

# DOSSIER DE PRESSE

Projet européen BIOSID



## *Diabète de type 1*

Un pas de plus vers les essais cliniques  
pour le pancréas bioartificiel MAILPAN®

### Coordonnateur



### Partenaires



### Contact presse

Claire Masalski | Chargée de communication  
Centre européen d'étude du Diabète  
+33 3 90 20 12 16 | +33 6 90 20 12 16  
[c.masalski@ceed-diabete.org](mailto:c.masalski@ceed-diabete.org)

## Sommaire

<b>Communiqué de presse</b>	<b>p3</b>
<i>Diabète de type 1 : Un pas de plus vers les essais cliniques pour le pancréas bioartificiel MAILPAN®</i>	
<b>Etat des lieux du diabète</b>	<b>p5</b>
<b>Focus sur le diabète de type 1</b>	<b>p7</b>
<b>Le pancréas bioartificiel MAILPAN®</b>	<b>p8</b>
<b>Historique du projet MAILPAN®</b>	<b>p10</b>
<b>Présentation et rôles des 7 partenaires</b>	
• Centre européen d'étude du Diabète (Ceed)	p11
• AvantiCell (ACS)	p12
• Département d'endocrinologie, diabète et nutrition du CHRU de Montpellier (CHU)	p13
• Département des sciences chirurgicales de Nuffield, de l'université d'Oxford (NDS)	p14
• Defymed	p15
• Univercell-Biosolutions	p16
• Laboratoire de chirurgie expérimentale de l'Université Catholique de Louvain (UCL)	p17
<b>Présentation du projet européen BIOSID</b>	<b>p18</b>
<b>Résultats du projet BIOSID</b>	<b>p19</b>

## Diabète de type 1

### Un pas de plus vers les essais cliniques pour le pancréas bioartificiel MAILPAN®

Strasbourg, le 12 juin 2017 | Coordonné par le Centre européen d'étude du Diabète (CeeD) et initié par sa spin-off, la start-up Defymed (développeur du pancréas bioartificiel MAILPAN®), le projet européen BIOSID, dont le consortium réunit cinq autres structures expertes, s'achève sur un bilan positif grâce à des résultats prochainement exploitables.

Financé sur 4 ans à plus de 5 millions d'euros par la Commission Européenne via le 7<sup>ème</sup> Programme-Cadre de Recherche et Développement (7<sup>ème</sup> PCRD), BIOSID a permis de lever plusieurs verrous technologiques du pancréas bioartificiel, MAILPAN®, accélérant ainsi son développement pour atteindre à terme son objectif premier : l'application chez l'Homme. De quoi voir l'espoir des plus de 40 millions de personnes diabétiques insulino-dépendantes dans le monde se transformer en une réalité !

#### Diabète de type 1 : des traitements à améliorer

**Malgré des avancées scientifiques et médicales constantes, le diabète reste une maladie qui ne se guérit pas encore.** Pour se soigner, les patients diabétiques de type 1 se trouvent dans l'obligation de s'injecter quotidiennement de l'insuline, nécessaire à la bonne régulation du sucre dans le sang (leur corps n'en fabriquant plus), soit par injection (seringue ou stylo), soit par pompe et cela, à vie.

Bien que la greffe de pancréas entier et la transplantation d'îlots pancréatiques (ou îlots de Langerhans) permettent de soigner ces patients de manière plus physiologique (à court ou moyen terme), ces solutions se heurtent encore à de nombreuses limites. En raison du très faible nombre de donneurs de pancréas disponibles mais aussi des traitements anti-rejet associés potentiellement toxiques, ces procédures restent réservées à des cas extrêmes et instables de diabètes de type 1, qui représentent seulement une centaine de personnes en France. Or, près de 40 millions de personnes dans le monde, dont plus de 300 000 en France, sont aujourd'hui concernés par ce diabète et sa prévalence ne cesse d'augmenter.

#### Le MAILPAN®, une alternative porteuse d'espoir pour les patients diabétiques

Développé à l'origine par le Centre européen d'étude du Diabète et désormais porté par Defymed depuis 2011, le pancréas bioartificiel MAILPAN® (pour « MAcroencapsulation of PANcreatic Islets ») devrait offrir une alternative optimale pour les patients diabétiques en comparaison avec les traitements actuels.

Plus petit qu'un CD, le MAILPAN® se présente sous la forme d'une poche destinée à être implantée dans l'abdomen des patients. Il prévoit de contenir des cellules sécrétant de l'insuline afin de remplacer les îlots pancréatiques des patients et de répondre de façon autonome aux besoins en insuline de leur organisme.

Si le projet MAILPAN® aboutissait, les patients se verraient alors libérés significativement, voire complètement des injections pluriquotidiennes d'insuline contraignantes : leur quotidien pourrait ainsi être considérablement amélioré. Un tel dispositif vise en effet à réduire les épisodes d'hypoglycémies sévères et donc les risques de complications liées à la maladie. Ne nécessitant en théorie aucun traitement anti-rejet, le pancréas bioartificiel constituerait une solution alors largement déployée auprès des patients, voire même appliquée à d'autres domaines thérapeutiques. Véritable innovation de rupture, le MAILPAN® permettrait par ailleurs d'augmenter la compétitivité des PME impliquées dans le projet BIOSID au niveau mondial.

