Defymed

CREATION D'UN CLUSTER TRANSREGIONAL POUR DES TESTS MECANIQUES SUR LE **PANCREAS BIOARTIFICIEL**
DEVELOPPE PAR
DEFYMED
!

Defymed est à l'origine du développement du MAILPAN®, premier pancréas bio-artificiel implantable pour le traitement des patients diabétiques de type 1 en Europe. 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, nommé MECABARP, est 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). 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, Materalia (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 injection quotidienne par stylos, administration en continue grâce à une pompe, par greffe de pancréas ou 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 tout mettre en oeuvre 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 bancs d'essais, 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, vise 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. Des essais de traction, de poinçonnement et de fatigue permettront notamment d'identifier les points de faiblesse éventuels du dispositif et d'y apporter les premières améliorations.
- La phase 2, qui démarre en même temps que la phase 1 pour une durée de 24 mois, a pour objectif de valider l'intégrité du MAILPAN® et de ses membranes, in vivo, chez le mini-porc, jusqu'à 6 mois après 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 2ème 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 très importante par rapport aux autres procédés « classiques » de contrôle de dispositifs implantables. Elle va permettre de reproduire au mieux les différentes sollicitations que peut subir le 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 : 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 1er 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 dans un microscope électronique à balayage en conditions normales, après vieillissement et après implantation chez le porc. Les principales propriétés mécaniques des membranes et du MAILPAN® seront ainsi définies et un modèle de comportement sera développé.

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. Les lois de comportements mécaniques vrais obtenues par VidéoTraction™ permettent la simulation optimale des champs de contraintes présentes au niveau du site d'implantation. En parallèle, elles sont mises en relation avec les modifications microstructurales et les micro-mécanismes de déformation mis en jeu par différentes techniques d'analyses in situ : la spectroscopie RAMAN, la microscopie à force atomique et la diffraction des rayons X.
... 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, fournira, 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 Materalia 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 économiques et une grande notoriété vont découler directement de ce projet.

La finalité première de MECABARP est bien entendu d'accélérer l'entrée en phase clinique du MAILPAN©, 1er 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.