

Communiqué de presse
Lyon, le 11 mai 2020

Une nouvelle technologie pour le traitement des complications liées au Covid-19

La société MexBrain adapte sa technologie de captation des métaux pour le traitement du sepsis

Suite à des essais animaux concluants sur sa capacité à capter sélectivement des métaux dans le sang, MexBrain poursuit son développement vers une des maladies les plus mortelles, la septicémie.

Au cours d'infections graves, un excès de métaux endogènes se libère dans la circulation sanguine. Ces métaux deviennent alors toxiques pour l'organisme : en nourrissant les pathogènes présents, en favorisant la coagulation et en augmentant encore la réponse du système immunitaire. Mais surtout, ces métaux libérés vont générer un stress oxydant par la formation de radicaux chimiques ; très réactifs ces radicaux « brûlent » alors les cellules saines.

Le 5 Mai 2020, la société MexBrain a déposé un nouveau brevet pour le traitement de la septicémie par captation sélective des métaux au moyen d'un dispositif de dialyse associé à un fluide colloïdal.

Cette nouvelle voie thérapeutique est porteuse d'espoir pour les patients atteints de cas graves de COVID-19. Pour ces patients, un emballement immunitaire est souvent observé et le nouveau dispositif médical pourrait juguler cet emballement et limiter les dommages faits aux organes augmentant ainsi les chances de survie des patients.

Depuis le début de l'épidémie de COVID-19, la société MexBrain, pionnière dans le développement de dispositifs médicaux pour l'extraction métallique, a travaillé pour développer une technologie de purification sanguine de traitement du sepsis et du choc septique. Les cas graves de COVID-19 conduisant les patients en réanimation se caractérisent en effet, généralement, par des états de détresse respiratoire, une défaillance de plusieurs organes et un état de sepsis. Cette nouvelle technologie est récemment arrivée à maturité et a permis le dépôt d'un brevet le 5 mai 2020, en association avec 3 équipes universitaires issues de l'Institut Lumière Matière (iLM, Université Claude Bernard, Lyon 1 / CNRS), de l'École Vétérinaire de Lyon et de l'Institut Gustave Roussy de Villejuif. La technologie proposée par la société MexBrain permet de proposer une voie thérapeutique originale pour les patients souffrant de sepsis. Elle s'attaque, en effet, à une cible thérapeutique nouvelle étroitement associée à l'emballement immunitaire lors du phénomène de cascade de cytokines et de défaillance des organes : les métaux.

Outre leur caractère essentiel pour le corps humain, les métaux sont également associés à de nombreuses pathologies lorsqu'ils sont présents de manière incontrôlée au sein du corps humain. Ce point est particulièrement critique lors de l'état septique pour lequel il a été montré que les métaux tels que le fer et le cuivre sont présents à un taux important. Le taux de ferritine étant notamment un marqueur associé aux cas graves de COVID-19 comme cela a été récemment montré par plusieurs études internationales. En particulier, les métaux sont des amplificateurs du stress oxydant responsable de dommages dans l'organisme et associé à la défaillance des organes des patients atteints de sepsis. Ils agissent en effet, comme catalyseurs dans la formation des espèces réactives de l'oxygène responsables du stress oxydant. Ces espèces réactives de l'oxygène sont des molécules caractérisées par une très grande réactivité pouvant entraîner des dommages irréversibles aux organes. De plus, le fer est un nutriment essentiel pour les bactéries et la séquestration du fer permettrait de limiter les co-infections bactériennes pour les patients atteints de COVID-19.

Cette approche novatrice est porteuse d'espoir pour les patients en choc septique, elle pourrait permettre la restauration de l'homéostasie métallique et ainsi limiter les dommages aux organes critiques améliorant leur chance de survie.

Dispositif médical MexBrain

Depuis plusieurs années, MexBrain et le laboratoire iLM (Université Lyon 1 - CNRS) collaborent au développement de dispositifs médicaux associant membrane de dialyse et nanotechnologies. En utilisant des fluides de dialyse colloïdaux présentant une interaction spécifique avec des petites espèces chimiques (cations métalliques et/ou petites protéines), nous avons pu montrer la faisabilité d'une extraction efficace et sûre de ces espèces cibles du sang, en particulier **l'extraction d'oligo-métaux**. Cette approche ne nécessite aucune administration spécifique de médicaments dans l'organisme, elle est souple et permet, pour chaque patient, de restaurer les homéostasies vitales. Elle s'adapte sur les dispositifs d'hémodialyse commerciaux.

Sepsis

Le sepsis est défini « comme un état aigu de dysrégulation de la réponse de l'organisme à une infection (bactérienne, **virale**, fongique ou parasitaire) entraînant la perte de fonctions des organes et un risque vital pour le patient ». Les sepsis sont associés à une morbidité et à une mortalité très élevée. L'OMS estime à 30 millions le nombre de personnes atteintes de sepsis chaque année et à près de 6 millions le nombre de décès. Du fait du vieillissement de population et de la plus grande fréquence du sepsis aux âges extrêmes de la vie, sa fréquence devrait certainement être amenée à augmenter. Depuis l'arrivée de la pandémie liée au virus COVID-19, ces chiffres risquent d'apparaître rapidement sous-estimés.