## Genèse du projet BIOSID

---

BIOSID repose sur plus de 15 ans de recherche autour du MAILPAN® : le CeeD, à l'origine de ce projet, a développé et piloté **deux premiers programmes européens** (4<sup>ème</sup> PCRD et 6<sup>ème</sup> PCRD), également financés par la Commission Européenne, permettant d'aboutir en 2011 à la **création de la start-up Defymed**, désormais en charge du développement du MAILPAN®.

Afin d'accélérer le développement de ce dispositif et d'en garantir toutes les chances de succès, le CeeD et Defymed ont fédéré des partenaires aux domaines d'expertise complémentaires pour créer le consortium BIOSID réunissant ainsi :

- **3 organismes de recherche publique**
  - département d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition du CHU de Montpellier (France) ;
  - département des sciences chirurgicales Nuffield de l'Université d'Oxford (Royaume-Uni);
  - laboratoire de chirurgie expérimentale de l'Université Catholique de Louvain Bruxelles (Belgique) ;
- **4 PME**
  - Centre européen d'étude du Diabète, basé à Strasbourg (France) ;
  - Defymed, basé à Strasbourg (France) ;
  - Univercell-Biosolutions (Endocells au début du projet) basé à Toulouse (France) ;
  - AvantiCell Science Ltd (ACS), basé en Ecosse (Royaume-Uni).

Spécialistes des techniques d'encapsulation, d'ingénierie cellulaire, de transplantation et de formulation ou encore expert clinique, **chaque partie prenante a joué un rôle déterminant dans la validation des différentes étapes du projet.**

## Des résultats positifs et prochainement exploitables

---

Financé à plus de 5 millions d'euros par la Commission Européenne (7<sup>ème</sup> PCRD) durant 4 ans, **BIOSID a répondu aux objectifs suivants :**

- comprendre les besoins des cellules sécrétrices d'insuline dans le dispositif ;
- chercher des réponses à ces besoins afin d'améliorer leur espérance de vie dans le pancréas bioartificiel ;
- tester le pancréas bioartificiel, associé aux cellules sécrétrices d'insuline, chez le petit et gros animal afin de préparer une future entrée du dispositif en phase clinique chez l'Homme.

BIOSID a permis de mieux **comprendre les conditions physiques et chimiques présentes à l'intérieur du MAILPAN®** tout en développant différentes stratégies susceptibles d'en réduire les conséquences délétères sur les cellules, telles que l'inflammation et l'hypoxie. Parmi celles-ci, **un nouveau milieu de culture, capable d'améliorer sensiblement la survie et la fonction des îlots / cellules sécrétrices d'insuline**, a été formulé. BIOSID a également permis de poursuivre le **développement d'une nouvelle génération de lignées cellulaires humaines productrices d'insuline**. Plusieurs domaines d'applications ont d'ores et déjà été identifiés pour la future exploitation commerciale de ces différents produits.

En parallèle, des études ont permis de **renforcer les données précliniques de biocompatibilité, de sûreté et de fonction du MAILPAN® chez le petit et le gros animal**. Cela, afin de **répondre aux exigences réglementaires** en vigueur pour ce type de dispositif médical et de garantir ainsi une future première implantation sans risque pour le patient.

**BIOSID aura finalement permis de franchir des étapes significatives pour le développement du MAILPAN®, comme future solution physiologique pour les patients diabétiques de type 1. Defymed continue désormais de tester des cellules sécrétrices d'insuline issues de différentes sources (provenant de partenaires internationaux) en combinaison avec le MAILPAN® sur l'animal afin de sélectionner les cellules les plus adaptées au dispositif. La start-up passera parallèlement toutes les étapes réglementaires à l'obtention d'une autorisation d'entrée en phase clinique d'une telle combinaison.**

## Annexe 1

### Etat des lieux du diabète en 2017

#### Où en sommes-nous ?

**Considérée comme l'une des quatre maladies non transmissibles prioritaires<sup>1</sup>, le diabète constitue un problème de santé publique majeur et malgré les efforts de prévention, la pandémie se poursuit.**

En 2014, le diabète affectait 422 millions de personnes au niveau mondial (dont près de 5 millions en France), alors qu'il ne concernait que 108 millions de patients dans le monde (800 000 en France) en 1980 et que les premières prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'*International Diabetes Federation* (IDF) s'inquiétaient en 1990 du risque de voir le diabète affecter 240 millions de personnes en 2025... Les prévisions actuelles de ces deux organismes sont autrement plus préoccupantes qu'elles annoncent 550 millions de patients diabétiques pour 2025 et 642 pour 2040 : **1 adulte sur 10 sera concerné par le diabète dans un avenir très proche**, sans compter que près de 50 % des diabétiques ne sont pas diagnostiqués au niveau mondial (40 % au niveau européen).

**1 personne meurt du diabète dans le monde toutes les 6 secondes** : le nombre de décès imputables au diabète est de 3,7 millions par an dans le monde (dont 43 % avant l'âge de 70 ans) et devrait atteindre 5 millions en 2025. A titre de comparaison, la même année, le SIDA aura été responsable de 1,5 million de décès et la malaria de 600 000 décès. Une récente étude parue dans la revue *Plos One*<sup>2</sup> a montré que les statistiques sur la mortalité associée au diabète étaient d'ailleurs probablement sous-estimées. Ces travaux ont en effet revu à la hausse le rôle du diabète dans les décès : cette maladie compte désormais pour 12 % des causes de mortalité aux Etats-Unis, soit 3 fois ce qui était estimé jusqu'à présent.

