique et Multifonctionnel en se basant sur les données des deux premières phases**. Cette phase ultime est **une valeur ajoutée** par rapport aux autres procédés « classiques » de contrôle de dispositifs implantables. Elle va permettre de **mimer le comportement du MAILPAN® sur son site d'implantation et de qualifier ce dernier pour les lots cliniques**. Cette étape est d'autant plus déterminante qu'elle a pour objectif de prévenir tout risque de rupture future dans le corps humain.

Pour mener à bien ce projet, Defymed s'appuie sur les compétences rares et complémentaires de trois PME et deux laboratoires lorrains. Chaque partenaire intervient alors selon sa spécificité : technologique ou biomédicale.

Un consortium alsaco-lorrain mobilisé autour de MECABARP

L'expertise du consortium inclut des compétences à la fois uniques et précieuses dans un domaine bien défini : l'étude du comportement et des propriétés mécaniques des biomatériaux, imagerie, conception et fabrication de bancs d'essais mécaniques, encapsulation, chirurgie expérimentale et d'implantation.

Defymed, chef de file du projet, développe et réalise les composants du pancréas bio-artificiel pour les partenaires selon un cahier des charges bien défini et intervient donc à chaque étape.

Des partenaires publics...

ARTS, association régie par la loi du 1^{er} juillet 1901, est spécialisée dans la caractérisation de microstructures et les essais mécaniques *in situ* en laboratoire. Son rôle dans le projet est d'étudier la résistance mécanique des membranes et du MAILPAN® *in situ* sous un **microscope électronique à balayage** en conditions normales ou après vieillissement. Cette étude se fait également après implantation chez le porc. Le comportement des membranes et du MAILPAN® sera ainsi défini via les principales propriétés mécaniques utilisées.

L'Institut Jean Lamour, qui associe les trois universités scientifiques de Lorraine au CNRS, étudie lui aussi la résistance mécanique des membranes et du MAILPAN® jusqu'à rupture avant ou après explantation chez le mini-porc, sur des bancs d'essais existants dans des conditions normales ou après vieillissement. Ces tests se font par **spectroscopie RAMAN** en simulant au mieux les contraintes présentes au niveau du site d'implantation.

... et privés

Transvie Medical, une PME spin-off de l'Ecole de Chirurgie de Nancy-Lorraine, est spécialisée dans la validation préclinique de dispositifs médicaux ainsi que de médicaments thérapeutiques divers avec des collaborations internationales aussi bien dans le domaine public que privé. Transvie Médical intervient principalement dans la deuxième phase du projet, qui consiste en l'implantation du MAILPAN® chez le mini-porc et le suivi de son intégrité sur son site d'implantation.

Micromecha, PME basée à Metz, spécialisée dans le développement de micromachines d'essais thermomécaniques, concevra, au cours de la troisième phase du projet, une **micromachine de sollicitations 3D** capable de mimer au mieux, *in situ*, ce que sera amené à subir le MAILPAN® une fois implanté.

Nimesis Technology, PME basée à Mécleuves-Lorraine, spécialisée entre autres dans le domaine biomédical, est en charge d'étudier le comportement des membranes et du MAILPAN® essentiellement lors des tests de poinçonnement. Les tests vont être effectués en conditions normales ou de vieillissement jusqu'à rupture.

D'importantes retombées pour l'Alsace et la Lorraine !

MECABARP représente un enjeu majeur pour l'Alsace et la Lorraine. La double labellisation des pôles de compétitivité **Matériaux** et **Alsace Biovalley** s'inscrit ainsi dans la volonté de la Région Lorraine de soutenir ce projet d'avenir et de la Région Alsace de renforcer sa position sur le marché biomédical et de la thérapie cellulaire. Tout en visant à augmenter la compétitivité des entreprises françaises, ainsi que des laboratoires techniques, de nombreuses retombées, tant de notoriété qu'économiques, vont découler directement de ce projet.

La finalité première de MECABARP est bien entendu d'accélérer l'entrée en phase clinique du MAILPAN®, **1^{er} pancréas bio-artificiel en Europe**. Il incarne un projet porteur d'espoir pour les patients diabétiques de type 1. Il devrait apporter de nombreux avantages tout en améliorant

considérablement leur qualité de vie : contrôle du diabète de façon physiologique ; transplantation d'îlots pancréatiques sans traitement immunosuppresseur ; visite de routine dans une unité de diabétologie tous les 3 à 6 mois ; disparition des multiples injections journalières d'insuline ; réduction des complications à long terme du diabète grâce à une normalisation de la glycémie...