Captation métallique et sepsis

Le dispositif MexBrain permet, par une dialyse ciblée à faible conséquence iatrogène (impact limité avec quelques litres de solution de dialyse seulement nécessaires), d'extraire des cations métalliques du sang. Les métaux sont impliqués dans le choc septique. Il est reconnu qu'une extraction spécifique de certains oligo-métaux doit permettre un meilleur contrôle de la réponse inflammatoire par deux actions :

Affamer les agents infectieux : les métaux, le fer en particulier, servent à la bonne multiplication de l'agent pathogène. Un assèchement en cations métalliques disponibles permet d'éviter une prolifération trop grande des agents pathogènes (Y. Xia *et al.*, *Medical Hypotheses*, 2016). Le corps a déjà développé naturellement ce mécanisme en captant très rapidement le fer via les macrophages en cas d'intoxication. Dans certains cas, ce mécanisme est insuffisant et en cas de réponse inflammatoire systémique, un excès de fer et autres oligo-métaux peut en accélérer encore le processus. **Via notre dispositif médical, nous proposons de capter les oligo-métaux pour limiter leur disponibilité pour les agents pathogènes.**

Réduire le stress oxydatif : Dans le sepsis, le stress oxydant apparaît comme un facteur essentiel du développement d'atteintes cellulaires et de dysfonctions d'organes (S. Islam *et al.*, *Journal of Surgical Research*, 2016). La présence de métaux peut favoriser un débordement des processus oxydatifs. En présence d'excès de métaux dits de transition comme le fer, cuivre ou manganèse, le peroxyde d'hydrogène peut conduire à la formation permanente de composés radicalaires hydroxyles. Lors du développement d'un sepsis, le déséquilibre de l'état redox va intervenir sur les processus de signalisation ; la mise en jeu d'événements fatals pour la survie de la cellule survient alors. **Via notre dispositif médical, nous proposons de capter les cations métalliques disponibles afin de limiter le stress oxydatif et l'emballage catalytique associé à la présence des cations métalliques de transitions dans la circulation.**

Extraction de cibles moléculaires

Dans le phénomène d'emballage de la réponse immunitaire, interviennent en particulier deux types de molécules : (i) les molécules spécifiques de l'infection qui permettent d'activer la réponse immunitaire (la reconnaissance des microbes par l'hôte se fait par l'intermédiaire de récepteurs exprimés par les cellules immunitaires innées reconnaissant des structures moléculaires microbiennes spécifiques, telles que

MEXBRAIN S.A.S.

305, rue des fours
69270 Fontaines-Saint-Martin

contact@mexbrain.com



l'endotoxine, le peptidoglycane, la flagelline, ou encore l'ADN ou l'ARN bactérien ou viral.) et (ii) les cytokines qui sont essentielles dans le contrôle et la régulation de la réponse inflammatoire.

Le syndrome de libération de cytokines (Cytokine release syndrome, CRS) est une forme de syndrome de réponse inflammatoire systémique se produisant quand un grand nombre de leucocytes, dont des lymphocytes B, T, NK, des macrophages, des cellules dendritiques et des monocytes, sont actives et relâchent des cytokines inflammatoires, qui, à leur tour, activent de plus en plus de leucocytes créant ainsi une réaction en chaîne. Les cas sévères mènent à un choc cytokinique, ou tempête de cytokines (Cytokine storms) (B. Chousterman *et al.*, *Semin Immunopathol.*, 2017).

De nombreuses cibles thérapeutiques (toxines bactériennes, cytokines, cascade de la coagulation, ...) ont été proposées. Les thérapies antimicrobiennes (anticorps anti-endotoxine) ou immunomodulatrices (anticytokine en particulier) ont été et sont encore testées. L'interleukine 6, cytokine pro-inflammatoire (et impliquée également dans la régulation du fer) serait un acteur clé du syndrome.

En chargeant le fluide de dialyse par des anticorps ou autres protéines de structures greffées sur des polymères ou colloïdes, qui permettent leur rétention exclusive du côté du fluide de dialyse ; les dispositifs MexBrain permettent une extraction spécifique de ces endotoxines et/ou cytokines pro-inflammatoires. Ce dispositif permet de repositionner sans danger des médicaments spécifiques via le fluide de dialyse.

La société MexBrain a déposé un brevet sur cette technologie.

À propos de la start-up MexBrain

L'institut Lumière Matière (Université Claude Bernard Lyon 1/CNRS) a soutenu en novembre 2017 la création de la start-up MexBrain, constituée d'une équipe de 5 personnes expérimentées dont les savoir-faire regroupent la chimie, les nanotechnologies et la biologie.

Créée par plusieurs chercheurs de l'Université Claude Bernard Lyon 1, dont Olivier Tillement (Professeur à l'Université Lyon1 et co-fondateur de la société NHTherAguix) et François Lux (Maître de conférences à l'Université Lyon 1), dans le but de combiner des technologies de dialyse et de captation des métaux pour la purification de systèmes biologiques de métaux toxiques. La start-up a pour objectif d'ouvrir la voie à une nouvelle méthode de traitement des intoxications métalliques impliquées dans de nombreuses pathologies.

Forte de 3 brevets, MexBrain se place à la pointe de la nanotechnologie médicale.

Contact presse

Thomas Brichart, MexBrain

thomas.brichart@mexbrain.com

Contact chercheur

Olivier Tillement, institut Lumière Matière (Université Claude Bernard Lyon 1 / CNRS)

olivier.tillement@univ-lyon1.fr

contact@mexbrain.com