Par ailleurs, il faut également prendre en compte que **le diabète expose les patients à des complications** en multipliant par 8 le risque d'amputation, par 9 celui de dialyse pour insuffisance rénale terminale, par 2 le risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. Le diabète reste la première cause de cécité acquise chez l'adulte et peut avoir un impact dramatique sur la qualité de vie des diabétiques, notamment en cas de neuropathie sévère.

#### L'impact financier

En raison du coût de l'insuline et des autres médicaments et/ou dispositifs associés, le diabète constitue **un poids financier pour les patients et leurs familles mais aussi des coûts directs pour la société.**

Le diabète a également des **conséquences indirectes** sur l'économie et les systèmes nationaux de soins de santé de par :

- le manque à gagner lié à la diminution de la productivité ;

<sup>1</sup> Résolution 66/2. Déclaration politique de la Réunion de haut niveau de l'Assemblée générale sur la prévention et la maîtrise des maladies non transmissibles. Soixante-sixième session de l'Assemblée générale des Nations Unies. New York, Organisation des Nations Unies, 2011.

<sup>2</sup> *Deaths Attributable to Diabetes in the United States-Comparison of Data Sources and Estimation Approach*, Stokes A, Preston S, Plos One, Jan 2017

- les complications dégénératives engendrées par le diabète telles que la cécité, l'insuffisance rénale ou encore les problèmes cardiaques. En effet, même s'il est possible de vivre avec le diabète aujourd'hui, l'état de santé général du patient est généralement très dégradé.

**Le coût du diabète pour la société reflète naturellement la gravité de cette maladie chronique.** Il pèse entre 5 et 20 % dans les budgets de santé des pays développés (en moyenne 12,5 %). Evalué aujourd'hui à 673 milliards de dollars au niveau de la planète, il est annoncé à 802 milliards de dollars pour 2040 (respectivement 156 et 174 milliards de dollars pour l'Europe aux mêmes dates) (source : Atlas Diabète de l'IDF).

En France, le coût du diabète s'élève à 10 milliards d'euros par an (chiffres 2014 issus du rapport annuel de l'assurance maladie CNAM) :

- 2,3 milliards d'euros directement imputables au diabète ;
- 7,7 milliards d'euros pour ses complications.

Le diabète reste ainsi LA priorité de Santé publique en France, avec un poids économique total de 19 milliards d'euros par an.

### Les freins à l'efficacité des traitements

Pour être complètement efficace, le traitement utilisé par un diabétique doit être encadré par des mesures hygiéno-diététiques de qualité au travers d'une alimentation équilibrée et d'une activité physique régulière. C'est la mise en œuvre et surtout le maintien dans le temps de ces mesures qui sont le plus souvent mal vécus par les intéressés et pour lesquelles le médecin n'est souvent que d'un faible soutien.

De plus en plus de médicaments, dont **l'insuline** mais pas seulement, nécessitent une **auto-injection par stylo ou pompe**, impliquant bien souvent des injections **pluriquotidiennes**. Chez le sujet non diabétique, l'insuline est secrétée très précisément en fonction des besoins, ce qui n'est pas le cas quand un diabétique reçoit la même hormone à titre thérapeutique. Il lui est donc nécessaire de contrôler **sa glycémie capillaire** par des prélèvements de gouttes de sang, ce qui est également indispensable pour prévenir l'apparition de complications

***Un diabétique qui se traite depuis 20 ans à raison de 3 à 4 injections d'insuline et de tout autant de contrôles glycémiques chaque jour, se sera piqué près de 50 000 fois.***

Le diabète peut amener le diabétique, comme nombre de malades chroniques, à une véritable **désocialisation**, voire à une perte des repères de la **vie familiale**. **Des difficultés d'intégration socioprofessionnelle, une déstabilisation du contexte familial** expliquent avec **les contraintes du quotidien, le retentissement fonctionnel du diabète et la lourdeur du traitement**, la détérioration de **la qualité de vie** de la majorité des diabétiques.

D'où le cahier des charges de ce que doit **devenir le traitement du diabétique** pour les années à venir, à savoir un traitement le plus **automatisé** possible :

- réduisant **la charge de décision** du patient ;
- évitant tant **l'hyperglycémie chronique** que les **hypoglycémies** ;
- prévenant le risque de **complications chroniques** liées à l'hyperglycémie ;
- **n'affichant pas** aux yeux de tous l'affection chronique dont souffre l'intéressé ;
- permettant enfin une **vie socio-professionnelle et familiale** de qualité.

**Enfin, le pancréas bioartificiel, MAILPAN®, devrait satisfaire d'une part les attentes des patients diabétiques de type 1, tant sur le plan médical que sur des aspects sociaux, mais agirait également positivement sur les conséquences indirectes de la maladie.**

## Annexe 2

### Focus Diabète de type 1

#### Une maladie en hausse

---

Depuis près de 20 ans, la prévalence du diabète de type 1 augmente de 3 à 4 % par an dans le monde. Il a également été constaté que cette maladie se déclarait de plus en plus précocement, en particulier chez les enfants de moins de 5 ans, il s'agit d'ailleurs de l'un des troubles endocriniens et métaboliques les plus fréquents chez l'enfant. En 2015, l'*International Diabetes Federation* (IDF) dénombre ainsi plus d'un demi-million d'enfants diabétiques de type 1 dans le monde. Différentes raisons sont avancées pour expliquer cette hausse comme l'alimentation, l'exposition aux perturbateurs endocriniens, l'accroissement de l'âge maternel... La cause principale de cet accroissement exponentiel proviendrait de changements environnementaux interagissant avec le génome.