Toujours d'un point de vue médical, le banc d'essais Unique et Multifonctionnel développé suite au projet MECABARP pourra être adapté à moyen terme pour étudier le comportement de tout autre dispositif médical implantable.

Les retombées économiques seront en outre importantes pour l'ensemble des partenaires des deux régions. A commencer par Defymed qui va étendre ses activités en Lorraine et qui a d'ores et déjà ouvert une nouvelle structure à Metz.

Pour la Lorraine, il s'agit là d'une opportunité supplémentaire de s'ouvrir ou de consolider sa présence sur le marché biomédical. Transvie Médical, par le biais de l'Ecole de Chirurgie de Nancy, est déjà très active sur le marché des dispositifs médicaux et ne pourra que renforcer sa position suite à ce projet.

MECABARP se formalisera également par **une plateforme unique autour de la qualification préclinique réglementaire de dispositifs médicaux implantables**. Des créations de postes ont d'ores et déjà eu lieu chez les différents partenaires.

A propos de Defymed :

Spin-off du CeeD (Centre européen d'étude du Diabète), Defymed est une société de biotechnologie créée en mars 2011, spécialisée dans la conception et le développement de dispositifs médicaux bioartificiels innovants. Defymed s'est, en premier lieu, focalisé sur une application pour le traitement du diabète de type 1. Le premier produit conçu est MAILPAN[®], un pancréas bio-artificiel implantable destiné à rétablir une production normale d'insuline chez le patient diabétique de type 1. Le prototype MAILPAN[®] a vu le jour grâce au soutien financier de la commission européenne. L'entreprise possède une technologie exclusive lui permettant de façonner ces dispositifs médicaux afin de répondre à d'autres applications thérapeutiques. La force de Defymed repose sur son réseau de partenaires nationaux et internationaux.

Defymed a été récompensée à plusieurs reprises depuis sa création, en recevant récemment:

- Le 1er prix national en catégorie « Sciences de la Vie » du concours Tremplin Entreprise du Sénat et lauréat du concours Universal Biotech (2011)
- Le Label Entreprise Innovante d'Alsace Biovalley (2012)

www.defymed.com

A propos de Matériaia :



Matériaia est le Pôle de compétitivité Matériaux et procédés, basé en Lorraine et en Champagne Ardenne. L'objectif de Matériaia est de **susciter et accompagner les projets dans les domaines des matériaux performants** qui offriront aux marchés du futur des solutions innovantes et pérennes pour la montée en gamme des entreprises.

Le pôle s'est ainsi donné 4 axes technologiques pour soutenir son développement industriel à partir des compétences régionales : Matériaia se concentre sur les industries de l'automobile, du médical, de l'aéronautique et de l'énergie et travaille sur les technologies analysées comme les plus prometteuses pour les matériaux demain : la métallurgie, les nouveaux procédés de fabrication, le développement durable, les composites.

www.materiaia.fr

A propos d'Alsace Biovalley



Alsace BioValley est l'un des **3 pôles de compétitivité Santé français de calibre mondial**. Il est soutenu par l'Etat et les collectivités territoriales alsaciennes.

Alsace BioValley est une structure alsacienne **d'appui économique**, pilotée par des industriels de la Santé, pour les industriels de la Santé. Ses experts « pharma/biotech » et « technologies médicales » identifient pour les entreprises de nouvelles opportunités de croissance, de financements et d'innovations. Ils leur proposent une panoplie de services : aide au financement de projets collaboratifs de R&D, coaching préparatoire à la levée de fonds, représentation commerciale à l'international, événements Business-Networking, mises en relation personnalisées...

Alsace BioValley intervient dans 2 domaines d'activités : Médicaments et Technologies Médicales

www.alsace-biovalley.com

A propos des autres partenaires :

ARTS : www.ic-arts.eu

Institut Jean Lamour : www.ijl.univ-lorraine.fr

Micromecha : www.micromecha.fr

Nimesis Technology : www.nimesis.com

Transvie Medical : www.ecoledechirurgie-nancv.fr

Coordinateur du MECABARP



Dr. Richard BOUAOUN

Tél : 03 90 41 02 79- r.bouaoun@defymed.com

Contacts presse



Eve KEMLER

Tél : 03 67 10 05 68 - evk@oxygen-rp.com

Jérémie LOTZ

Tél : 06 11 25 48 05 - jlotz@oxygen-rp.com