#### En quoi consiste cette maladie ?

---

Le **diabète de type 1**, ou diabète insulino-dépendant, est une maladie auto-immune et chronique, qui se caractérise par la destruction progressive des îlots de Langerhans (cellules du pancréas) en charge de la sécrétion de l'insuline. Or, c'est cette hormone, l'insuline, qui régule le taux de sucre dans le sang. Le corps n'en fabrique plus lui-même, le patient se trouve donc dans l'obligation de s'injecter de l'insuline afin de contrôler sa glycémie tout au long de sa vie. Sans insuline, il ne peut survivre à sa maladie. Il devra également surveiller sa glycémie, respecter une alimentation saine et pratiquer de l'activité physique. C'est le manque de contrôle continu du diabète qui conduit le plus souvent à l'apparition de complications (au niveau du cœur, des vaisseaux sanguins, des nerfs, des yeux, des reins) à moyen et long terme, ce qui constitue un lourd fardeau pour le patient ainsi que pour son entourage.

Affectant des personnes à tout âge, cette maladie se déclare généralement avant 20 ans. Les symptômes peuvent apparaître subitement et consistent généralement en une soif constante, une perte de poids, une altération de la vision, une grande fatigue, des urines abondantes...

**Bien que l'on puisse actuellement traiter un diabète de type 1, cette maladie ne se prévient pas et ne se guérit pas. A l'exception de la transplantation de cellules sécrétrices d'insuline, il n'existe aujourd'hui aucun traitement capable de normaliser en continu le taux de glucose de manière stable. Le pancréas bioartificiel, associé à des cellules sécrétrices d'insuline, pourrait offrir à ces patients une nouvelle solution optimale.**



### Annexe 3

## Le pancréas bioartificiel MAILPAN®

Le consortium BIOSID a permis d'accélérer le développement du MAILPAN® et d'augmenter les chances de succès de ce traitement porteur d'espoir.

En comparaison avec les traitements actuels du diabète de type 1, le pancréas bioartificiel MAILPAN® est espéré apporter de nombreux avantages pour améliorer considérablement la qualité de vie de nombreux patients diabétiques.



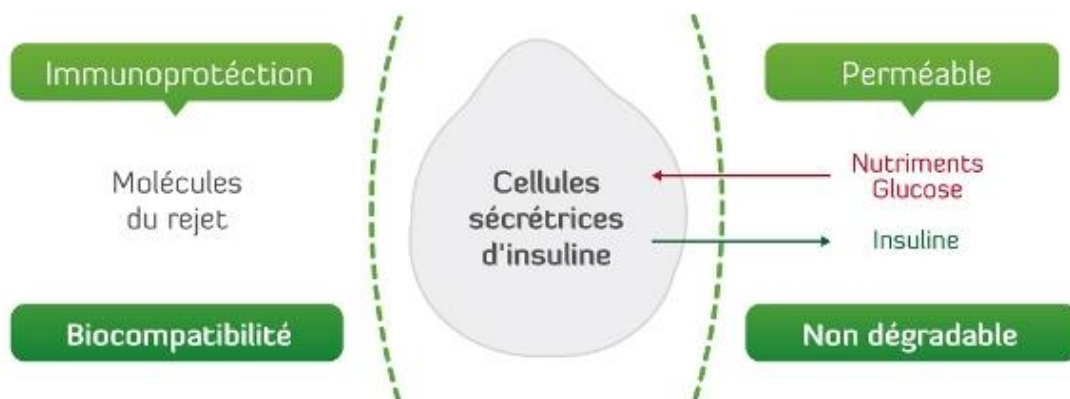
Photo du prototype MAILPAN®

Trois fonctions sont essentielles pour la réussite du pancréas bioartificiel :

- protéger les cellules greffées du système immunitaire du receveur ;
- protéger le receveur des cellules greffées, qui pourraient être d'origine animale ou souche ;
- maximiser la fonction des cellules greffées.

### L'innovation du pancréas bioartificiel

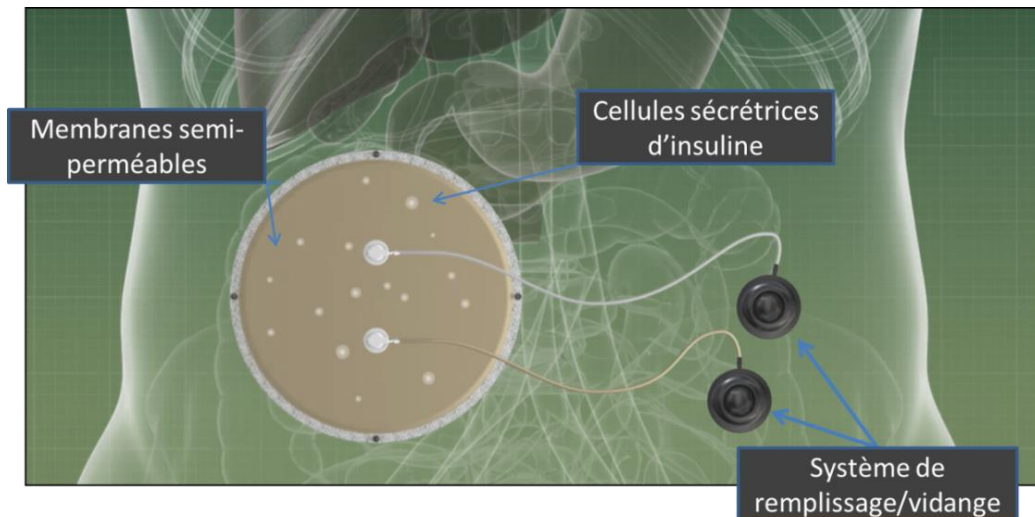
- La mise au point du pancréas bioartificiel reposerait sur **un système efficace d'immuno-isolement des cellules sécrétrices d'insuline** fondé principalement sur leur encapsulation à l'aide de membranes artificielles imperméables aux molécules impliquées dans le rejet mais perméables au glucose, à l'insuline, à l'oxygène et aux nutriments. De ce fait, **aucun traitement immunosuppresseur / anti-rejet ne devrait être nécessaire**, ce qui permettrait à cette thérapie d'être déployée à un grand nombre de patients.



Principe du pancréas bioartificiel



- Le **pancréas bioartificiel contrôlerait la glycémie du patient de façon physiologique** : le patient n'aurait plus besoin d'apport externe en insuline. ).  
 ⇒ **Les bénéfices attendus seraient une réduction des épisodes sévères d'hypoglycémies d'une part et une réduction de l'hyperglycémie chronique à l'origine des complications à long terme du diabète d'autre part.**
- Le choix d'implantation du MAILPAN® dans l'abdomen du patient permettrait une **discrétion du système.**



**Simulation de l'implantation du pancréas bioartificiel**

- Grâce au MAILPAN®, s'il aboutit, le patient n'aurait besoin que de simples visites de routine dans une unité de diabétologie 2 à 4 fois par an pour remplacer les cellules transplantées et cela **sans opération chirurgicale**. En fonction des besoins, les anciennes cellules seraient remplacées par de nouvelles grâce à une simple action de vidange / remplissage à travers les ports d'entrée et de sortie placés sous la peau.  
 Par ailleurs, ce dispositif ne serait constitué d'aucune composante électronique et bénéficierait d'une véritable **autonomie de fonctionnement**, nécessitant peu voire même aucune intervention de la part des patients.
- Le MAILPAN® offrirait la possibilité de recourir à **des cellules sécrétrices d'insuline de toute origine** (îlots isolés de donneurs humains, îlots porcins ou encore cellules souches) dont certaines sont disponibles en **quantités illimitées** et qui ne pourraient pas être transplantées de manière libres, c'est-à-dire hors d'un dispositif médical.

## Annexe 4

### Historique du MAILPAN®

**C'est en 1996 que le Centre Européen d'Etude du Diabète de Strasbourg (CeeD) a initié ce projet** basé sur un concept innovant de pancréas bioartificiel, dénommé MAILPAN® (MAcroencapsulation d'ILôts PANcréatiques) visant à concevoir un dispositif de macro-encapsulation de cellules insulino-sécrétrices implantable chez l'Homme. Ce travail a été mené en partenariat avec la société STATICE (Besançon) et le Centre de Transfert de Technologie du Mans (CTTM).

Ce projet a nécessité la validation et l'intégration de multiples étapes technologiques, dont les deux premières ont été financées par la Commission européenne, *via* :

- le projet BARP (Bioartificial Pancreas) développé dans le cadre du 4<sup>ème</sup> PCRD (1996-2000) qui a permis la **validation du concept d'immunoprotection des îlots** par encapsulation à l'aide de membranes artificielles semi-perméables. 
- le projet BARP+ développé dans le cadre du 6<sup>ème</sup> PCRD (2004-2007) qui a permis de **définir les matériaux** du système et de **valider, chez le petit (rat) et/ou le gros animal (porc), les fonctionnalités** attendues : capacité de remplissage, biocompatibilité, implantation et fonction. 

A ce stade, il était alors nécessaire de **faire évoluer le système vers un dispositif médical qualifié** pour sa mise sur le marché. **Pour cela, la start-up Defymed a vu le jour en mars 2011, avec le soutien du SEMIA, l'incubateur d'entreprises innovantes d'Alsace** labellisé par le Ministère de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie.

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

- Le prix du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes dans la catégorie « Emergence » et prix de l'Innovation de la Région Alsace (2010) ;
- Le prix du concours national d'aide à la création d'entreprises de technologies innovantes dans la catégorie « Création-développement » du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (2011) ;
- Le 1<sup>er</sup> prix national en catégorie « Sciences de la Vie » du concours Tremplin Entreprise du Sénat et lauréat du concours Universal Biotech (2011) ;
- Le prix « Talent d'Avenir de la Fond'Action Alsace (2011) ;
- Le Label Entreprise Innovante d'Alsace Biovalley (2012) ;
- Le prix Fast 50 de Deloitte In Extenso (2014) ;
- Le prix Technology Fast 50 de Deloitte-In Extenso (2014) ;
- Le premier lauréat du prix « Inventer demain » (2015) ;
- Le prix spécial de l'INPI et la médaille d'or avec félicitations du jury au 44<sup>ème</sup> salon international des inventions de Genève (2016) ;
- Le prix « Medstartup- Galien Awards » dans la catégorie « Best Innovative trial design leading to quicker and better therapeutic outcome » (2016).

## Annexe 5

### Les partenaires du projet BIOSID

#### A propos du Centre européen d'étude du Diabète

Créé en 1991, le Centre Européen d'étude du Diabète (CeeD) a été créé par le Professeur Michel Pinget, actuel président mais également professeur émérite à l'Université de Strasbourg en réponse à la progression préoccupante du diabète.



**Structure de recherche translationnelle, le CeeD associe médecins et chercheurs, pour répondre aux questionnements des équipes soignantes et aux attentes des patients par la recherche en laboratoire.**

Ses principaux objectifs sont de :

- développer de nouveaux modèles de prévention et de traitement plus efficaces et moins contraignants pour les patients ;
- initier et piloter des projets innovants aux côtés des meilleures équipes de recherche européennes, en interaction permanente avec les équipes hospitalières ;
- informer et sensibiliser massivement à ce grave problème de santé publique ;
- promouvoir et développer les échanges scientifiques à tous les niveaux de la médecine et de la recherche.

#### Son rôle dans le projet

**Coordonnateur** du projet BIOSID, le CeeD possède une longue expérience de coordination à travers les 2 projets européens BARP (4<sup>ème</sup> PCRD) et BARP+ (6<sup>ème</sup> PCRD) qui ont donné naissance au prototype initial du pancréas bioartificiel MAILPAN®. Le projet BARP+ a été reconnu comme une « Success Story » par la Commission Européenne. Durant ces deux projets, 3 brevets protégeant le MAILPAN® ont été déposés, et de nombreux articles scientifiques ont été publiés par des journaux à diffusion internationale.

Tout en coordonnant le projet, le CeeD a travaillé sur la compréhension des besoins des îlots en termes de viabilité et de fonction : ses équipes de recherche ont été mobilisées afin d'étudier le comportement des îlots dans le MAILPAN®.

[www.ceed-diabete.org](http://www.ceed-diabete.org)

**PME en biotechnologie, basée en Ecosse (UK), AvantiCell Science Ltd**

**(ACS) est spécialisée dans les technologies de culture cellulaire et dans la formulation de milieux de culture à façon en fonction du type et des besoins des cellules, en effectuant des analyses à grande échelle.** Plus précisément, l'expertise d'ACS repose sur la fabrication additive de modèles 3D de culture cellulaire, ainsi que sur la technologie propriétaire de cryopréservation Cryotix™ qui permet de livrer aux clients des systèmes cellulaires avancés dans des formats « plug and play » facilement utilisables.

### **Son rôle dans le projet BIOSID**

---

ACS a travaillé sur la confection d'un milieu de culture à façon répondant aux besoins des cellules sécrétrices d'insuline dans le pancréas bioartificiel.

En effet, ACS a systématiquement testé une série de formulations de milieux de culture, basés sur ces plateformes d'analyse cellulaire, afin d'évaluer l'effet de milieux incorporant différentes combinaisons d'agents protecteurs sur la viabilité et la fonction des cellules sécrétrices d'insuline. Ces analyses ont été effectuées dans des conditions d'hypoxie. La meilleure formulation a ainsi été choisie et elle sera utilisée pour la fabrication du premier milieu de culture commercial sur mesure utilisable dans le MAILPAN®. Ce travail a été effectué en collaboration étroite avec les partenaires du projet BIOSID et a profité des diverses collaborations de ACS dans de nombreux autres projets européens, ce qui a permis l'accès à d'autres technologies cellulaires d'excellence.

[www.avanticell.com](http://www.avanticell.com)



**Coordonné par le Professeur Eric Renard, le Département d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition du CHU de Montpellier possède plus de 20 ans d'expertise dans l'optimisation de la thérapie du diabète de type 1.** Plus spécifiquement, ce département est impliqué dans le Groupement de Coopération Sanitaire « Technologies Innovantes pour l'infusion médicamenteuse », avec l'association d'Aide aux Malades Traités par Infusion Médicamenteuse (AMTIM), dédié aux essais cliniques de dispositifs médicaux innovants pour le traitement du diabète (pompes implantables et externes, et le pancréas artificiel). Le CHU de Montpellier possède également une expérience dans l'isolement d'îlots pancréatiques humains et dans l'étude des mécanismes impliqués dans la survie des îlots, avant et après transplantation chez l'homme. Le CHU de Montpellier participe depuis 2003 au réseau GRAGIL (Groupe Rhin-Rhône-Alpes-Genève pour la transplantation d'îlots de Langerhans). Le CHU a déjà participé à plusieurs programmes européens (7<sup>ème</sup> PCRD ou autres) et son expérience dans la conduite de tels projets est un grand avantage pour BIOSID.

### Son rôle dans le projet BIOSID

---

Son rôle dans BIOSID s'est essentiellement focalisé sur les missions suivantes :

- l'isolement d'îlots pancréatiques humains à partir de donneurs,
- la participation à la compréhension des besoins des cellules sécrétrices d'insuline dans le pancréas bioartificiel, en étroite collaboration avec les partenaires du projet, dans le but d'améliorer la survie et la fonction de ces îlots dans le MAILPAN®.

[www.chu-montpellier.fr](http://www.chu-montpellier.fr)



**Le Département des sciences chirurgicales de Nuffield, à l'université d'Oxford (NDS), et notamment l'équipe dirigée par le Professeur Paul Johnson, est un centre pionnier dans l'isolement et la transplantation clinique d'îlots pancréatiques humains.** La recherche se divise en 11 thématiques parmi lesquels la transplantation est l'une des plus développées. Leurs travaux sur l'isolement d'îlots pancréatiques ont débuté dès les années 80, pour des applications en recherche, alors que l'application clinique a débuté dans les années 90. Ce département a accès à des locaux uniques pour l'isolement d'îlots pancréatiques humains dans des conditions BPF, avec un succès des transplantations qui dépasse 70% des patients greffés.

### **Son rôle dans le projet BIOSID**

NDS a travaillé en étroite collaboration avec le CeeD afin de comprendre les besoins des cellules sécrétrices d'insuline dans le pancréas bioartificiel et d'apporter les réponses nécessaires à leur survie dans ce dernier. De plus, ce département public a largement contribué à l'approvisionnement des partenaires du projet avec des îlots pancréatiques humains pour la conduite des différentes phases du projet.

[www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk)

**Spin-off du Centre européen d'étude du Diabète (CeeD), Defymed est une société de biotechnologie spécialisée dans la conception et le développement de dispositifs médicaux bioartificiels innovants, créée en mars 2011 et présidée par le Docteur Séverine Sigrist.**

Defymed s'est, en premier lieu, focalisée 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.

### **Son rôle dans le projet BIOSID**

En qualité de propriétaire du pancréas bioartificiel MAILPAN®, sur lequel est basé le projet BIOSID, **Defymed a la responsabilité de gérer l'exploitation ainsi que d'assurer la dissémination du projet BIOSID.** L'équipe de la start-up a étudié par ailleurs la biocompatibilité et la fonction du dispositif MAILPAN en phases préclinique chez le petit et gros animal, avec une attention particulière portée aux aspects réglementaires liés à ces études. Finalement, Defymed a pris en charge la conception et la fabrication des MAILPAN® adaptés au modèle utilisé (petits ou gros animaux et humains) pour les partenaires du BIOSID.

[www.defymed.com](http://www.defymed.com)



## A propos d'Univercell-Biosolutions

**Univercell-Biosolutions (UB) est une PME française en Biotechnologie, spécialisée dans le design de modèles uniques de cellules humaines, qui imitent parfaitement la fonction des cellules humaines d'origine. Le premier succès d'Univercell-Biosolutions fut le développement d'Endoc-BH1, une cellule bêta humaine fonctionnelle, qui a été largement adoptée dans le monde entier par plus de 200 laboratoires et 10 industriels internationaux.**



Univercell  
BIOSOLUTIONS

Parmi l'un des pionniers dans les technologies de différenciation et maturation de cellules humaines, issues de cellules souches et de cellules fœtales, Univercell-Biosolutions propose des modèles de cellules novatrices pour le développement de médicaments et permet l'exploitation de ces technologies révolutionnaires par la mise en place de nouveaux standards pour la production industrielle.

Fondé en 2010, UB a introduit la lignée cellulaire EndoC-βH1, la première à disposer de lignées de cellules β humaines. Sa mission consiste à exploiter le potentiel des cellules souches (induites par des cellules souches pluripotentes et des cellules souches embryonnaires) et concevoir des modèles de cellules humaines fonctionnelles pour la recherche fondamentale et le dépistage de drogues.

### Son rôle dans le projet BIOSID

La société Univercell Biosolutions a travaillé sur l'optimisation des conditions de culture de la lignée de cellules bêta humaine Endoc-BH1® dans un souci de reproductibilité et de robustesse fonctionnelle mais aussi d'amélioration de sa viabilité dans le dispositif MAILPAN®. Univercell-Biosolutions a réalisé ce projet en partenariat avec la PME Defymed et UCL. Dans ce cadre, l'équipe a d'une part étudié le comportement et la mortalité de ses cellules en phase préclinique et d'autre part l'efficacité et la sécurité de ses mêmes cellules sur les modèles animaux développés par les partenaires du BIOSID.

[www.univercell-biosolutions.com](http://www.univercell-biosolutions.com)

**Le laboratoire de chirurgie expérimentale de l'UCL (Université Catholique de Louvain) à Bruxelles capitalise sur plus de 20 ans d'expérience dans le domaine de la transplantation (cellules isolées et organes entier) et de l'immunologie chez le gros animal.**

Dirigé par le **Professeur Pierre Gianello**, ce laboratoire est spécialisé dans l'encapsulation des cellules sécrétrices d'insuline et dans l'étude de ce traitement chez le gros animal. Avec une animalerie faisant partie d'un laboratoire de plus de 600m<sup>2</sup>, il possède les meilleurs équipements de chirurgie expérimentale et de suivi métabolique, biologique et immunologique de l'animal.

### Son rôle dans le projet BIOSID

L'équipe de l'UCL est intervenue dans la validation préclinique du dispositif MAILPAN<sup>®</sup> sur le gros animal, en étroite collaboration avec Defymed, ainsi que dans l'isolement des cellules sécrétrices d'insuline d'origine animale et humaine. La validation préclinique a permis de comprendre l'étude de la fonction du MAILPAN<sup>®</sup> associé aux différentes cellules, son intégration, les réactions immunitaires à l'intérieur et autour du dispositif, dans le but d'obtenir l'autorisation d'entrée en phases cliniques chez l'homme, par les instances réglementaires européennes. UCL a développé ses propres modèles de gros animaux diabétiques qui serviront pour l'implantation du MAILPAN<sup>®</sup>.

[www.uclouvain.be](http://www.uclouvain.be)

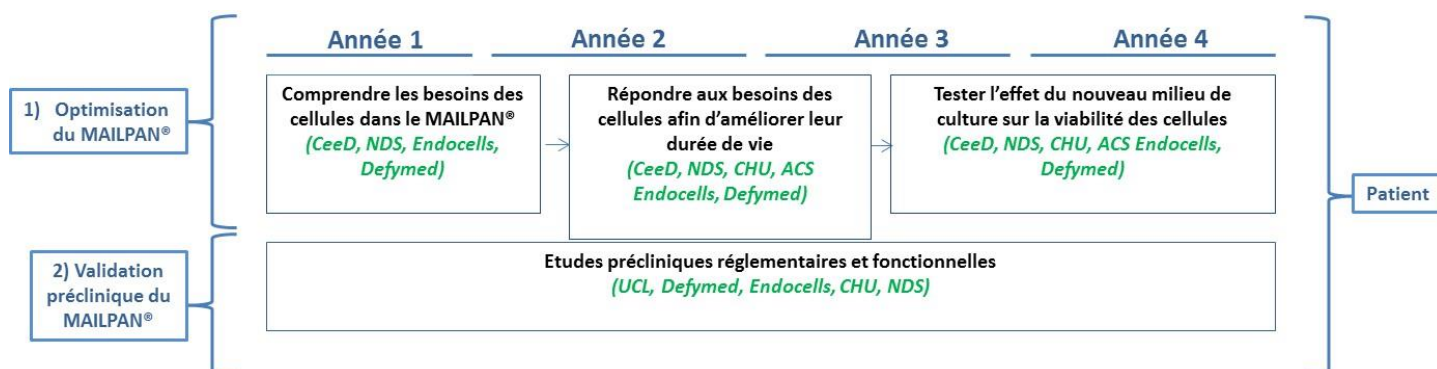
## Annexe 6 Présentation du projet BIOSID

Le Programme Cadre pour la Recherche et le Développement (PCRD) regroupe les financements de l'Union Européenne dans les domaines de la recherche et de l'innovation. Le 7<sup>ème</sup> PCRD a couvert la période 2007- 2013, pour un budget total de plus de 50 milliards d'euros, dont près de 6 milliards ont été affectés à la santé.

### Une stratégie en deux volets

1. **Comprendre l'environnement du MAILPAN<sup>®</sup> et développer de nouvelles stratégies afin de garantir des conditions favorables à la survie et à la fonction des cellules placées à l'intérieur** (à partir de l'année 1). De ce fait, une caractérisation fine de l'environnement des cellules dans le MAILPAN<sup>®</sup> a été menée au cours de la première partie du programme (années 1 et 2). L'objectif final était de formuler un milieu de culture innovant pour les cellules, incorporant des molécules bénéfiques pour leur survie et fonction dans le MAILPAN<sup>®</sup>. L'effet de ce nouveau milieu de culture a été testé, pour la survie et la fonction des cellules encapsulées (années 3 et 4). Ces différentes tâches ont été menées principalement par le CeeD, NDS, ACS, CHU et Univercells-Biosolutions, en étroite collaboration avec Defymed.
2. En parallèle, dès l'année 1, le prototype existant du MAILPAN<sup>®</sup> (développé depuis la création de Defymed), en **phase préclinique**, chez le petit et le gros animal, a utilisé différentes sources de cellules sécrétrices d'insuline, afin de préparer l'entrée du dispositif en **phase clinique** chez l'Homme. Parmi les cellules encapsulées dans le MAILPAN<sup>®</sup>, des îlots pancréatiques d'origines animales, ou encore des cellules humaines génétiquement modifiées. Ainsi, la capacité du MAILPAN<sup>®</sup>, associé aux cellules, à rétablir une glycémie normale et stable a été étudiée. Finalement, afin d'obtenir l'autorisation d'entrer en phase clinique chez l'Homme, la biointégration et la sécurité du MAILPAN<sup>®</sup> ont été étudiées chez le gros animal. Les différentes tâches de ce volet ont été menées principalement par l'UCL, Defymed et Univercells-Biosolutions en étroite collaboration avec CHU et NDS.

### Calendrier du BIOSID



## Annexe 7

### Résultats du projet BIOSID

Le projet BIOSID et les résultats générés ont fait l'objet d'une campagne de dissémination et de valorisation auprès de la communauté scientifique mais également à destination du grand public.

Sont notamment répertoriés :

- 28 interviews et articles dans la presse ;
- la participation à plus de 20 congrès (*via* 40 présentations) au cours desquels les partenaires du BIOSID ont pu présenter les objectifs et les résultats du BIOSID ;
- 11 résumés et 5 articles scientifiques sur les résultats du projet ont été publiés dans des revues scientifiques internationales.

Les résultats issus de BIOSID vont par ailleurs ouvrir de nouvelles opportunités d'exploitation commerciale à court et moyen termes pour les PME partenaires du projet, par le biais de stratégies variées (vente directe, accords de licence, etc.).

Au travers du projet BIOSID, Defymed a également pu affiner sa stratégie de développement internationale et notamment consolider son positionnement sur le marché américain, leader mondial du marché pharmaceutique et des dispositifs médicaux, où les perspectives de croissance de Defymed et du MAILPAN® y sont prometteuses.

Dans son ensemble, le projet BIOSID est considéré par les partenaires du projet comme un réel succès, et contribuera à renforcer le positionnement de la thérapie cellulaire comme approche de référence dans la prise en charge des patients diabétiques.